

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 587**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

A24F 47/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2014 PCT/GB2014/000484**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2015 WO15079198**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2014 E 14819045 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3102266**

54 Título: **Dispositivos de administración pulmonar**

30 Prioridad:

26.11.2013 GB 201320834

04.03.2014 GB 201403827

04.03.2014 GB 201403828

02.04.2014 GB 201405979

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

26.06.2020

73 Titular/es:

TWENTY SIXTEEN (2016) PHARMA LIMITED
(100.0%)

131 Mount Pleasant
Liverpool, Merseyside L3 5TF, GB

72 Inventor/es:

PANDYA, ANANT y
GALLAGHER, GEORGE

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 769 587 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

Dispositivos de administración pulmonar

5

[0001] Esta invención se refiere a dispositivos de administración pulmonar, y, en particular, aunque sin carácter limitativo, a dispositivos de administración pulmonar adecuados para administrar moléculas activas y/o medicamentos a usuarios. Cuando, en la presente, se use la palabra medicamento, debe considerarse que la misma incluye cualquier molécula activa, incluyendo un medicamento, fármaco, saborizante, alimento, etcétera.

10

[0002] Los dispositivos de administración pulmonar tienen un uso extendido en la medicina moderna ya que permiten la administración directa de fármacos y medicamentos a los pulmones del usuario. Por otra parte, en la medida en la que los medicamentos administrados a los pulmones entran directamente en el flujo sanguíneo, en lugar de a través del metabolismo del cuerpo, como ocurre con los sistemas de administración por inyección, oral o por óvulo vaginal, los beneficios del medicamento, especialmente en aplicaciones calmantes del dolor o de retirada progresiva de fármacos, son percibidos por el usuario casi inmediatamente. Otra ventaja importante de los dispositivos de administración pulmonar es su capacidad de administrar fármacos sin el uso de agujas. Además, el dispositivo de administración pulmonar elude el hígado, es decir, el metabolismo de primer paso, posibilitando así una menor dosis y una acción más rápida.

15

20

[0003] Los sistemas existentes de administración pulmonar adoptan diversas formas, incluyendo pulverizadores de inhalación y sistemas de administración de vapor con los cuales el medicamento se mezcla en un vapor inhalable (normalmente un vapor que contiene agua). Esta invención se refiere a este último tipo de dispositivos de administración pulmonar. El documento WO2013/152873 describe un dispositivo generador de aerosol que comprende dos reservorios para generar un aerosol.

25

[0004] Un sistema de administración pulmonar de tipo inhalador de vapor comprende un líquido portador, normalmente agua o una mezcla de agua-glicol (el glicol sirve para estabilizar las gotitas de agua cuando se encuentran en forma de vapor) en la cual se mezcla un medicamento deseado. El líquido portador se puede vaporizar de diversas maneras, tales como pulverizándolo a través de una boquilla, aunque, en muchos casos, simplemente se calienta para formar un vapor que comprende el líquido portador y el medicamento deseado. A continuación, el vapor resultante es inhalado por un usuario para administrar el medicamento.

30

[0005] Existen muchos problemas asociados a los dispositivos existentes de administración pulmonar en fase de vapor, siendo el principal entre ellos el control de la cantidad de medicamento administrada en cada dosis. Los errores en la dosificación pueden surgir por factores intrínsecos, tales como la composición, la estabilidad y la longevidad de la solución/mezcla de medicamento-líquido portador, así como por factores extrínsecos, tales como la capacidad y la frecuencia de inhalación del usuario. Por ello, con los dispositivos conocidos de administración pulmonar en fase de vapor, es prácticamente imposible controlar de manera precisa la dosis administrada en cada uso, pero también regular y/o controlar la frecuencia de uso por parte de un usuario. La falta de control preciso de la dosis ha conducido a controversias en el entorno de la eficacia y/o la seguridad de los sistemas existentes de administración pulmonar, y esta invención pretende proporcionar una solución a uno o más de los problemas anteriores. De manera adicional o alternativa, la invención pretende proporcionar un dispositivo de administración pulmonar en fase de vapor, alternativo.

35

40

45

[0006] Un aspecto de la invención proporciona un aparato de administración pulmonar que comprende: un primer vaporizador adaptado para vaporizar una cantidad de un primer líquido, y que está caracterizado por: un segundo vaporizador adaptado para vaporizar una cantidad de un segundo líquido, siendo el segundo líquido un líquido diferente del primer líquido; y una salida por medio de la cual, durante su uso, un usuario puede inhalar una mezcla del primer y el segundo vapores.

50

[0007] Al proporcionar dos vaporizadores, en lugar de simplemente uno, como ocurre con los dispositivos existentes de administración pulmonar en fase de vapor, es posible controlar la composición de la mezcla controlando la cantidad de vapor liberada desde cada uno de los vaporizadores. Adecuadamente, el aparato de administración comprende un controlador adaptado para controlar, durante su uso, la composición del primer y del segundo vapores en la mezcla, es decir, controlando las cantidades relativas del primer y el segundo vapores en la mezcla, o la relación entre las dos. El controlador se podría adaptar para activar o desactivar uno u otro de los vaporizadores, proporcionando así la opción de administrar uno u otro de los líquidos en forma de vapor.

55

[0008] En un ejemplo, el primer líquido comprende un líquido portador (es decir, un líquido capaz de formar un vapor estable), el cual puede ser inerte (líquido portador sin medicamento), tal como agua, o una mezcla de agua-glicol. El segundo líquido, en un ejemplo puede comprender el medicamento deseado. De este modo, si el dispositivo está configurado para administrar solamente el primer líquido en forma de vapor al usuario, el usuario recibe una dosis cero del medicamento. Por otro lado, si la relación del primer y del segundo líquidos se ajusta a un valor diferente de la

60

unidad, puede adicionarse una cantidad del segundo líquido a la mezcla inhalada por el usuario, administrando así una dosis del medicamento.

5 **[0009]** En otra realización, el primer y el segundo líquidos comprenden medicamentos diferentes, y, por tanto, el dispositivo se puede adaptar para variar las concentraciones relativas de los dos, lo cual puede resultar particularmente útil cuando, por ejemplo, el curso temporal de los fármacos incluye una dosis inicial de un primer medicamento, realizándose una transición a una dosis de un segundo medicamento durante un periodo de tiempo.

10 **[0010]** Adecuadamente, permitiendo que el dispositivo controle la relación de un líquido con respecto al otro en la mezcla, es posible variar la composición correspondiente a la mezcla en incrementos infinitesimales desde el 100% del primer líquido al 100% del segundo líquido. Evidentemente, si, en el dispositivo, se proporcionan más de dos vaporizadores, entonces las relaciones se podrían ajustar de manera correspondiente.

15 **[0011]** Adecuadamente, el vaporizador comprende un calefactor eléctrico, por ejemplo, un hilo o bobina calefactor resistivo alimentado por batería. La corriente aportada al hilo o bobina calefactor resistivo se puede usar para controlar la temperatura del hilo o bobina, y, de este modo, regular, y/o controlar el calentamiento y la vaporización de los líquidos. En un ejemplo, el calefactor comprende una hoja hidrófila o superhidrófila, la cual se recubre con una película del líquido a vaporizar. Se puede hacer pasar una corriente a través de la bobina para calentarla, vaporizando así el líquido.

20 **[0012]** En un ejemplo, los calefactores de los dos vaporizadores podrían ser de tipos diferentes, por ejemplo, un calefactor de bobina y un calefactor de hoja. Esto proporciona, ventajosamente, un control más preciso del líquido que está siendo evaporado por el calefactor de hoja, por ejemplo, y una evaporación menos controlada, o no controlada, del líquido que está siendo vaporizado por el calefactor de bobina.

25 **[0013]** Adecuadamente, se proporciona un circuito de realimentación para regular termostáticamente la temperatura, o perfil de temperatura del calefactor. Por ejemplo, se puede proporcionar un circuito para monitorizar la resistencia del hilo o bobina (siendo la resistencia dependiente de la temperatura del hilo o bobina) y para ajustar la corriente en el hilo o bobina, de tal manera que se controla la resistencia, y, por lo tanto, la temperatura.

30 **[0014]** Uno de los ejemplos proporciona un vaporizador adecuado para su uso en un dispositivo de administración pulmonar, que comprende un calefactor eléctrico adaptado para vaporizar una cantidad del líquido vaporizable en contacto con el mismo, comprendiendo, además, el vaporizador un circuito configurado para aplicar un perfil de calentamiento y/o enfriamiento, dependiente del tiempo, controlando temporalmente una corriente eléctrica en el calefactor como respuesta a una temperatura medida del mismo.

35 **[0015]** Una configuración de este tipo, es decir, un perfil de calentamiento y/o enfriamiento dependiente del tiempo, controla de manera adecuada la vaporización del líquido o líquidos de forma más precisa y reproducible, y/o hace que mejore la longevidad del calefactor, el cual adecuadamente es un hilo, hoja o bobina calefactor.

40 **[0016]** Igualmente podrían usarse otros dispositivos calefactores, tales como emisores termoiónicos, dispositivos Peltier, emisores de infrarrojos y otros, y la invención no se limita a hilos, hojas o bobinas calefactores resistivos.

45 **[0017]** De manera adicional, o alternativa, los líquidos se podrían vaporizar atomizando o forzando un líquido a través de una apertura para formar un vapor o nebulización estable. En un ejemplo, uno de los vaporizadores comprende un vaporizador térmico (basado en calor) adaptado para evaporar el líquido respectivo, mientras que otro de los vaporizadores comprende un atomizador adaptado para formar una nebulización del líquido respectivo forzándolo a través de una boquilla o apertura.

50 **[0018]** Adecuadamente, el dispositivo comprende un vaporizador independiente asociado a cada uno de los líquidos, o un único vaporizador adaptado para vaporizar más de uno de los líquidos simultáneamente.

55 **[0019]** Un aspecto de la invención comprende un aparato de administración pulmonar que comprende: un primer vaporizador adaptado para vaporizar una cantidad de un primer líquido, y que está caracterizado por: un segundo vaporizador adaptado para vaporizar una cantidad de un segundo líquido, siendo el segundo líquido un líquido diferente del primer líquido; una salida por medio de la cual, durante su uso, un usuario puede inhalar una mezcla del primer y del segundo vapores.

60 **[0020]** El controlador destinado a controlar la relación del primer y del segundo líquidos en la mezcla es programable, adecuadamente, para cambiar la relación basándose en cada dosis individual. Esto se puede lograr usando un microprocesador. En un ejemplo, el controlador comprende un ordenador, tal como un dispositivo de Sistema en un Chip (SOC), el cual ejecuta una aplicación que controla la relación. Adecuadamente, el ordenador está adaptado para comunicarse con un dispositivo de programación externo. Adecuadamente, el dispositivo de programación externo comprende un ordenador, el cual se comunica con el dispositivo por medio de un puerto de comunicaciones físico (por

ejemplo, un puerto USB) o por medio de un puerto de comunicaciones virtual (por ejemplo, un puerto Wi-Fi, Bluetooth^{RTM} o WAN).

5 **[0021]** En ciertos ejemplos, el dispositivo se puede preconfigurar con una serie de programas seleccionables por el usuario. Por ejemplo, el dispositivo puede comprender un conmutador selector que permite que el usuario seleccione entre, por ejemplo: 1) el 100% del primer líquido y el 0% del segundo líquido; 2) el 0% del primer líquido y el 100% del segundo líquido; y 3) una relación seleccionada de los dos líquidos, por ejemplo, una mezcla de 50%50%, una mezcla de 90%-10%, y así sucesivamente.

10 **[0022]** En otro ejemplo, el primer vaporizador está siempre activado, mientras que el funcionamiento del segundo vaporizador es iniciado por el usuario, por ejemplo, usando un botón pulsador en el dispositivo.

15 **[0023]** Adecuadamente, se proporciona una interfaz que permite que un usuario, médico o profesional de la sanidad configure el dispositivo para que funcione en diversos modos. Adecuadamente, la interfaz comprende una aplicación ejecutada en un ordenador externo, que está adaptada para comunicarse con el dispositivo, por lo tanto, para controlarlo y/o programarlo.

20 **[0024]** Por ejemplo, en un dispositivo para abandonar progresivamente la nicotina, el sistema de administración pulmonar se parece a un cigarrillo, una pipa o un cigarro puro. En una situación de este tipo, el primer líquido puede comprender una mezcla inerte de agua y glicol, y el segundo líquido puede contener una mezcla de un líquido portador (de nuevo posiblemente una mezcla de agua-glicol) y el medicamento deseado, en este caso, nicotina líquida. De este modo, el dispositivo se puede programar para administrar una cierta dosis de medicamento (nicotina) en cada "ráfaga" del dispositivo, o durante un periodo dado, tal como un día.

25 **[0025]** En el primer caso, la relación del primer y el segundo líquidos está configurada de tal manera que el líquido inerte siempre se despensa, mientras que la dosis del segundo líquido se controla para administrar solamente la dosis predeterminada en cada "ráfaga". De este modo, no importante durante cuánto tiempo, o con qué intensidad, aspire el usuario del dispositivo, solamente se administra cada vez la cantidad predeterminada de medicamento (en este ejemplo, nicotina). Esta configuración hace frente de manera útil a las variaciones extrínsecas de dosificación que surgen por variaciones en la fisiología de los usuarios.

30 **[0026]** En este último caso, la dosis se puede configurar para administrar una dosis durante un periodo de tiempo, tal como un día. En este caso, la relación del primer y el segundo líquidos se puede configurar dinámicamente de tal manera que, para un número dado de "ráfagas" por unidad de tiempo, al usuario se le administre la dosis predeterminada.

35 **[0027]** En un ejemplo, la temporización de la "dosis" se puede configurar. En un ejemplo, el dispositivo se configura para permitir un uso ilimitado de uno primero de los líquidos, aunque un consumo medido y/o dosificado del segundo líquido. La medición y/o dosificación depende adecuadamente del tiempo, por ejemplo, permitiendo una dosificación de dos, tres (o cualquier número deseado de) veces por día, en momentos específicos. La dosis se puede configurar también para variar a lo largo del transcurso de un día, por ejemplo, con dosis mayores como por ejemplo, por la mañana y/o la tarde.

40 **[0028]** No obstante, el dispositivo está configurado, adecuadamente, para monitorizar el número de ráfagas en el dispositivo, y para ajustar la relación del primer y del segundo líquidos en concordancia. Por lo tanto, la dosis-por-ráfaga del medicamento se puede incrementar si el usuario está infrautilizando el dispositivo, o se puede reducir si el usuario está sobreutilizando el dispositivo, con lo cual se garantiza que no se supera la dosis predeterminada en el intervalo de tiempo. Una configuración de este tipo se puede usar útilmente para garantizar el cumplimiento con un régimen de dosificación prescrito, anulando así los efectos de una disciplina deficiente por parte del usuario. Si el usuario infrautiliza el dispositivo, entonces la dosis-por-ráfaga se incrementa para compensar. Al contrario, si el usuario sobreutiliza el dispositivo, la dosis-por-ráfaga se puede reducir para compensar. Si el usuario sobreutiliza el dispositivo en exceso, y llega al nivel de dosis máximo, el líquido con medicamento se puede desactivar, permitiendo así que el usuario continúe utilizando el dispositivo, aunque en un modo inerte, sin ninguna administración adicional de medicamento.

45 **[0029]** Adecuadamente el dispositivo registra y/o monitoriza los hábitos del usuario, y usa esta información para reconfigurar la dosificación en intervalos de tiempo futuros. Por ello, la estimación del número de ráfagas por día, por ejemplo, se puede ajustar en sentido ascendente o descendente de manera automática, sobre la base de datos de uso históricos. Estos datos de uso también se pueden retroalimentar a profesionales sanitarios, si se desea, por medio de la interfaz de ordenador con fines de notificación y/o monitorización.

50 **[0030]** El vaporizador o cada uno de los vaporizadores comprende adecuadamente un reservorio para guardar, durante su uso, una cantidad de líquido respectivo y un transportador adaptado para transportar, durante su uso, el líquido desde el reservorio a un calefactor.

[0031] En un ejemplo, el reservorio comprende un vial y el transportador comprende una mecha que discurre entre el interior del vial y el calefactor. Adecuadamente, un hilo calefactor resistivo, tal como el que se describe en la presente, puede envolver o se puede enrollar en torno a la mecha para vaporizar el líquido.

5 **[0032]** El transportador puede comprender un tubo capilar que discurre entre el vial y el calefactor. En otros ejemplos, el transportador comprende el pistón de una jeringa y el reservorio comprende el cilindro de una jeringa. Si la jeringa comprende una jeringa accionada mecánicamente, tal como una jeringa motorizada, el volumen de líquido dispensado se puede controlar controlando el movimiento del pistón dentro del cilindro.

10 **[0033]** En otro ejemplo, el vaporizador comprende un reservorio que contiene un líquido a presión que se puede forzar a través de una apertura para formar un vapor estable. En una realización, esto podría comprender un recipiente a presión que contiene el líquido y un propelente, y el transportador comprende una válvula de control de flujo asociada a la salida del recipiente a presión. Abriendo la válvula de control de flujo durante un intervalo predeterminado, se puede dispensar una cantidad predeterminada del líquido.

15 **[0034]** El reservorio y/o el transportador está configurado, adecuadamente, de tal manera que el tamaño del reservorio, la presión dentro del reservorio y el tamaño de la salida del reservorio en su punto más estrecho se disponen de tal modo que el caudal volumétrico de pico del líquido para cada dosis con la válvula totalmente abierta presenta una variación inferior al 10%.

20 **[0035]** El primer y el segundo líquidos comprenden, adecuadamente, un disolvente y un estabilizante. El estabilizante está adaptado, adecuadamente, para estabilizar gotitas del disolvente en el aire. El líquido portador puede comprender uno cualquiera de más del grupo que comprende:

25 solubilizantes, disolventes y mezclas de los mismos, tales como agua, alcoholes tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, aceites minerales, lípidos, ciclodextrinas, etcétera. Agentes tensioactivos, tales como agentes aniónicos con iones carboxilato, grupos sulfato y grupos sulfonato; surfactantes catiónicos, surfactantes no iónicos tales como poliol éteres, ésteres y éteres de polioxietileno, poloxámeros; surfactantes anfóteros, emulsionantes naturales, ésteres de sacarosa y alquilpoliglucósidos;

30 antioxidantes, tales como ácido ascórbico y sus sales y tocoferoles derivados (vitamina E), derivados de tiol, tales como cisteína y acetilcisteína, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), hidrogenosulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio;

35 potenciadores de la absorción, tales como alcoholes, *azone*;

agentes quelantes, tales como EDTA y galatos;

40 minerales, tales como fluoruros;

propelentes, tales como hidrofluoroalcanos (HFA) clorofluorocarbonos (CFCs), dióxido de carbono, etcétera; edulcorantes, tales como edulcorantes artificiales, por ejemplo sacarina y sus sales sódica y cálcica, aspartamo, acesulfamo y su sal potásica, taumatina y glicirricina, alcoholes polihídricos, tales como sorbitol, xilitol, manitol y glicerol, glucosa, fructosa, galactosa, sacarosa, lactosa, maltosa y mezclas de los mismos;

45 saborizantes y aromas, tales como aceites esenciales de flores deshidratadas, capullos, hojas, tallos, frutas, semillas, piel, corteza o raíces, por ejemplo, aceite de menta piperita, hierbabuena, eucalipto; gaulteria, clavo, cardamomo, canela, almendra amarga, cilantro, alcaravea, jengibre, enebro, naranja, naranja amarga, limón, pomelo, bergamota, tomillo, hinojo romero, etcétera, sabores y agentes aromáticos naturales de aceites esenciales o concentrados de componentes saborizantes con origen natural de, por ejemplo, frutas, frutas del bosque, nueces, especias, mentas, tabaco, cacao, café, té, vainilla, regaliz, caramelo, tofe, miel, vino, licores y cervezas, sabores y agentes aromáticos sintéticos consistentes en mezclas de productos químicos que comprenden hidrocarburos, alcoholes, aldehídos, ésteres, cetonas, éteres y óxidos mezclados para que se correspondan con el sabor natural de, por ejemplo, frutas, frutos del bosque, nueces, especias, mentas, tabaco, cacao, café, té, vainilla,

55 regaliz, caramelo, tofe, miel, vino, licores o cervezas y mezclas de los mismos; y reguladores del pH y agentes tampón, tales como hidróxido de sodio, potasio o calcio; bicarbonatos, citratos y fosfatos, etcétera.

60 **[0036]** Uno o ambos del primer o segundo líquidos comprende, adecuadamente, una molécula activa o medicamento. La molécula activa, excipiente o medicamento puede comprender uno cualquiera o más de los compuestos farmacológicamente activos del grupo que comprende:

Antagonistas del receptor H2, tales como cimetidina; y ranitidina;

- Análogos de la prostaglandina, tales como misoprosol;
- 5 Inhibidores de la bomba de protones, tales como lanzoprazol; omeprazol; y pantaprazol;
- Agentes para tratar alergias a alimentos, tales como cromoglicato de sodio;
- Glucósidos cardíacos, tales como digoxina;
- 10 Diuréticos, tales como amilorida; bendroflumetizida; indapamida; furosemida; hidroclorotiazida; y xipamida;
- Fármacos para arritmias, tales como procainamida; lidocaina; propranolol; atenolol; bisoprolol; carvedilol; pindolol; y nebivolol;
- 15 Antihipertensivos y agentes para el tratamiento de angina, tales como clizapril; lisinopril; ramipril; trandolapril; amlodipino losartan; nitroglicerina, mononitrato de isosorbida; amlodipino; diltiazem; felodipino; isradipino; lacidipino, etcétera;
- Fármacos reguladores de los lípidos, tales como estatinas;
- 20 Fármacos que actúan sobre el sistema respiratorio, tales como salbutamol; terbutalina; bambuterol;
- Antihistamínicos, tales como cinarizina; prometazina; perfenazina y proclorprazina;
- 25 Hipnóticos, tales como zolpidem; zopiclona; clometiazol;
- Ansiolíticos, tales como benzodiazinas; buspirona;
- Agentes antisicóticos, tales como benperidol; flufenazina; pimozida y amisulprida;
- 30 Fármacos antidepresivos, tales como tricíclicos; mianserina; MAOIs; SRIs; reboxetina, etcétera;
- Estimulantes del sistema nervioso central (CNS), tales como metilfenidato;
- 35 Fármacos usados en el tratamiento de náuseas, tales como antihistamínicos; domperidona; metoclopramida; antagonistas del 5HT₃; hyoscina, y betahistina;
- Analgésicos opioides, tales como morfina; buprenorfina y fentanilo;
- 40 Fármacos antimigrañosos, tales como agonistas del 5HT₁ y alcaloides del cornezuelo;
- Fármacos usados en el tratamiento del parkinsonismo tales como apomorfina; bromocriptina; lisurida; haloperidol y alcaloides del cornezuelo;
- 45 Fármacos usados en dependencia de sustancias, tales como nicotina y buprenorfina;
- Fármacos usados en demencia, tales como rivastigmina; dihidroergotamina; dihidroergocristina y dihidroergocriptina;
- 50 Antibióticos; antifúngicos; antivíricos y antimaláricos;
- Fármacos usados en el tratamiento de la diabetes;
- Terapia con glucocorticoides usando esteroides, tales como betametasona y dexametasona;
- 55 Hormonas sexuales masculinas y/o femeninas, tales como estradiol; noretisterona; progesterona; testosterona y ésteres;
- Hormonas pituitarias, tales como vasopresina y desmopresina;
- 60 Fármacos que afectan al metabolismo óseo, tales como calcitonina y bisfosfonatos;
- Fármacos para el sistema endocrino, tales como bromocriptina y cabergolina;

Anticonceptivos, tales como estrógenos; progestrónos y combinaciones de los mismos;

Fármacos usados en el tratamiento de la frecuencia urinaria y la enuresis, tales como oxibutinina y desmopresina;

5 Fármacos usados en la disfunción eréctil, tales como apomorfina y sildenafil;

Fármacos usados en el tratamiento de enfermedades malignas y de inmunosupresión, tales como busulfán; antimetabolitos; alcaloides; corticosteroides; hormonas e interferones;

10 Fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como diclofenaco; piroxicam y refoxicap;

Fármacos usados en el tratamiento de la gota, tales como colchicinas;

15 Fármacos usados en trastornos neuromusculares, tales como neostigmina y piridostigmina;

Relajantes musculares, tales como diazepam; tizanidina;

Vacunas administradas por vía subcutánea; y

20 Agentes para el tratamiento de síntomas de abstinencia de nicotina, tales como nicotina.

25 **[0037]** El compuesto activo o por lo menos uno de los compuestos activos puede ser un compuesto nutracéuticamente activo. Un "compuesto nutracéuticamente activo" es un compuesto, derivado de origen natural (animal o vegetal) que tiene un efecto beneficioso y/o terapéutico sobre el cuerpo humano o animal en el tratamiento de una afección. Dichos compuestos pueden considerarse como nutrientes.

[0038] Los compuestos nutracéuticamente activos adecuados pueden ser productos naturales extraídos de animales o vegetales. Los ejemplos de compuestos nutracéuticamente activos adecuados incluyen:

30 Carotenoides, tales como licopeno, luteína, astaxantina y β -caróteno; glucosamina o Nacilglucosamina; ubiquinona;

35 Vitaminas tales como vitaminas A, C, D y E; ácido Rosmarínico; Honokiol; Magnolol; Ácido clorogénico; Oleuropeína; Metilsulfonilmetano ("MSM"); Colágeno y Condroitina; Boswellin y ácido boswélico; Escina y esculina; Extractos de cúrcuma, tales como curcuminoides y tetrahidrocurcuminoides; Gingerol y gingerona; Triterpenos, tales como ácido ursólico y ácido oleanólico; Diterpenos, tales como asiaticósido, sericósido y ruscogeninas; Ácido hidroxícitrico ("HCA") e hidroxicitrato de niacinamida; Trigonelina; y Ácido corosólico; Palma enana americana; e Hipérico.

40 **[0039]** El dispositivo comprende adecuadamente una batería, tal como una batería recargable, para alimentar el calefactor y la circuitería de control.

45 **[0040]** Cuando el dispositivo comprende más de un calefactor, cada calefactor se puede controlar de manera independiente para controlar la velocidad de vaporización de los líquidos respectivos, controlando así las proporciones relativas de cada uno en la mezcla. Uno primeros de los vaporizadores puede ser no controlado, mientras que la cantidad del segundo líquido puede dosificarse.

50 **[0041]** El calefactor se activa o desactiva adecuadamente usando un conmutador. El conmutador es, adecuadamente, un conmutador automático que es disparado por la inhalación del usuario en el dispositivo. Por lo tanto, el conmutador puede comprender un conmutador activado por presión asociado a la salida del dispositivo, con lo cual, cuando un usuario aspira del dispositivo, el conmutador se pone en marcha activando así automáticamente el calefactor, y, con lo cual, el calefactor se desactiva nuevamente cuando el usuario deja de aspirar del dispositivo. Adecuadamente, el dispositivo comprende de manera adicional un segundo conmutador sensible a la presión para monitorizar la presión del aire ambiente.

55 **[0042]** Otro aspecto proporciona un dispositivo de administración pulmonar que comprende un vaporizador y una apertura de salida a través de la cual, durante su uso, un usuario puede inhalar vapor, un primer conmutador sensible a la presión que se comunica con la apertura de salida y que está adaptado para detectar una caída de presión en correspondencia con la inhalación sobre el dispositivo por parte del usuario, un controlador adaptado para activar el vaporizador como respuesta al disparo del primer conmutador sensible a la presión, caracterizado por un segundo conmutador sensible a la presión adaptado para captar la presión ambiente que rodea al dispositivo, en donde el controlador está configurado para activar el vaporizador cuando se acciona solamente el primer conmutador sensible a la presión.

[0043] Desde un punto de vista práctico, esta configuración es útil en la medida en la que se puede usar para evitar un disparo inadvertido del calefactor. Por ejemplo, cuando el usuario intenta disparar una dosis, el mismo puede succionar en la entrada, disparando así el primer conmutador, pero no el segundo. No obstante, cuando, por ejemplo, se produce un cambio repentino de la presión ambiente del aire (por ejemplo, cuando se entra en un túnel ferroviario), los dos conmutadores de presión detectarán este cambio, indicando que no es necesario una dosis. De este modo, el dispositivo se puede configurar para funcionar cuando se dispara solamente el conmutador de presión en comunicación con la salida del dispositivo.

[0044] Otro aspecto proporciona un aparato de administración pulmonar que comprende: un primer reservorio para guardar, durante su uso, una cantidad de un primer líquido; un primer transportador adaptado para transportar, durante su uso, y primer líquido desde el primer reservorio a un calefactor adaptado, durante su uso, para calentar una cantidad del primer líquido con el fin de formar un primer vapor; caracterizado por: un segundo reservorio para guardar, durante su uso, una cantidad de un segundo líquido diferente del primer líquido; un segundo transportador adaptado para transportar, durante su uso, el segundo líquido desde el primer reservorio a un calefactor adaptado, durante su uso, para calentar una cantidad del segundo líquido con el fin de formar un segundo vapor; y una salida a través de la cual, durante su uso, un usuario puede extraer, por inhalación, una mezcla del primer y el segundo vapores del aparato.

[0045] A continuación se describirán, únicamente a título de ejemplo, realizaciones de la invención en referencia a los dibujos adjuntos en los cuales:

la Figura 1 es una vista en perspectiva de un dispositivo de administración pulmonar de acuerdo con la invención;

la Figura 2 es una vista explosionada del dispositivo de administración pulmonar de la Figura 1;

la Figura 3 es una vista detallada de parte de la Figura 2;

la Figura 4 es una vista esquemática de otro dispositivo de administración pulmonar según la invención;

la Figura 5 es un diagrama de sistema esquemático que muestra una interfaz para el dispositivo de administración pulmonar de la invención; y

la Figura 6 es una vista en perspectiva de una realización de un dispositivo de administración pulmonar simplificado de acuerdo con la invención.

[0046] En las Figuras 1, 2 y 3, un dispositivo 10 de administración pulmonar comprende una parte 12 de cuerpo principal en general cilíndrica, adaptada para parecerse a un cigarrillo. La parte 12 de cuerpo principal comprende una cámara 14 de filtro tubular que encierra un vaporizador 15, y una cámara 18 de batería tubular que encierra una batería recargable 20. La punta 22 del cuerpo principal 12 está cerrada por un tapón terminal translúcido 24, detrás del cual se asienta una luz indicadora 26 de LED que se ilumina cuando el dispositivo 10 se está usando. Dentro del cuerpo 12 está contenido un circuito 28 de control, el cual comprende un circuito programable para controlar el funcionamiento del dispositivo 10, durante su uso.

[0047] Volviendo a las Figuras 2 y 3, el dispositivo 10 comprende un primer sensor de presión (no visible) situado dentro de la cámara 14 de filtro, que tiene una apertura 30 de salida en la misma a través de la cual, durante su uso, un usuario puede inhalar vapor generado por el dispositivo 10. Cuando el usuario aspira de la cámara 14 de filtro, el sensor de presión (no visible) activa el calefactor dentro del vaporizador 15 para formar un vapor que comprende el primer y/o el segundo líquidos, que van a ser inhalados.

[0048] El vaporizador 15 comprende un par de reservorios 32, 34 que contienen el primer y el segundo líquidos independientes. Cada reservorio 32, 34 comprende una mecha capilar 31, 33, la cual absorbe el líquido, y cuyos extremos tocan un elemento calefactor independiente a modo de hojas superhidrófilas 35, 37 de forma piramidal, que son mojadas por los líquidos respectivos, durante su uso. Alternativamente, los elementos calefactores 35, 37 podrían comprender una bobina calefactora resistiva, la cual se envuelve en torno a las mechas 31, 33. En cualquier caso, los elementos calefactores 35, 37 están conectados a la batería 20 bajo el control del circuito 28 de control.

[0049] Cuando los calefactores 35, 37 se activan, el líquido de los mismos se evapora, y forman un vapor en el interior del vaporizador 15. El vaporizador 15 tiene una apertura 38 de salida, que se comunica con el interior del tubo 14 de filtro permitiendo, así, que los vapores se mezclen en el espacio hueco que allí existe, antes de ser inhalados por el usuario, por medio de la apertura 30 de salida del dispositivo.

[0050] El circuito 28 de control comprende un sensor de resistencia conectado operativamente a cada elemento calefactor 35, 37, el cual mide la resistencia del calefactor, y, a partir de ello, deduce la temperatura del mismo. Adicionalmente, el circuito 28 de control comprende un circuito limitador de corriente para limitar la corriente hacia los

calefactores 35, 37 y está programado para calentarlos de acuerdo con un perfil de calentamiento/enfriamiento predeterminado dependiente del tiempo.

5 **[0051]** Cuando un usuario aspira de la cámara 14 de filtro, el conmutador de presión (no visible) dispara el circuito 28 de control para calentar los calefactores 35, 37. De este modo el circuito 28 de control conecta la batería 20 a los calefactores 37, 37 de una manera controlada y reproducible. Por ello, se controla así el tiempo, y el tiempo de exposición a la temperatura de los calefactores 35, 37, regulando de este modo la vaporización de los líquidos desde sus mechas respectivas 38, 40.

10 **[0052]** El circuito 28 de control está también conectado operativamente a un segundo sensor 39 de presión (Figura 2), el cual mide la presión ambiente del aire. El circuito 28 de control está configurado para activar los calefactores 35, 37 únicamente cuando se dispara el primer conmutador de presión, según se ha descrito anteriormente en la presente.

15 **[0053]** De este modo, se forma un vapor adyacente al calefactor dentro de un espacio interior hueco (una cámara de mezclado) situado hacia la punta de la cámara 14 de filtro, es decir, el espacio entre la cámara 36 de vaporizador y la apertura 30 de salida, cuando el dispositivo 10 está ensamblado.

20 **[0054]** El circuito 28 de control está adaptado para variar la corriente, y, por tanto, la temperatura y el tiempo de exposición a la temperatura de cada uno de los calefactores 35, 37. Por lo tanto, siempre que los líquidos se vaporicen de acuerdo con un modelo predeterminado, lo cual es una suposición razonable dada una experimentación suficiente, el circuito 28 de control puede controlar la composición de la mezcla ajustando la cantidad de cada líquido vaporizado. La relación de los líquidos en la mezcla resultante puede ser ajustada por el circuito 28 de control, de acuerdo con un régimen de dosificación preprogramado.

25 **[0055]** La Figura 4 muestra un vaporizador alternativo 15 de acuerdo con la invención. En la Figura 4, el vaporizador 15 comprende un recipiente 40 a presión cilíndrico hueco que comprende un tabique central 42 que divide así el interior del mismo en dos reservorios independientes 32, 34 para un primer 44 y un segundo 46 líquidos. Un gas propelente comprimido 48 ocupa el espacio restante de cada reservorio 32, 34, y se proporciona una apertura 50, 52 de salida para permitir que los líquidos 44, 46 escapen de sus reservorios respectivos bajo la acción del propelente comprimido 48. Cada apertura 50, 52 de salida es suficientemente pequeña para controlar (limitar en cuanto a masa) la cantidad de líquido 44, 46 que se puede escapar en cada dispensación, y se cierra y/o abre selectivamente por medio de una válvula 54, 56 de control respectiva.

35 **[0056]** Las válvulas 54, 56 de control están conectadas independientemente, cada una de ellas, al circuito 28 de control permitiendo su control independiente. De este modo, el circuito 28 de control se puede configurar para abrir cada válvula 54, 56 un número dado de veces, por accionamiento, con lo cual se controla por incrementos la dosis de cada líquido dispensada (siendo constante la dosis por accionamiento debido al tamaño de las aperturas 50, 52 de salida). De este modo, el dispositivo 10 puede controlar de forma precisa la relación del primer 44 y del segundo 46 líquidos dispensados en cada accionamiento, y, por lo tanto, la dosis de un medicamento particular de mezcla de medicamentos en el primer 44 y el segundo 46 líquidos.

45 **[0057]** En la Figura 5 de los dibujos se muestra un sistema 100 de control de dosis. En la Figura 5, un dispositivo 10 de administración pulmonar de acuerdo con la invención está conectado inalámbricamente 102 al teléfono inteligente, al ordenador de tipo tableta o PC 104 de un usuario y a Internet 106, por medio de un punto 108 de acceso Wi-Fi, tal como un rúter de banda ancha. De este modo, ordenadores 110, 112 conectados a internet (locales o remotos) se pueden conectar el dispositivo 10 inalámbricamente, igual que lo puede usar el propio usuario. La conexión inalámbrica se proporciona por medio de una interfaz Wi-Fi y/o de Bluetooth^{RTM} del circuito 28 de control, proporcionando, así, una interfaz gráfica de usuario (GUI) 120 en cualquiera de los dispositivos 104, 110, 112 para interactuar con el dispositivo 10.

50 **[0058]** La GUI 120 tiene un sistema seguro 122 de inicio de sesión para evitar una reconfiguración no autorizada del dispositivo 10 y permite que un usuario realice una selección entre tres modos principales de funcionamiento, a saber un modo 124 de "reducción progresiva" por el cual la dosis 126 de un medicamento dado se puede reducir a lo largo del tiempo 128, tal como se muestra en una gráfica 130 de dosis-tiempo de la GUI. La gráfica tiene cursores desplazables 132 que permiten ajustar la forma de la curva para cambiar el perfil 124 de reducción progresiva, es decir, la severidad, la duración, el retardo, etcétera, del proceso de reducción progresiva.

60 **[0059]** Otras de las opciones del menú desplegable es la de seleccionar un programa 134 de control, que garantiza que se administra una cantidad deseada de medicamento durante un periodo de tiempo. De este modo, se controla la dosis-por-ráfaga para garantizar, por término medio, una administración relativamente uniforme del medicamento a lo largo del periodo de tiempo.

[0060] Una tercera opción es la fijación de un límite superior 136, lo cual puede ser útil en aplicaciones analgésicas. Este programa evita la administración de una dosis máxima por unidad de tiempo, pero prevé una infraadministración.

5 [0061] La GUI 120 comprende un menú 138 de ajustes de configuración, el cual permite que un usuario configure la GUI de acuerdo con los líquidos 140, 142 del dispositivo. Se proporciona también una tabla histórica 144, la cual proporciona un resumen del número de administraciones 146, la cantidad de medicamento administrado 147 y un total acumulado 148. Estos datos se muestran sobre una base histórica 150, real 152 y objetivo 154 para facilitar la monitorización de la administración del fármaco al usuario.

10 [0062] En la Figura 6 de los dibujos se muestra, esquemáticamente, una versión simplificada de la invención en la cual un dispositivo 200 de administración pulmonar comprende una batería 20, un vaporizador 15 y un tubo 14 de filtro, según se ha descrito previamente. El vaporizador 15 es en gran medida similar al mostrado en las Figuras 1 a 3 de los dibujos, pero con las siguientes diferencias:

15 [0063] El vaporizador 15 comprende dos reservorios 202, 204 para contener cantidades respectivas del primer y el segundo líquidos (no mostrados). Cada reservorio 202, 204 tiene una mecha respectiva 206, 208, que transporta los líquidos a los calefactores del vaporizador 15.

20 [0064] El primer reservorio 202 contiene un líquido inerte, tal como una mezcla de agua-glicol, que forma un vapor inhalable que puede ser consumido sin restricciones por un usuario. El dispositivo 200 tiene un conmutador 210 de presión, el cual detecta cuándo un usuario inhala en el dispositivo 200. El conmutador 210 de presión está conectado al circuito 28 de control, por medio de cables 212, y el circuito de control está adaptado para activar una corriente, procedente de la batería 20, hacia una bobina calefactora resistiva 214 envuelta en torno a un extremo de la mecha 206, que hace que se evapore el primer líquido para formar un vapor que puede ser extraído del dispositivo 200, por medio de la salida 38 de vaporizador y la apertura 30 de salida principal del dispositivo.

25 [0065] El dispositivo 200 comprende adicionalmente un conmutador pulsador 216 que es accesible desde el exterior del dispositivo 200, y que puede ser pulsado por un usuario, durante su uso, para activar el segundo calefactor 218, el cual, en el ejemplo ilustrado, es un calefactor de hoja superhidrófilo en contacto con la segunda mecha 208. De este modo, un usuario puede usar el dispositivo 200 a voluntad, y puede seleccionar cuándo administrar una dosis de un medicamento, que está contenido en el segundo reservorio 204, presionando el botón 216 durante la inhalación. La ventaja de la configuración mostrada es que el uso de un calefactor 218 de hoja superhidrófilo permite controlar, de forma cuidadosa, y reproducible, la evaporación del segundo líquido (que contiene fármaco). No obstante, la complejidad y el coste del calefactor de hoja no se duplica para el segundo líquido, inerte, que no requiere un nivel de control tan alto: de este modo, para el líquido no controlado, o no limitado, se puede usar algo más sencillo y económico (en este caso, una bobina de hilo resistivo). Esto reduce el coste y la complejidad del dispositivo 200 en total.

30 [0066] La invención no se limita a los detalles de las realizaciones anteriores, las cuales son meramente ejemplificativas de la invención. Por ejemplo, la forma y la configuración del dispositivo pueden cambiarse, y los materiales de fabricación, las combinaciones de la tecnología usada para los vaporizadores, las combinaciones de calefactores usados, las características adicionales, tales como el conmutador de activación/desactivación, etcétera, se pueden variar sin desviarse con respecto a la invención, siempre que los mismos se sitúen dentro del alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Aparato de administración pulmonar que comprende: un primer vaporizador adaptado para vaporizar una cantidad de un primer líquido, y un segundo vaporizador adaptado para vaporizar una cantidad de un segundo líquido, siendo el segundo líquido un líquido diferente con respecto al primer líquido, y en donde uno o ambos del primer o segundo líquidos comprende una molécula activa, excipiente o medicamento; y una salida por medio de la cual, durante su uso, un usuario puede inhalar una mezcla del primer y el segundo vapores y que se caracteriza por: un controlador programable adaptado para controlar automáticamente, durante su uso, la relación del primer y del segundo líquidos de la mezcla con el fin de cambiar la relación de los líquidos en dependencia de cada dosis.
- 10 2. Dispositivo de administración pulmonar de la reivindicación 1, en donde el controlador está preconfigurado con un número de modos de funcionamiento seleccionables por el usuario, y en donde el dispositivo comprende un conmutador selector adaptado para hacer que el controlador recorra cíclicamente los diferentes modos de funcionamiento, preferentemente en donde modos de funcionamiento seleccionables por el usuario comprenden un primer modo en el cual la mezcla comprende un 100% del primer líquido y un 0% del segundo líquido; y un segundo modo en el cual, en la mezcla, hay presencia de una relación seleccionada de los dos líquidos.
- 15 3. Dispositivo de administración pulmonar de la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en donde el primer vaporizador está siempre activado y en donde el segundo vaporizador se activa selectivamente mediante un botón del dispositivo.
- 20 4. Dispositivo de administración pulmonar de la reivindicación 1, 2 ó 3, en donde el controlador está adaptado para dispersar una dosis particular de uno de los líquidos por inhalación; y/o en donde el controlador está adaptado para dispersar una dosis acumulada particular de uno de los líquidos por unidad de tiempo; y/o en donde el controlador está adaptado para dispersar una dosis particular de uno de los líquidos solamente en momentos predeterminados del día, y para inhibir o evitar la dispensación de dicho líquido en otros momentos del día; y/o en donde el controlador está adaptado para permitir un consumo ilimitado de uno primero de los líquidos, pero un consumo medido y/o dosificado de un segundo de los líquidos.
- 25 5. Dispositivo de administración pulmonar de la reivindicación 1, en donde el controlador está adaptado para ajustar la relación del primer y del segundo líquidos en la mezcla con el fin de compensar una sobreutilización o infrautilización del dispositivo.
- 30 6. Dispositivo de administración pulmonar de cualquier reivindicación anterior, en donde uno o más de los vaporizadores comprende un atomizador, preferentemente en donde el atomizador comprende un reservorio que contiene un líquido a presión que se puede forzar a través de una apertura de salida con el fin de formar un vapor estable y una válvula de control de flujo para abrir y cerrar selectivamente la apertura de salida.
- 35 7. Dispositivo de administración pulmonar de la reivindicación 6, en donde la válvula de control o válvulas de control están conectadas independientemente al circuito de control, y en donde el circuito de control está configurado para abrir y cerrar cada válvula un número dado de veces, por cada accionamiento.
- 40 8. Dispositivo de administración pulmonar de cualquier reivindicación anterior, en donde uno o más de los vaporizadores comprende un reservorio para guardar, durante su uso, una cantidad del líquido respectivo y un transportador adaptado para transportar, durante su uso, el líquido desde el reservorio a un calefactor, preferentemente en donde el transportador comprende una mecha que discurre entre el interior del reservorio y un calefactor o en donde el transportador comprende un tubo capilar que discurre entre el reservorio y un calefactor.
- 45 9. Dispositivo de administración pulmonar de la reivindicación 8, en donde uno o más de los vaporizadores comprende un calefactor eléctrico conectado operativamente a una batería.
- 50 10. Dispositivo de administración pulmonar de la reivindicación 9, que comprende, además, un circuito de realimentación adaptado para regular termostáticamente la temperatura, o el perfil de temperatura del calefactor o calefactores.
- 55 11. Dispositivo de administración pulmonar de cualquier reivindicación anterior, que comprende, además, un conmutador automático adaptado para activar el vaporizador cuando un usuario inhala del dispositivo, preferentemente en donde el conmutador comprende un conmutador activado por presión asociado a la salida del dispositivo.
- 60 12. Dispositivo de administración pulmonar de la reivindicación 11, en donde el controlador está adaptado para poner en marcha el vaporizador como respuesta al disparo de solamente el primer conmutador activado por presión.

- 5
13. Dispositivo de administración pulmonar de cualquier reivindicación anterior, que comprende, además, una interfaz inalámbrica para conectar operativamente el controlador a un ordenador externo, en donde el ordenador externo está adaptado para reprogramar el controlador, preferentemente en donde el ordenador externo comprende una GUI que permite que un usuario realice una selección entre diferentes modos de funcionamiento del dispositivo.
- 10
14. Dispositivo de administración pulmonar de la reivindicación 13, en donde uno de los modos comprende un modo de reducción progresiva por el cual la dosis de un medicamento dado dispensado por el dispositivo se puede reducir a lo largo del tiempo de acuerdo con una curva configurable de dosis-tiempo; y/o en donde uno de los modos comprende un programa de control adaptado para garantizar que se administra una cantidad deseada de medicamento a lo largo de un periodo de tiempo; y/o en donde la dosis-por-accionamiento se controla dinámicamente para facilitar, por término medio, una administración relativamente uniforme del medicamento a lo largo del periodo de tiempo; y/o en donde uno de los modos comprende un límite superior adaptado para evitar la administración de una dosis máxima por unidad de tiempo.
- 15
15. Dispositivo de administración pulmonar de cualquier reivindicación anterior, que comprende, además, una unidad de visualización en donde la unidad de visualización comprende una pantalla LCD adaptada para proporcionar una lectura: del número de dosis dispensadas en total, del número de dosis restantes, y/o de un número medio de dosis dispensadas por unidad de tiempo.

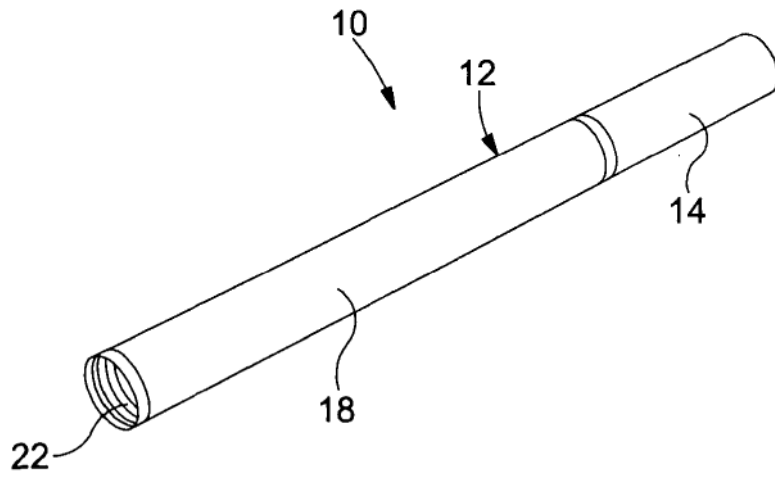


Figura 1

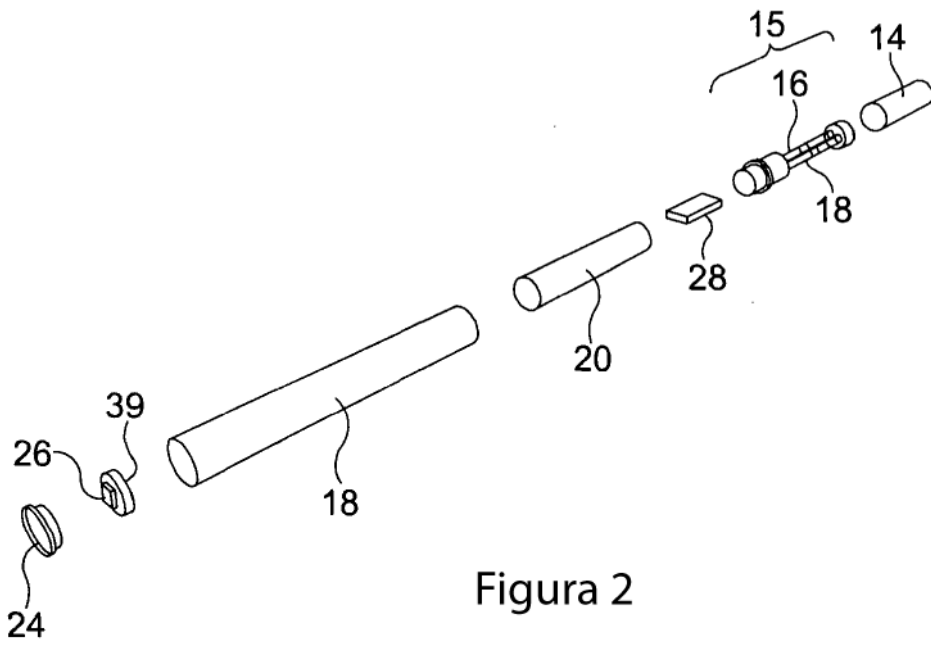
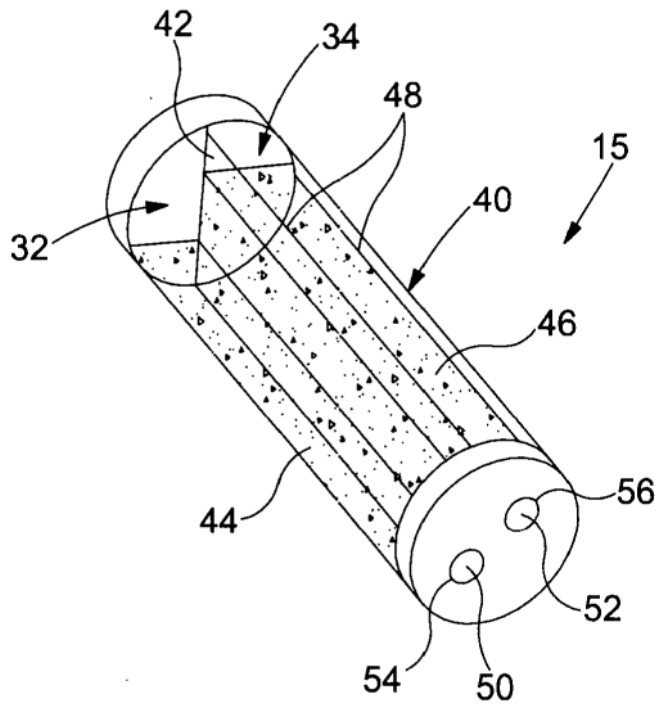
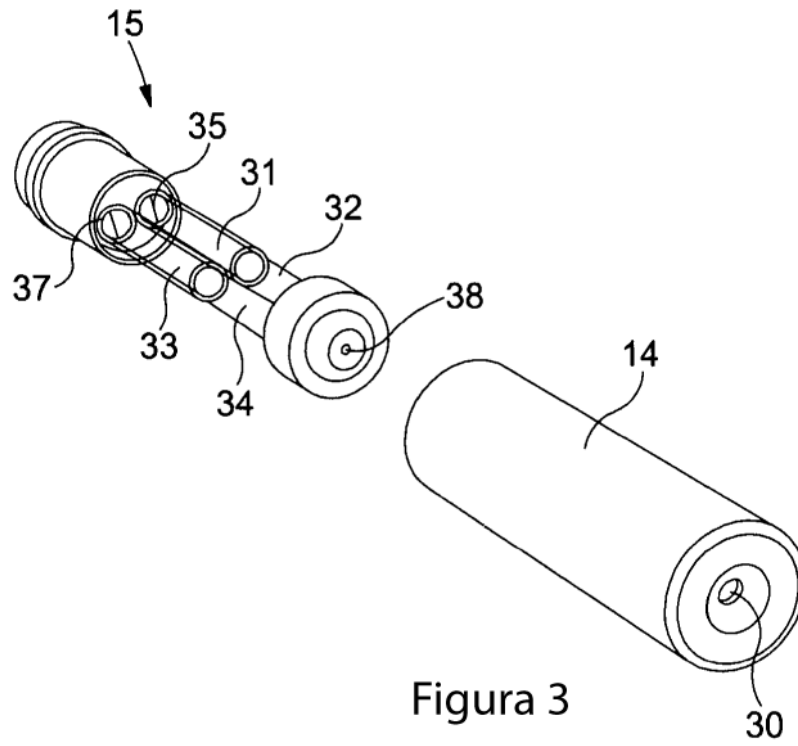


Figura 2



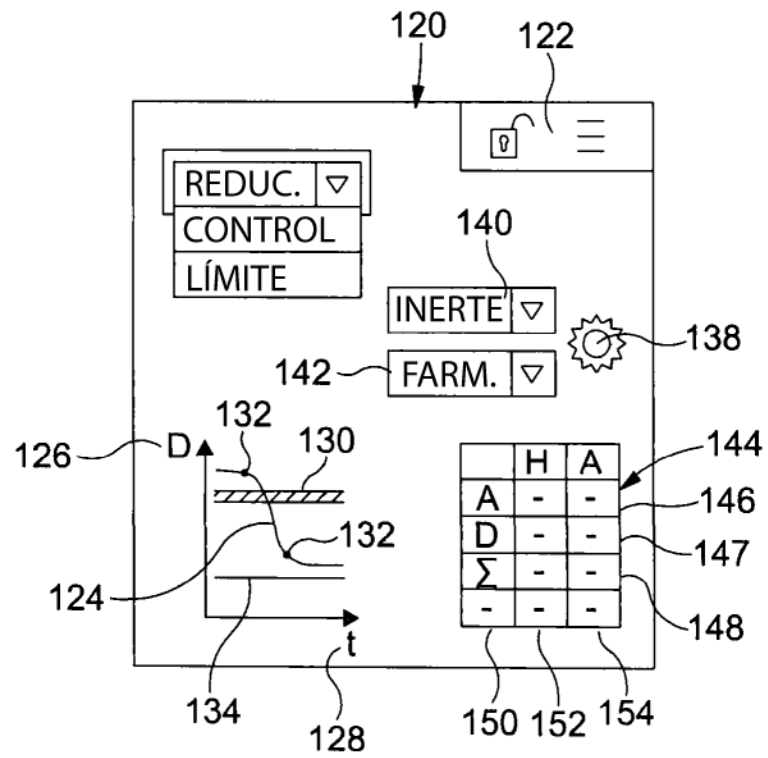
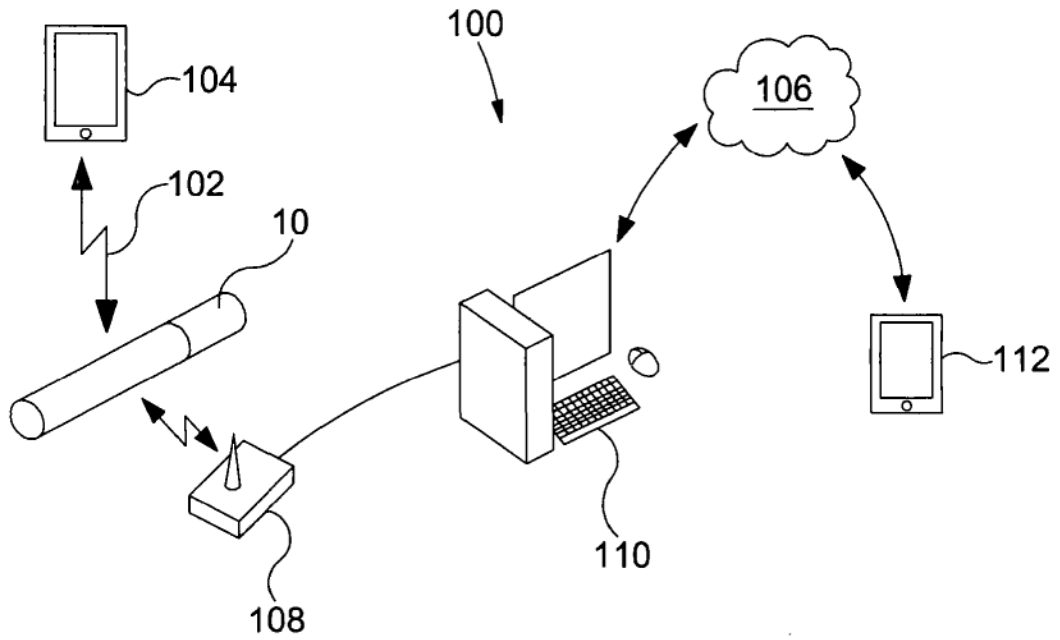


Figura 5

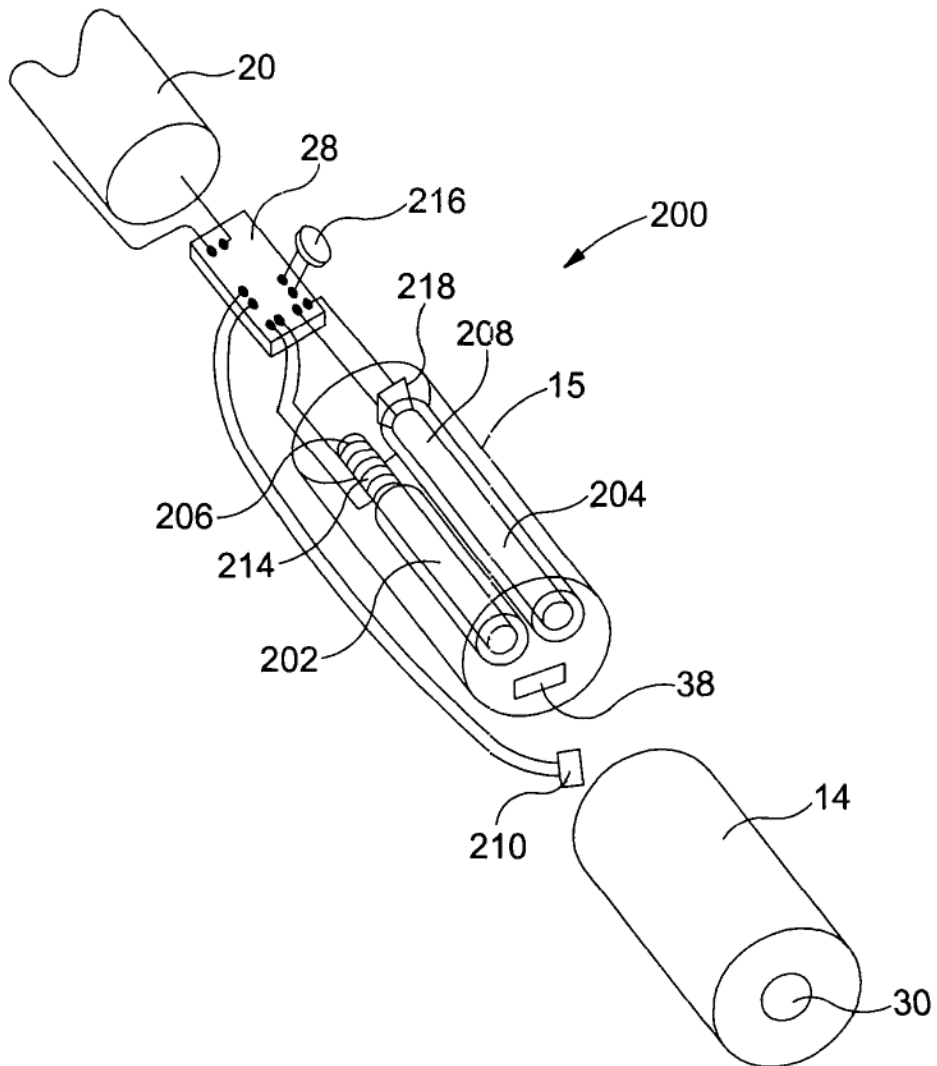


Figura 6