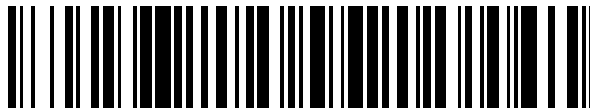


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 842**

51 Int. Cl.:

**A61M 11/06** (2006.01)

**A61M 15/00** (2006.01)

**B05B 11/06** (2006.01)

**B05B 7/14** (2006.01)

**A61M 16/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2006 PCT/EP2006/003172**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.10.2006 WO06105980**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2006 E 06724114 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 1868671**

54 Título: **Dispositivo de dosificación y nebulización seca**

30 Prioridad:

**08.04.2005 DE 102005016102**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**28.02.2018**

73 Titular/es:

**FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR  
FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN  
FORSCHUNG E.V. (100.0%)  
Hansastraße 27c  
80686 München, DE**

72 Inventor/es:

**EISTETTER, KLAUS;  
WURST, WILHELM;  
POHLMANN, GERHARD;  
WINDT, HORST;  
NOLTE, OLIVER y  
KOCH, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 656 842 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Dispositivo de dosificación y nebulización seca

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a un dispositivo y un procedimiento para la dosificación y la nebulización seca de material nebulizable, seleccionado en particular entre el grupo que comprende agentes anti infecciosos e inmuno - moduladores.

**Antecedentes de la invención**

10 Dispositivos para nebulización seca de material nebulizable son conocidos por la persona experta. En estos dispositivos, un material nebulizable, por ejemplo una preparación farmacéutica en polvo, es actuada por un gas comprimido o gas portador en una cámara especialmente prevista y, dentro de esta cámara, se convierte en un estado que es denominado niebla seca. Los granos del material en este caso se encuentran presentes en una forma preferiblemente uniforme y finamente dispersada en todo el volumen de gas portador o gas comprimido y a continuación se descargan desde la cámara en este estado a través de dispositivos adecuados. El documento GB 191 324 848 A divulga un aparato para la pulverización de polvo para destruir insectos, etc. que comprende un cilindro de bomba que comunica con una pequeña cámara por medio de una válvula presionada por muelle. La cámara se comunica con un receptáculo de polvo cerrado, y está provista de un tubo de salida recto o boquilla que tiene un orificio restringido. Al final de una carrera descendente del pistón, el aire comprimido de la cámara entra en el receptáculo y transporta el polvo del mismo al interior de la cámara, de la que es expulsado hacia abajo del tubo durante la siguiente carrera descendente del pistón. La válvula impide que el polvo entre en el cilindro de la bomba.

20 El documento FR 2 598 918 A1 desvela un dispositivo que permite la insuflación en las vías respiratorias superiores e inferiores de un paciente de un polvo radio - opaco en el estado finamente dividido. Se caracteriza porque comprende, por una parte, dispensadores, uno de polvo, el otro de gas, cada uno de ellos provisto de un elemento para controlar el caudal, lo que permite alternativamente ordenar su entrega o su parada y, por otro lado, un detector de períodos de exhalación y de insuflación cuya señal de salida está conectada por un circuito a los miembros para el control del caudal de los dispensadores.

25 El documento US 6.681.767 B1 desvela un dispositivo para suministrar con precisión las dosis en aerosol de un medicamento que dispersa una cantidad medida de fármaco en un volumen medido de gas portador y transfiere el aerosol resultante a una cámara antes de la inhalación por un paciente. La cámara se llena de manera eficiente con el aerosol, y la inhalación por el paciente hace que se aspire la dosis de aerosol dentro de los pulmones. Esto es seguido por la inhalación de aire atmosférico que empujará la dosis inicial bien en el interior de los pulmones. El aparato incluye de manera óptima un regulador de dosis, un contador, un reloj, una memoria de dosis y una señal para indicar cuando una dosis está lista para la inhalación.

30 El documento US 2002/158090 A1 desvela una bomba granular que incluye un depósito de dispersión, un depósito principal, una bomba de aire manual, y una válvula de una vía. El usuario apunta la bomba granular en la dirección de la zona que debe ser pulverizada con el material granular contenido en la bomba granular y opera la bomba de aire manual para forzar un impulso neumático a través de la válvula de una vía al interior del depósito de dispersión. El impulso neumático dentro del depósito de dispersión permea el material granular en el depósito de dispersión y transporta el material granular a través del segundo extremo abierto del depósito de dispersión. La velocidad del material granular hace que se extienda con un patrón de aplicación sustancialmente constante. El material granular es continuamente alimentado por gravedad en el depósito de dispersión desde el depósito principal a medida que el usuario opera la bomba de aire manual mientras que la apunta a diferentes lugares que deben ser pulverizados con el material granular hasta que el depósito principal se encuentre vacío.

35 El documento WO 90/07351 A1 desvela un inhalador oral para su uso en la inhalación de un producto médico en polvo o en partículas, que comprende una cámara para contener el producto médico, una cámara de mezcla, un paso de flujo de gas conectado a la cámara de mezcla, y una fuente de gas a presión o dispositivo de bombeo para proporcionar brevemente en el paso de flujo de gas un flujo de gas vigoroso dirigido hacia la cámara de mezcla. Con el fin de obtener una alta velocidad del flujo de gas, el paso de flujo de gas tiene una restricción similar a una tobera. La cámara de producto está en comunicación con el paso de flujo de gas en la restricción o adyacente a la misma con el fin de extraer producto de la cámara de producto en el flujo de gas por efecto eyector, con lo que el producto se desintegra en pequeñas partículas respirables, que se mezclan completamente con el flujo de gas. Un depósito de producto puede ser proporcionado para contener un suministro de producto suficiente para varios procedimientos de inhalación. Algunos de estos dispositivos se utilizan en particular para formar preparaciones farmacéuticas para la administración inhalada a pacientes que ventilan espontáneamente o que son ventilados. Para su uso en pacientes que ventilan espontáneamente, los dispositivos están conectados generalmente a una boquilla adecuada o una máscara de respiración. En uso invasivo, es decir, en pacientes ventilados, estos dispositivos están incorporados en el respirador.

En los dispositivos conocidos hasta ahora para la nebulización seca de material nebulizable, sin embargo, el problema que se encuentra generalmente es que grandes cantidades de preparaciones farmacéuticas se podrían entregar al paciente solamente, y en todo caso con un considerable desembolso en términos de equipo, por ejemplo usando dispositivos de dosificación mecánicos grandes. Generalmente, los dispositivos conocidos son adecuados para la nebulización de cantidades farmacéuticas en el rango de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 20 mg. Un sistema simple para la nebulización seca de grandes cantidades, en particular, de preparaciones farmacéuticas en polvo, por ejemplo de unos 100 mg a 3 g, en pacientes, no ha estado disponible hasta ahora.

En los nebulizadores en seco convencionales, un problema frecuentemente encontrado fue que el material nebulizable, que está presente como una carga suelta en un recipiente de almacenamiento, por ejemplo un vial farmacéutico disponible comercialmente, tiende a aglomerarse, por razón de su calidad superficial y / o de su contenido de humedad, lo que produce el bloqueo de una sección transversal de abertura relativamente estrecha del vial. Tales bloqueos normalmente se puede evitar solamente por medios mecánicos adecuados, con el fin de garantizar una dosificación continua del material nebulizable a lo largo de un período de tiempo bastante largo. Además, las partículas aglomeradas de material nebulizable generalmente no son capaces de acceder a los pulmones.

En el tratamiento de emergencia de pacientes en cuidados intensivos, en particular, es necesario garantizar la administración rápida y de dosis altas de productos farmacéuticos como material nebulizable, en una forma accesible a los alvéolos, dentro de los pulmones con una dosificación constante, en secuencia rápida y a lo largo de un período de varios minutos. Sin embargo, en la técnica anterior, tal administración, por ejemplo de los productos farmacéuticos de dosis altas, era posible, en todo caso, sólo con una considerable inversión en términos de equipos.

**20 Revelación de la invención**

Por lo tanto, era un objeto de la invención hacer disponible un dispositivo y un procedimiento para la dosificación y la nebulización seca de productos farmacéuticos de dosis altas, en particular, agentes anti infecciosos e inmuno - moduladores por medio de este dispositivo, que superan los inconvenientes conocidos de la técnica anterior.

Este objeto se consigue por el dispositivo con las características de la reivindicación 1 y el procedimiento con las características de la reivindicación 13. Las realizaciones ventajosas de la invención se exponen en las reivindicaciones dependientes respectivas.

En el sentido de la presente invención, la nebulización seca de material nebulizable se entiende como su aerosolización, es decir, su conversión en un estado transportado por gas portador.

De acuerdo con la invención, se hace disponible un dispositivo en el que, de acuerdo con el principio de una bomba de chorro, un material nebulizable almacenado en un depósito es aspirado por una subpresión en el depósito en un canal de nebulización y se nebuliza en este canal con el gas comprimido. La subpresión en el depósito en este caso es generada por el gas comprimido que circula más allá de la conexión entre el depósito y el canal de nebulización.

El nebulizador seco de acuerdo con la invención se puede usar para el tratamiento agudo en pacientes que ventilan espontáneamente. Para este propósito, la segunda pieza de unión del canal de nebulización se puede conectar a través de una pieza de unión a un dispositivo para la administración a pacientes que ventilan espontáneamente. Ejemplos de tales dispositivos son una boquilla y una máscara de respiración.

Cuando se utiliza en un paciente ventilado, es decir, en un uso invasivo, el nebulizador seco está incorporado en el respirador. La segunda pieza de unión del canal de nebulización en este caso está unida preferiblemente a la tubería de entrada de aire de respiración del respirador, en particular al puerto de conexión lateral del respirador. El dispositivo de la invención permite que la duración y / o el tiempo del impulso de presión de la fuente de gas portador comprimido sea regulada de manera que se sincronice, en el caso de uso invasivo, con la tasa de respiración del respirador y, en el caso de uso en pacientes que ventilan espontáneamente, con la tasa de respiración del paciente. De acuerdo con este aspecto, el control síncrono está garantizado en todo momento cuando la mezcla de gas comprimido y material, es decir la combinación de material nebulizable y gas portador comprimido, llega al paciente antes o durante un ciclo de inhalación de manera que la captación directa de la niebla seca por el paciente es posible cada x respiraciones. El control es tal que una señal de control es establecida dependiendo de la longitud del canal de nebulización y / o de cualquier unión o pieza de unión a un dispositivo para la administración a los pacientes que ventilan espontáneamente, y también dependiendo del momento deseado de entrada de la niebla seca en el tubo de respiración.

De esta manera, de acuerdo con la invención, se hace disponible un dispositivo en el que que, durante el impulso de presión de la fuente de gas portador comprimido, es decir, cuando se abre la válvula, existe una subpresión en el depósito que se compensa entre los impulsos de presión, es decir, cuando la válvula está cerrada, por el gas que circula hacia atrás. En uso invasivo del nebulizador seco de acuerdo con la invención, el gas que circula hacia atrás

puede ser un gas de respiración utilizado en el respirador. En el uso en pacientes que ventilan espontáneamente, también puede ser aire ambiente.

De acuerdo con la invención, el depósito está dispuesto encima de la cámara de nebulización y tiene una conexión al canal de nebulización. Esta conexión está configurada de manera que sea estanca a los gases con respecto al medio ambiente. Esta conexión puede consistir en una o más aberturas. Mediante la disposición del depósito encima del canal de nebulización, el material nebulizable contenido en el depósito se recoge, como resultado de la gravedad, en la zona de la abertura del depósito y forma una carga que, debido a la calidad de la superficie del material nebulizable y la elección de un diámetro adecuado para la abertura o aberturas, impide que el depósito se vacíe dentro del canal de nebulización sin producción de un impulso de presión. Los efectos de fricción de las partículas del material nebulizable juegan un papel importante en este caso. No hay restricciones particulares en la conexión del depósito al canal de nebulización, siempre que cuando la válvula esté abierta a la fuente de gas portador comprimido, el material nebulizable pueda ser aspirado dentro del canal de nebulización y el depósito no se vacíe dentro del canal de nebulización cuando la válvula está cerrada.

Cuando se aplica una baja presión en la abertura del depósito, el material nebulizable, por un lado, pero también el gas almacenado en el depósito por el otro, es aspirado dentro del canal de nebulización. Como resultado, se puede producir la aglomeración de la carga situada encima de la abertura del depósito. De acuerdo con la invención, sin embargo, una aglomeración de este tipo es deshecha por la compensación de presión en el dispositivo entre los impulsos de presión, ya que el aire ambiente y / o el aire de respiración que circula de retorno dentro del canal de nebulización también pasa a través de la carga en el depósito con el fin de realizar una compensación de presión en el depósito.

El dispositivo de acuerdo con la invención está diseñado de tal manera que cuando la válvula está cerrada, se produce una compensación de presión en el canal de nebulización y en el depósito. Esto se consigue preferentemente por el hecho de que la fuente de gas portador comprimido está conectada a la primera unión del canal de nebulización a través de una válvula de tal manera que se pueda producir una compensación de presión de este tipo. De acuerdo con una realización preferida, la compensación de presión se hace posible por el hecho de que el canal de nebulización está cerrado de una manera suficientemente hermética a los gases en su primera pieza de unión. Esto asegura que la compensación de presión se lleva a cabo al menos en su mayor parte en el canal de nebulización y en el depósito, y no, por ejemplo, a través de la primera pieza de unión.

De esta manera, de acuerdo con la invención, una carga uniformemente suelta del material nebulizable está disponible después de cada compensación de presión, como resultado de lo cual se evita una compactación creciente paso a paso del material y se garantiza una dosificación uniforme a lo largo de un período de tiempo considerable. El dispositivo de acuerdo con la invención de esta manera permite fácilmente que el material nebulizable se dosifique en grandes cantidades de una manera altamente reproducible y preferiblemente sin piezas mecánicas. Además, durante la compensación de presión, en su caso, se consigue una relajación de la carga y, una desaglomeración del material nebulizable. Por tanto, es posible que la mezcla de gas comprimido y material contenga predominantemente partículas, preferiblemente exclusivamente partículas, que se corresponden con el tamaño de las partículas primarias del material nebulizable. En esta medida, el dispositivo de acuerdo con la invención permite, preferiblemente completamente libre de piezas mecánicas, la dispersión óptima del material nebulizable incluso hasta el tamaño de las partículas primarias.

El tamaño de las partículas primarias del material nebulizable preferiblemente corresponde a un diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD), que es tal que las partículas son capaces de acceder a los pulmones, es decir, el sitio de acción en los alvéolos de los pulmones. El MMAD típico de las partículas que pueden acceder a los pulmones está en el rango de 1 a 10  $\mu\text{m}$ . El rango de MMAD deseado, de acuerdo con la invención, de las partículas en la mezcla de gas comprimido y material es en consecuencia de 1 a 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 1 a 5  $\mu\text{m}$ , en particular preferiblemente de 1 a 3  $\mu\text{m}$ .

La invención proporciona de esta manera un dispositivo y un procedimiento, por medio del cual una dosificación constante de un material nebulizable es garantizada durante un período de tiempo considerable, y con el que, por ejemplo, grandes cantidades de preparaciones farmacéuticas de varios gramos también se pueden administrar al paciente por inhalación durante un período de tiempo relativamente corto, por ejemplo de menos de 15 minutos.

El dispositivo de acuerdo con la invención dosifica de esta manera la cantidad de material que se debe nebulizar preferiblemente únicamente sobre la base de la cantidad de salida del gas comprimido por impulso de presión y la duración de este impulso de presión. Otros dispositivos mecánicos de dosificación no son necesarios en el dispositivo de acuerdo con la invención.

En una realización ventajosa del dispositivo de acuerdo con la invención, una cámara de dosificación está dispuesta entre el depósito y el canal de nebulización. Con una elección adecuada del volumen y del diámetro de la abertura de esta cámara de dosificación hacia el canal de nebulización, la dosificación de una cantidad de material nebulizable que va a ser producido por impulsos de presión puede tener lugar ventajosamente sin ningún tipo de restricción.

nes relativas a la abertura del propio depósito hacia la cámara de dosificación. De una manera particularmente ventajosa, los diámetros de las aberturas y del depósito y también de la cámara de dosificación situada por debajo de esta abertura se hacen coincidir unas con las otras de tal manera que exactamente la cantidad de material nebulizable presente dentro de la cámara de dosificación es nebulizada durante un impulso de presión.

5 La fuente de gas comprimido en el dispositivo de acuerdo con la invención puede ser conectada al canal de nebulización a través de una válvula controlable. Una válvula controlable aquí es particularmente preferible que sea una válvula de solenoide que, de la manera conocida por la persona experta, controla el tiempo y la duración de un impulso de presión dentro del canal de nebulización. La válvula es controlada de una manera adaptada a la tasa de respiración o ventilación del paciente, y, en una realización preferida del dispositivo de acuerdo con la invención, una  
10 señal de control para la válvula es emitida por un sensor de presión que, en uso invasivo, se encuentra situado dentro del respirador.

De acuerdo con la invención, una compensación de presión tiene lugar entre los impulsos de presión en el canal de nebulización y en el depósito y, si es apropiado, en la cámara de dosificación. Esta compensación de presión puede tener lugar por medios adecuados en el dispositivo por medio de la introducción de aire ambiente. En una realización  
15 ventajosa del dispositivo, sin embargo, esta compensación de presión tiene lugar por medio de la introducción de aire de respiración o de aire de ventilación en dirección contraria al impulso de presión dentro del canal de nebulización y dentro del depósito. De esta manera, de una manera ventajosa, un sistema cerrado y preferiblemente estéril puede ser proporcionado en el que la contaminación por microorganismos o contaminantes en el aire ambiente puede ser evitada de forma segura.

20 El gas comprimido puede ser introducido ventajosamente dentro del canal de nebulización a través de un capilar que de forma especialmente preferente tiene un diámetro interno de 0,8 a 1 mm, muy preferiblemente de aproximadamente 1 mm. En una realización particularmente ventajosa de la invención, la salida del capilar está dispuesta en el canal de nebulización en la zona bajo la conexión entre el depósito o cámara de dosificación y el canal de nebulización. De este modo, se hace disponible un dispositivo en el que, de una manera ventajosa, un remolino del gas comprimido que emerge del capilar soporta el remolino de material nebulizable en el canal de nebulización y, en  
25 consecuencia, la producción de una niebla seca. Este remolino puede contribuir adicionalmente a la ruptura de posibles aglomerados del material nebulizable, de manera que casi exclusivamente partículas primarias del material nebulizable están presentes en la mezcla obtenida de gas comprimido y material.

La segunda pieza de unión del canal de nebulización del dispositivo de acuerdo con la invención está conectada ventajosamente a la pieza de unión al respirador (en el caso de uso invasivo) o a una pieza de unión a un dispositivo  
30 para la administración a pacientes que ventilan espontáneamente (en el caso de uso no invasivo) de tal manera que la niebla seca, es decir, la mezcla de gas comprimido y material, se transfiere al paciente sin que la citada mezcla choque contra superficies deflectoras u otros obstáculos. En una configuración del dispositivo de este tipo, la niebla seca puede pasar sin obstáculos al interior del gas de ventilación del respirador y se puede combinar con el gas de ventilación allí. De esta manera es posible evitar una situación en la que el material nebulizable transportado por el  
35 gas portador choque contra obstáculos, se asiente sobre estos y de esta manera no pueda alcanzar el sitio de acción en los pulmones. En particular, con una disposición en paralelo y muy particularmente concéntrica del canal de nebulización y preferiblemente la boquilla de dispersión a la unión del respirador o la pieza de unión al dispositivo para la administración a los pacientes que ventilan espontáneamente, la adherencia de material nebulizado, por ejemplo, a las paredes internas de la unión del respirador (por ejemplo, el puerto de conexión lateral del respirador o el tubo de respiración) o de la boquilla, se suprime de manera segura.

En el dispositivo de acuerdo con la invención, de 30 a 180 ml de gas comprimido se pueden introducir preferiblemente dentro del canal de nebulización en cada impulso de presión. De esta manera es posible hacer disponible una  
40 cantidad de gas comprimido lo cual es particularmente ventajoso para la nebulización de la cantidad deseada de material nebulizable, y dicha cantidad es suficiente para nebulizar una cantidad de material nebulizable que puede ser absorbido por los pulmones del paciente en cuestión. Al mismo tiempo, la cantidad que debe ser nebulizada con un volumen de gas portador comprimido de este tipo es suficientemente pequeña para excluir la posibilidad de que la respiración o la ventilación del paciente se vea afectada negativamente.

En una realización ventajosa adicional del dispositivo de acuerdo con la invención, una cantidad predefinida de material en polvo, preferiblemente de 10 a 50 mg, particularmente preferiblemente de 10 a 30 mg, puede ser nebulizada  
50 por cada impulso de presión. Por lo tanto, se hace disponible un dispositivo que de una manera particularmente simple permite una nebulización dosificada uniformemente de material en polvo en una cantidad que está adaptada ventajosamente a la capacidad de absorción de los pulmones del paciente.

El depósito para el material nebulizable está conectado al dispositivo y es preferiblemente un vial convencional para preparaciones inyectables. Su diámetro externo se encuentra típicamente en el rango de 2 cm. Antes de que el vial se ajuste sobre el dispositivo de acuerdo con la invención, su pieza de cierre, por lo general un tapón de caucho, se  
55 retira.

En una realización preferida adicional del dispositivo de acuerdo con la invención, el depósito contiene de 0,1 a 3 g, más preferiblemente de 0,5 a 3 g, particularmente preferiblemente de 1 a 2 g, de material nebulizable. Esto significa que de una manera particularmente ventajosa, la cantidad de material que es nebulizada por el dispositivo puede ser adaptada a la dosis y a la duración de la administración requerida en particular en la medicina de cuidados intensivos en la administración inhalada de preparaciones farmacéuticas en polvo.

En el sentido de la solicitud, el material nebulizable se entiende como un material en el que al menos parte se convierte en un estado transportado por el gas portador durante el funcionamiento del dispositivo de acuerdo con la invención.

De acuerdo con la invención, el material nebulizable es una preparación farmacéutica de alta dosis que se puede administrar en particular por inhalación. Esta preparación farmacéutica es ventajosamente en forma de polvo, por ejemplo un polvo micronizado. La producción de preparaciones farmacéuticas en polvo de este tipo, por ejemplo por medio de procesos de micronización, resultará familiar a la persona experta. El material nebulizable puede ser, por ejemplo, una preparación farmacéutica, a excepción de un agente tensioactivo pulmonar. El material nebulizable se elige preferiblemente del grupo que comprende agentes anti -infecciosos e inmuno - moduladores. En el sentido de la solicitud, el término "agentes anti -infecciosos" se debe entender que incluye todas las sustancias que inhiben o matan a los agentes infecciosos. Los ejemplos de agentes anti - infecciosos son antibióticos, antivirales, antimicóticos y agentes antiprotozoarios. En la presente memoria descriptiva, "antibióticos" se entienden como sustancias con acción bacteriostática o bactericida. En el sentido de la solicitud, "inmuno - moduladores" son sustancias que tienen un efecto modulador en el sistema inmune, por ejemplo, inmunosupresores. Por supuesto, el material nebulizable también puede incluir mezclas de tales sustancias.

Ejemplos de antibióticos que se pueden usar son las penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos, monobactámicos, tetraciclinas, aminoglucósidos e inhibidores de la girasa, o cualquier combinación de los mismos deseada. Ejemplos de penicilinas que se pueden usar son amoxicilina, ampicilina, azidocilina, bencilpenicilina, flucloxacilina, fenoximetilpenicilina y piperacilina. Los ejemplos de cefalosporinas que se pueden usar son cefaclor, cefepima, cefixima, cefotaxima, cefotiam, cefpodximproxitil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftriaxona, cefuroxima, cefuroxima axetilo, cefadroxilo, cefalexina, cefazolina y loracarbef. Ejemplos de carbapenemos son ertapenemo y meropenemo. Un ejemplo de un monobactámico que se puede usar es el aztreonam. Ejemplos de las tetraciclinas que se pueden usar son la doxiciclina y la minociclina. Ejemplos de aminoglucósidos que se pueden usar como material nebulizable de acuerdo con la invención son amikacina, tobramicina, netilmicina, gentamicina y estreptomycin. Inhibidores de la girasa adecuados son, por ejemplo, moxifloxacin, ciprofloxacina y ofloxacina. Otros ejemplos de antibióticos son fosfomicina, telitromicina y linezolid.

Los ejemplos de inmuno - moduladores son la ciclosporina y la azatioprina.

Ejemplos de antiprotozoarios que se pueden usar como agente anti - infeccioso son la pentamidina y la atovacuona.

En todos los casos, cualquier mezcla de estas y otras sustancias se pueden usar como material nebulizable siempre que al menos parte de esta mezcla se pueda convertir a un estado transportado por el gas portador durante el funcionamiento del dispositivo de acuerdo con la invención.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se hace disponible para la dosificación y la nebulización seca de material nebulizable un procedimiento por medio de un dispositivo que se ha descrito más arriba. Este procedimiento incluye las etapas de introducir un impulso de presión dentro del canal de nebulización con el fin de generar una subpresión en el depósito para el material nebulizable, la aspiración resultante de una cantidad subsidiaria del material nebulizable dentro del canal de nebulización, y la aerosolización de esta cantidad subsidiaria en el interior del canal de nebulización. Después de que la mezcla de gas comprimido y material nebulizable haya pasado a través de la boquilla de dispersión al interior del tubo de respiración o similar, la compensación de presión se lleva a cabo después de la finalización de cada impulso de presión en el que se introduce aire desde el exterior y / o el aire de respiración circula en retorno desde el tubo de respiración o similar al canal de nebulización y al depósito.

De acuerdo con la invención, durante esta compensación de presión, el gas circula a través de la carga de material que se encuentra situada encima de la abertura del depósito y en caso apropiado encima de la abertura de la cámara de dosificación, y es posiblemente compactado y aglomerado allí, y el último queda suelto y se desaglomera de esta manera.

Si durante el impulso de presión anterior, una cámara de dosificación que pueden haber sido utilizada está completamente vacía, una carga de material aglomerado encima de la abertura del depósito cae en la cámara de dosificación y forma una carga encima de la abertura de la cámara de dosificación al canal de nebulización. De esta manera, por un medio particularmente simple, se consigue una dosificación específica de la preparación farmacéutica dentro del dispositivo.

En una realización preferida adicional del procedimiento de acuerdo con la invención, mediante la repetición de las etapas que se han descrito más arriba, el contenido del depósito es completamente nebulizado y entregado al paciente dentro de un período de tiempo definido de preferiblemente menos de 15 minutos, con especial preferencia de menos de 10 minutos. De esta manera, se hace disponible un procedimiento que en particular satisface ventajosamente los requisitos de cuidado intensivo de los pacientes o en el tratamiento de emergencia de los pacientes, en el que es necesaria la administración rápida de altas dosis de preparaciones farmacéuticas.

### Breve descripción de los dibujos

La invención se explica en más detalle a continuación a modo de ejemplo y con referencia a las figuras 1 a 5. Los dispositivos que se muestran en las figuras simplemente representan realizaciones ventajosas de la invención y no están destinados a limitar en modo alguno el concepto subyacente de la invención.

En las figuras:

la figura 1 muestra una representación esquemática de una primera realización del dispositivo de acuerdo con la invención;

la figura 2 muestra una vista lateral parcialmente seccionada de una primera realización del dispositivo de acuerdo con la invención;

la figura 3 muestra el estado de un dispositivo de acuerdo con la invención durante la salida de un impulso de presión en el interior de la cámara de nebulización;

la figura 4 muestra un estado del dispositivo de acuerdo con la invención durante un período de tiempo entre dos impulsos de presión; y

la figura 5 muestra una vista lateral esquemática parcialmente seccionada de una segunda realización del dispositivo de acuerdo con la invención.

### Realizaciones de la invención

En la figura 1, se muestra una vista en perspectiva, parcialmente seccionada del dispositivo 1 en el que un canal de nebulización 3 está dispuesto dentro de un bloque de boquilla 2. En su primer extremo (a la izquierda en la figura 1), el bloque de boquilla 2 comprende un asiento capilar 4 en el que está dispuesto un soporte 14 de tubo capilar que soporta un tubo capilar 13. Este soporte 14 de tubo capilar está a su vez conectado a una tubería de conexión 15 que se abre en una válvula de solenoide 16, siendo regulada esta última por un sistema de control marcado esquemáticamente con el número de referencia 17. El flujo del gas comprimido desde la tubería de unión de aire comprimido 18 en el tubo capilar 13 está regulado por el sistema de control 17. En su segundo extremo (a la derecha en la figura 1), el canal de nebulización 3 se abre en una boquilla de dispersión 5 cuya sección transversal aumenta continuamente en una dirección que se extiende separándose del tubo capilar 13. La boquilla de dispersión 5 a su vez se abre en una pieza de unión 2a que es una parte componente integral del bloque de boquilla 2 sobre la que se monta una pieza de unión 6 al respirador o una pieza de unión 7 a un dispositivo para la administración a pacientes que ventilan espontáneamente. El dispositivo 1 comprende también, por encima del canal de nebulización, un asiento de recepción 9 para el depósito de medicamento 10. El borde superior 11 del depósito 10 está montado en el asiento de recepción 9 proporcionado en el bloque de boquilla 2, estando situada la abertura 19 del depósito 10 encima de una cámara de dosificación 8 con una forma que se estrecha progresivamente. Situada encima de esta abertura 19 hay una carga de la preparación farmacéutica 12 que está aglomerada en una extensión tal que casi ningún grano del material nebulizable 12 entra en la cámara de dosificación 8.

La figura 2 muestra una vista lateral parcialmente seccionada del dispositivo 1 que se muestra en la figura 1, pero en contraste con la vista que se muestra en la figura 1, con la cámara de dosificación 8 que ya está llena. En este estado del dispositivo 1, la cámara de dosificación 8 se ha llenado por el material que cae a través de la abertura 19 hasta que el material 12 en el depósito 10 se ha compactado en la medida en que ningún material adicional 12 pueda deslizarse al interior de la cámara de dosificación 8. En el momento que se muestra en la figura 2, el sistema de control 17 no ha emitido ninguna señal a la válvula de solenoide 16, de manera que nada de aire comprimido pasa a través de la válvula 16 y del tubo capilar 13 al interior de la cámara de nebulización 3.

La figura 3 muestra una vista lateral parcialmente seccionada del dispositivo 1 en un momento después de que el sistema de control 17 haya enviado una señal de apertura a la válvula de solenoide 16. A partir de este momento en adelante, el aire comprimido pasa a través de la válvula de solenoide 16 y del tubo capilar 13 al interior del canal de nebulización 3. En el canal de nebulización 3, una subpresión es creada por el flujo del aire comprimido en el depósito 10 y en la cámara de dosificación 8, por medio de dicha subpresión al menos la carga de material 12 presente en la cámara de dosificación 8 es arrastrada en la corriente de aire comprimido, que se indica por las flechas en blanco. Dentro del canal de nebulización 3, el material nebulizable 12 está en aerosol con el aire comprimido, de manera que la niebla seca, indicada por la presencia de las flechas en negro y también de las flechas en blanco, es guiado al

interior del accesorio respirador 6 y de la pieza de unión 7. La niebla seca generada de esta manera se puede transportar con el aire de respiración o gas de ventilación al interior de los pulmones del paciente.

5 La figura 4 muestra una vista lateral parcialmente seccionada de la primera realización del dispositivo 1 de acuerdo con la invención en un momento en el que el sistema de control 17 no envía ninguna señal de apertura a la válvula de solenoide 16, como resultado de lo cual el vapor de gas comprimido desde la fuente de gas comprimido (no mostrada) dentro del canal de nebulización 3 también se interrumpe. A causa del gradiente de presión, por ejemplo entre la tubería de entrada de aire de respiración del respirador o del dispositivo para la administración a pacientes que ventilan espontáneamente y del dispositivo 1, el aire de ventilación o el aire de respiración circula dentro del canal de nebulización 3 y a través de la cámara de dosificación 8 en el depósito 10. Por medio de la corriente de aire (indicada por las flechas 22) a través de las cargas de material respectivas en la cámara de dosificación 8 y en el depósito 10, las cargas se sueltan y cualesquiera aglomeraciones son deshechas, de manera que después de que la compensación de presión haya tenido lugar, el material nebulizable 12 que es capaz de circular está presente en el dispositivo 1.

15 La figura 5 muestra una realización del dispositivo 1 de acuerdo con la invención en la que el dispositivo 1 está dispuesto concéntricamente con respecto a un tubo de respiración cilíndrico 21. También en esta realización, el gas comprimido circula a través de la tubería de unión de aire comprimido 18 y el tubo capilar 13 dentro del canal de nebulización 3 después de que se abra la válvula de solenoide 16, estando regulada dicha válvula de solenoide 16 por un sistema de control 17. En este caso también, directamente encima del extremo abierto del tubo capilar 13 se encuentra la abertura de la cámara de dosificación 8, encima de la cual el depósito 10 está colocado en un asiento de recepción 9 previsto para ello. En esta realización, el eje longitudinal del canal de nebulización 3 se encuentra en el eje longitudinal del tubo de respiración 21 y en paralelo a una multiplicidad de aberturas de toma de aire de respiración 23 a través de las cuales se transporta el aire de respiración desde una fuente (no mostrada) a través del tubo de respiración 21. Por último, en su extremo alejado del dispositivo 1, el tubo de respiración 21 termina en una boquilla 24 que se representa esquemáticamente alrededor de la cual el paciente puede colocar sus labios, con el fin de inhalar el aire de respiración al que se ha añadido la niebla seca.

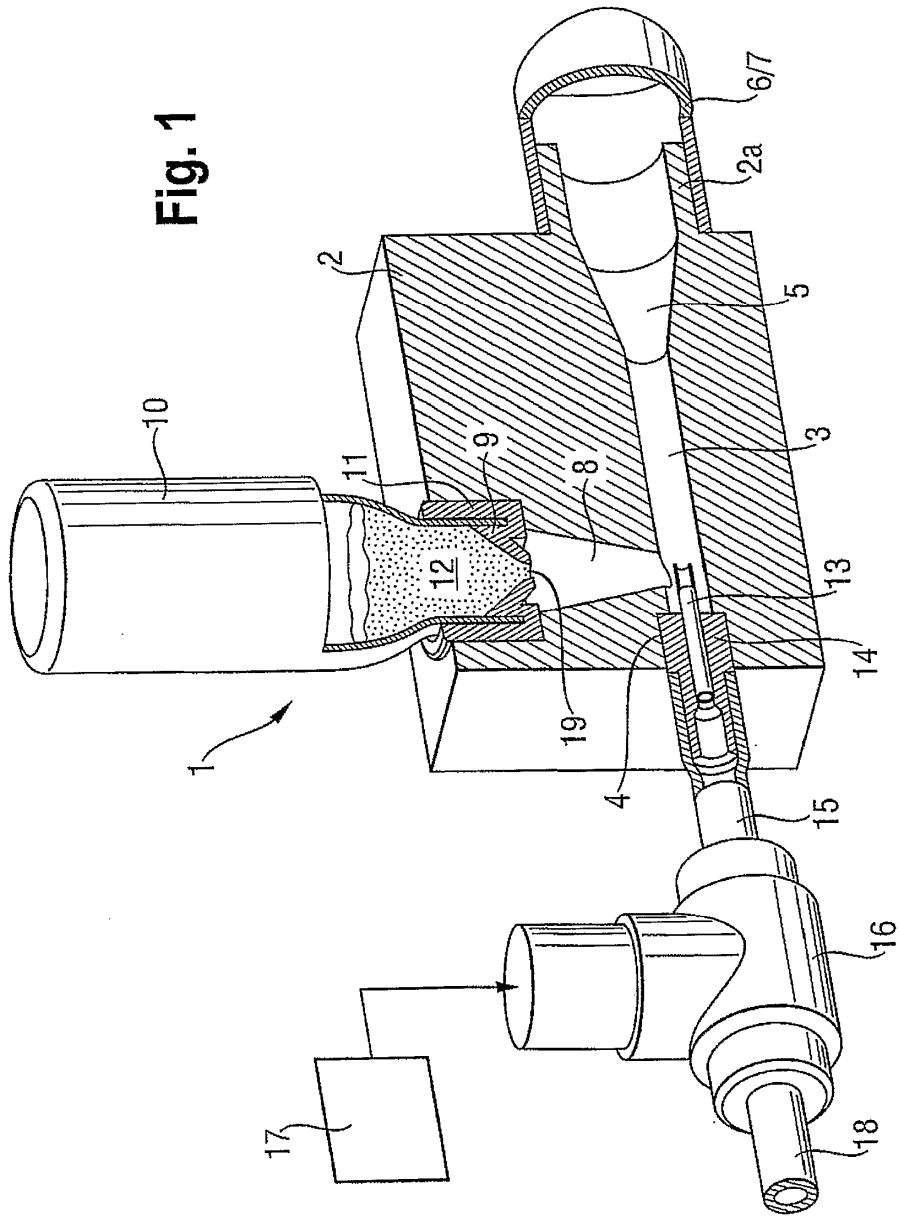


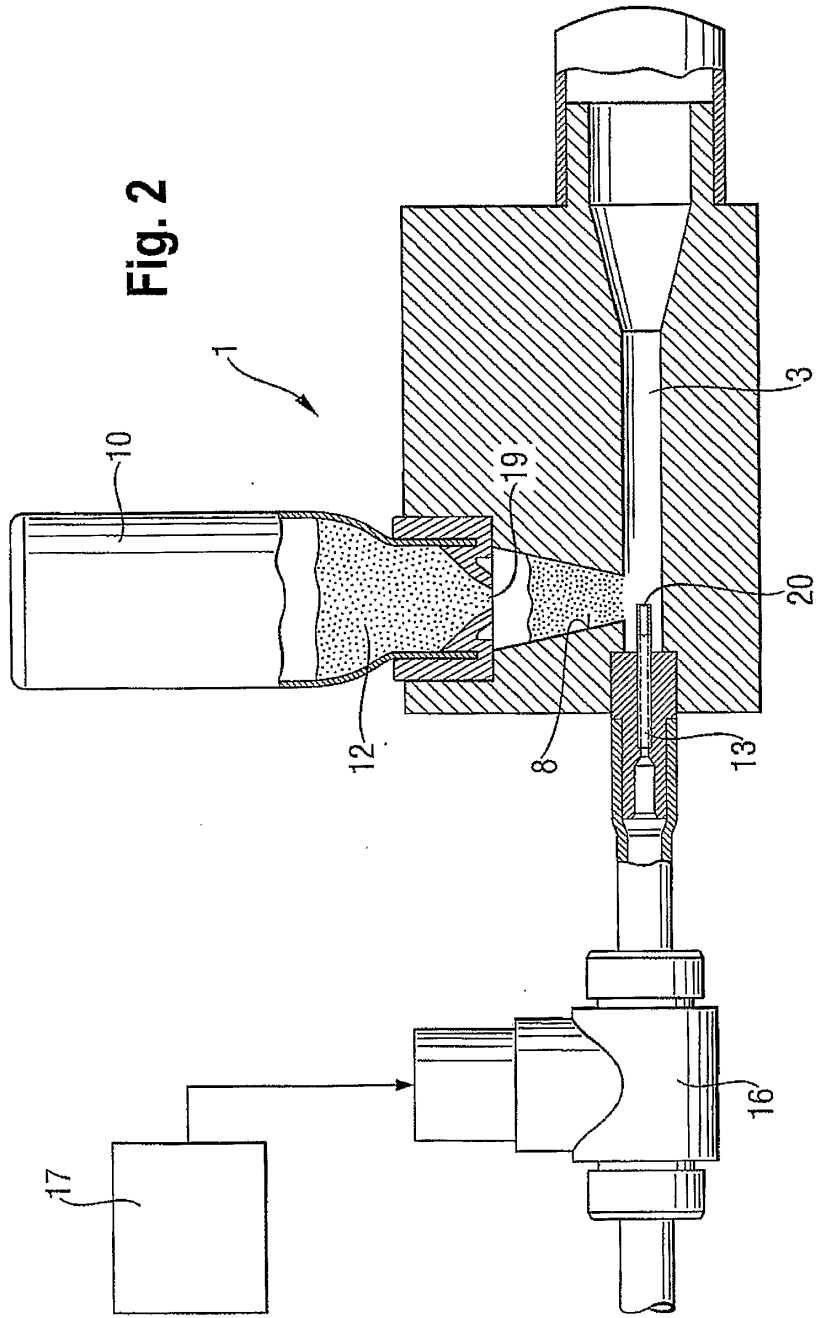
## REIVINDICACIONES

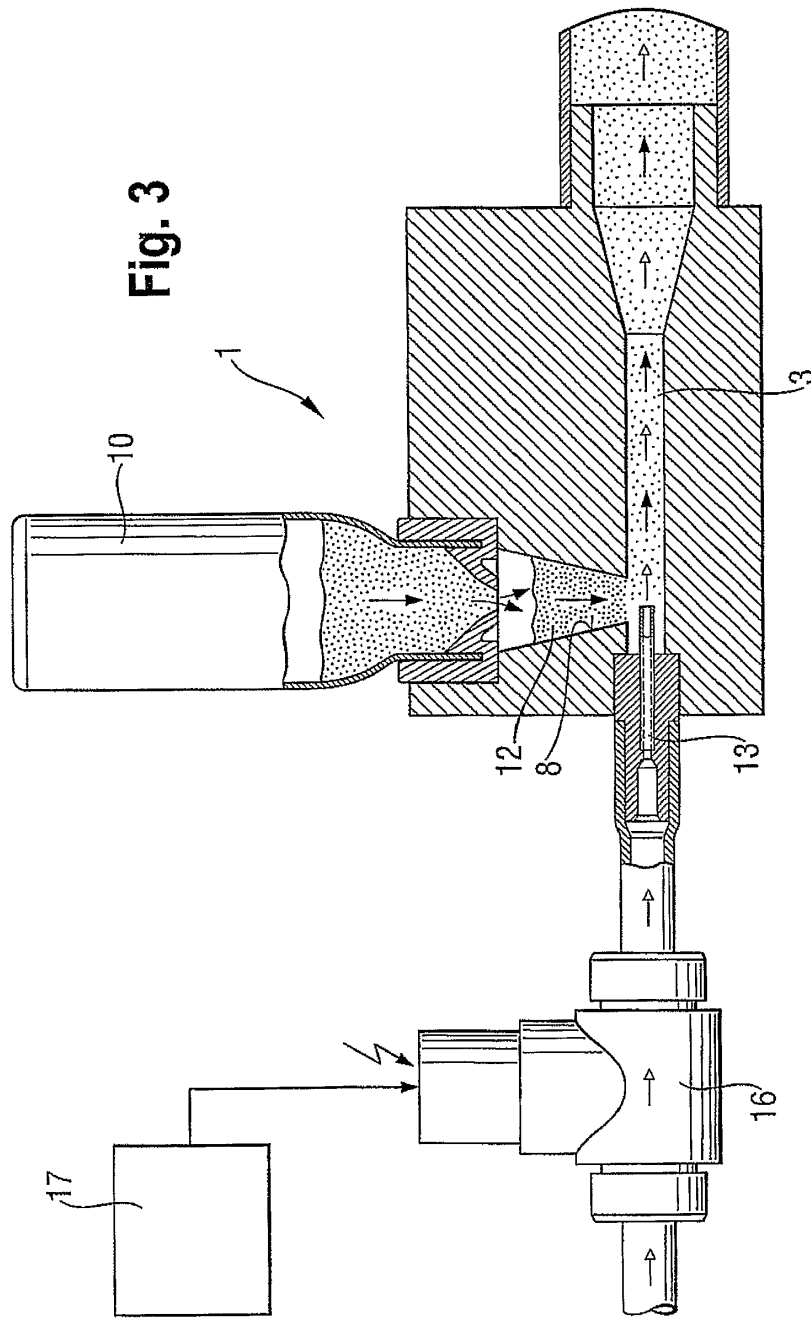
1. Dispositivo (1) de dosificación y la nebulización seca de material nebulizable (12) elegido del grupo que comprende agentes inmuno - moduladores y anti - infecciosos, que comprende:
- un canal de nebulización (3), que tiene una primera pieza de unión y una segunda pieza de unión,
  - 5 - una pieza de unión (6) al respirador o una pieza de unión (7) a un dispositivo adaptado para la administración a un paciente que ventila espontáneamente, conectada a la segunda pieza de unión,
  - una fuente de gas portador comprimido conectada a la primera pieza de unión a través de una válvula (16) para enviar un impulso de presión del gas portador al interior del canal de nebulización (3),
  - 10 - un depósito (10) que contiene el material nebulizable (12) que está situado entre la primera pieza de unión y la segunda pieza de unión, y por encima del canal de nebulización (3), y
  - un capilar (13) dentro del canal de nebulización (3), a través de dicho capilar (13) el gas portador circula dentro del canal de nebulización (3) cuando se abre la válvula (16), en el que una salida del capilar (13) está dispuesta dentro del canal de nebulización (3) en una zona bajo una conexión entre el depósito (10) y el canal de nebulización (3),
- 15 **caracterizado**  
**porque** el depósito (10) está abierto sólo hacia el canal de nebulización (3), en el que el depósito (10) está conectado al canal de nebulización (3), de tal manera que es estanco a los gases con respecto al medio ambiente,  
 y **porque**, cuando la válvula (16) está cerrada, el dispositivo (1) está adaptado para una compensación de presión por el gas que circula retornando por medio de la segunda pieza de unión a través del canal de nebulización (3) al interior del depósito (10).
- 20
2. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la segunda pieza de unión del canal de nebulización (3) está diseñada como una boquilla de dispersión (5).
- 25
3. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la válvula (16) es una válvula controlable
- 30
4. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** una cámara de dosificación (8) está dispuesta entre el depósito (10) y el canal de nebulización (3), en el que, cuando la válvula (16) está cerrada, el dispositivo (1) está adaptado para la compensación de presión por el gas que circula de retorno por la segunda pieza de unión a través del canal de nebulización (3) y la cámara de dosificación (8) en el depósito (10).
- 35
5. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** el capilar (13) tiene un diámetro interno de 0,8 a 1 mm.
6. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por** una disposición en paralelo del canal de nebulización (3) a la pieza de unión al respirador (6) o a la pieza de unión (7) al dispositivo adaptado para la administración a un paciente que ventila espontáneamente.
- 40
7. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** la boquilla de dispersión (5) está conectada concéntricamente a la pieza de unión (6) del respirador o a la pieza de unión (7) al dispositivo adaptado para la administración a un paciente que ventila espontáneamente.
8. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el depósito (10) es un vial habitual para preparaciones inyectables.
9. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el depósito (10) está adaptado para contener de 0,1 a 3 g de material nebulizable en polvo (12).
10. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el agente antiinfeccioso se elige del grupo que comprende antibióticos, antivirales, antimicóticos y agentes antiprotozoarios.
- 45
11. Dispositivo (1) de acuerdo con la reivindicación anterior, **caracterizado porque** el antibiótico se elige del grupo de las penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos, monobactámicos, tetraciclinas, aminoglucósidos e inhibidores de la girasa, o una mezcla de los mismos.

12. Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la conexión de la fuente de gas portador comprimido a la primera pieza de unión del canal de nebulización (3) a través de la válvula (16), es estanca a los gases.
- 5 13. Procedimiento para la dosificación y la nebulización seca de material nebulizable (12) seleccionado de entre el grupo que comprende antibióticos, agentes anti -infecciosos, antivirales y antimicóticos, realizado por medio de un dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de:
- abrir una válvula (16) para enviar un impulso de presión de gas portador a través de un capilar (13) en un canal de nebulización (3) y generar una subpresión en un depósito (10), en el que el depósito (10), que se encuentra entre una primera pieza de unión y una segunda pieza de unión y por encima del canal de nebulización (3) que está abierta sólo hacia el canal de nebulización (3), y que contiene el material nebulizable (12), está conectada al canal de nebulización (3) de tal manera que es estanco a los gases con respecto al medio ambiente;
  - aspirar una cantidad subsidiaria del material nebulizable (12) desde el depósito (10) dentro del canal de nebulización (3);
  - 15 - nebulizar la cantidad subsidiaria de material nebulizable (12) en el canal de nebulización (3); y
  - hacer pasar la mezcla de gas comprimido y material a través del canal de nebulización (3) a la segunda pieza de unión que está conectada a una pieza de unión (6) al respirador o a través de una pieza de unión (7) a un dispositivo adaptado para la administración a un paciente que ventila espontáneamente,
- 20 **caracterizado por**
- cerrar la válvula (16) después del impulso de presión del gas portador para la compensación de presión, con lo cual a causa de un gradiente de presión, el gas circula de retorno a través de la segunda pieza de unión a través del canal de nebulización (3) al interior del depósito (10), con lo que una aglomeración del material nebulizable (12) por encima de una abertura del depósito (10) se deshace.
- 25 14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado porque** la cantidad subsidiaria del material nebulizable (12) es aspirada desde el depósito (10) a través de una cámara de dosificación (8) al interior del canal de nebulización (3), en el que la cámara de dosificación (8) está dispuesta entre el depósito (10) y el canal de nebulización (3), con lo cual a causa del gradiente de presión, el gas circula de retorno por la segunda pieza de unión a través del canal de nebulización (3) y la cámara de dosificación (8) al interior del depósito (10).
- 30 15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, **caracterizado porque**, cuando el gas circula a través del material nebulizable (12), este último se suelta y, se desaglomera.
- 35 16. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 15, **caracterizado porque** el contenido del depósito (10) se nebuliza a lo largo de un período de tiempo definido, siendo el período de tiempo inferior a 15 minutos.

Fig. 1







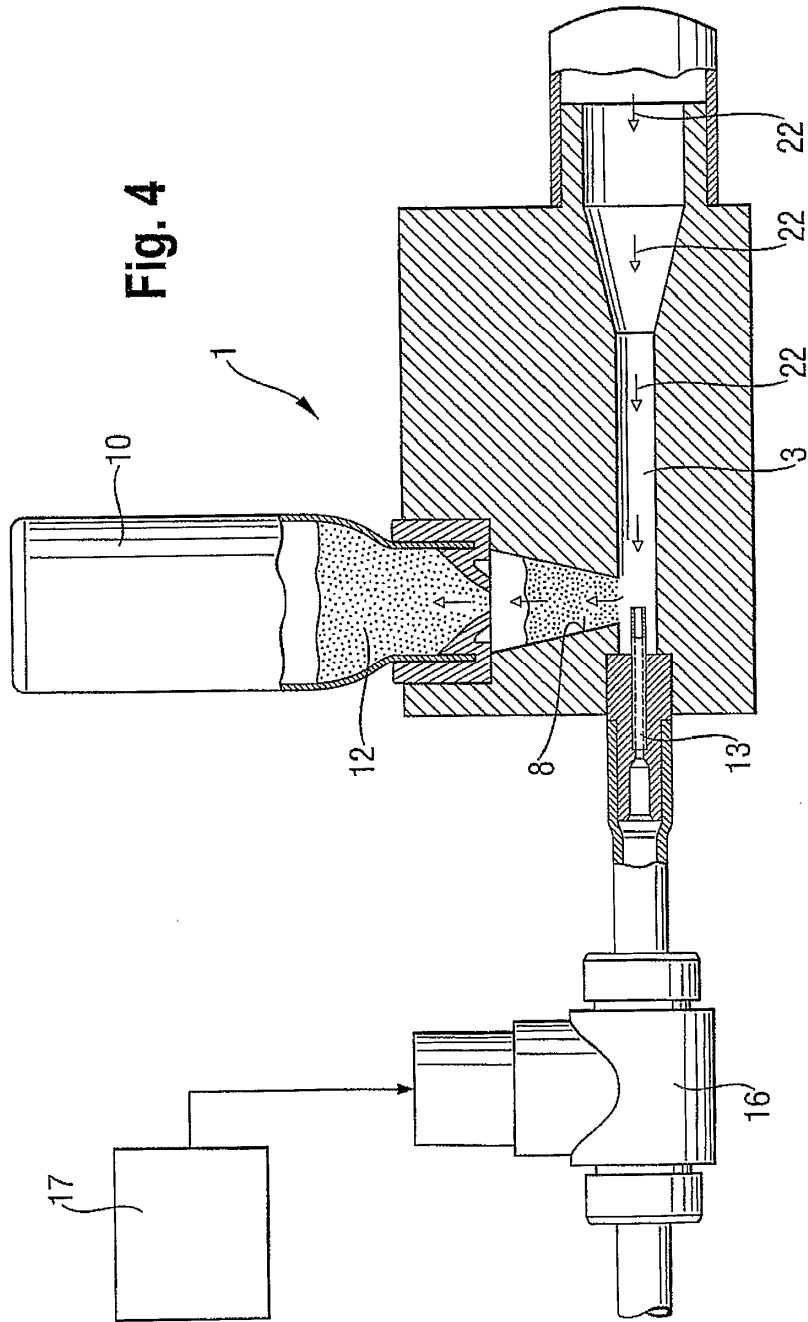


Fig. 5

