

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 017**

51 Int. Cl.:

A61M 11/00 (2006.01)
B05B 17/06 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)
A61M 16/00 (2006.01)
A61M 16/06 (2006.01)
A61M 16/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2010 E 16183458 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3117858**

54 Título: **Nebulizador para lactantes y pacientes con problemas respiratorios**

30 Prioridad:

01.07.2009 US 222418 P
30.06.2010 US 828133

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.05.2019

73 Titular/es:

MICRODOSE THERAPEUTX, INC. (100.0%)
7 Graphics Drive
Ewing, NJ 08628, US

72 Inventor/es:

GUMASTE, ANAND;
FLEMING, SCOTT y
CHAN, PHIIP

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 715 017 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

Nebulizador para lactantes y pacientes con problemas respiratorios

5 La presente invención se refiere a un dispositivo y un método para la nebulización en seco de un material aerosolizable. La invención tiene una aplicación particular en el suministro de preparaciones farmacéuticas en polvo a lactantes y pacientes con problemas respiratorios, y se describirá en relación con dicha utilidad, aunque se contemplan otras utilidades.

10 La mayoría de los fármacos utilizados para tratar el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son inhalables. Sin embargo, recientemente se han dado propuestas para administrar fármacos a los pulmones para tratar otras enfermedades, tales como la diabetes, a través de la absorción sistémica. El suministro del fármaco a los pulmones requiere que el fármaco se encuentre en forma de un aerosol fino, adecuado para la inhalación. La opinión
15 de la industria farmacéutica es que, para una administración y absorción efectivas, las partículas en el aerosol deben tener un tamaño de entre 1 y 5 micrones. Estas partículas en el aerosol pueden estar en formato de polvo seco o en gotas de un medio líquido que contenga el fármaco, suspendido o disuelto en el mismo. Las ventajas generales de la administración pulmonar son que se evita el metabolismo de primer paso, la administración del fármaco en un sitio específico, la posible bio disponibilidad, etc. Tradicionalmente, se han utilizado tres tipos de dispositivo para crear el aerosol necesario para el suministro pulmonar - inhaladores de dosis medida (MDI), inhaladores de polvo seco (DPI)
20 y nebulizadores acuosos.

Los MDI cuentan con un recipiente presurizado, lleno de un propelente líquido. El fármaco se suspende o se disuelve en el propelente. Los MDI tienen una válvula dosificadora para medir una cantidad conocida del propelente y, por lo tanto, del fármaco. Cuando se presiona el recipiente contra el alojamiento del MDI, se descarga una
25 cantidad conocida del propelente. El propelente se evapora, dejando un fino aerosol del fármaco adecuado para que lo inhale el/la paciente. Para la administración efectiva del fármaco a los pulmones, el/la paciente necesita coordinar la inhalación de la respiración con la descarga del fármaco desde el recipiente. Los pacientes no siempre logran esta coordinación, lo que lleva a la variabilidad de la dosis. La incorporación de un mecanismo de activación de la respiración aborda este problema, pero aún se produce una variabilidad debido al efecto "frío" del freón, momento en el cual el/la paciente deja de respirar cuando el aerosol frío alcanza la parte posterior de la garganta. Esto es especialmente cierto en pacientes pediátricos/as, con los cuales la coordinación es especialmente preocupante. Para superar estas limitaciones y minimizar la variabilidad de la dosis administrada, normalmente se recomienda el uso del MDI con un espaciador, especialmente para niños/as. Esta función principal del espaciador es reducir la velocidad de la descarga del MDI, y actuar como una cámara de retención para la pluma de aerosol. Puede colocarse una máscara facial en el extremo del espaciador. Estos espaciadores normalmente están fabricados con plástico y, por lo tanto, tienden a acumular una carga electrostática sobre la superficie interior del espaciador. El gran espacio muerto entre la entrada y la salida del espaciador, junto con la carga electrostática, tiene el efecto de reducir la cantidad de la dosis administrada y la cantidad de fármaco que se obtiene en un intervalo respirable. Se estima que los MDI suministran aproximadamente entre un 10 % y un 20 % de la dosis a los pulmones, en adultos con buena coordinación. Los estudios han demostrado que, para pacientes pediátricos de entre 3 y 5 años que usen un MDI con un espaciador y una mascarilla facial, el suministro pulmonar es de <10 % de la dosis.
40

En los DPI, el fármaco está micronizado al tamaño correcto requerido para el suministro pulmonar. Si el fármaco es potente, normalmente se mezcla con un excipiente, tal como la lactosa. Cuando los fármacos están micronizados a este tamaño, tienden a agregarse. Como se mencionó anteriormente, en la industria farmacéutica es habitual que los tamaños de partículas, como unidad o en su conjunto, deben estar entre 1 y 5 micrones para un suministro efectivo a los pulmones. Los agregados se dispersan en un aerosol introduciendo el fármaco en un fuerte flujo de aire. El flujo de aire necesario para dispersar el polvo generalmente es elevado, y varía de 30 L/min a 90 L/min. Si no se establece este flujo de aire, la dosis administrada a los pulmones podría ser menor. Cualquier inconsistencia en la respiración conllevará una variabilidad en la dosis administrada. A modo de ejemplo, se ha desarrollado el denominado inhalador impulsado por flujo inspiratorio, Turbuhaler, que está aprobado para niños de 6 años o más, y suministra un 20-30 % del fármaco a los pulmones cuando el flujo de aire establecido por el/la paciente es de 60 L/min. Sin embargo, cuando el flujo de aire desciende a 36 L/min, la cantidad de fármaco administrado es solo del 15 %. Por lo tanto, el/la paciente deberá efectuar una inhalación rápida y profunda para poder dispersar adecuadamente el polvo. Esto puede no ser posible en el caso de bebés, niños pequeños y pacientes con problemas respiratorios de cualquier edad. Además de la incapacidad de estos pacientes para establecer un flujo de aire fuerte, también cuentan con bajos volúmenes de inhalación. Esto dificulta gravemente su capacidad para eliminar de manera efectiva el aerosol creado y almacenado en una cámara de contención, tal como la utilizada en el dispositivo Exubera® (Nektar, San Carlos, CA).
55

60 Los nebulizadores, tales como los nebulizadores a chorro, producen una fina niebla/gotas de aerosol que transportan el fármaco en forma de suspensión, o disuelto en el medio acuoso. Los nebulizadores de chorro utilizan aire comprimido para atomizar la solución acuosa. Para una administración óptima del fármaco, el caudal del aire comprimido deberá coincidir con el caudal de inhalación del/la paciente. Puede administrarse al paciente el fármaco mediante inhalación repetitiva no forzada, durante un período prolongado de tiempo. La cantidad de fármaco administrado está influenciada por un gran número de factores, tales como la viscosidad, el volumen de llenado de
65

fármaco, la tensión superficial, el flujo de inhalación, etc. La cantidad de fármaco administrado varía entre un 3 % y un 6 % en pacientes pediátricos, y entre un 3 % y un 13 % en adultos. Para el parto pediátrico, los nebulizadores normalmente se acoplan a una máscara facial. Dado que el nebulizador continúa produciendo el aerosol durante el ciclo de exhalación de la respiración, esto conlleva un desperdicio de fármaco, y una mayor exposición de la cara y los ojos del/la paciente y también del/la cuidador/a al fármaco. Las desventajas de los nebulizadores, en general, son su poca eficiencia de suministro al/la paciente, el requisito de un compresor o de aire comprimido, y largos tiempos de suministro, del orden de 5 a 15 minutos, etc.

Así, existe la necesidad de un mecanismo de administración para bebés y niños/as pequeños/as, y también para pacientes con problemas respiratorios, que supere las desventajas mencionadas anteriormente y otras de la técnica anterior, de manera que administre el fármaco de manera eficiente, no requiera coordinación en la inhalación, opere con un volumen de inhalación bajo, minimice la exposición del/la cuidador/a al fármaco, administre el fármaco en poco tiempo (preferentemente menos de un minuto) y tenga un bajo costo y sea portátil.

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. La presente invención proporciona un dispositivo, su uso y método, para dosificar en aerosol preparaciones farmacéuticas en polvo seco, que supera los problemas mencionados anteriormente y otros de la técnica anterior, y proporciona un dispositivo sencillo y de costo relativamente bajo, que puede operar independientemente de una fuente de aire comprimido. Más en particular, de acuerdo con la presente invención se proporciona un dispositivo, su uso y método, para dosificar en aerosol preparaciones farmacéuticas en polvo seco, o agentes farmacéuticos disueltos o suspendidos en un medio líquido, que comprende un motor de aerosolización farmacéutica que comprende un dispositivo vibratorio. En una realización, el motor de aerosolización se conecta a una máscara facial y se permite la activación manual del motor de aerosol por parte de un/a cuidador/a, y se permite introducir en la mascarilla la medicación en aerosol. La mascarilla puede reemplazarse con una cánula nasal o una pieza bucal, y la activación manual puede reemplazarse por la activación automática del motor de aerosol a través de la detección de la inhalación del/la paciente, o la maniobra de respiración periódica, o mediante la sincronización con un equipo de hospital que funcione para ayudar al/la paciente con su respiración, o para sustituir la misma, tal como en ventiladores, o en el suministro de oxígeno o aire humidificado, por ejemplo. La presente invención tiene una utilidad particular en relación con la aerosolización y el suministro de agentes farmacéuticos en polvo seco a un bebé o niño/a pequeño/a, y se describirá en relación con dicha utilidad, aunque también se contemplan otras utilidades que incluyen la nebulización continua o semicontinua o intermitente de agentes farmacéuticos en polvo seco, agentes farmacéuticos disueltos o suspendidos en un medio líquido, y el suministro a bebés y niños/as pequeños/as, y pacientes con problemas respiratorios, pacientes con respiración asistida por ventilación, y pacientes inconscientes.

El documento WO 03/059424 A1 se refiere a métodos y sistemas para operar un generador de aerosol.

Las características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, tomada en conjunto con los dibujos adjuntos, en donde:

La Fig. 1 es una vista en perspectiva de un nebulizador pediátrico de mano, de acuerdo con la realización preferida de la invención;

La Fig. 2 es una vista en planta superior del dispositivo de la Fig. 1;

La Fig. 3 es una vista en planta inferior, que muestra detalles de la porción de máscara facial del dispositivo de la Fig. 1;

La Fig. 4 es un diagrama esquemático, que ilustra la generación de medicación en polvo nebulizada de acuerdo con la presente invención;

La Fig. 5 es una vista en perspectiva, que ilustra un envase farmacéutico de acuerdo con una realización preferida de la invención;

La Fig. 6 es un diagrama de flujo, que ilustra otra realización de la invención; y

La Fig. 7 es un esquema del diagrama de tiempo para la excitación intermitente del motor de aerosol.

Volviendo ahora a las Figs. 1-5 de los dibujos, se ilustra un nebulizador pediátrico de polvo seco de acuerdo con la presente invención. El nebulizador 10 comprende un alojamiento o cuerpo 12, dimensionado y configurado para que quepa cómodamente en la mano de una persona adulta. El cuerpo 12 aloja un motor de aerosol en polvo seco, la batería de energía, y controla todo, como se explicará más adelante. Refiriéndose en particular a las Figs. 2 y 3, el nebulizador 10 de mano está conectado en su salida 14 a una máscara facial 16. La máscara facial 16 está dimensionada y configurada para ajustarse sobre la boca y la nariz de un/a paciente, y está formada por un material elásticamente deformable, tal como caucho de silicona. La máscara facial 16 puede comprender una construcción de pared única o, si se desea, puede comprender en su extremo distal un manguito 18 parcialmente lleno de aire, y opcionalmente puede incluir una válvula 19 de filtro unidireccional, para permitir la salida de la exhalación del/la paciente. La mascarilla 16 se ajusta por fricción en el extremo de salida del dispositivo nebulizador 12, para que pueda retirarse para su limpieza y/o desechado, y colocar una mascarilla nueva. Además, si se desea, la mascarilla 16 puede comercializarse en diferentes tamaños, p. ej. para adultos/as, niños/as y bebés. La mascarilla puede incorporar un sensor 17 de presión para medir la calidad del ajuste y el sellado sobre el/la paciente, o el sensor puede estar incorporado en el alojamiento del inhalador. Resulta preferible un buen sellado para garantizar una alta eficiencia en la administración del fármaco al/la paciente, y para proteger al/la cuidador/a y al paciente ante

la exposición de los ojos al fármaco.

Refiriéndose también a las Figs. 3-5, el cuerpo 12 incluye un panel móvil 18 para permitir introducir uno o más blísteres o cuerpos moldeados 22, que contienen un fármaco en polvo, en una cámara 23 (mostrada en transparencia) definida dentro del interior del cuerpo 12. El blíster 22 es guiado por unas guías 24 para que quede ubicado en contacto con la superficie superior de un motor de aerosol, en forma de un elemento vibratorio 26. Alternativamente, el cuerpo 22 puede ser un cuerpo moldeado que se reutilice en varios cierres. En este caso, el cuerpo proporciona una manera de introducir el fármaco en la cámara. El elemento vibratorio 26 comprende preferentemente un activador piezoeléctrico o un transductor piezoeléctrico o un vibrador mecánico, un vibrador electromecánico o un elemento magnetostrictivo, u otro mecanismo vibratorio. Resultan preferibles los motores de aerosolización y las cámaras de aerosolización, tal como se describe en las patentes de Estados Unidos n.º 6026809, 6.142.146, 6.152.130, 7.318.434, 7.334.577, 7.343.914, y en las Solicitudes publicadas de Estados Unidos n.º 2005/0172962 y 2008/0202514.

El blíster 22 comprende preferentemente un envase de fármaco en polvo seco abovedado, fabricado con una película conformada en frío o térmicamente, e incluye una parte superior 34 cónica, semiesférica, elíptica, piramidal o similar, y una base plana 28 tal como se describe en el documento US 7.080.644, asignado al cesionario común. El blíster 22 tiene al menos una apertura 32 de expulsión de fármaco, sustancialmente opuesta a la base 28 y que sirve principalmente para la inyección de partículas de fármaco. Las aperturas 32 pueden venir preformadas integralmente en la cápsula 22, o pueden formarse como orificios de punción cuando se inserte la cápsula 22 en el cuerpo 12.

El blíster 22 contiene un suministro de una sustancia o sustancias farmacológicas que, preferentemente, se proporcionan como un polvo seco. Puede usarse un solo componente o varias combinaciones de fármacos, o la sustancia o sustancias de fármaco combinadas con excipientes, tal como lactosa o combinaciones de los mismos. También pueden agregarse otros aditivos, tales como ingredientes farmacéuticamente inactivos, agentes de desagregación, etc.

El cuerpo 12 contiene una batería 25 para alimentar el elemento vibratorio 26, así como un microprocesador o controlador electrónico 27 para controlar el funcionamiento del elemento vibratorio 36, el procesamiento de la señal del sensor para detectar la inhalación y/o la exhalación, etc. El cuerpo 12 también incluye un panel 38 de control que incluye uno o más botones 40, 42 de activación y una pantalla 44. La pantalla 44 puede incorporar informaciones a tiempo real de dosis activas, para indicar cosas tales como la disponibilidad del dispositivo, la integridad del sello de la máscara facial, la activación del motor de aerosol durante la inhalación o la respiración periódica, y la dosis completa, tal como se describe en la solicitud publicada de EE. UU. n.º US2005/0183725 A1. El cuerpo 12 también incluye una o más aperturas 46 de pared lateral que permiten que el aire entre en la cámara (que se muestra en transparencia con la referencia 23) desde el exterior.

El funcionamiento del nebulizador es como se describe a continuación.

Un/a cuidador/a coloca la mascarilla sobre la boca y la nariz del/la paciente. A continuación, el/la cuidador/a presiona el botón 40 de inicio, lo que activa el elemento vibrador 26 durante un tiempo predeterminado, p. ej. 1-2 segundos. El elemento vibrador engancha con la base del blíster 22, con lo cual la medicación en polvo se desagrega y se expulsa del blíster 34 a la cámara 23, como una nube o pluma 46 de polvo, desde donde el/la paciente la inhala.

La presente invención presenta varias ventajas sobre la técnica anterior. Por un lado, la capacidad de aerosolizar polvos secos y suministrarlos en un nebulizador permite concentraciones de dosis mucho más altas de las que son posibles con los fármacos líquidos transportados. Así, puede reducirse significativamente el tiempo de administración de una dosis en comparación con un nebulizador líquido. Además, muchos fármacos son insolubles en agua y no pueden administrarse con nebulizadores convencionales, o solo son solubles en solventes orgánicos que crean otros problemas.

Otra característica y ventaja de la presente invención es que la generación de la pluma de polvo es independiente de la velocidad de inhalación y del tiempo de inhalación. Así, el nebulizador de la presente invención resulta particularmente útil en el caso de bebés y niños/as pequeños/as, de pacientes con problemas respiratorios y pacientes inconscientes. La invención descrita anteriormente proporciona dosis pulmonares controladas, reproducibles y registrables a partir de blísteres medidos previamente. Alternativamente, puede montarse una pluralidad de blísteres en el cuerpo 12, como un cartucho, y hacerlos avanzar, según sea necesario. Alternativamente, la cantidad de dosis puede controlarse mediante el número y la duración de los "impulsos" de suministro, o los ciclos de activación de aerosol.

La invención es susceptible de modificación. Por ejemplo, puede eliminarse la mascarilla 16, o el nebulizador puede montarse directamente en un sistema de nebulización/ventilador preexistente, en el que pueda funcionar de manera continua o semi-continua, o intermitentemente. El nebulizador también puede activarse y desactivarse mediante la detección de la respiración periódica de un/a paciente, como se ilustra en la Fig. 6 y 7, y operar durante una o varias respiraciones. Como se muestra en la Figura 7, se detecta el ciclo de inhalación y/o exhalación, y el generador de

aerosol se activa durante un breve período de tiempo, a lo que sigue una cantidad de aire de empuje para transportar o hacer llegar las partículas hacia el/la paciente. Se necesita una cantidad suficiente de aire de empuje para asegurar la deposición pulmonar cuando los volúmenes de inhalación sean bajos y los ciclos de inhalación sean cortos. Puede utilizarse cualquier sensor o combinación de sensores, que pueda/n usarse para medir o
5 identificar la diferencia de propiedades entre una maniobra de inhalación y exhalación, para sincronizar y encender y apagar el generador de aerosol. Algunos ejemplos de sensores que pueden usarse para detectar la inhalación/exhalación de los/las pacientes son sensores de flujo, sensores de presión, sensores de temperatura que midan la diferencia de temperatura entre la respiración inhalada y la exhalada, sensores de dióxido de carbono u óxido nítrico u otros sensores de gas que midan la diferencia de nivel de los componentes del gas entre la inhalación
10 y la inhalación, y también pueden emplearse con este fin sistemas de medición física tales como correas de pecho, para medir la expansión y contracción de la cavidad torácica, etc. Aún son posibles otros cambios. Por ejemplo, se puede proporcionar retroalimentación activa visual, audible o táctil al/la paciente o cuidador/a, que indique el estado del dispositivo y de la dosificación, incluyendo, por ejemplo, dispositivos visuales o audibles como se muestra en la Patente de Estados Unidos n.º 7.343.914. Además, si se desea, se puede proporcionar comunicación electrónica para conectar el dispositivo al equipo conectado al/la paciente, para controlar o sincronizar el elemento vibratorio. También, si se desea, puede determinarse la dosis o la cantidad administrada a un/a paciente contando y controlando el número de activaciones temporizadas o pulsadas del elemento vibratorio. También se pueden imprimir imágenes de animales o dibujos animados sobre la superficie interior 48 de la mascarilla 16, para hacer que el instrumento resulte más amable para un/a paciente infantil, o pueden utilizarse para este propósito los sistemas
15 de retroalimentación del dispositivo, p. ej. luces y sonidos y vibraciones.
20

Además, aunque la invención se ha descrito en particular para su uso con fármacos para el tratamiento del asma y la EPOC, la invención también puede usarse ventajosamente para el suministro de otros fármacos que incluyen, pero sin limitación, antivirales para tratar virus, incluyendo, pero sin limitación, RSV y antibióticos, agentes antimicóticos y anti infecciosos para tratar infecciones pulmonares y otras enfermedades, o fármacos para tratar el
25 cáncer de pulmón.

Aún son posibles otros cambios. Por ejemplo, es posible controlar la cantidad de fármaco administrado a las fosas nasales, en lugar de controlar solo la cantidad administrada a la vía respiratoria inferior, mediante el control del
30 tamaño de partículas. Aún son posibles otros cambios.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo para administrar medicación en polvo seco a bebés y pacientes con problemas respiratorios, que comprende un alojamiento (12) que define una cámara (23) de aerosol, en la que se puede introducir una medicación en aerosol;
una salida (14) para dicha cámara (23);
una interfaz del/la paciente seleccionada de una cánula nasal o una boquilla conectada a la salida, o una máscara (16) que rodee la salida (14), al menos en parte; y
un nebulizador (26) para aerosolizar un fármaco e introducir el fármaco en la cámara (23),
10 en donde se detecta un ciclo de inhalación y/o exhalación, utilizando sensores seleccionados de entre sensores de flujo, sensores de presión, sensores de temperatura, sensores de gas y correas de pecho, y el nebulizador (26) se activa y desactiva en sincronización con la respiración periódica del/la paciente, y
en donde la medicación se introduce desde un blíster (22) de dosis controlada,
comprendiendo dicho dispositivo adicionalmente una pantalla (44) de retroalimentación activa visual, audible o táctil
15 para el/la paciente o cuidador/a, que indica el estado del dispositivo y de la dosis, y un botón (40) de inicio que permite que un/a cuidador/a active el nebulizador independientemente de la velocidad y el tiempo de inhalación, en donde el nebulizador (26) comprende un generador de aerosol en forma de elemento vibratorio, en donde, durante una inhalación, el elemento vibratorio se enciende durante una cantidad predeterminada de tiempo, y luego el aire de empuje restante transporta partículas de medicación al/la paciente.
20
2. El dispositivo de la reivindicación 1, **caracterizado por que**, durante una inhalación, el elemento vibratorio se enciende durante 100 ms, y el aire de empuje restante transporta partículas de medicación al/la paciente.
- 25 3. El dispositivo de la reivindicación 1, **caracterizado por que** una pluralidad de blísteres (22) están montados en el alojamiento (12).
4. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la cantidad de dosis administrada viene determinada por el número de activaciones temporizadas o pulsadas del elemento vibratorio.
- 30 5. El dispositivo de la reivindicación 1, **caracterizado por que** la máscara (16) está formada por un material elásticamente deformable, y comprende adicionalmente un sensor de presión para medir la calidad del ajuste de la máscara al/la paciente.

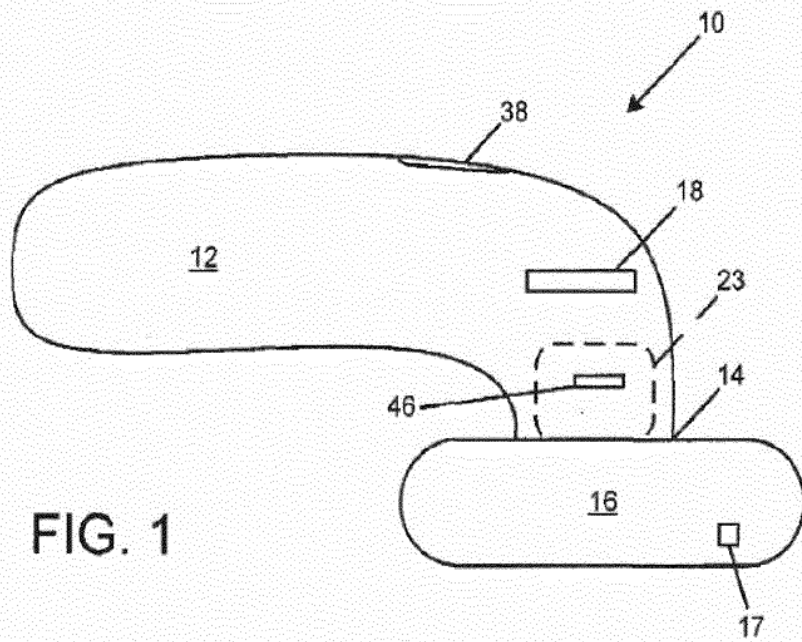


FIG. 1

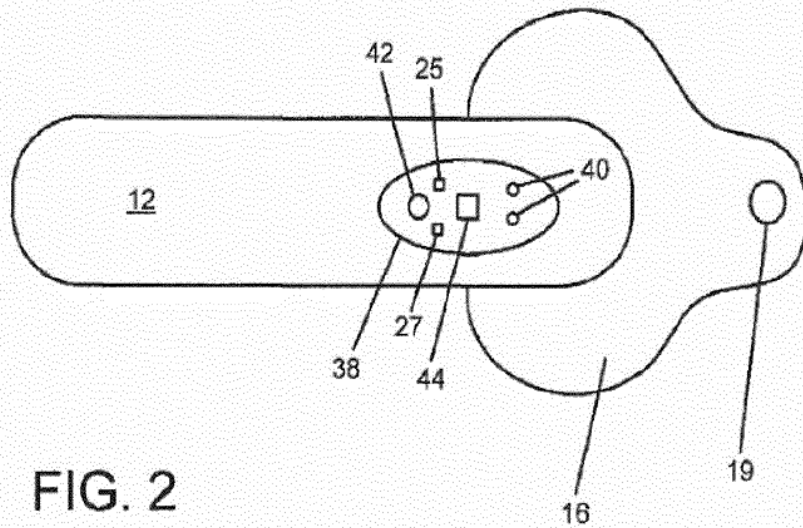
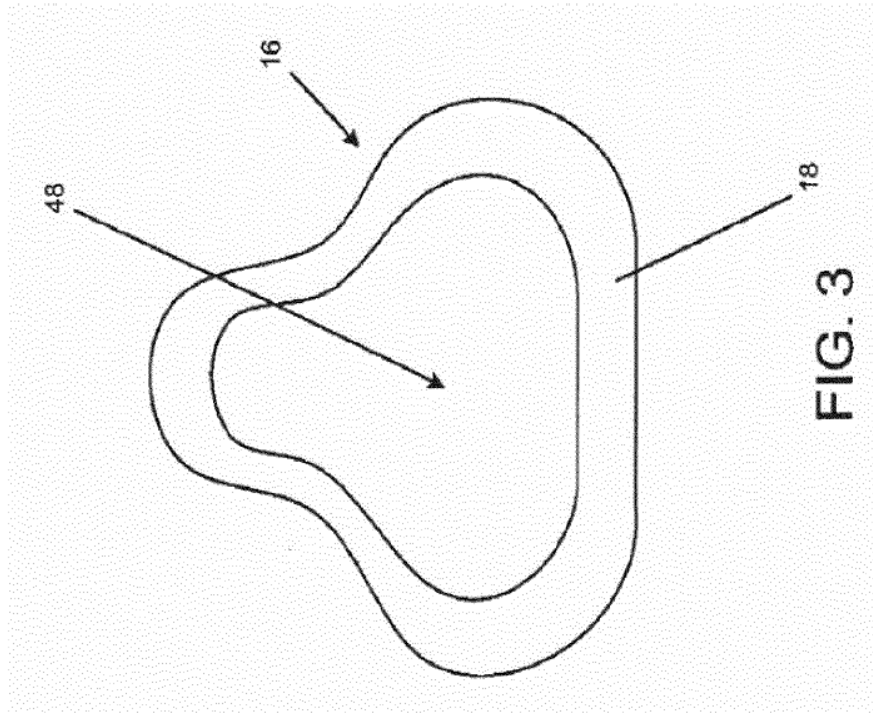


FIG. 2



Principio de operación

El piezo vibrador desagrega el polvo de medicamento aerosolizado y lo emite a la corriente de aire

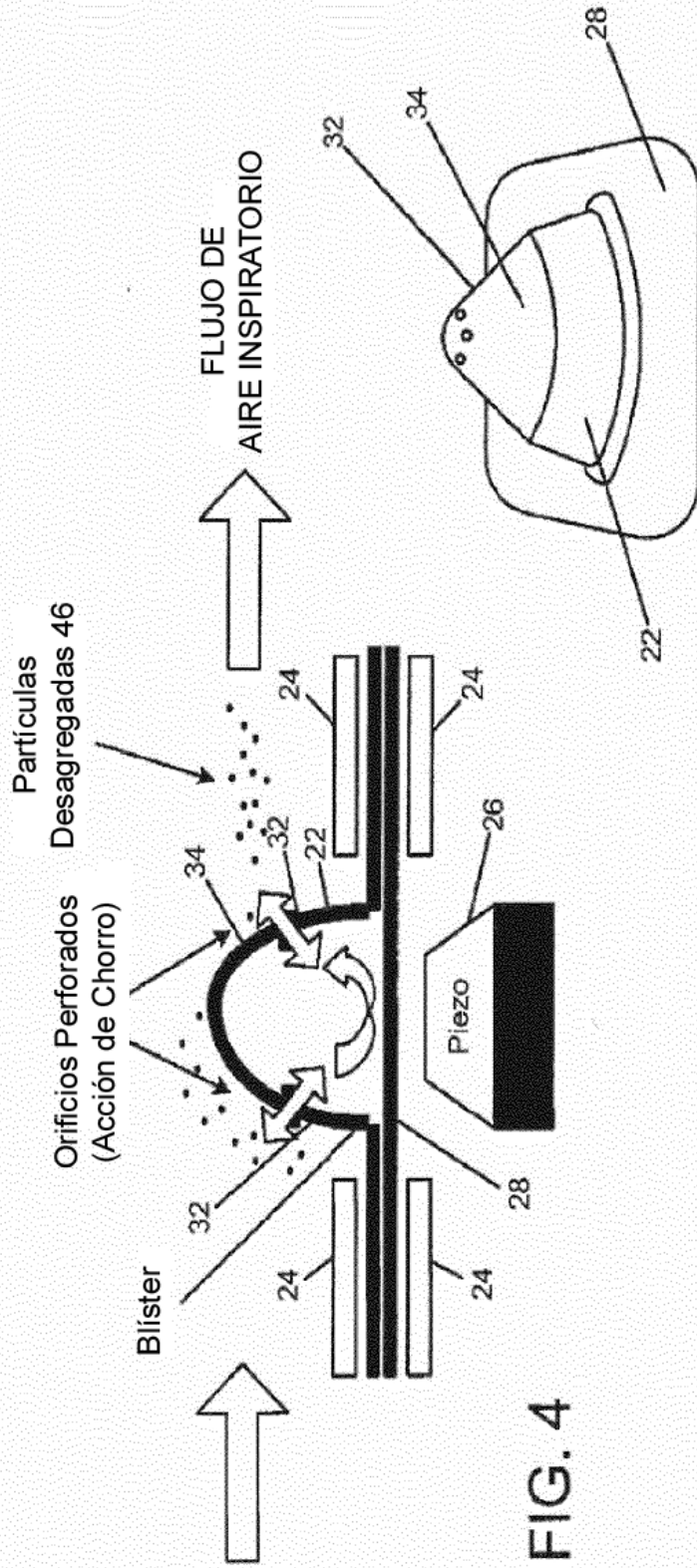


FIG. 4

FIG. 5

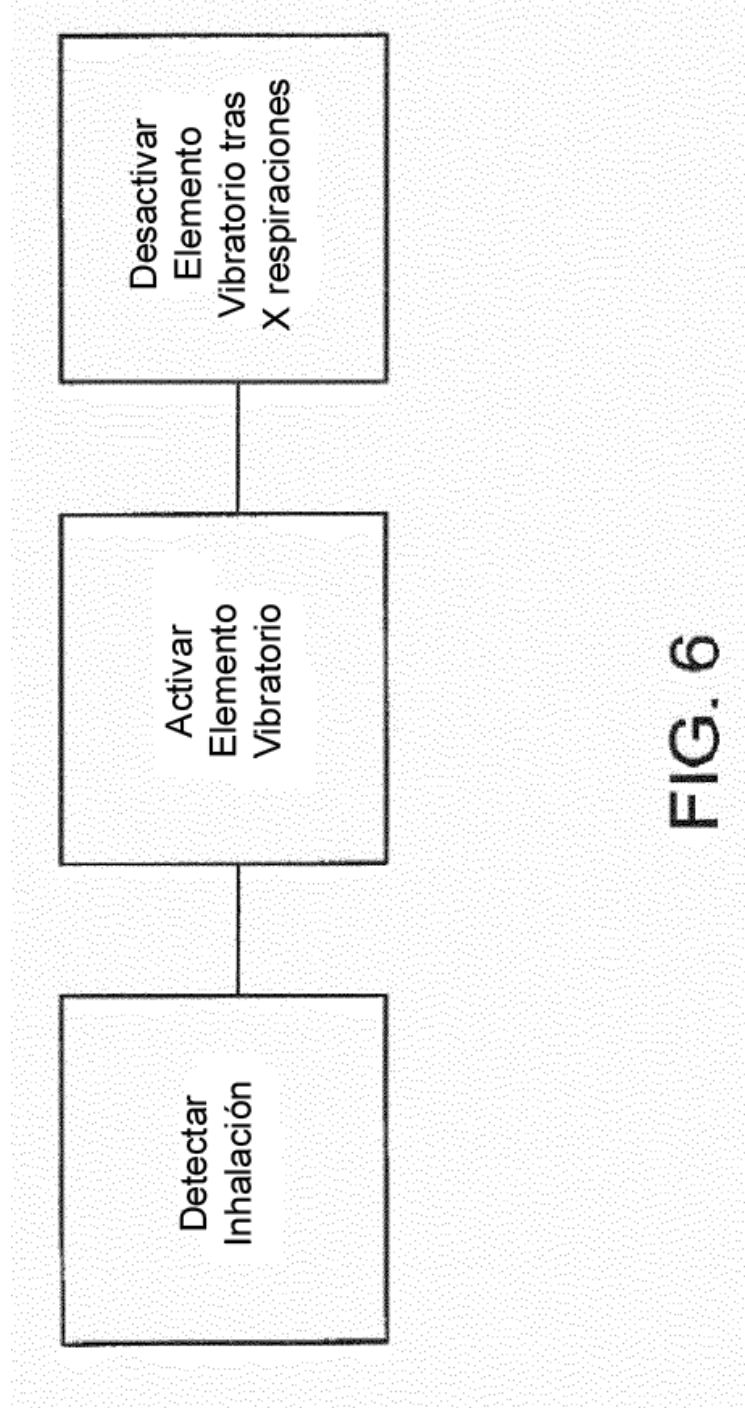


FIG. 6

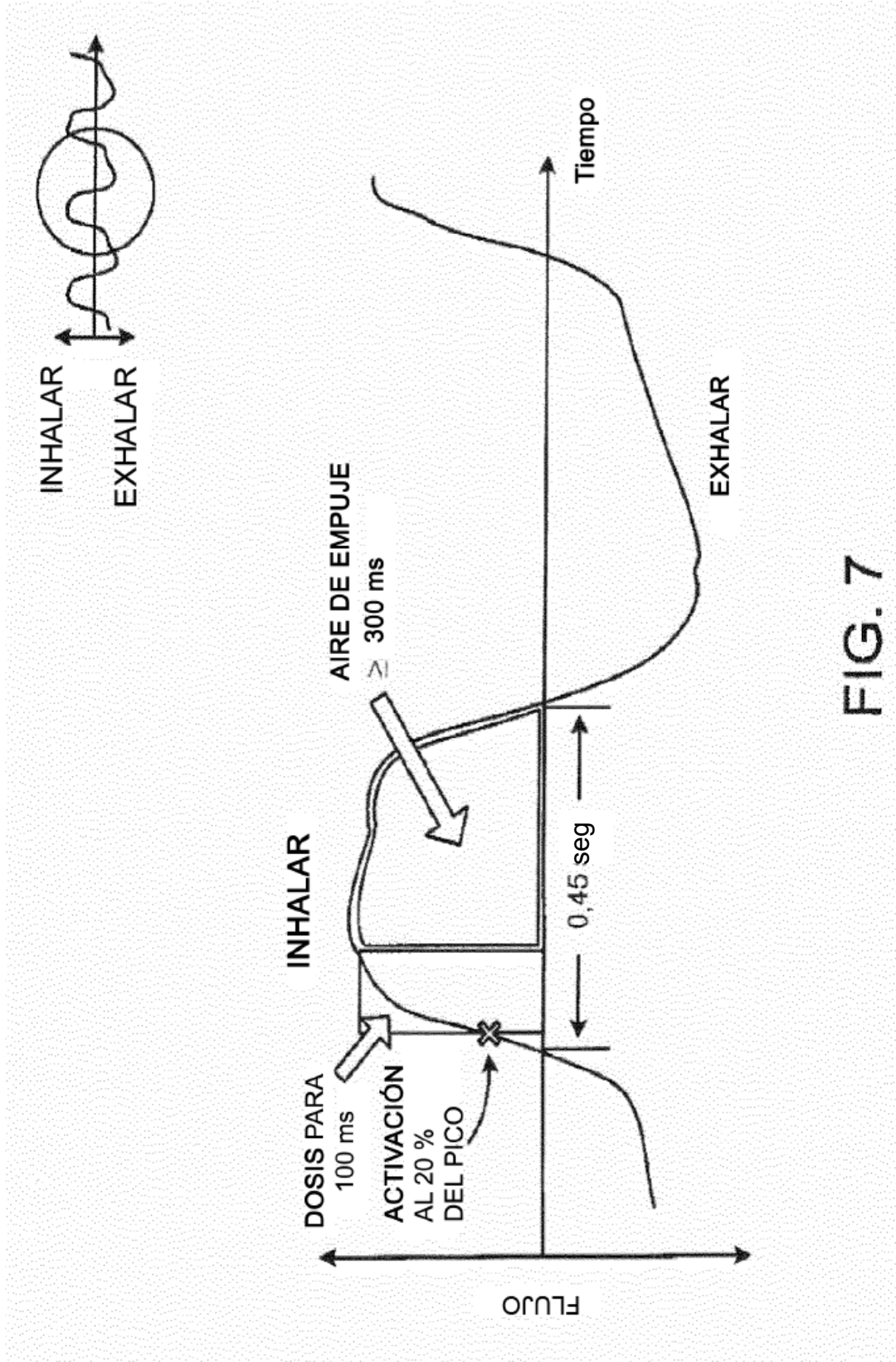


FIG. 7