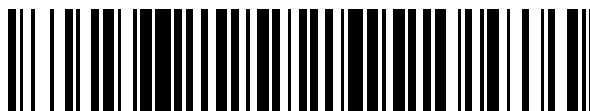


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 000**

51 Int. Cl.:

**A61M 11/06** (2006.01)

**A61M 15/00** (2006.01)

**A61M 16/14** (2006.01)

**B05B 7/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2006 PCT/EP2006/003155**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.10.2006 WO06108558**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2006 E 06724100 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 1868670**

54 Título: **Dispositivo de dosificación y de nebulización en seco**

30 Prioridad:

**08.04.2005 DE 102005016100**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.10.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**POHLMANN, GERHARD;  
WINDT, HORST;  
NOLTE, OLIVER y  
KOCH, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 727 000 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 de nebulización en seco

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a un dispositivo y a un procedimiento de dosificación y de nebulización en seco de material nebulizable, en particular, a preparados farmacéuticos en polvo y, más concretamente, a un preparado tensioactivo pulmonar.

**Antecedentes de la invención**

10 Son conocidos por el experto en la materia dispositivos de nebulización en seco de material nebulizable. En estos dispositivos, un material nebulizable, por ejemplo un preparado farmacéutico en polvo, es activado por un gas comprimido o un gas portador dentro de una cámara especialmente dispuesta y, dentro de esta cámara es convertido en un estado designado como niebla en seco. Los granos de este material, en este caso, están presentes en una forma preferentemente uniforme y de forma finamente dispersa a través del entero volumen del gas comprimido o del gas portador y, a continuación, son descargados a partir de la cámara en este estado por un medio apropiado.

15 El documento GB 191 324 848 A divulga un aparato para rociar polvo para destruir insectos, etc. que comprende un cuerpo cilíndrico de bomba que comunica con una pequeña cámara mediante una válvula de presión con muelle. La cámara comunica con un receptáculo cerrado de polvo y está provista de un tubo o tobera de salida recto que presenta un orificio restringido. En el extremo de una carrera descendente de pistón, el aire comprimido procedente de la cámara entra en el receptáculo y transporta el polvo desde este hasta el interior de la cámara, desde la cual es expulsada hacia abajo del tubo durante la siguiente carrera descendente del pistón. La válvula impide que el polvo entre en el cuerpo cilíndrico de la bomba.

20 El documento FR 2 598 918 A1 divulga un dispositivo que permite la insuflación dentro de las vías respiratorias superior e inferior de un paciente de un polvo radioopaco en un estado finamente disperso. Se caracteriza porque comprende, por un lado, unos distribuidores, uno de polvo, el otro de gas, provistos cada uno de un miembro para controlar el caudal, que posibilita la ordenación de manera alternada de su distribución o de su detención y por otro lado un detector de los periodos de exhalación e insuflación cuya señal de salida está conectada por un circuito a los miembros del control del caudal de los distribuidores.

25 El documento US 6,681,767 B1 divulga un dispositivo para distribuir de manera precisa dosis aerosolizadas de un medicamento que dispersa una cantidad medida de fármaco en un volumen medido de gas portador y transfiere el aerosol resultante hasta una cámara antes de la inhalación por un paciente. La cámara es llenada de manera eficiente con un aerosol y la inhalación del paciente arrastra la dosis de aerosol al interior de los pulmones. Esto va seguido por la inhalación del aire atmosférico que empujará la dosis inicial hasta ocupar completamente los pulmones. El aparato incluye un regulador de dosificación, un contador, un reloj, una memoria de las dosis y una señal para indicar cuándo una dosis está lista para su inhalación.

30 El documento US 2002/158090 A1 divulga una bomba granular que incluye un depósito de dispersión, un depósito primario, una bomba de aire manual y una válvula unidireccional. El usuario dirige la bomba granular en la dirección del área destinada a ser rociada con el material granular contenido en la bomba granular y opera la bomba de aire manual para forzar una impulsión neumática a través de la válvula unidireccional hasta el interior del depósito de dispersión. La impulsión neumática dentro del depósito de dispersión permea el material granular dentro del depósito de dispersión y transporta el material granular a través del segundo extremo abierto del depósito de dispersión. La velocidad del material granular provoca que se disemine en un patrón de aplicación sustancialmente constante. El material granular es continuamente alimentado por gravedad dentro del depósito de dispersión desde el depósito primario cuando el usuario opera la bomba de aire manual dirigiéndola en diferentes direcciones para ser rociado con material granular hasta que el depósito primario es vaciado.

35 El documento WO 90/07351 A1 divulga un inhalador bucal para su uso en la inhalación de un producto sanitario en polvo o particulado que comprende una cámara de contención de producto sanitario, 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 brevemente administrar dentro del paso del flujo de gas un flujo de gas vigoroso dirigido hacia la cámara de mezcla, con el fin de obtener una velocidad elevada del flujo de gas, el paso del flujo de gas presenta un estrechamiento con forma de tobera. La cámara del producto está en comunicación con el paso del flujo del gas en el estrechamiento o en posición adyacente a este para aspirar el producto dentro del flujo de gas por un efecto eyector, por medio de lo cual el producto es desintegrado en pequeñas partículas respirables, las cuales son completamente mezcladas con el flujo de gas. Un depósito del producto puede estar dispuesto para contener un suministro de producto suficiente para varios operaciones de inhalación.

40 Algunos de estos dispositivos son utilizados en particular para formar preparados farmacéuticos para pacientes de ventilación o ventilados espontáneamente. Para el uso de pacientes de ventilación espontánea, los dispositivos están generalmente conectados a una embocadura apropiada o a una máscara respiratoria. En un uso invasivo, esto es, en pacientes ventilados, estos dispositivos están incrustados dentro del respirador.

5 En los dispositivos hasta ahora conocidos para la nebulización en seco de material nebulizable, sin embargo, el problema que se encontraba generalmente era que grandes cantidades de preparados farmacéuticos podrían suministrarse al paciente solo, caso de que hubiera, con un despliegue considerable en términos de equipamiento, por ejemplo, utilizando dispositivos de dosificación mecánicos considerables. En general, los dispositivos conocidos eran apropiados para la nebulización de cantidades farmacéuticas en torno a aproximadamente 1 µg hasta aproximadamente 20 mg. Los preparados farmacéuticos de los cuales grandes cantidades, por ejemplo en torno al gramo, tienen que ser administrados a los pulmones dentro de un periodo de tiempo prolongado son lo que se denominan preparados tensioactivos pulmonares. La administración de gran cantidad de dichos tensioactivos pulmonares es necesario en situaciones de alteraciones agudas.

10 En nebulizadores convencionales en seco, un problema generalmente encontrado era que el material nebulizable, que está presente como una carga esparcida dentro de un recipiente de almacenaje, por ejemplo, en un frasco farmacéutico comercialmente disponible tiende a aglomerarse, debido a la calidad de su superficie y / o al contenido en humedad, lo que se traduce en el bloqueo de una sección transversal de abertura comparativamente estrecha del frasco. Dicha aglomeración también se produce en preparados tensioactivos pulmonares. Dichos bloqueos pueden normalmente evitarse únicamente mediante medios mecánicos apropiados, para asegurar una dosificación continua del material nebulizable durante un periodo de tiempo bastante prolongado. Así mismo las partículas aglomeradas de material nebulizable, por ejemplo, preparados tensioactivos pulmonares, no son susceptibles generalmente de acceder a los pulmones.

20 En un tratamiento de emergencia, en particular, en pacientes de cuidados intensivos, es necesario asegurar la administración rápida y en dosis elevadas del material nebulizable, de una manera accesible a los alveolos dentro de los pulmones con una dosificación constante, en una secuencia rápida y a lo largo de un periodo de varios minutos. Sin embargo, en la técnica anterior, dicha administración era posible, si lo era, únicamente con un despliegue considerable en términos de equipamiento.

### **Divulgación de la invención**

25 Era, por tanto, un objetivo de la invención disponer de un dispositivo y de un procedimiento de dosificación y de nebulización en seco por medio de este dispositivo, que resolviera los inconvenientes conocidos de la técnica anterior.

Este objetivo se consigue por el dispositivo de las características de la Reivindicación 1, y con el procedimiento con las características de la Reivindicación 10. Formas de realización ventajosas de la invención se desarrollan en las respectivas reivindicaciones dependientes.

30 Dentro del significado de la presente invención, la nebulización en seco del material nebulizable se entiende como su aerolización esto es, su conversión en un estado transportado por un gas portador.

35 De acuerdo con la invención, resulta disponible un dispositivo en el que, de acuerdo con el principio de una bomba a chorro, un material nebulizable almacenado en un depósito es aspirado por una depresión del depósito hasta el interior de un canal de nebulización y es nebulizado en este canal con el gas comprimido. La depresión en el depósito, en este caso, se genera por el gas comprimido que fluye más allá de la conexión entre el depósito y el canal de nebulización. El nebulizador en seco de acuerdo con la invención puede ser utilizado para un tratamiento agudo en pacientes que ventilan espontáneamente. Con este fin, la segunda pieza de fijación del canal de nebulización puede ser conectada por medio de una pieza de fijación a un dispositivo de administración a pacientes de ventilación espontánea. Ejemplos de dichos dispositivos son una embocadura y una máscara respiratoria.

40 Cuando se utiliza en un paciente ventilado, esto es, en un uso invasivo, el nebulizador en seco es insertado dentro del respirador. La segunda pieza de fijación del canal de nebulización está en este caso unida de modo preferente al conducto respiratorio de la toma de aire del respirador, en particular, al orificio lateral del respirador.

45 El dispositivo de la presente invención posibilita que sea regulada la duración y / o el tiempo de la impulsión de presión a partir de la fuente de gas comprimido para que esté sincronizado, en el caso de un uso invasivo, con la cadencia de respiración del respirador, y en el caso de un uso en pacientes que ventilan espontáneamente, con la cadencia respiratoria del paciente. De acuerdo con este aspecto, un control síncrono se asegura en todo momento cuando la mezcla de gas comprimido y material, es decir la combinación de material nebulizable y de gas portador comprimido, llega hasta el paciente antes o durante el ciclo de inhalación de manera que la toma directa de la nebulización en seco por el paciente sea posible. Por supuesto, el control también puede ser de tal forma que sea posible la toma directa de la nebulización en seco por el paciente en cada enésima respiración. El control es tal que se establece una señal de control dependiendo de la longitud del canal de nebulización y / o de cualquier fijación del respirador o de cualquier pieza de fijación a un dispositivo de administración a pacientes de ventilación espontánea, y también dependiendo del tipo deseado de entrada de la nebulización en seco dentro del tubo respiratorio.

55 Así, de acuerdo con la invención, se dispone de un dispositivo, en el que, durante la impulsión de presión desde la fuente de gas portador comprimido, esto es, cuando la válvula está abierta, se produce una depresión en el depósito, depresión que es compensada entre las impulsiones de presión, esto es, cuando la válvula está cerrada mediante el retroceso del flujo de gas. En el uso invasivo del nebulizador en seco de acuerdo con la invención, el gas de retroceso

del flujo puede ser un gas respiratorio utilizado en el respirador. En el uso en pacientes que ventilan espontáneamente, también puede ser el aire ambiente.

De acuerdo con la invención, el depósito está dispuesto por encima de la cámara de nebulización y presenta una conexión con el canal de nebulización. Esta conexión está configurada para que sea estanca con respecto al entorno. Esta conexión puede estar compuesta por una o más aberturas. Disponiendo el depósito por encima del canal de nebulización, el material nebulizable contenido en el depósito se recoge, a resultas de la gravedad, en el área de la abertura del depósito y forma una carga allí la cual, debido a la calidad de la superficie del material nebulizable y a la elección de un diámetro apropiado de la(s) abertura(s), impide que el depósito se vacíe dentro del canal de nebulización sin salida de una impulsión de presión. Los efectos de fricción de las partículas del material nebulizable juegan aquí un importante papel. No hay restricciones específicas sobre la conexión del depósito con el canal de nebulización con tal de que, cuando la válvula se abra a la fuente de gas portador comprimido, el material nebulizable sea aspirado al interior del canal de nebulización y el depósito no se vacíe dentro del canal de nebulización cuando la válvula se cierre.

Cuando se aplica la baja presión a la abertura del depósito, el material nebulizable, por un lado, pero también el gas almacenado en el depósito, por el otro, es aspirado hacia el interior del canal de nebulización. Como resultado de ello, puede tener lugar la aglomeración de la carga situada por encima de la abertura del depósito. De acuerdo con la invención, sin embargo, dicha aglomeración se rompe por la compensación de presión en el dispositivo entre las impulsiones de presión, dado que el aire ambiente y / o el aire respiratorio que fluye retrocediendo hasta el interior del canal de nebulización también pasa a través de la carga del depósito con el fin de conseguir una compensación de presión en el depósito.

El dispositivo de acuerdo con la invención está diseñado de tal manera que, cuando la válvula se cierra, se produce una compensación de presión en el canal de nebulización y en el depósito. Esto, de modo preferente, se consigue por el hecho de que la fuente de gas comprimido está conectada a la primera fijación del canal de nebulización por medio de una válvula de tal manera que dicha compensación de presión pueda tener lugar. De acuerdo con una forma de realización preferente, la compensación de presión se hace posible por el hecho de que el canal de nebulización se cierra de una manera suficientemente estanca a los gases en su primera pieza de fijación. Esto asegura que la compensación de presión tiene lugar al menos respecto de la mayor parte en el canal de nebulización y en el depósito, y no, por ejemplo, por medio de la primera pieza de fijación.

De esta manera, de acuerdo con la invención, puede disponerse una carga uniformemente dispersa del material nebulizable después de cada compensación de presión, como resultado de lo cual, se evita una compactación de incremento paso a paso del material y se garantiza una dosificación uniforme a lo largo de un considerable periodo de tiempo. El dispositivo de acuerdo con la invención con ello fácilmente posibilita que el material de nebulización sea dosificado en grandes cantidades de una manera en buena medida reproducible y, de modo preferente, sin partes mecánicas. Así mismo, durante la compensación de la presión, se consigue una dispersión de la carga y, si es necesario una desaglomeración del material nebulizable. Por tanto, es posible que la mezcla del gas comprimido y del material predominantemente contiene partículas, de modo preferente, exclusivamente partículas, que se corresponden con el tamaño de las partículas primarias del material nebulizable. Si el material nebulizable se presenta bajo la forma de preparados farmacéuticos en polvo, en particular tensioactivos pulmonares, es posible que las partículas primarias del preparado farmacéutico situadas en el depósito estén presentes en la mezcla de gas comprimido y del material. En este aspecto, el dispositivo de acuerdo con la invención permite, de modo preferente, la completa libertad de las partes mecánicas, la dispersión óptima del material nebulizable incluso hasta el tamaño de las partículas primarias.

El tamaño de las partículas primarias del material nebulizable, de modo preferente, se corresponde con un diámetro aerodinámico de masa medida (MMAD) que es tal que las partículas pueden acceder a los pulmones, esto es, al punto de acción dentro de los alveolos de los pulmones. El MMAD de las partículas que pueden acceder a los pulmones oscila entre 1 y 5  $\mu\text{m}$ . El tamaño del MMAD, de acuerdo con la invención, de las partículas de la mezcla de gas comprimido y del material, en consecuencia, es de 1 a 5  $\mu\text{m}$  de modo preferente de 1 a 3  $\mu\text{m}$ .

La invención de esta manera proporciona un dispositivo y un procedimiento, por medio de los cuales se asegura una dosificación constante de un material nebulizable a lo largo de un periodo de tiempo considerable, y con el cual pueden también administrarse grandes cantidades de preparados farmacéuticos de varios gramos al paciente por inhalación a lo largo de un periodo de tiempo comparativamente corto, por ejemplo inferior a 15 minutos.

El dispositivo de acuerdo con la invención dosifica así la cantidad de material que tiene que ser nebulizado, de modo preferente, únicamente sobre la base de la cantidad de salida de gas comprimido por impulsión de presión, y en base a la duración de esta impulsión de presión. No se requieren dispositivos de dosificación mecánica adicionales en el dispositivo de acuerdo con la invención.

En una forma de 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 apropiada del volumen y del diámetro de la abertura de esta cámara de dosificación hacia el canal de nebulización, puede tener lugar de manera ventajosa la dosificación de una cantidad de material nebulizable para que sea emitida de salida por impulsión de presión sin ninguna restricción concerniente a la abertura del propio depósito hacia la cámara de dosificación. De una manera

particularmente ventajosa, los diámetros de las aberturas del depósito y también de la cámara de dosificación situada por debajo de esta abertura, son coincidentes entre sí, de tal manera que se nebulice exactamente la cantidad de material nebulizable presente en la cámara de dosificación durante una impulsión de presión.

5 La fuente de gas comprimido en el dispositivo de acuerdo con la invención puede estar conectada al canal de nebulización por medio de una válvula controlable. Una válvula controlable aquí es particularmente preferente una válvula de solenoide la cual, de la forma conocida por el experto en la materia, controle el tiempo y la duración de la impulsión de presión dentro del canal de nebulización. La válvula es controlada de una manera adaptada a la frecuencia de respiración o ventilación del paciente y, en una forma de realización preferente del dispositivo de acuerdo con la invención, una señal de control de la válvula es emitida por un sensor de la presión, el cual en un uso invasivo, está situado dentro del respirador.

10 De acuerdo con la invención, la compensación de presión tiene lugar entre las impulsiones de presión en el canal de nebulización y en el depósito y, cuando se apropiado, en la cámara de dosificación. Esta compensación de presión puede tener lugar mediante cualquier medio apropiado del dispositivo a través de la introducción de aire ambiente. En una forma de realización ventajosa del dispositivo, sin embargo, esta compensación tiene lugar por medio de la introducción de aire respiratorio o de aire de ventilación contrario a la dirección de la impulsión de presión dentro del canal de nebulización y dentro del depósito. De esta manera, en una forma ventajosa, se puede disponer un sistema cerrado y, de modo preferente, esterilizado, en el que se pueda evitar con seguridad la contaminación por microorganismos o contaminantes en el medio ambiente.

15 El gas comprimido es introducido en el canal de nebulización por medio de un capilar que presenta, de modo particularmente preferente, un diámetro interno de 0,8 a 1 mm, de modo muy preferente de aproximadamente 1 mm. La salida del capilar está dispuesta en el canal de nebulización en el área por debajo de la conexión entre el depósito o, si es apropiado, la cámara de dosificación y el canal de nebulización.

20 De esta manera, se dispone de un dispositivo en el cual, de una manera ventajosa, un vórtice del gas comprimido que emerge del capilar soporta el vórtice del material nebulizable en el canal de nebulización y, en consecuencia, la producción de una nebulización en seco. El vórtice, así mismo, contribuye a la ruptura de los posibles aglomerados del material nebulizable, de manera que casi exclusivamente están presentes partículas primarias del material nebulizable en la mezcla obtenida de gas comprimido y material.

25 La segunda pieza de fijación del canal de nebulización del dispositivo de acuerdo con la invención está ventajosamente conectada a la pieza de fijación del respirador (en el caso de un uso invasivo) o a una pieza de fijación es un dispositivo para la administración a pacientes que ventilan espontáneamente ( en el caso de un uso no invasivo) de tal manera que la nebulización en seco, esto es, la mezcla de gas comprimido y de material, es transferida al paciente sin que dicha mezcla golpee contra las superficies deflectoras u otros obstáculos. En dicha configuración del dispositivo, la nebulización en seco puede pasar sin trabas al interior del gas de ventilación del respirador y puede combinarse con el gas de ventilación en ese punto. De esa manera, es posible impedir una situación en la que el material nebulizable transportado por un gas portador golpee en los obstáculos, se asiente en estos y, de esta manera, no pueda alcanzar el punto de acción de los pulmones. En particular, con una disposición paralela y muy particularmente concéntrica del canal de nebulización y, de modo preferente, de la tobera de dispersión sobre la fijación del respirador o sobre la pieza de fijación con el dispositivo de administración a pacientes que ventilan espontáneamente, la adherencia del material nebulizado, por ejemplo a las paredes internas de la fijación del respirador (por ejemplo, el orificio del lado del respirador o del tubo de respiración) o de la pieza de embocadura, es suprimida de manera segura.

30 En el dispositivo de acuerdo con la invención, pueden, de modo preferente, introducirse de 30 a 180 ml de gas comprimido dentro del canal de nebulización por impulsión de presión. De esta manera, es posible disponer de una cantidad de gas comprimido que sea particularmente ventajosa para la nebulización de la cantidad deseada del material nebulizable, y de una cantidad que sea suficiente para nebulizar una cantidad de material nebulizable que pueda admitirse por los pulmones del paciente en cuestión. Al mismo tiempo, la cantidad que debe ser nebulizada con dicho volumen de gas portador comprimido es lo suficientemente pequeña para excluir la posibilidad de que la respiración o la ventilación del paciente resulten negativamente afectadas.

35 En otra forma de realización ventajosa del dispositivo de acuerdo con la invención, se puede nebulizar por impulsos de presión una cantidad predefinida del material en polvo, de modo preferente, de 10 a 50 mg, en particular, de modo preferente, de 10 a 30 mg. Así, se puede disponer de un dispositivo que, de una forma particularmente sencilla, permita una nebulización uniformemente dosificada del material en polvo en una cantidad ventajosamente adaptada a la capacidad de admisión de los pulmones del paciente.

40 El depósito de material de nebulización está conectado al dispositivo y, de modo preferente, es un frasco convencional para preparados inyectables. Su diámetro externo típicamente se sitúa en torno a los 2 cm. Antes de que el frasco se acople al dispositivo de acuerdo con la invención, su pieza de cierre, generalmente un tapón de goma, es retirado. En una forma de realización preferente del dispositivo de acuerdo con la invención, el depósito contiene de 0,5 a 3 g, particularmente de modo preferente de 1 a 2 g de material nebulizable. Esto significa que, de una manera particularmente ventajosa, la cantidad de material que hay que nebulizar mediante el dispositivo puede adaptarse a la

dosis y duración de administración requeridas concretamente en medicina de cuidados intensivos en la administración inhalada de preparados farmacéuticos en polvo.

5 Dentro del significado de la solicitud, el material de nebulización se entiende como un material a partir del cual al menos una parte se convierte en un estado transportado por el gas portador durante el funcionamiento del dispositivo de acuerdo con la invención.

10 El material nebulizable, de modo preferente, es un preparado farmacéutico que se puede administrar en particular por inhalación. El preparado farmacéutico se presenta ventajosamente en polvo, por ejemplo, un polvo micronizado. De acuerdo con una forma de realización preferente, el preparado farmacéutico comprende un tensioactivo, en particular un tensioactivo pulmonar. Un tensioactivo pulmonar es una mezcla de sustancias que está contenida en los pulmones de todos los vertebrados. Presenta unas propiedades tensioactivas y reduce la tensión de superficie en la región alveolar de los pulmones hasta tal punto que se evita el colapso de las regiones de las vías respiratorias finales durante la exhalación. Los componentes esenciales de los tensioactivos pulmonares son proteínas, diseñadas por SP-A, SP-B y SP-C. El tensioactivo pulmonar contenido en el material nebulizable es particularmente ventajoso en un tensioactivo pulmonar recombinado, como el descrito en el documento WO 95/32992. Este es un mutante del SP-C humano (también designado como rSP-C). El tensioactivo pulmonar de máxima preferencia es Venticute® (INN: lusupultida también designada como rSP-C (FF/I)). La rSP-C (FF/I) se describe en el documento WO 95/32992. Además del tensioactivo descrito basado en la proteína C (rSP-C) tensioactiva recombinada, el preparado farmacéutico puede contener otro tensioactivo pulmonar procedente del grupo de SP-A y SP-B. Además, puede también contener fosfolípidos y otros aditivos conocidos por el experto en la materia.

20 Particularmente de modo preferente, el preparado farmacéutico es o comprende un preparado tensioactivo pulmonar en polvo que es producido de acuerdo con lo descrito en el documento EP-B-877 602. En el procedimiento del documento EP-B-877 602, una solución o suspensión orgánica que contiene un tensioactivo pulmonar y posiblemente otros componentes es sometido a un secado de pulverización. El Venticute® es el tensioactivo pulmonar de máxima preferencia en este contexto.

25 Por consiguiente, la nebulización, en particular de preparados farmacéuticos en polvo que contienen tensioactivos pulmonares, en particular, Venticute®, es de uso particularmente preferente del dispositivo.

30 Los tensioactivos pulmonares son adecuados para la prevención y el tratamiento precoz de enfermedades pulmonares agudas. Este uso se describe en el documento WO 01/76619. Las enfermedades que deben ser tratadas por tensioactivos pulmonares son, por ejemplo, asma, fibrosis pulmonar, neumonías, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), y diversos síndromes perturbadores respiratorios (RDS), síndromes perturbadores respiratorios en adultos (ARDS) y síndrome de perturbación respiratorio infantil (IRDS). El uso del dispositivo de nebulización Venticute® para el tratamiento del ARSD es un área de utilización particularmente preferente.

35 Se dispone de un procedimiento para la dosificación y la nebulización en seco de material nebulizable por medio del dispositivo anteriormente descrito. Este procedimiento incluye las etapas de introducir una impulsión a presión dentro del canal de nebulización para generar una depresión 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 dentro del canal de nebulización. Después de que la mezcla de gas comprimido y material nebulizable ha atravesado la tobera de dispersión hacia el interior del tubo respiratorio o elemento similar, la compensación de presión tiene lugar después de la realización completa de cada impulsión de presión en la que el aire introducido desde el exterior y / o el aire respiratorio fluye retrocediendo desde el tubo respiratorio o elemento similar hacia el interior del canal de nebulización y hacia el depósito.

Durante esta compensación de presión, el gas fluye a través de la carga de material que está situada por encima de la abertura del depósito y, si es oportuno, por encima de la abertura de la cámara de dosificación, y que es posiblemente compactada y aglomerada en ese punto, y este último queda así dispersado y desaglomerado.

45 Si, durante la impulsión de presión precedente, se vacía completamente una cámara de dosificación que puede haber sido utilizada, una carga de material aglomerado por encima de la abertura del depósito cae dentro de la cámara de dosificación y forma una carga por encima de la abertura de la cámara de dosificación sobre el canal de nebulización. Así, por un medio particularmente sencillo, se consigue la dosificación perseguida del preparado farmacéutico dentro del dispositivo.

50 Repitiendo las etapas anteriormente descritas, el contenido del depósito es completamente nebulizado y suministrado al paciente dentro de un periodo de tiempo definido, de modo preferente, inferior a 15 minutos, en particular, de modo preferente inferior a 10 minutos. De esta manera, se dispone de un procedimiento que satisface de una manera particularmente ventajosa las exigencias del cuidado intensivo de pacientes o del tratamiento de emergencia de pacientes, en los que es necesaria una administración rápida de dosis elevadas de preparados farmacéuticos.

55

**Breve descripción de los dibujos**

A continuación se analizará la invención con mayor detalle a modo de ejemplo y con referencia a las Figuras 1 a 5. Los dispositivos mostrados en las figuras, simplemente representan formas de realización ventajosas de la invención y no pretenden en modo alguno limitar el concepto subyacente de la invención.

5 En las figuras:

La Fig. 1 muestra una representación esquemática de una primera forma de realización del dispositivo de acuerdo con la invención;

la Fig. 2 muestra una vista lateral parcialmente en sección de una primera forma de realización del dispositivo de acuerdo con la invención;

10 la Fig. 3 muestra un estado de un dispositivo de acuerdo con la invención durante la salida de una impulsión de presión dentro de la cámara de nebulización;

la Fig. 4 muestra un estado del dispositivo de acuerdo con la invención durante un periodo de tiempo entre dos impulsiones de presión; y

15 la Fig. 5 muestra una vista lateral esquemática parcialmente en sección de una segunda forma de realización del dispositivo de acuerdo con la invención.

**Formas de realización de la invención**

En la Fig. 1, se muestra una vista en perspectiva, parcialmente en sección, del dispositivo 1 en el que está dispuesto un canal 3 de nebulización dentro de un bloque 2 de tobera. En un primer extremo (sobre el lado izquierdo de la Fig. 1), el bloque 2 de tobera comprende un asiento 4 capilares dentro de un soporte 14 del tubo capilar que soporta un tubo 13 capilar. El soporte 14 del tubo capilar está, a su vez, conectado a una conducción 15 de conexión que comunica con una válvula 16 de solenoide, siendo esta última regulada por un sistema de control marcado esquemáticamente con la referencia numeral 17. El flujo del gas comprimido desde la conducción 18 de fijación de aire comprimido hasta el interior del tubo 13 capilar es regulado por el sistema 17 de control. En su segundo extremo (a la derecha en la Fig. 1), el canal 3 de nebulización comunica con una tobera 5 de dispersión cuya sección transversal aumenta de forma continua en una dirección que se extiende al alejarse del tubo 13 capilar. La tobera 5 de dispersión, a su vez, comunica con una pieza 2a de fijación que es una parte componente solidaria del bloque 2 de tobera sobre la cual se ajusta una pieza 6 de fijación del respirador o una pieza 7 de fijación a un dispositivo para la administración a pacientes que ventilan espontáneamente. El dispositivo 1 también comprende, por encima del canal de nebulización, un asiento 9 de recepción para el depósito 10 de medicamento. El borde 11 del depósito 10, está acoplado dentro del asiento 9 de recepción dispuesto en el bloque 2 de tobera, estando la abertura 19 del depósito 10 situada por encima de la cámara 8 de dosificación con una forma de ahusamiento cónico. Situada por encima de esta abertura 19 se encuentra una carga del preparado 12 farmacéutico que está aglomerada hasta tal punto que casi ningún grano de material 12 nebulizable entra en la cámara 8 de dosificación.

La Fig. 2 muestra una vista lateral parcialmente en sección del dispositivo 1 mostrado en la Fig. 1, pero, frente a la vista mostrada en la Fig. 1, con la cámara 8 de dosificación ya llena. En este estado del dispositivo 1, la cámara 8 de dosificación ha sido llenada por el material que cae a través de la abertura 19 hasta que el material 12 del depósito 10 se ha compactado hasta el punto de que ningún material adicional 12 puede deslizarse dentro de la cámara 8 de dosificación. En el momento mostrado en la Fig. 2, el sistema 17 de control no ha emitido ninguna señal hacia la válvula 16 de solenoide de manera que no pasa ninguna cantidad de aire comprimido a través de la válvula 16 y del tubo 13 capilar dentro de la cámara 3 de nebulización.

La Fig. 3 muestra una vista lateral parcialmente en sección del dispositivo 1 en un momento después de que el sistema 17 de control ha enviado una señal de apertura a la válvula 16 de solenoide. Desde este momento hacia delante, el aire comprimido atraviesa la válvula 16 de solenoide y el tubo 13 capilar dentro del canal 3 de nebulización. En el canal 3 de nebulización, se crea una depresión por el flujo del aire comprimido en el depósito 10 y en la cámara 8 de dosificación, depresión por medio de la cual al menos la carga de material 12 presente en la cámara 8 de dosificación es arrastrada en la corriente de aire comprimido, que se indica mediante las flechas vacías. En el canal 3 de nebulización, el material 12 nebulizable es aerosolizado con el aire comprimido, de manera que la nebulización en seco indicada por la presencia de flechas llenas y también de flechas vacías es guiada hacia el interior de la fijación 6 del respirador y de la pieza 7 de fijación. La nebulización en seco generada de esta manera puede ser transportada con el aire respiratorio o con el gas de ventilación dentro de los pulmones del paciente.

La Fig. 4 muestra una vista lateral parcialmente en sección de la primera forma de realización del dispositivo 1 de la presente invención en un momento en el que el sistema 17 de control no envía ninguna señal a la válvula 16 de solenoide como resultado de lo cual el vapor de gas comprimido procedente de la fuente de gas comprimido (no mostrada) dentro del canal 3 de nebulización también es interrumpido. En base al gradiente de presión, por ejemplo entre el conducto de toma de aire respiratorio del respirador o del dispositivo de administración para pacientes que ventilan espontáneamente y del dispositivo 1 el aire de ventilación o el aire respiratorio fluye hacia el interior del canal

3 de nebulización y a través de la cámara 8 de dosificación hasta el interior del depósito 10. Por medio de la corriente de aire (indicada por las flechas 22) por medio de las respectivas cargas de material en la cámara 8 de dosificación y el depósito 10, las cargas son dispersadas y cualquier aglomeración se rompe, de manera que, después de que tiene lugar la compensación de presión, el material 12 nebulizable que puede fluir está presente en el dispositivo 1.

5 La Fig. 5 muestra una forma de realización del dispositivo 1 de acuerdo con la invención en el que el dispositivo 1 está dispuesto concéntricamente con respecto a un tubo 21 cilíndrico de respiración. En esta forma de realización también, el gas comprimido fluye a través del conducto 18 de fijación del aire comprimido y del tubo 13 capilar hacia el interior del canal 3 de nebulización después de que la válvula 16 de solenoide se abra, válvula 16 de solenoide que es regulada por un sistema 17 de control. También en este caso, directamente por encima del extremo abierto del tubo 13 capilar se encuentra la abertura de la cámara 8 de dosificación, por encima de la cual está situado el depósito 10 en un asiento 9 de recepción dispuesto para ello. En esta forma de realización, el eje geométrico longitudinal del canal 3 de nebulización se sitúa sobre el eje geométrico longitudinal del tubo 21 de respiración y en paralelo con una multiplicidad de aberturas 23 de tomas de aire respiratorio, por medio de las cuales el aire respiratorio es conducido desde una fuente (no mostrada) a través del tubo 21 respiratorio. Finalmente, en su extremo distante del depósito 1, el tubo 21 respiratorio termina en una embocadura 24 representada esquemáticamente alrededor de la cual el o la paciente puede situar los labios, para inhalar el aire respiratorio al cual ha sido añadida la nebulización en seco.

20

25

30

35



**REIVINDICACIONES**

1.- Dispositivo (1) para la dosificación y la nebulización en seco de un material (12) nebulizable que comprende:

- un canal (3) de nebulización, que presenta una primera pieza de fijación y una segunda pieza de fijación
- una pieza (6) de fijación de respirador o una pieza (7) de fijación a un dispositivo adaptado para la administración a un paciente que ventila espontáneamente, conectado a la segunda pieza de fijación,
- una fuente de gas portador comprimido conectada a la primera pieza de fijación por medio de una válvula (16) de fijación para enviar una impulsión de presión de gas portador al interior del canal (3) de nebulización,
- un depósito (10) que contiene el material (12) nebulizable que está situado entre la primera pieza de fijación y la segunda pieza de fijación y por encima del canal (3) de nebulización, y
- un capilar (13) en el canal (3) de nebulización, capilar (13) a través del cual el gas portador fluye hacia el interior del canal (3) de nebulización cuando la válvula (16) se abre, en el que la salida del capilar (13) está dispuesta en el canal (3) de nebulización en un área situada por debajo de una conexión entre el depósito (10) y el canal (3) de nebulización,

**caracterizado porque**

el depósito (10) está abierto solo hacia el canal (3) de nebulización, en el que el depósito (10) está conectado al canal (3) de nebulización de manera que es estanco a los gases con respecto al entorno, y **porque**, cuando la válvula (16) se cierra el depósito (1) está adaptado para una compensación de presión por el retroceso del flujo de gas por medio de la segunda pieza de fijación a través del canal (3) de nebulización dentro del depósito (10).

2.- Dispositivo (1) de acuerdo con la Reivindicación 1, **caracterizado porque** la segunda pieza de fijación del canal (3) de nebulización está diseñada como una tobera (5) de dispersión.

3.- Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** la válvula (16) es una válvula controlable.

4.- Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** una cámara (8) de dosificación está dispuesta entre el depósito (10) y el canal (3) de nebulización, en el que, cuando la válvula (16) está cerrada, el depósito (1) está adaptado para la compensación de presión mediante el retroceso del flujo de gas por medio de la segunda pieza de fijación a través del canal (3) de nebulización y de la cámara (8) de dosificación dentro del depósito (10).

5.- Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el capilar (13) presenta un diámetro interno de 0,8 a 1 mm.

6.-Dispositivo (1) de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por** una disposición paralela del canal (3) de nebulización con respecto a la pieza (6) de fijación del respirador o a la pieza (7) de fijación con el dispositivo adaptado para la administración a un paciente que ventila espontáneamente

7.- Dispositivo (1) de acuerdo con la Reivindicación 2, **caracterizado porque** el canal (3) de nebulización y la tobera (5) de dispersión están conectados concéntricamente con respecto a la pieza (6) de fijación del respirador o con la pieza (7) de fijación al dispositivo adaptado para la administración a un paciente que ventila espontáneamente.

8.- Dispositivo (1) de acuerdo con una de la reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el depósito (10) es un frasco habitual para preparados inyectables.

9.- Dispositivo (1) de acuerdo con una de la reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el depósito (10) está adaptado para contener de 0,5 a 3 g de material (12) nebulizable.

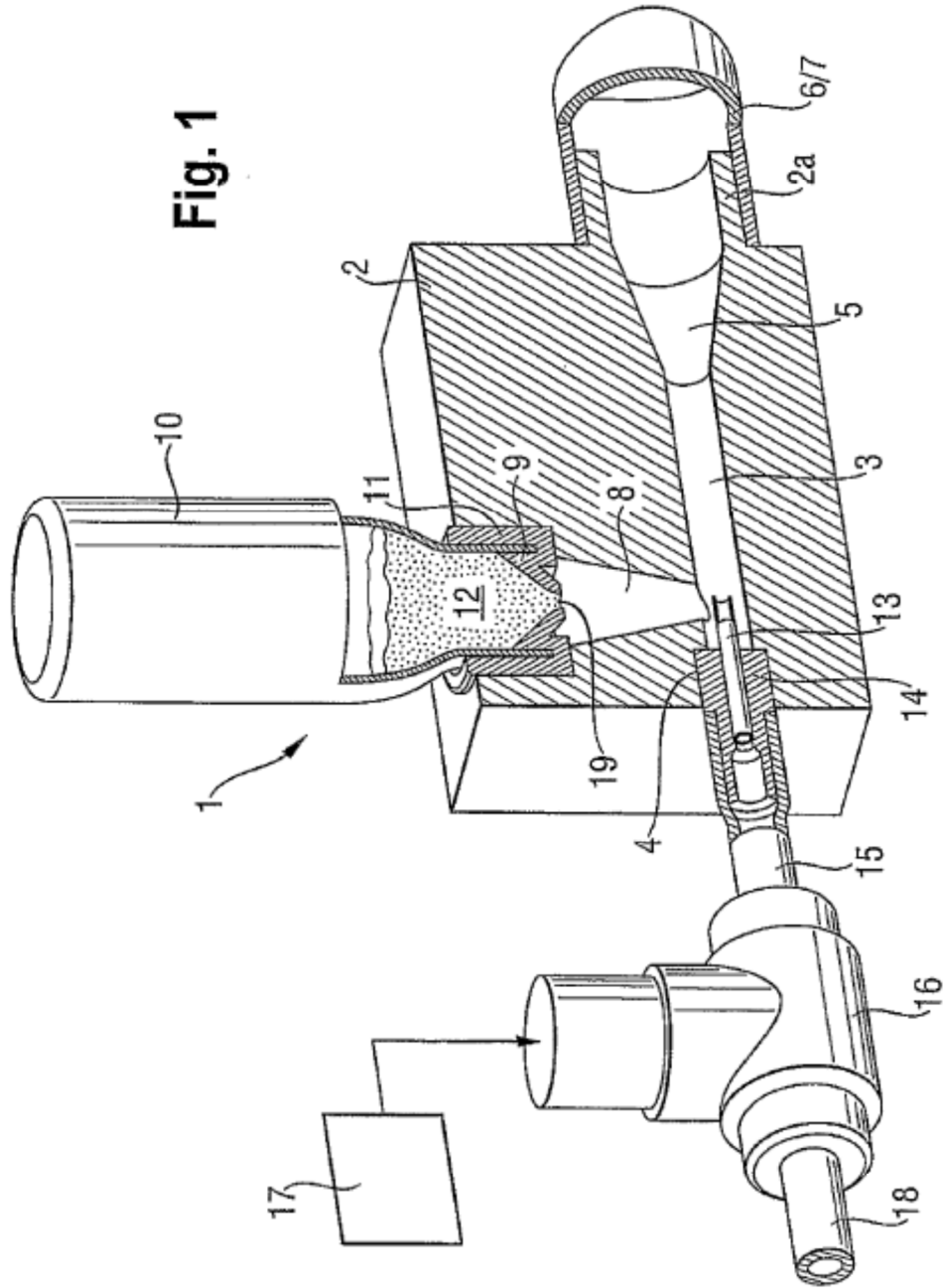
10.- Procedimiento de dosificación y nebulización en seco de un material (12) nebulizable por medio de un dispositivo (1) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, que comprende las etapas de:

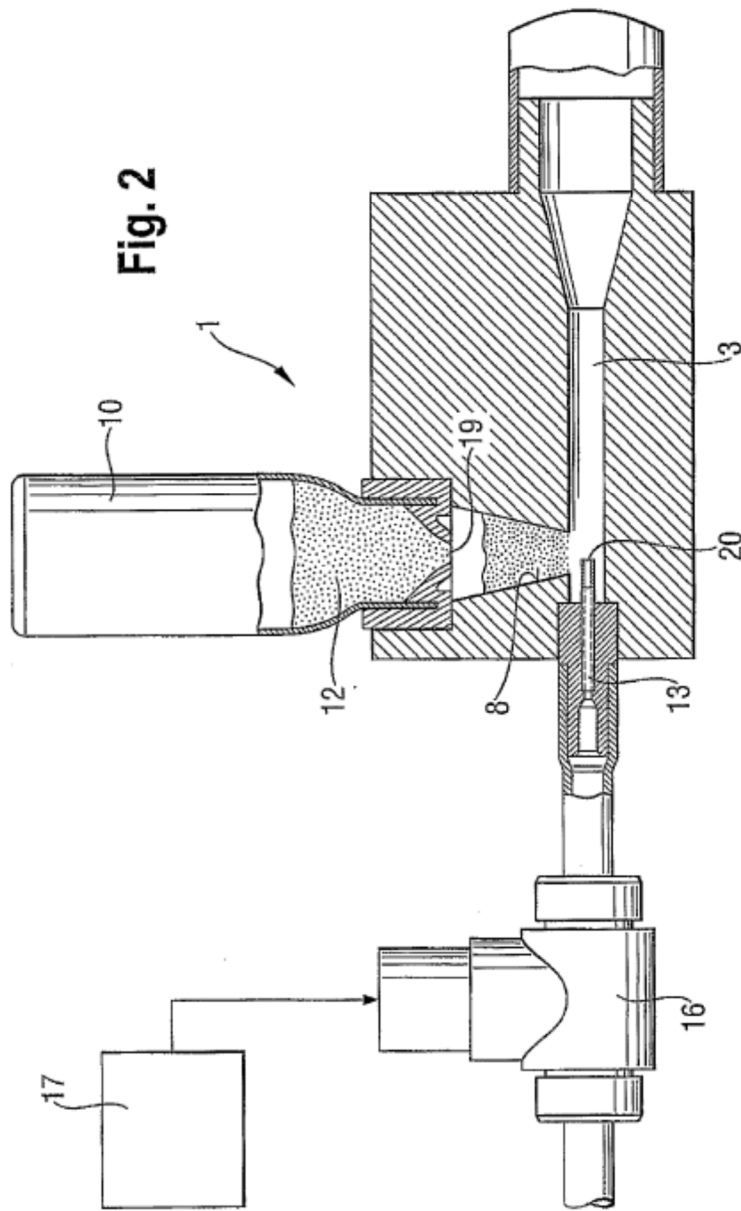
- la apertura de la válvula (16) para enviar una impulsión de presión de gas portador por medio del capilar (13) dentro del canal (3) de nebulización y para generar una depresión en el depósito (10), en el que el depósito (10) que está situado entre la primera pieza de fijación y la segunda pieza de fijación y por encima del canal (3) de nebulización, que está abierto solo hacia el canal (3) de nebulización, y que contiene el material (12) nebulizable, está conectado al canal (3) de nebulización de manera que es estanco al gas con respecto al entorno;
- aspirar una cantidad subsidiaria de material (12) nebulizable procedente del depósito (10) hacia el interior del canal (3) de nebulización;
- nebulizar la cantidad subsidiaria de material (12) nebulizable dentro del canal (3) de nebulización; y

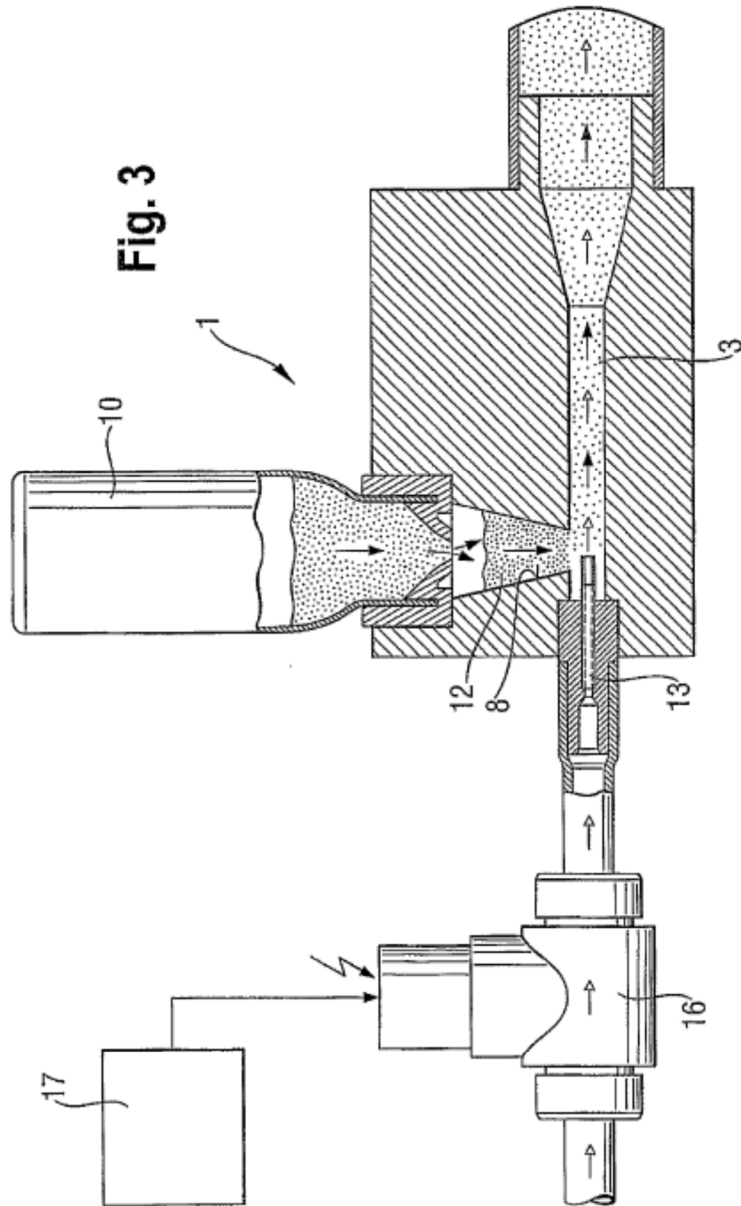
- hacer pasar la mezcla de gas comprimido y de material a través del canal (3) de nebulización hacia la segunda pieza de fijación que está conectada a la pieza (6) de fijación al respirador o por medio de la pieza (7) de fijación al dispositivo adaptado para la administración al paciente que ventila espontáneamente,

**caracterizado por**

- 5 - el cierre de la válvula (16) después de que la impulsión de gas portador para la compensación de presión, por medio de lo cual bajo el efecto de un gradiente de presión el flujo de gas retrocede por medio de la segunda pieza a través del canal (3) de nebulización hacia el interior del depósito (10), por medio de lo cual se rompe una aglomeración del material (12) nebulizable por encima de una abertura del depósito (10).
- 10 11.- Procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 10, **caracterizado porque** la cantidad subsidiaria del material (12) nebulizable es aspirada desde el depósito (10) por medio de una cámara (8) de dosificación dentro del canal (3) de nebulización, en el que la cámara (8) de dosificación está dispuesta entre el depósito (10) y el canal (3) de nebulización, por medio de lo cual bajo el efecto del gradiente de presión el gas retrocede por medio de la segunda pieza de fijación a través del canal (3) de nebulización y de la cámara (8) de dosificación hacia el interior del depósito (10).
- 15 12.- Procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 10 u 11, **caracterizado porque** cuando el flujo de gas a través del material (12) nebulizable, este último es liberado y desaglomerado.
- 13.- Procedimiento de acuerdo con una de las Reivindicaciones 10 a 12, **caracterizado porque** el contenido del depósito (10) es nebulizado dentro de un periodo de tiempo definido, siendo el periodo de tiempo inferior a 15 minutos.
- 20 14.- Procedimiento de acuerdo con una de las Reivindicaciones 10 a 13, **caracterizado porque** el material (12) nebulizable es un preparado farmacéutico en polvo.
- 15.- Procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 14, **caracterizado porque** el preparado farmacéutico en polvo es un tensioactivo pulmonar.
- 16.- Procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 15, **caracterizado porque** el tensioactivo pulmonar es un tensioactivo basado en la proteína C tensioactiva recombinante.
- 25 17.- Procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 16, **caracterizado porque** el tensioactivo basado en la proteína C tensioactiva recombinante es lusupultida.







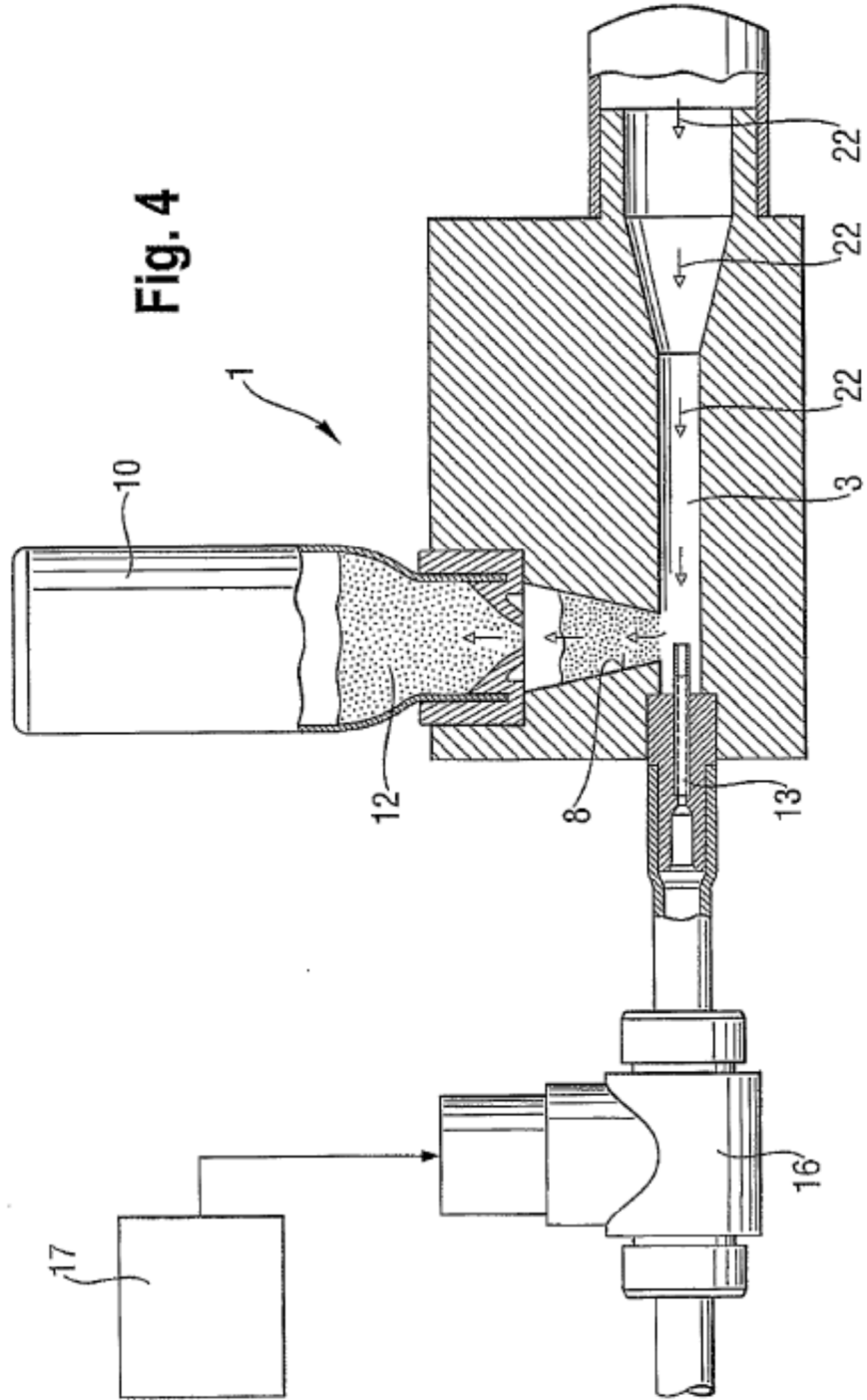


Fig. 5

