



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 113**

51 Int. Cl.:
A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01116630 .3**

96 Fecha de presentación : **12.07.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1201258**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2002**

54 Título: **Aparato para la deposición de una dosis óptima en una administración inhalable.**

30 Prioridad: **31.10.2000 DE 100 53 913**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2009

73 Titular/es: **Activaero GmbH**
Wohraer Strasse, 37
35285 Gemünden, DE

72 Inventor/es: **Scheuch, Gerhard;**
Meyer, Thomas;
Müllinger, Bernhard y
Brand, Peter

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 326 113 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

Aparato para la deposición de una dosis óptima en una administración inhalable.

5 La presente invención se refiere a un aparato para optimizar una deposición de dosis en una aplicación de un medicamento por medio de un inhalador.

10 La inhalación de medicamentos tiene cada vez más importancia, ya que se están aplicando medicamentos eficaces sistémicamente cada vez más por los pulmones. La optimización de la deposición de dosis tiene gran importancia por este hecho, ya que existe un gran número de medicamentos y se están desarrollando un número de nuevos medica-
mentos, algunos de los cuales tienen que administrarse en dosis elevadas, tienen un índice terapéutico bajo, son muy caros y/o deben depositarse preferentemente en las zonas pulmonares bronquiales o alveolares.

15 Para una utilización óptima de los medicamentos, es necesario depositar una dosis elevada del medicamento en secciones particulares de los pulmones en tan pocas inspiraciones como sea posible y maximizar el porcentaje de partículas de medicamento que se depositan.

20 Hasta ahora, el principal factor considerado en la optimización de la deposición de medicamentos eran las propiedades de las partículas de medicamento inhaladas, en particular el tamaño de la partícula. El volumen de inspiración no se ha considerado en la mayor parte de los casos en los intentos de optimización realizados hasta ahora.

El problema sobre el que se basa la presente invención es, por tanto y en general, conseguir la optimización de la deposición de dosis de medicamentos optimizando el volumen de inspiración.

25 En las propuestas conocidas hasta ahora, se ha realizado un intento de enseñar al paciente a conseguir un patrón de inspiración o una maniobra de inspiración óptimos. Sin embargo, en el caso de inspiraciones más largas, los pacientes generalmente vuelven a inspirar de forma espontánea con un volumen de inspiración relativamente alto.

30 Además, hasta ahora se ha utilizado una concentración constante de las partículas de medicamento en la mezcla de aerosol independientemente del volumen de inspiración de las partículas individuales, sin tener en cuenta el modo en que la probabilidad de las partículas de medicamento que están siendo depositadas depende del volumen de inspiración del paciente individual. Las pruebas han demostrado que una inspiración profunda aumenta la probabilidad de deposición de partículas del medicamento en los pulmones comparado con una inspiración con un volumen de inspiración bajo. Sin embargo, este hecho no se ha tenido en cuenta hasta ahora.

35 Además, los volúmenes de inspiración de un paciente individual difieren entre sí, provocado una variación considerable en la dosis de un medicamento que llega a los pulmones. El volumen de inspiración también varía de paciente a paciente.

40 Considerando esto, el objeto de la invención es proporcionar un aparato para optimizar una deposición de dosis en una aplicación de un medicamento por medio de un inhalador, en que el volumen de inspiración individual se tiene en cuenta al optimizar la probabilidad de que las partículas de medicamento se depositen en una sección pulmonar particular.

45 Este objeto se consigue mediante el objeto de la reivindicación 1.

La presente invención está basada en la idea de determinar inicialmente un volumen de inspiración individual de un paciente particular utilizando un medio de determinación, para optimizar la deposición de dosis de medicamento designada en una sección pulmonar predeterminada, ajustar posteriormente la concentración de partícula de medicamento en la cantidad de aerosol de medicamento al volumen de inspiración determinado utilizando un medio de dosificación; y después obtener el volumen de inspiración que va a ser inhalado de la cantidad de aerosol de medicamento, cuyo volumen se requiere para la dosis de medicamento designada en la sección pulmonar predeterminada, que será determinada por un medio de determinación e indicada por un medio de indicación.

55 El aparato según la reivindicación 1 tiene la ventaja, a diferencia de las propuestas conocidas, que el volumen de inspiración individual de un paciente se tiene en cuenta al optimizar la deposición de dosis en una sección pulmonar particular. Esto hace posible tener en cuenta el hecho de que la probabilidad de que una partícula de medicamento se deposite en los pulmones depende básicamente del volumen de inhalación respectivo de cada inspiración. Al administrar un medicamento en las secciones pulmonares alveolares, resulta ventajoso tener un volumen de inhalación tan alto como sea posible. Por el contrario, en aplicaciones de medicamento en secciones pulmonares bronquiales, resulta ventajoso un volumen de inhalación reducido por inspiración en cuanto al volumen de inspiración máximo del respectivo paciente para conseguir una probabilidad tan alta como sea posible de que la partícula de medicamento se deposite en la sección pulmonar en cuestión. En este caso, el paciente solo inhala el aerosol de medicamento hasta una determinada profundidad en los pulmones, y después exhala de nuevo el aerosol junto con las partículas de medicamento que no se han depositado.

Al determinar el volumen de inspiración o el volumen inhalado, se puede optimizar la probabilidad de que la dosis de medicamento se deposite, maximizando la cantidad de medicamento depositado y minimizando la cantidad

de medicamento desperdiciado. La cantidad de medicamento depositada puede triplicarse de este modo, y esto resulta muy ventajoso en el caso de medicamentos caros. Además, una mayor cantidad depositada por inhalación reduce el tiempo de inhalación. Si se determina el patrón de inspiración individual, la cantidad de medicamento aplicada en los pulmones también puede determinarse de forma relativamente precisa.

Las sub-reivindicaciones contienen desarrollos y mejoras ventajosas del aparato descrito en la reivindicación 1.

En un desarrollo preferido, el volumen de inspiración individual, en particular el volumen de inspiración máximo individual, puede determinarse utilizando un medio de medición de la función pulmonar. Estas mediciones dan valores precisos para el volumen de inspiración individual.

En otro desarrollo preferido, las concentraciones de partículas de medicamento en la cantidad de aerosol de medicamento y la dosis de medicamento depositada en los pulmones se determinan utilizando un fotómetro de aerosol. El número de partículas depositadas en los pulmones puede determinarse a partir del número de partículas inspiradas y el número de partículas espiradas. De este modo, es posible determinar la dosis de medicamento ya depositada en cada caso.

En otro desarrollo preferido, los medios de determinación pueden estar conectados a los medios de dosificación y/o los medios de medición mediante medios de control. De este modo, basándose en un volumen de inspiración individual determinado, se puede establecer una concentración particular de partículas de medicamento utilizando los medios de dosificación y/o un volumen particular que va a ser inhalado se puede indicar al medio de medición, emitiendo una señal cuando se alcanza este volumen.

En otro desarrollo preferido, los medios de dosificación se presentan en forma de atomizador ultrasónico, un atomizador con un conducto vibrante o un inhalador de polvo.

En otro desarrollo preferido, los medios de determinación y/o los medios de medición se presentan en forma de un medio de medición de flujo, en particular en medio de medición de flujo electrónico o mecánico. Este procedimiento de cálculo del volumen es técnicamente sencillo de implementar y tiene una buena relación calidad-precio.

En otro desarrollo preferido, el volumen de inspiración máximo y/o el volumen ya inhalado se determinan mediante una medición de diferencia de presión, mediante un procedimiento de hilo caliente o mediante un ultrasonido al inhalar la cantidad de aerosol de medicamento que se tiene que inhalar. De este modo, el volumen de inspiración respectivo puede determinarse de forma fiable y relativamente precisa, y puede indicar cuando se alcanza el volumen destinado a inhalarse.

En otro desarrollo preferido, el volumen destinado a inhalarse puede controlarse mediante medios de limitación. De este modo, un volumen particular destinado a inhalarse, que debe ser inhalado por inspiración para una deposición de dosis óptima en una sección pulmonar predeterminada, puede especificarse.

En otro desarrollo preferido, la señal que indica que el volumen de inspiración destinado a inhalarse de la cantidad de aerosol de medicamento se ha alcanzado puede presentarse en forma de una señal acústica, en particular un pitido, una señal mecánica, por ejemplo una corriente de aire, impulso mecánico o vibración, o una señal óptica, en particular una señal parpadeante o continua. Esto indica al paciente que se ha alcanzado el volumen destinado a inhalarse, con el que se consigue la deposición de dosis óptima en la sección pulmonar predeterminada.

Las realizaciones de la invención se muestran en los dibujos y se describen más detalladamente en la siguiente descripción.

En los dibujos:

La figura 1 es una vista esquemática de un aparato de inhalación según una primera realización de la presente invención.

La figura 2 es una vista esquemática de un aparato de inhalación según una segunda realización de la presente invención; y

La figura 3 es una vista esquemática de un aparato de inhalación según una tercera realización de la presente invención.

En las figuras, los números de referencia iguales indican componentes iguales o funcionalmente equivalentes.

La figura 1 es una vista esquemática de un aparato de inhalación 10 según una primera realización de la presente invención. Una boquilla 20 que comprende la cantidad de aerosol de medicamento está conectada a un medio de determinación 11, que en la presente realización también actúa como medio de medición 13, mediante una válvula 21. La válvula 21 hace posible un flujo en una sola dirección predeterminada entre la boquilla 20 y el medio de detección 11 o el medio de medición 13.

ES 2 326 113 T3

El medio de determinación 11 o el medio de medición 13 están conectados por medio de un conversor analógico-digital 22 a un medio de control 18, preferentemente una unidad informática 18, que actúa como un medio de control central en el que se almacenan de forma ventajosa valores diana predeterminados. Este medio de control controla los componentes individuales y mide valores de medición particulares. La unidad informática 18 está acoplada, mediante un conversor analógico-digital 23, a un medio de limitación 17 proporcionado para controlar la válvula 21.

Se proporciona además un medio de dosificación 12 en la boquilla 20 para dosificar la concentración de partícula de medicamento, y también está conectado a la unidad informática 18 y proporciona la mezcla medicamento-aerosol adecuada con la concentración de partículas determinada en la boquilla 20 antes de una nueva inhalación.

También se proporciona un medio de indicación 14 para señalar que se ha alcanzado un volumen de inspiración predeterminado o que se ha superado un caudal predeterminado y también está conectado a una salida de la unidad informática 18.

Según una primera realización de la invención de la presente invención, el siguiente procedimiento es adoptado por el aparato de inhalación 10 para optimizar la deposición de dosis en una sección pulmonar predeterminada en una inspiración. Inicialmente se determina el volumen de inspiración máximo del paciente en cuestión. En este proceso, el paciente sopla ventajosamente en la boquilla 20 con su máxima capacidad pulmonar, la válvula 21 se activa para permitir que el aire pase en la dirección de los medios de determinación 11, específicamente de tal modo que es la única manera de que pase la inspiración.

La siguiente fórmula se utiliza para calcular el volumen de inhalación V_{inh} en el que el paciente puede inhalar el aerosol en el caso de que un volumen máximo fijo V_{max} esté especificado por el medio de medición 13:

$$\begin{array}{ll} \text{para } V_{inh} < V_{Max} & V_{inh} = (TLC - ITGV) * k_{Vol} \\ \text{para } V_{inh} \geq V_{Max} & V_{inh} = V_{Max} \end{array}$$

Los parámetros son los siguientes:

ITGV: Volumen intratorácico de gas (I)

TLC: Capacidad pulmonar total (I)

V_{inh} : Volumen de inspiración (I)

k_{Vol} : Coeficiente de volumen (<0,8 facilita al paciente alcanzar el volumen de inspiración)

V_{Max} : Volumen de inspiración máximo (aprox. 2 l)

Según la primera realización de la presente invención, mostrada en la figura 1, el medio de determinación 11 se forma como un medio de medición de flujo mecánico en forma de un pistón 25 desviado por un elemento de muelle 24. Así, un cambio en el sistema de pistón mecánico 25 se transmite a la unidad informática 18 como una señal mediante el conversor analógico-digital y es convertido por un programa en el volumen de inspiración máximo exhalado por el paciente.

Para optimizar una aplicación de medicamento en secciones pulmonares alveolares, el volumen de inspiración máximo del paciente es el valor de salida para el volumen de la cantidad de aerosol de medicamento que se va a preparar e inhalar. Por el contrario, para optimizar la aplicación de medicamento en secciones pulmonares bronquiales basta con un volumen de inhalación reducido que puede determinarse a partir del volumen de inhalación máximo medido. De este modo se puede determinar un volumen de inhalación óptimo en cada inspiración para el paciente para la sección pulmonar determinada que se va a tratar.

Basándose en este volumen que se va a inhalar, la unidad informática 18 ajusta la respectiva concentración de partícula de medicamento óptima mediante el medio de dosificación 12. Resulta ventajoso para esta concentración su establecimiento en pruebas que se realizan con antelación para volúmenes de inspiración particulares y su almacenamiento en la unidad informática.

Simultáneamente, la unidad informática 18 activa la válvula 21 de tal modo que ahora puede haber un flujo desde el medio de determinación 11 a la boquilla. El medio de determinación 11 actúa ahora de forma ventajosa como un medio de medición 13 para medir el volumen ya inhalado. En este caso, el medio de limitación 17 puede actuar como un regulador para la válvula 21 estando la válvula 21 cerrada cuando se alcanza el volumen predeterminado que va a ser inhalado, causando así que se interrumpa el flujo a la boquilla 20.

El medio de medición 13 también puede preparar activamente el volumen que va a ser inhalado, es decir, el medio de medición 13 se forma de tal modo que el volumen destinado a ser inhalado se prepara directamente. Se evitan flujos de inspiración excesivamente rápidos en esta realización porque un sistema de amortiguación 26 amortigua el

pistón 25. El sistema de amortiguación 26 se mueve a una velocidad proporcional al flujo de inspiración, y se mide un recorrido particular del sistema, siendo este recorrido proporcional al flujo de volumen y por tanto al volumen inhalado. De este modo, el volumen ya inhalado por el paciente se determina y se transmite a la unidad informática 18. Cuando se alcanza el volumen especificado, se transmite una señal que será reconocida por el paciente, y que puede presentarse en forma de una señal acústica, mecánico u óptica.

También es posible que el medio de indicación 14 utilice una señal con una forma diferente, que señala al paciente que se ha sobrepasado un caudal predeterminado y no que se ha alcanzado el volumen destinado a inhalarse. En este caso, la unidad informática 18 actúa como el medio computacional central que compara los valores actuales medidos con valores diana preferiblemente almacenados y consecuentemente proporciona al paciente señales apropiadas que especifican el volumen de inspiración y/o limitan el caudal en consecuencia.

Un fotómetro de aerosol 16, que está dispuesto preferentemente en la boquilla 20, regula la cantidad actual del medicamento depositado en la sección pulmonar predeterminada. En el proceso, el aerosol es guiado a través del fotómetro de aerosol 16 y es iluminado con un láser, un fotodiodo o una luz blanca, por ejemplo. La luz dispersada resultante en las partículas de aerosol puede, por ejemplo, ser grabada por un fotodiodo o un fotomultiplicador. Esto proporciona la concentración de partículas. Si el volumen de inhalación también es registrado al mismo tiempo, entonces la cantidad inhalada y exhalada de cantidad de medicamento-aerosol puede establecerse a partir de esto y puede cuantificarse la cantidad de medicamento depositado realmente en los pulmones. A partir de la cantidad calculada del medicamento depositado, la concentración de partículas de medicamento puede ser reajustada por el medio de dosificación 12, que está formado de forma ventajosa como un atomizador ultrasonido, un atomizador con un conducto vibrante o un inhalador de polvo.

También es posible calcular la cantidad de medicamento m_{med} depositado. Para aparatos de inhalación con una salida de medicamento constante, la fórmula es la siguiente:

$$m_{med} = n_{Atz} \frac{Q_{Out} C_{Med}}{Q_{Inh}} V_{Inh}^2 k_{Dep}$$

Los parámetros son los siguientes:

V_{inh} : volumen de inspiración (l)

m_{med} : Cantidad de medicamento depositado (mg)

n_{Atz} : Número de inspiraciones

Q_{Out} : volumen de salida del inhalador (ml/min)

Q_{inh} : Flujo de inhalación (l/min)

C_{med} : Concentración de medicamento

k_{Dep} : Coeficiente de deposición empírico (aprox. 0,325 para enfermos de enfisema, aprox. 0,475 para aquellos con pulmones sanos)

Para aparatos de inhalación que no tienen una salida de medicamento constante, la cantidad de medicamento m_{med} depositado se calcula como se indica a continuación:

$$m_{med} = n_{Atz} \dot{m}_{Out} V_{Inh} k_{Dep}$$

En ambos casos, la cantidad de medicamento m_{med} depositado aumenta con el volumen de inspiración creciente V_{inh} .

Basándose en la primera realización de la presente invención, como se describe en la figura 1, pueden implementarse varios procedimientos para determinar un volumen de inspiración individual y detectar cuando se ha alcanzado el volumen destinado a inhalarse.

La figura 2 muestra un aparato de inhalación 10 según una segunda realización de la presente invención. En este caso, los medios de determinación 11 y los medios de medición 13 están contruidos de nuevo como medios de unión; sin embargo, es igualmente posible tener dos medios separados.

En la segunda realización, el volumen de inspiración máximo y el volumen ya inhalado están determinados por una medición de diferencia de presión para determinar el flujo. Al medir el flujo mediante la diferencia de presión, el flujo de inspiración es guiado mediante una resistencia de flujo, preferiblemente una sección transversal estrechada. La diferencia de presión que es proporcional al flujo y por tanto al volumen inhalado se forma hacia abajo a partir de esta resistencia de flujo. Esto se convierte en un volumen correspondiente basado en el caudal y el periodo de tiempo correspondiente. El resto de componentes y el resto del procedimiento son iguales a los de la primera realización y no requieren una explicación adicional.

La figura 3 muestra un aparato de inhalación 10 según una tercera realización de la presente invención. En este caso, el volumen está determinado por un medio de determinación de flujo mecánico utilizando un rotor 28. El rotor 28 gira en proporción al flujo y por tanto al volumen inhalado. El resto de componentes y funciones y el procedimiento descritos para la primera realización pueden aplicarse de la misma forma y no requieren una explicación adicional.

Otro procedimiento de medición de volumen es el procedimiento de hilo caliente, en el que un hilo de metal calentado eléctricamente con resistencia dependiente de la temperatura es llevado a un flujo de gas y enfriado mediante el mismo. La disipación de calor depende de la velocidad y las propiedades físicas del gas que está fluyendo.

La medición de flujo ultrasonido también permite la determinación del volumen. En este caso, las ondas de sonido son generadas por un oscilador piezoeléctrico, por ejemplo. En medio en movimiento, la velocidad de propagación de estas ondas de sonido varía con el caudal del medio. Las ondas de sonido no deben dirigirse a 90° de la dirección de flujo. El caudal puede por tanto determinarse basándose en el aumento del tiempo utilizado por las ondas de sonido para cubrir una distancia particular, y el volumen correspondiente puede por tanto calcularse utilizando el tiempo.

El volumen de inspiración máximo de un paciente también puede determinarse utilizando mediciones de función pulmonar. En este caso se mide la capacidad pulmonar inspiratoria del paciente, que no puede ser sobrepasada por el volumen de inspiración. El paciente inhala, por ejemplo, el 80% de su capacidad inspiratoria.

Con procedimientos de determinación de volumen mecánicos o electrónicos, es posible desarrollar un dispositivo de inhalación rentable que permite la dosimetría de inhalación individual. La deposición de dosis en una sección pulmonar particular puede por tanto optimizarse mediante la optimización del volumen de inspiración correspondiente. Los medicamentos con un índice terapéutico menor pueden utilizarse con menos riesgo y los medicamentos caros pueden utilizarse más económicamente.

El procedimiento descrito anteriormente y los aparatos de inhalación correspondientes se utilizan en particular para la introducción de sustancias o agentes farmacéuticamente eficaces en los pulmones. El agente indicado en este documento incluye agentes, drogas, compuestos, composiciones o mezclas de sustancias que tienen un efecto farmacológico, a menudo ventajoso. Esto también incluye alimentos, suplementos dietéticos, nutrientes, medicamentos, vacunas, vitaminas y otros agentes beneficiosos. Estos términos, como se han utilizado en el presente documento, también incluyen todas las sustancias fisiológica o farmacéuticamente activas que tiene un efecto local o sistémico en el paciente. Los agentes activos que pueden introducirse incluyen anticuerpos, agentes antivirales, anticonvulsivos, analgésicos, agentes antiinflamatorios y broncodilatadores y pueden ser un compuesto orgánico o inorgánico, que sin limitaciones también incluye medicamentos que actúan en el sistema nervioso periférico, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, musculatura esquelética, sistema cardiovascular, musculatura lisa, sistema circulatorio, conexiones neuronales, sistema endocrino y hormonal, sistema inmunitario, sistema reproductivo, sistema esquelético, toma de alimentos y sistema excretor, cascada histamínica o sistema nervioso central. Agentes adecuados pueden consistir por ejemplo de polisacáridos, esteroides, hipnóticos y sedantes, agentes timolépticos, tranquilizantes, antiespasmódico y relajantes musculares, medicamentos antiparkinsonianos, analgésicos, antiinflamatorios, agentes antimicrobianos, agentes antipalúdicos, hormonas incluyendo anticonceptivos, simpaticomiméticos, polipéptidos y proteínas que producen efectos fisiológicos, diuréticos, reguladores del metabolismo lípidos, antiandrógenos, agentes antiparasitarios, agentes neoplásicos y antineoplásicos, medicamentos antidiabéticos, nutrientes y suplementos dietéticos, sustancias potenciadores del crecimiento, grasa, sustancias reguladoras de las heces, electrolitos, vacunas y sustancias de diagnóstico.

El procedimiento y el aparato de inhalación son particularmente adecuados para la aplicación, por medio de un inhalador, de varios agentes (sin estar limitados a éste), como: insulina, calcitonina, eritropoyetina (EPO), factor VIII, factor IX, ciclosporina, factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), inhibidor de proteinasa alfa-1, elcatonina, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), hormonas del crecimiento, hormonas del crecimiento humano (HGH), somatotrocinina (GR.), heparina, heparina de peso molecular bajo (LMWH), alfa interferón, beta interferón, gamma interferón, interleuquina-2, hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), somatostatina, análogos de somatostatina incluyendo ocreótidas, análogos de vasopresina, hormona foliculoestimulante (FSH), factor de crecimiento de tipo insulínico, insulintropina, antagonista de los receptores de interleucina-I, interleuquina-3, interleuquina-4, interleuquina-6, factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), factor de crecimiento del tejido nervioso, hormona paratiroidea (PTH), timosín alfa 1, inhibidor Iib/IIIa, alfa-1 antitripsina, anticuerpos contra virus respiratorio sincitial, gen regulador de la transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), desoxirribonucleasa (Dnase), bactericidas, proteína que aumenta la permeabilidad (BPI), anticuerpos anti-CMV, receptores interleuquina-1, ácidos retinoicos, pentamidina, sulfato de albuterol, sulfato de metaprotenerol, dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, bromuro de ipratropio, fluni- solida, fluticasona, cromolín sodio, ergotamina y análogos, agonistas y antagonistas de las sustancias arriba mencionadas. Los agentes activos también pueden ser

ácidos nucleicos en forma de moléculas de ácido nucleico puro, vectores virales, partículas virales asociadas, ácidos nucleicos que están asociados a lípidos o a material que contiene lípidos o están contenidos en el mismo, ADN plásmido, ARN plásmido u otras construcciones de ácido nucleico que resultan adecuadas para la transfección de células o transformación, en particular en las células de la sección alveolar de los pulmones. El agente activo puede presentarse en varias formas, como moléculas solubles o insolubles, cargadas o no cargadas, componentes de complejos moleculares o excipientes farmacéuticamente aceptables. El agente activo puede consistir de moléculas que se forman naturalmente, o los productos recombinantes de los mismos, o las moléculas pueden ser análogas a los agentes activos formados naturalmente o producidos de forma recombinante, añadiendo o eliminando uno o más aminoácidos. Además, el agente activo puede contener vacuna debilitada de virus vivos o virus muertos para utilizarse en vacunas. Si el agente activo es insulina, esto incluye obviamente insulina humana extraída, insulina humana recombinante, insulina extraída de ganado o cerdos, insulina porcina recombinante o bovina y mezclas de las insulinas mencionadas anteriormente. La insulina también puede presentarse en una forma pura, es decir, sustancialmente purificada, pero también puede contener extractos del tipo comercial convencional. El término “insulina” también incluye análogos en los que uno o más de los aminoácidos de una insulina producida naturalmente o recombinante se añaden o se eliminan.

Lista de números de referencia

10	aparato de inhalación
11	medio de determinación
12	medio de dosificación
13	medio de medición
14	medio de indicación
16	fotómetro de aerosol
17	medio de limitación
18	medio de control
20	boquilla
21	válvula
22	convertor A/D
23	convertor D/A
24	elemento de muelle
25	pistón
26	sistema de amortiguación
28	rotor

REIVINDICACIONES

1. Aparato (10) para optimizar una deposición de dosis en una sección pulmonar definida en una aplicación de sustancias y agentes farmacéuticamente eficaces, respectivamente, por medio de un inhalador, comprendiendo el aparato (10):

un medio de determinación (11) para determinar el volumen de una inspiración individual;

un medio de dosificación (12) para adaptar la concentración de las sustancias y agentes farmacéuticos, respectivamente, en una cantidad de aerosol al volumen de inspiración individual determinado;

un medio de medición del flujo (13) para detectar la consecución del volumen de la cantidad de aerosol, conteniendo la concentración de agentes adaptada, destinada a inhalarse; y

un medio de indicación (14) para indicar la inhalación completa del volumen designado de la cantidad de aerosol,

en el que el medio de determinación (11) está conectado al medio de dosificación (12) y/o al medio de medición de flujo (13) mediante un medio de control (18).

2. Aparato según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que el medio de dosificación (12) se proporciona como atomizador ultrasónico, atomizador con un conducto vibrante o como inhalador de polvo.

3. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el medio de determinación (11) y/o el medio de medición de flujo (13) se proporcionan como medio de medición de flujo electrónico o mecánico.

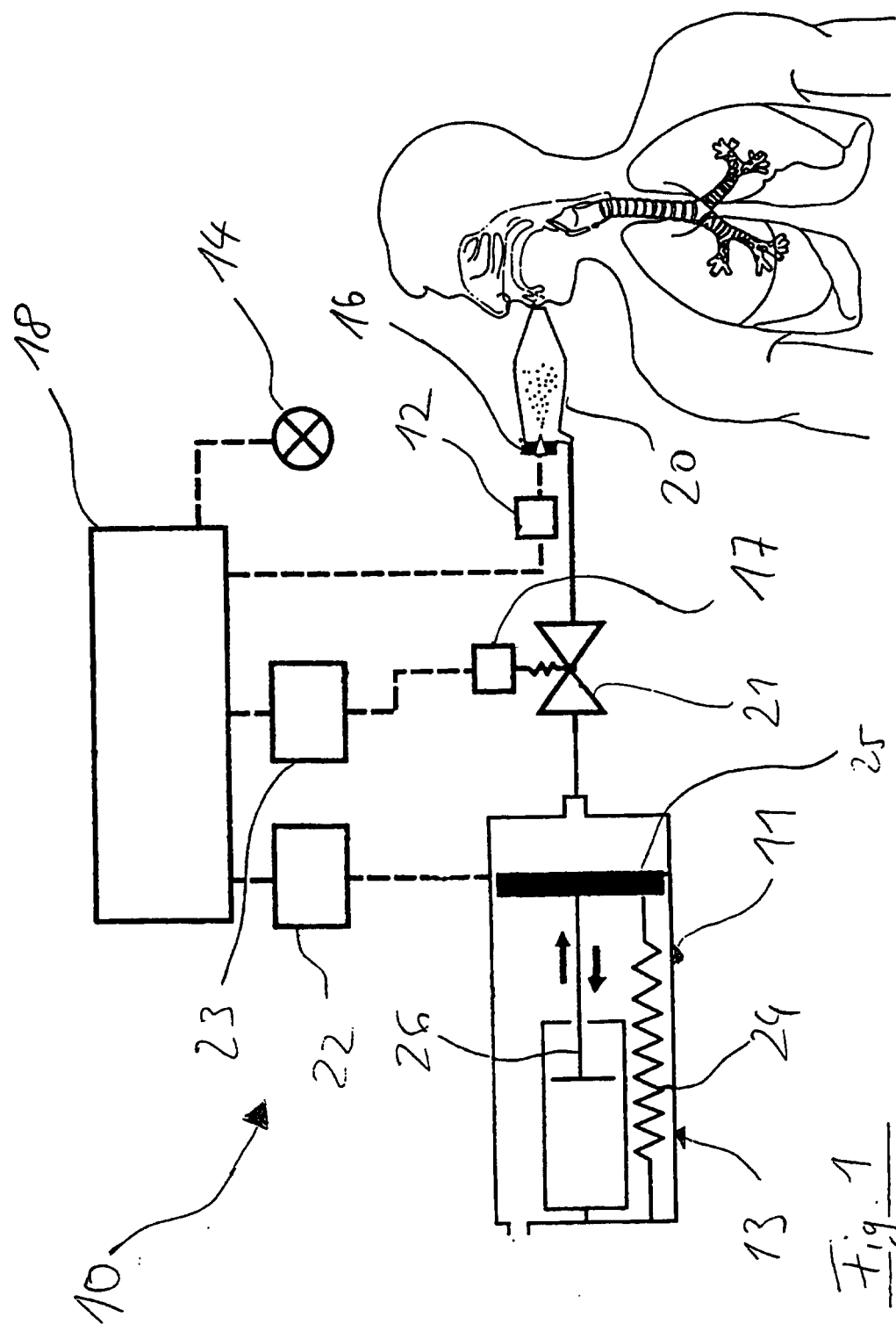
4. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el volumen destinado a inhalarse puede controlarse mediante un medio de limitación (17).

5. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el medio de indicación (14) se proporciona como un medio de indicación acústico.

6. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** por el hecho de que el medio de indicación (14) se proporciona como un medio de corriente de aire, un medio de impulso mecánico o un medio de vibración.

7. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** por el hecho de que el medio de indicación (14) se proporciona como un medio de indicación óptico, preferiblemente como un medio de luz continua o parpadeante.

8. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** por un fotómetro de aerosol (16) para designar la dosis farmacéutica aplicada.



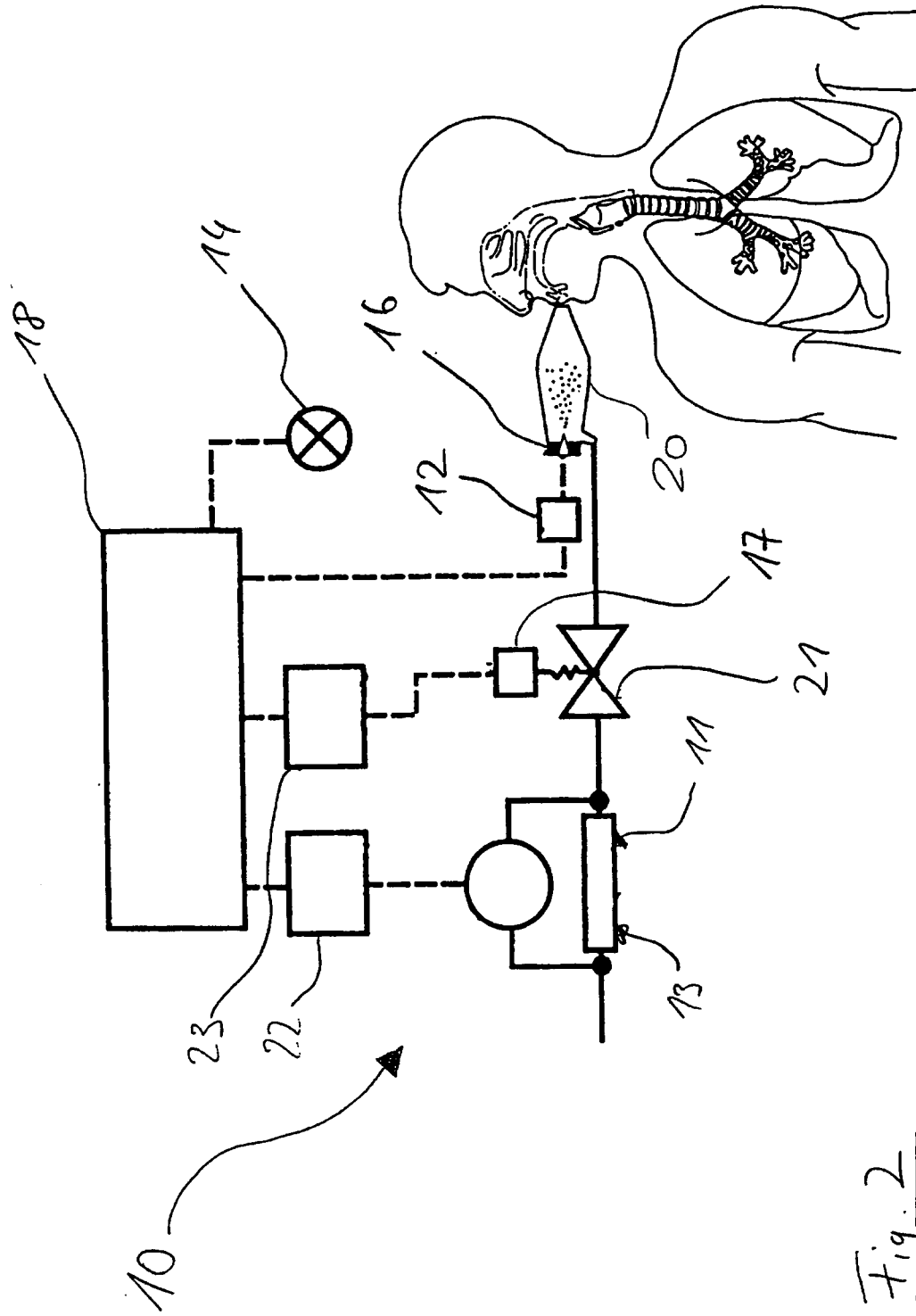


Fig. 2

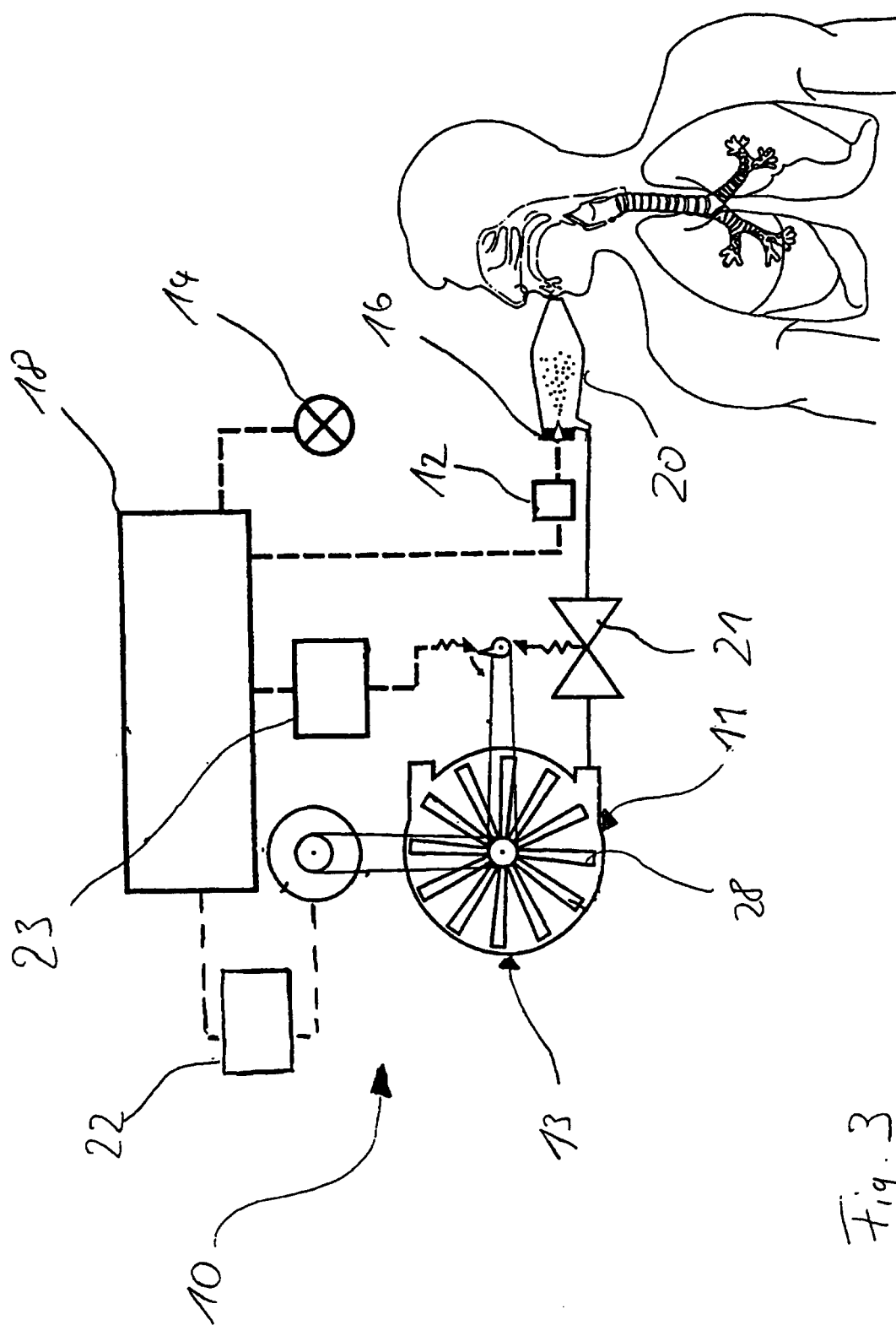


Fig. 3