

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 768**

51 Int. Cl.:

A61M 11/00 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

B05B 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2018 PCT/EP2018/056909**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2018 WO18172292**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2018 E 18711567 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2024 EP 3600501**

54 Título: **Método y recipiente para limpiar la membrana de un nebulizador**

30 Prioridad:

20.03.2017 EP 17161909

20.03.2017 EP 17161911

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.07.2024

73 Titular/es:

VECTURA DELIVERY DEVICES LIMITED (100.0%)
One Prospect West
Chippenham, Wiltshire SN14 6FH, GB

72 Inventor/es:

KOLB, TOBIAS;
MUELLINGER, BERNHARD;
VOGEL, JANA y
KRUEGER, ULF

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 975 768 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

Método y recipiente para limpiar la membrana de un nebulizador

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a nebulizadores que tienen una membrana, malla o placa de boquilla que contiene poros. En particular, la invención se refiere a un método y un recipiente para limpiar y conservar la membrana.

10 **Antecedentes de la invención**

Los líquidos aerosolizados se usan en muchas aplicaciones, tal como la administración de agentes bioactivos, p. ej., en terapias médicas de inhalación, administración de insecticidas y desinfección; difusión de productos cosméticos, tales como perfumes o generación de olores; humidificación del aire o de sustratos como papel o textiles; combustión de gasolina; e impresión por chorro de tinta.

Los aerosoles para terapia médica de inhalación, generalmente, comprenden un ingrediente activo para la prevención, manejo, tratamiento o alivio de una enfermedad, afección o síntoma. El activo, a menudo también denominado fármaco, sustancia farmacológica, compuesto activo, producto farmacéutico, ingrediente farmacéutico activo (API) o agente bioactivo, se disuelve, dispersa o suspende en un vehículo líquido (habitualmente acuoso) para formar una formulación farmacológica aerosolizable (nebulizable).

En los últimos años, la industria farmacéutica se ha interesado cada vez más en dispositivos de administración de fármacos que transportan aerosoles a zonas más profundas de los pulmones; alcanzando incluso de manera ideal las ramas más pequeñas de los pulmones periféricos, tales como los bronquiolos y los alvéolos. Tales dispositivos permiten la administración de fármacos sistémicamente activos por vía respiratoria, en lugar de simplemente administrar fármacos activos localmente. El depósito mejorado de pulmón profundo da como resultado un efecto sistémico optimizado y, por ende, potenciales reducciones de dosis. Esto requiere una distribución homogénea de las gotitas de aerosol con un tamaño de gotita de aproximadamente 5 μm . Para lograr esto, la formulación líquida típicamente se aerosoliza por un nebulizador, tal como un nebulizador de malla de vibración o un nebulizador con boquilla pulverizadora.

Los nebulizadores de malla de vibración típicamente comprenden un vibrador, tal como un elemento piezoeléctrico, que se excita a frecuencias ultrasónicas para inducir vibración; una membrana (a veces llamada malla) y un depósito, que suministra la formulación farmacológica líquida a la membrana. La membrana está fijada permanentemente al vibrador (p. ej., por pegado, soldadura fuerte, engarzado o soldadura) o dispuesta de manera desmontable en contacto con el vibrador (p. ej., por un resorte helicoidal o similar) para permitir que las vibraciones del elemento piezoeléctrico se transmitan a la membrana. La membrana tiene un gran número de microporos (es decir, orificios pasantes) que típicamente tienen un diámetro de 1 μm a 200 μm . Para la inhalación médica, los poros tienen un diámetro inferior a 20 μm , p. ej., 3 μm para obtener gotitas de aproximadamente 5 μm de tamaño. Los nebulizadores con boquilla pulverizadora son otro tipo de dispositivo de inhalación que usan una membrana con pequeños poros. Estos forman el aerosol forzando el líquido bajo presión a través de orificios en una placa de boquilla.

Durante el uso, los poros de la membrana pueden obstruirse con residuos del líquido que se aerosoliza. Esto puede conducir a una reducción del rendimiento, en particular, una reducción de la tasa de generación de aerosol. Asimismo, para algunas indicaciones, tales como la fibrosis quística, la desinfección también se requiere debido al grave empeoramiento de la salud del paciente que podría resultar de la infección. Por lo tanto, la membrana requiere una limpieza o sustitución periódica.

Algunos métodos de limpieza requieren que se retire la membrana del nebulizador y se sumerja en un líquido de limpieza. Sin embargo, esto adolece del inconveniente de que algunos pacientes no siempre usan líquidos de limpieza apropiados o no ponen suficiente cuidado en realizar la limpieza de manera higiénica o no limpian durante el tiempo suficiente. Por lo tanto, se han desarrollado dispositivos de limpieza específicos.

Los documentos WO 2010/002039 y US 2011/0041875 divulgan un dispositivo de limpieza en el que se suministra líquido de limpieza a la membrana y, entonces, se recoge después de la limpieza por medio de válvulas y una bomba. El documento US 2015/352297 divulga un nebulizador que recibe un cartucho que dispensa fármaco líquido directamente sobre la membrana que se va a aerosolizar. Ocasionalmente, se puede instalar un cartucho que contiene un fluido de limpieza para limpiar la membrana.

Los documentos US 2008/0006264 y EP 1875936 divulgan un dispositivo y un método para limpiar una membrana de nebulizador. El dispositivo de limpieza comprende medios para suministrar líquido de limpieza al lado del aerosol de la membrana (es decir, el lado opuesto de la membrana al que se suministra el fármaco líquido), por ejemplo, un cilindro hueco con un sello en un extremo. El cilindro se coloca encima de la membrana y se llena con líquido de limpieza. Entonces, se hace vibrar la membrana, de modo que el líquido de limpieza se transporta a través de los

poros en la membrana en la dirección inversa, limpiándola así. En una realización, el medio de suministro de líquido de limpieza es un tubo largo que se inserta a través de la embocadura del dispositivo nebulizador.

5 El documento WO 2015/128375 divulga una unidad de limpieza para un generador de aerosol basada en este principio, en la que el dispositivo de inhalación se suministra con una unidad de limpieza. El dispositivo de inhalación consta de una parte de generador de aerosol (que comprende la membrana de vibración y el oscilador piezoeléctrico), una carcasa para el generador de aerosol y un controlador. Cuando la membrana necesita limpieza, el generador de aerosol se retira de su carcasa y se coloca boca abajo en la unidad de limpieza. El líquido de limpieza se suministra al lado del aerosol de la membrana. Entonces, se conecta la unidad de limpieza al controlador y la membrana se hace vibrar, de modo que el líquido de limpieza se transporta a través de los poros en la membrana, limpiándola así.

Sin embargo, estos dispositivos son especializados y su producción puede resultar costosa. Así pues, sigue existiendo la necesidad de un método mejorado para limpiar la membrana de un nebulizador.

15 Breve descripción de la invención

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.

20 Los presentes inventores han reconocido ahora que este problema se puede resolver usando un recipiente desechable de un solo uso que contiene un líquido de limpieza adecuado y que se puede colocar sobre el generador de aerosol del nebulizador, por ejemplo, en una manera de ajuste a presión o ajuste de clic. Así, la membrana se sumerge en el líquido de limpieza, mientras está aislada del entorno circundante, de modo que el fluido de limpieza no puede contaminarse con polvo, etc. El método es fácil de usar y, por lo tanto, da como resultado un mejor cumplimiento del paciente en la limpieza de la membrana. Esto, a su vez, da como resultado un rendimiento de la membrana mejor y más predecible y, por ende, una dosificación más precisa del fármaco durante el tratamiento. Asimismo, la membrana se puede mantener en el recipiente durante todo el tiempo entre tratamientos, es decir, para almacenamiento en un entorno higiénico ("conservación"), así como para limpieza.

30 Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un recipiente sellado preenvasado de un solo uso según la reivindicación 1 adjunta para su uso con un dispositivo nebulizador que tiene un generador de aerosol que comprende una membrana que tiene poros, conteniendo el recipiente un líquido de limpieza y estando configurado para ajustarse sobre el dispositivo nebulizador, de modo que el recipiente se mantiene en su lugar en el dispositivo nebulizador y la membrana se sumerge en el líquido.

35 El recipiente está configurado para proporcionar un ajuste a presión en el dispositivo nebulizador. El recipiente tiene una abertura cuyo tamaño y forma coinciden con el generador de aerosol. Lo más preferiblemente, la abertura comprende un miembro de sellado, preferiblemente hecho de un material elastomérico.

40 Adicionalmente, el recipiente puede tener formaciones que mantienen de manera desmontable el recipiente en su lugar en el dispositivo nebulizador.

Preferiblemente, el recipiente es un recipiente de llenado por soplado y sellado. Preferiblemente, el recipiente está hecho de un material reciclable, en particular, un plástico reciclable.

45 El volumen de líquido de limpieza en el recipiente es de 0,1 a 5 ml, preferiblemente de 0,2 a 2 ml, lo más preferiblemente de 0,5 a 1 ml.

50 Preferiblemente, el recipiente tiene una lengüeta que facilita su manipulación. Más preferiblemente, la lengüeta tiene una forma que coincide con una muesca complementaria en el dispositivo nebulizador.

En una realización, el recipiente forma un sello cuando se mantiene en su lugar en el dispositivo nebulizador y tiene al menos una porción plegable y/o deformable y/o móvil para reducir el volumen, de tal manera que haga que el líquido salga del recipiente a través de la abertura y hacia los poros de la membrana. El usuario deforma el recipiente, por ejemplo, apretándolo con el dedo pulgar y el índice, presionando así el fluido de limpieza hacia los poros y a través de la membrana. El sello es suficiente para que poco o nada del líquido de limpieza se escape cuando el usuario deforma el recipiente. Preferiblemente, el recipiente tiene forma de fuelle y tiene una base plana o tiene forma de jeringa.

60 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método según la reivindicación 8 adjunta para limpiar la membrana de un dispositivo nebulizador que tiene un generador de aerosol que comprende la membrana; comprendiendo el método proporcionar un recipiente sellado preenvasado según el primer aspecto de la invención; abrir el recipiente y colocarlo sobre el dispositivo nebulizador; de modo que la membrana se sumerge en el líquido y el recipiente se mantiene en su lugar en el dispositivo nebulizador.

65 Preferiblemente, el dispositivo nebulizador tiene un generador de aerosol ultrasónico que comprende un cuerpo de transductor cilíndrico que tiene una membrana de vibración en su extremo aguas abajo y el recipiente tiene una abertura circular cuyo diámetro corresponde al diámetro de la parte aguas abajo del cuerpo de transductor. Más

preferiblemente, el dispositivo nebulizador comprende una unidad base, una embocadura y un cabezal de aerosol que se pueden conectar de manera desmontable entre sí, comprendiendo la unidad base una o más muesca(s), comprendiendo la embocadura uno o más miembro(s) de posicionamiento y un abertura lateral y comprendiendo el cabezal de aerosol el generador de aerosol; y en donde el recipiente tiene una lengüeta que tiene una forma que coincide con la(s) muesca(s); comprendiendo el método: desconectar el cabezal de aerosol de la unidad base; retirar la embocadura; colocar el recipiente en la unidad base, de modo que la lengüeta se recibe en la(s) muesca(s); y volver a conectar el cabezal de aerosol con la unidad base, de modo que la parte aguas abajo del cuerpo de transductor se inserta en la abertura del recipiente.

Preferiblemente, la membrana no se hace vibrar mientras el recipiente está en su lugar en el dispositivo nebulizador.

Preferiblemente, el recipiente permanece en su lugar en el dispositivo nebulizador durante al menos 5, 10 o 20 horas. Preferiblemente, el recipiente permanece en su lugar sustancialmente durante todo el tiempo entre operaciones, en particular, entre tratamientos.

Preferiblemente, el dispositivo de nebulización es un dispositivo de inhalación médica.

En una realización, el método incluye reducir el volumen del recipiente, de tal manera que haga que el líquido salga del recipiente a través de la abertura y hacia los poros de la membrana. Preferiblemente, el método incluye la etapa de reducir la presión en el cuerpo de transductor, más preferiblemente usando una bomba de succión. Esto tiene el efecto de aspirar líquido de limpieza a través de la membrana.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una tira que comprende una pluralidad de recipientes según el primer aspecto de la invención, en donde cada recipiente es desmontable del resto de la tira. Preferiblemente, la tira tiene una línea de perforaciones entre cada recipiente, facilitando así el desmontaje de cada recipiente de la tira.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un paquete que comprende un suministro para varios días de un fármaco y recipientes según el primer aspecto de la invención. Preferiblemente, el paquete contiene al menos un suministro de fármaco para 20 días y al menos 20 recipientes, por ejemplo, suministro para 30 o 60 días y 30 o 60 recipientes.

Descripción detallada de la invención

En la técnica, el término "nebulizador" se usa a veces para referirse al dispositivo de inhalación en su conjunto y a veces se usa para referirse a la parte del dispositivo de inhalación que genera el aerosol; sin embargo, habitualmente resulta evidente a partir del contexto cuál de ellos está previsto. En la presente descripción, los términos "dispositivo de inhalación" y "dispositivo nebulizador" se refieren al dispositivo que usa el paciente y el término "generador de aerosol" se refiere a las partes del dispositivo que producen el aerosol; por ejemplo, en un dispositivo nebulizador de malla de vibración, la combinación del vibrador y la membrana, junto con los elementos de ensamblaje asociados, transductores, etc. En algunos dispositivos nebulizadores, el generador de aerosol es desmontable del resto del dispositivo.

Los términos "malla", "membrana", "membrana perforada" y "placa de boquilla" se usan todos en el presente documento para referirse al componente que tiene pequeños poros (orificios pasantes) que crean las gotitas de aerosol.

El término "ajuste a presión" significa una sujeción entre dos partes que se logra por fricción después de que las partes se juntan, en lugar de por cualquier otro medio de sujeción, tal como, formaciones de interbloqueo. A veces también se le llama ajuste por fricción, ajuste de interferencia o ajuste con presión.

El término "recipiente sellado preenvasado" significa un recipiente que se llena, se cierra y se sella antes de proporcionarlo al usuario del dispositivo nebulizador, de modo que el usuario debe abrir el recipiente para acceder al contenido. Una vez abierto el recipiente, ya no está sellado. Así, un recipiente que se puede volver a cerrar únicamente se preenvasa y sella antes de abrirlo por primera vez; no está preenvasado ni sellado si posteriormente se vuelve a cerrar.

El término "deformable" significa que el recipiente puede ser deformado por el usuario, por ejemplo, apretándolo entre el dedo pulgar y el índice o presionando el recipiente contra una superficie, de modo que aumenta la presión del líquido dentro del recipiente.

En este momento, se describirán realizaciones de la invención, únicamente a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos que se acompañan, en los que:

La FIGURA 1 muestra un recipiente según la invención.

La FIGURA 2 muestra una tira de diez recipientes.

La FIGURA 3 muestra un dispositivo nebulizador.

La FIGURA 4 muestra el generador de aerosol para el dispositivo nebulizador de la Figura 3.

5 La FIGURA 5 muestra un recipiente en su lugar en el generador de aerosol de la Figura 4.

La FIGURA 6 muestra un recipiente en su lugar en la unidad base del dispositivo nebulizador de la Figura 3.

10 La FIGURA 7 muestra una segunda realización de recipiente según la invención.

La FIGURA 8 muestra una tercera realización de recipiente según la invención.

La FIGURA 9 muestra el recipiente de la Figura 7 en su lugar en el generador de aerosol de la Figura 4.

15 La FIGURA 10 muestra el recipiente de la Figura 8 en su lugar en el generador de aerosol de la Figura 4.

La FIGURA 11 muestra una cuarta realización de recipiente en su lugar en el generador de aerosol de la Figura 4.

20 La FIGURA 12 muestra una variación de la Figura 10, en la que se usa adicionalmente una bomba de succión.

La Figura 1 muestra un recipiente 1 según la invención. El recipiente consta de un cuerpo 2 que contiene el líquido 3 y una abertura 4. La abertura 4 está sellada por una tapa (no mostrada) que se retira poco antes de colocar el recipiente sobre el dispositivo nebulizador o que se perfora cuando se coloca el recipiente sobre el dispositivo nebulizador. El
 25 recipiente tiene una lengüeta 5 que facilita la manipulación del recipiente, p. ej., al colocarlo sobre el generador de aerosol. La abertura está definida por un miembro de sellado 6. El miembro de sellado mostrado en la Figura 1 tiene forma de anillo anular; sin embargo, puede ser, en su lugar, una válvula de hendidura transversal o cualquier otro sello adecuado que forme un ajuste a presión en el generador de aerosol. Alternativamente, el recipiente puede no tener un miembro de sellado, en cuyo caso la abertura tiene simplemente el tamaño y la forma correctos para formar un
 30 ajuste a presión en el generador de aerosol. El diámetro de la abertura del recipiente (que está definido por el miembro de sellado, si está presente) es preferiblemente de aproximadamente 6 mm a aproximadamente 8 mm, tal como aproximadamente 7 mm. De manera adecuada, la profundidad del recipiente es similar, es decir, de aproximadamente 6 mm a aproximadamente 8 mm, tal como aproximadamente 7 mm.

35 Además del ajuste a presión o en lugar del mismo, el recipiente y/o el dispositivo nebulizador pueden tener formaciones que mantienen de manera desmontable el recipiente en su lugar en el dispositivo nebulizador, en particular, en el generador de aerosol. Por ejemplo, las formaciones pueden ser una leva y una ranura o miembros de interbloqueo, que forman un ajuste de clic.

40 Los recipientes pueden proporcionarse en forma de una tira 10 de varios (p. ej., 7 o 10) recipientes 1, mostrados en la Figura 2. Cada recipiente es desmontable del resto de la tira, por ejemplo, en virtud de una línea de perforaciones entre cada recipiente, de modo que se pueden desmontar recipientes individuales según sea necesario. Se pueden proporcionar un número de recipientes junto con el fármaco, por ejemplo, un suministro de fármaco para 30 días junto con 30 recipientes de limpieza o un suministro de fármaco para 60 días y 60 recipientes.

45 El recipiente es adecuado para su uso con el dispositivo nebulizador mostrado en la Figura 3, que se describe en detalle en el documento EP2724741. El dispositivo comprende tres partes: una unidad base, una embocadura y un cabezal de aerosol. La unidad base 100 tiene una o más abertura(s) de entrada de aire, una abertura de salida de aire 102, una ranura 103 para recibir la embocadura 200 y uno o más miembros de bloqueo de llave 104. La embocadura
 50 200 tiene una abertura de entrada de aire 201 que se puede acoplar a la abertura de salida de aire 102 de la unidad base 100, una abertura lateral 202 para recibir un generador de aerosol 301 y una abertura de salida de aerosol 203. La embocadura 200 se puede insertar en la ranura 103 de la unidad base 100. El cabezal de aerosol 300 tiene un generador de aerosol 301, un depósito 302 para la formulación farmacológica líquida que se va a nebulizar, que está en contacto fluido con el extremo superior del generador de aerosol 301 y uno o más miembros de bloqueo de llave
 55 303 complementarios a los miembros de bloqueo de llave 104 de la unidad base 100. Una tapa 304 cierra el extremo superior del depósito 302 y evita la contaminación o derrame del líquido durante su uso.

La unidad base 100, la embocadura 200 y el cabezal de aerosol 300 se pueden conectar entre sí de manera desmontable. El dispositivo se ensambla insertando la embocadura 200 en la ranura 103 en la unidad base 100, entonces, colocando el cabezal de aerosol 300 sobre la embocadura 200 y enganchando el(los) miembro(s) de
 60 bloqueo de llave 303 del cabezal de aerosol 300 con el(los) miembro(s) complementario(s) 104 de la unidad base 100 presionando suavemente tanto el cabezal de aerosol como la unidad base. El generador de aerosol 301 está posicionado en el cabezal de aerosol 300, de tal manera que al enganchar el(los) miembro(s) de bloqueo de llave, el generador de aerosol 301 se inserta en la abertura lateral 202 de la embocadura 200. Esto crea conexiones herméticas entre el generador de aerosol 301 y la abertura lateral 202 tanto en la embocadura como entre la abertura de salida
 65

de aire **102** de la unidad base **100** y la abertura de entrada de aire **201** de la embocadura **200**. La unidad base **100**, la embocadura **200** y el cabezal de aerosol **300** se pueden separar invirtiendo estas etapas.

La unidad base **100** puede tener una o más muesca(s) **106** cuya posición puede estar en o cerca de la ranura **103** y la embocadura **200** puede tener uno o más miembro(s) de posicionamiento **204**. La(s) muesca(s) de la unidad base son complementarias a (es decir, tienen una forma para recibir) el(los) miembro(s) de posicionamiento **204** de la embocadura **200**. En este contexto, una muesca es una depresión (p. ej., un rebaje, hoyo, cavidad, hueco, entalladura o similar) cuya forma "negativa" es complementaria a la forma "positiva" de un miembro de posicionamiento (que puede ser una brida, proyección, pico, bulto o similar). En conjunto, dichas muescas y miembros de posicionamiento actúan para posicionar la embocadura correctamente en la unidad base. La(s) muesca(s) **106** y el(los) miembro(s) de posicionamiento **204** puede(n) ser asimétrico(s), para asegurar que la embocadura **200** únicamente se puede insertar en la muesca **106** de la unidad base **100** de una manera particular. Esto asegura que el dispositivo esté ensamblado, de tal manera que la posición y orientación de la embocadura **200** y la unidad base **100** entre sí son correctas.

El generador de aerosol es preferiblemente un atomizador de líquido ultrasónico que comprende un miembro piezoeléctrico **308** y un cuerpo de transductor **306**, como se muestra en la Figura 4 y se describe en el documento WO 2008/058941. El cuerpo de transductor **306** está hecho, por ejemplo, de acero inoxidable, titanio o aluminio y encierra una cavidad **307** que contiene el líquido que se va a nebulizar. La cavidad **307** está en contacto fluido con el depósito **302** para recibir líquido que se va a nebulizar desde este. El depósito **302** opcionalmente tiene la forma de un embudo o cono truncado o un cilindro cónico, con el extremo más estrecho en transición hacia el extremo aguas arriba **306a** del generador de aerosol **301**, tal como para asegurar un flujo de líquido fácil impulsado por gravedad desde el depósito **302** hacia el generador de aerosol **301**.

El miembro piezoeléctrico **308** es preferiblemente una cerámica anular de una o varias capas, que hace vibrar el cuerpo de transductor **306** en un modo longitudinal, a una frecuencia preferiblemente en el rango de 50 a 200 kHz. Como resultado, se producen desplazamientos longitudinales micrónicos o deformaciones en una dirección paralela al eje de simetría del cuerpo de transductor **306**. El cuerpo de transductor **306** tiene una región cercana al miembro piezoeléctrico **308** con un espesor de pared relativamente grande, que sirve como zona de concentración de tensiones **306c** y una región aguas abajo del mismo **306d** con un espesor de pared relativamente bajo que sirve como zona de amplificación de deformación. En esta configuración, las vibraciones o deformaciones del cuerpo de transductor **306** causadas por el miembro piezoeléctrico **308** están amplificadas. Preferiblemente, el miembro piezoeléctrico **308** está ubicado al nivel de, o adyacente a, la zona de concentración de tensiones **306c**. El diámetro interno del cuerpo de transductor **306** en la zona de amplificación de deformación **306d** puede ser el mismo que en la zona de concentración de tensiones **306c**, de modo que las diferencias en el espesor de pared corresponden a diferentes diámetros externos. Alternativamente, el diámetro externo del cuerpo de transductor **306** puede ser constante, mientras que los diámetros internos difieren en la posición de las dos zonas.

Una membrana **309** está posicionada en el extremo aguas abajo **306b** del cuerpo de transductor **306**. Los orificios pueden formarse por electroconformado o por taladro con láser, estando normalmente las aberturas en el rango de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 10 µm. Sin vibración de la membrana, el equilibrio de presiones, la forma de los orificios y la naturaleza del material usado para la membrana son tales que el líquido no se filtra a través de la membrana. Sin embargo, la vibración de la membrana conduce a la formación y emisión de gotitas de aerosol a través de los orificios. La membrana puede estar hecha de plástico, silicio, cerámica o más preferiblemente metal, y puede estar fijada al extremo aguas abajo **306b** del generador de aerosol **301** por diversos medios, tal como, pegado, soldadura fuerte, engarzado o soldadura láser. Opcionalmente, la membrana forma al menos parcialmente una cúpula en su región central, lo que hace que el chorro de gotitas de aerosol nacientes diverja y, por ende, reduce el riesgo de coalescencia de gotitas.

Una vez que se ha completado una operación de tratamiento, los miembros de bloqueo de llave del cabezal de aerosol **303** están desenganchados del(de los) miembro(s) complementario(s) **104** de la unidad base **100**, de modo que el generador de aerosol **301** se puede retirar de la abertura lateral **202** de la embocadura **200**. Entonces, un recipiente **1** se abre, por ejemplo, retirando o perforando la cubierta y se coloca sobre el cuerpo de transductor **306** del generador de aerosol, como se muestra en la Figura 5. El recipiente **1** tiene una abertura circular cuyo diámetro corresponde al diámetro de la parte inferior cilíndrica (aguas abajo) **306d** del cuerpo de transductor, creando así una conexión de ajuste a presión cuando el recipiente se coloca sobre el cuerpo de transductor **306**. Si el recipiente está hecho de un material flexible, no es necesario un miembro de sellado y el diámetro de la abertura del recipiente coincide con el diámetro de la parte aguas abajo **306d** del cuerpo de transductor. Alternativamente, si el recipiente tiene un miembro de sellado **6**, el diámetro de la abertura está definido por el diámetro interno del elemento de sellado, que corresponde, por consiguiente, al diámetro de la parte aguas abajo **306d** del cuerpo de transductor. Por ejemplo, la parte aguas abajo **306d** del cuerpo de transductor puede tener un diámetro de 7 mm y, correspondientemente, la abertura del recipiente también tiene un diámetro de 7 mm.

Así, la membrana **309** se sumerge en el líquido **3** en el recipiente **1** mientras que la membrana **309** está *in situ* en el generador de aerosol. En consecuencia, no es necesario retirar la membrana **309** del generador de aerosol **301** para limpiarlo.

En una realización preferida ilustrada en la Figura 6, la lengüeta **5** del recipiente **1** tiene una forma que coincide con el(los) miembro(s) de posicionamiento **204** de la embocadura **200**, de modo que la lengüeta **5** se recibe en la muesca **106** y actúa como un miembro de posicionamiento para el recipiente **1** de la misma manera que el(los) miembro(s) de posicionamiento **204** de la embocadura **200**. Esto permite que el recipiente **1** se ubique en la unidad base **100** en lugar de la embocadura **200** durante la etapa de limpieza. La cubierta **7** se retira antes o después de colocar el recipiente en la unidad base. El cabezal de aerosol **300** se coloca, entonces, sobre la unidad base enganchando los miembros de bloqueo de llave **104, 303**, de la misma manera que se ha descrito anteriormente para una operación de tratamiento. En lugar de retirar la cubierta **7**, alternativamente, podría penetrarse o perforarse cuando el generador de aerosol se inserta en la abertura. **4**. La abertura **4** del recipiente **1** coincide con el tamaño y la forma de la abertura lateral **202** de la embocadura **200**. Así, la parte aguas abajo **306d** del cuerpo de transductor se inserta en la abertura **4** del recipiente **1** formando, así, una conexión de ajuste a presión cuando el cabezal de aerosol **300** se coloca sobre la unidad base **100**.

Los componentes se ensamblan de la misma manera tanto para una operación de tratamiento como una etapa de limpieza, siendo la única diferencia la sustitución de la embocadura por el recipiente. Esto tiene la ventaja de que el generador de aerosol **300** y recipiente **1** están situados dentro de la unidad base **100** durante la etapa de limpieza. De esta manera, el generador de aerosol y la membrana están protegidos de daño accidental durante la etapa de limpieza, sin requerir una unidad o elemento de mantenimiento separado en el que colocarlos (como en el documento WO 2015/128375, por ejemplo). Es más, es muy sencillo e intuitivo para el usuario, mientras se evita cualquier posibilidad de que el recipiente se inserte en una posición u orientación errónea. También permite que la membrana se haga vibrar durante la etapa de limpieza, de la misma manera que durante una etapa de tratamiento (aunque, como se explica a continuación, esto no es necesario).

La Figura 7 muestra una segunda realización de un recipiente **11** según la invención. El recipiente consta de un cuerpo cilíndrico **12** que contiene el líquido de limpieza y un cuello **16**, en cuyo extremo superior hay una abertura **14**. La abertura **14** está sellada por una tapa **17** que se retira poco antes de colocar el recipiente sobre el dispositivo nebulizador. La tapa **17** tiene un agarre **15** que se tira para retirar la tapa del recipiente, antes de colocarlo sobre el nebulizador. La abertura puede tener un miembro de sellado, por ejemplo, un anillo anular o una válvula de hendidura transversal o cualquier otro sello adecuado. Alternativamente, el recipiente puede no tener un miembro de sellado, en cuyo caso la abertura **14** y el cuello **16** tienen el tamaño y la forma correctos para formar un ajuste a presión en el generador de aerosol del dispositivo nebulizador.

La Figura 8 muestra una tercera realización de un recipiente **11** según la invención. El recipiente es similar a la segunda realización, excepto que el cuerpo **12** tiene forma de fuelle.

El cuello **16** puede tener una porción abocinada en su extremo superior para facilitar la colocación del recipiente sobre el cuerpo de transductor **306**, que conduce sobre una primera porción cilíndrica que forma el ajuste a presión. Debajo de esto, el cuello puede tener una segunda porción cilíndrica que es más estrecha que el cuerpo de transductor. La etapa formada en la unión entre las dos porciones cilíndricas limita, así, el alcance en que el cuerpo de transductor puede entrar en el cuello. No obstante, la porción más estrecha es al menos tan ancha como la membrana, de modo que ninguna parte de la membrana está cubierta por la etapa, para que el líquido de limpieza pueda alcanzar toda la membrana.

La Figura 9 muestra el recipiente de la Figura 7 en uso. El usuario mantiene el cabezal de aerosol **300** con una mano y, entonces, aprieta suavemente el recipiente **11** presionándolo entre el dedo índice y el pulgar de la otra mano (flechas **A**). La deformación del cuerpo de recipiente genera una presión de fluido, de modo que algo o todo el líquido de limpieza **3** se presiona a través de los poros de la membrana **309** (flechas **B**) y los limpia. El ajuste a presión entre la primera porción del cuello y el cuerpo de transductor **306** debe formar un sello suficientemente hermético, de modo que poco o nada del líquido de limpieza se escapa cuando se aprieta el recipiente.

La Figura 10 muestra el recipiente de la Figura 8 en uso. El cuerpo del recipiente **11** tiene forma de fuelle. El usuario mantiene el cabezal de aerosol **300**, de modo que la base del recipiente descansa en una superficie plana. Entonces, se presiona el cabezal de nebulizador hacia abajo (flecha **C**), de modo que el fuelle se comprime y la presión del fluido dentro del recipiente aumenta. Algo o todo el líquido de limpieza **3** se presiona a través de los poros de la membrana **309** (flecha **D**) y los limpia. Esta realización tiene la ventaja de permitir al usuario ejercer una mayor presión en el fluido muy fácilmente.

La Figura 11 muestra una cuarta realización, en donde el recipiente tiene la forma de una jeringa que tiene un tubo cilíndrico **21** con una boquilla **22** en un extremo y un émbolo móvil **23** en el otro extremo. El émbolo se ajusta herméticamente dentro del tubo cilíndrico. La boquilla forma la abertura que se ajusta sobre el cuerpo de transductor. Se llena líquido de limpieza **3** en el tubo cilíndrico y el émbolo se mueve hacia el tubo cilíndrico (flecha **E**), forzando, así, al líquido de limpieza hacia y a través de los poros de la membrana **309** (flecha **F**).

Al igual que con la primera realización, en las realizaciones segunda, tercera y cuarta, el diámetro de la abertura del recipiente (que está definido por el miembro de sellado, si está presente) puede formar un ajuste a presión y es preferiblemente de aproximadamente 6 mm a aproximadamente 8 mm, tal como aproximadamente 7 mm. Además del

ajuste a presión o en lugar del mismo, el recipiente y/o el dispositivo nebulizador pueden tener formaciones que mantienen de manera desmontable el recipiente en su lugar en el dispositivo nebulizador, en particular, en el generador de aerosol. Por ejemplo, las formaciones pueden ser una leva y una ranura o miembros de interbloqueo, que forman un ajuste de clic.

5 Con la segunda, tercera o cuarta realización también es posible conectar una bomba de succión **400** al depósito o al extremo aguas arriba del cuerpo de transductor **306a**, como se muestra en la Figura 12. Esto permite reducir la presión en el lado del líquido (fármaco) de la membrana, aspirando, así, el fluido de limpieza **3** a través de la membrana **309** (flecha G) y retirando residuos de los poros. La bomba puede ser una bomba de fuelle o cualquier otro medio para generar succión.

10 El líquido de limpieza puede contener detergentes, sustancias antibacterianas y/o productos químicos específicos para conservar el rendimiento de la membrana. Por ejemplo, el líquido de limpieza puede ser isopropanol, acetona, solución salina, peróxido de hidrógeno, etanol o una mezcla (p. ej., 50/50) de etanol y agua. Alternativamente, el líquido de limpieza puede ser simplemente agua, en particular, agua destilada. El líquido de limpieza se puede seleccionar según el fármaco que se use. Por ejemplo, si el fármaco es budesonida, el líquido de limpieza es preferiblemente una mezcla de etanol y agua. Alternativamente, si el líquido que se va a nebulizar contiene proteína, el líquido de limpieza es preferiblemente peróxido de hidrógeno.

15 Típicamente, el recipiente contiene de 0,1 a 5 ml de líquido de limpieza, preferiblemente de 0,2 a 2 ml, lo más preferiblemente de 0,5 a 1 ml. El recipiente típicamente es pequeño (< 5 cm de tamaño) y, por lo tanto, es fácil de almacenar y transportar junto con el nebulizador, por ejemplo, cuando el paciente está fuera de casa por vacaciones o durante un viaje de negocios.

20 Preferiblemente, el recipiente no está completamente lleno del líquido de limpieza antes de colocarlo sobre el nebulizador, de modo que cuando la membrana se sumerge en el líquido, el líquido no se desborda del recipiente. Preferiblemente, el líquido de limpieza ocupa entre aproximadamente el 50 % y el 90 % del volumen interno del recipiente antes de que se sumerja la membrana, más preferiblemente entre aproximadamente el 60 y el 85 %.

25 El recipiente está previsto únicamente para un solo uso y, en consecuencia, está hecho preferiblemente de un material reciclable, en particular, un plástico reciclable, tal como polipropileno. Preferiblemente, el recipiente es un recipiente de llenado por soplado y sellado, de modo que el líquido se almacena asépticamente.

30 Se pueden usar dos (o más) recipientes diferentes, por ejemplo, uno que contiene un primer líquido que contiene un agente de limpieza, tal como detergente o peróxido de hidrógeno; y el otro que contiene un segundo líquido para conservación/almacenamiento (p. ej., agua destilada). En este caso, el recipiente de limpieza típicamente se coloca sobre el dispositivo nebulizador durante un período de tiempo predeterminado, tal como 10 minutos; entonces, se retira y el recipiente de conservación/almacenamiento se coloca sobre el dispositivo nebulizador y permanece en su lugar hasta la próxima operación de tratamiento. El uso de dos recipientes diferentes tiene la ventaja de que cualquier agente de limpieza residual del primer líquido se retira en el segundo líquido. En consecuencia, se logra una buena limpieza de la membrana sin que el agente de limpieza se aerosolice y, por ende, se transmita potencialmente al paciente. Preferiblemente, los recipientes para el primer y segundo líquidos se distinguen fácilmente, por ejemplo, pueden ser de diferentes colores.

35 De manera similar, para algunos materiales activos, puede ser deseable usar secuencialmente tres (o más) recipientes con diferentes líquidos de limpieza. Por ejemplo, el primer recipiente puede contener peróxido de hidrógeno; y el segundo recipiente puede contener una mezcla de etanol/agua. A estos les puede seguir un tercer recipiente con agua destilada.

40 El recipiente se puede colocar sobre el dispositivo nebulizador únicamente con fines de limpieza, por ejemplo, durante un período de tiempo relativamente corto. Preferiblemente, sin embargo, el recipiente permanece en su lugar durante sustancialmente todo el período de tiempo entre operaciones de tratamiento, limpiando, así, no únicamente la membrana, sino que también se conserva en un entorno higiénico. Por lo tanto, cuando se usan dos o más recipientes, entonces, uno de los recipientes, en particular, el final, permanece en su lugar durante sustancialmente todo el período de tiempo después de la etapa de limpieza inicial y antes de la próxima operación de tratamiento. Por ejemplo, un recipiente puede estar en su lugar durante al menos 5 horas, preferiblemente al menos 10 horas, lo más preferiblemente al menos 20 horas. El recipiente se retira antes de la próxima operación de tratamiento, después de lo cual se coloca un nuevo recipiente sobre el dispositivo nebulizador para la siguiente etapa de limpieza.

45 El método puede comprender la etapa adicional de hacer vibrar la membrana mientras se sumerge en el líquido de limpieza en un ciclo de limpieza. El ciclo de limpieza se puede iniciar manualmente, por ejemplo, presionando un botón en el nebulizador. Alternativamente, el ciclo de limpieza se inicia automáticamente, por ejemplo, porque cuando el recipiente se coloca en el dispositivo nebulizador, el nebulizador reconoce el recipiente, p. ej., por medio de contactos eléctricos. Sin embargo, debido al tiempo prolongado durante el cual la membrana puede estar en contacto con el líquido de limpieza, no es necesario hacer vibrar la membrana mientras se sumerge en el líquido de limpieza. Así, en un método preferido, la membrana no se hace vibrar mientras se sumerge en el líquido de limpieza.

Aunque no se limita a estas aplicaciones, el principal foco de interés en la presente solicitud reside en los generadores de aerosol para terapias médicas de inhalación y dispositivos de nebulización.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un recipiente sellado preenvasado de un solo uso (1) para su uso con un dispositivo nebulizador que tiene un generador de aerosol (301) que comprende una membrana (309) que tiene poros, teniendo el recipiente una profundidad de 6 a 8 mm y conteniendo de 0,1 a 5 ml de un líquido de limpieza (3) y que tiene una abertura (4) que está sellada por una cubierta o tapa, en donde la abertura es circular con un diámetro de 6 a 8 mm y proporciona un ajuste a presión sobre el generador de aerosol una vez que el recipiente se ha abierto, de modo que el recipiente se mantiene en su lugar en el dispositivo nebulizador y la membrana se sumerge en el líquido.
- 10 2. Un recipiente según la reivindicación 1, en donde el volumen de líquido de limpieza es de 0,2 a 2 ml.
3. Un recipiente según la reivindicación 2, en donde el diámetro de la abertura es de aproximadamente 7 mm.
- 15 4. Un recipiente según la reivindicación 3, en donde la abertura tiene un miembro de sellado (6), preferiblemente hecho de un material elastomérico.
5. Un recipiente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que tiene formaciones que mantienen de manera desmontable el recipiente en su lugar en el dispositivo nebulizador.
- 20 6. Un recipiente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el volumen de líquido de limpieza en el recipiente es de 0,5 a 1 ml.
7. Un recipiente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que tiene una lengüeta (5) que tiene una forma que coincide con una muesca complementaria (106) en el dispositivo nebulizador.
- 25 8. Un método para limpiar la membrana (309) de un dispositivo nebulizador que tiene un generador de aerosol (301) que comprende la membrana; comprendiendo el método proporcionar un recipiente sellado preenvasado (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; abrir el recipiente y colocarlo sobre el dispositivo nebulizador, de modo que la membrana se sumerge en el líquido (3) y el recipiente se mantiene en su lugar en el dispositivo nebulizador.
- 30 9. Un método según la reivindicación 8, en donde el dispositivo nebulizador tiene un generador de aerosol ultrasónico que comprende un cuerpo de transductor cilíndrico (306) que tiene una membrana de vibración (309) en su extremo aguas abajo y en donde el diámetro del recipiente corresponde al diámetro de la parte aguas abajo del cuerpo de transductor.
- 35 10. Un método según la reivindicación 9, en donde el dispositivo nebulizador comprende una unidad base (100), una embocadura (200) y un cabezal de aerosol (300) que se pueden conectar de manera desmontable entre sí, comprendiendo la unidad base una o más muesca(s) (106), comprendiendo la embocadura uno o más miembro(s) de posicionamiento (204) y una abertura lateral (202) y comprendiendo el cabezal de aerosol el generador de aerosol (301); y en donde el recipiente es un recipiente según la reivindicación 7; comprendiendo el método:
- 40 • desconectar el cabezal de aerosol (300) de la unidad base (100);
- retirar la embocadura (200);
- colocar el recipiente (1) en la unidad base (100), de modo que la lengüeta (5) se recibe en la(s) muesca(s) (106); y
- 45 • volver a conectar el cabezal de aerosol (300) con la unidad base (100), de modo que la parte aguas abajo del cuerpo de transductor (306) se inserta en la abertura (4) del recipiente (1).
11. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde la membrana no se hace vibrar mientras el recipiente está en su lugar en el dispositivo nebulizador.
- 50 12. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde el recipiente permanece en su lugar en el dispositivo nebulizador durante al menos 5, 10 o 20 horas y preferiblemente durante sustancialmente todo el tiempo entre operaciones.
13. Una tira (10) que comprende una pluralidad de recipientes (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde cada recipiente es desmontable del resto de la tira.
- 55 14. Un paquete que comprende un suministro para varios días de un fármaco y recipientes (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

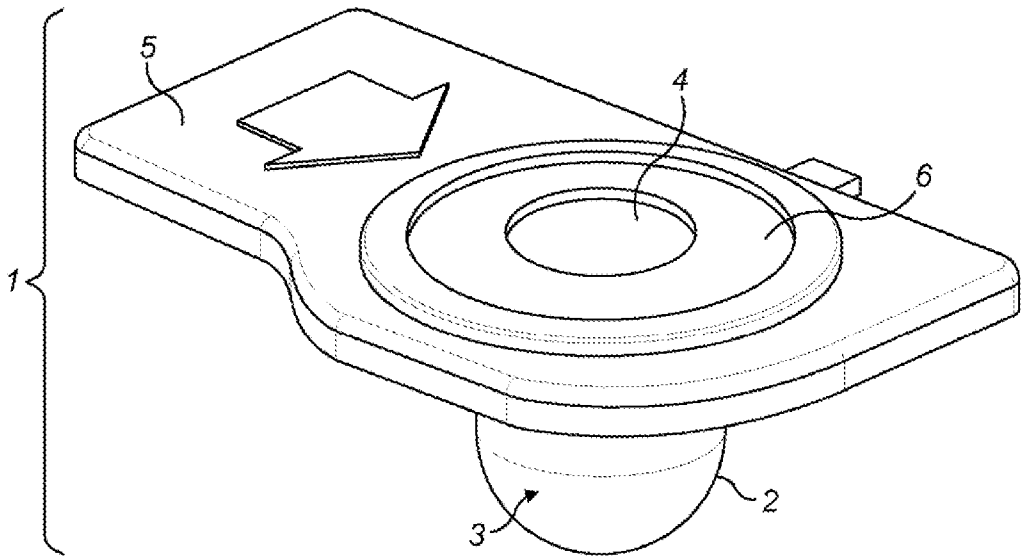


FIG. 1

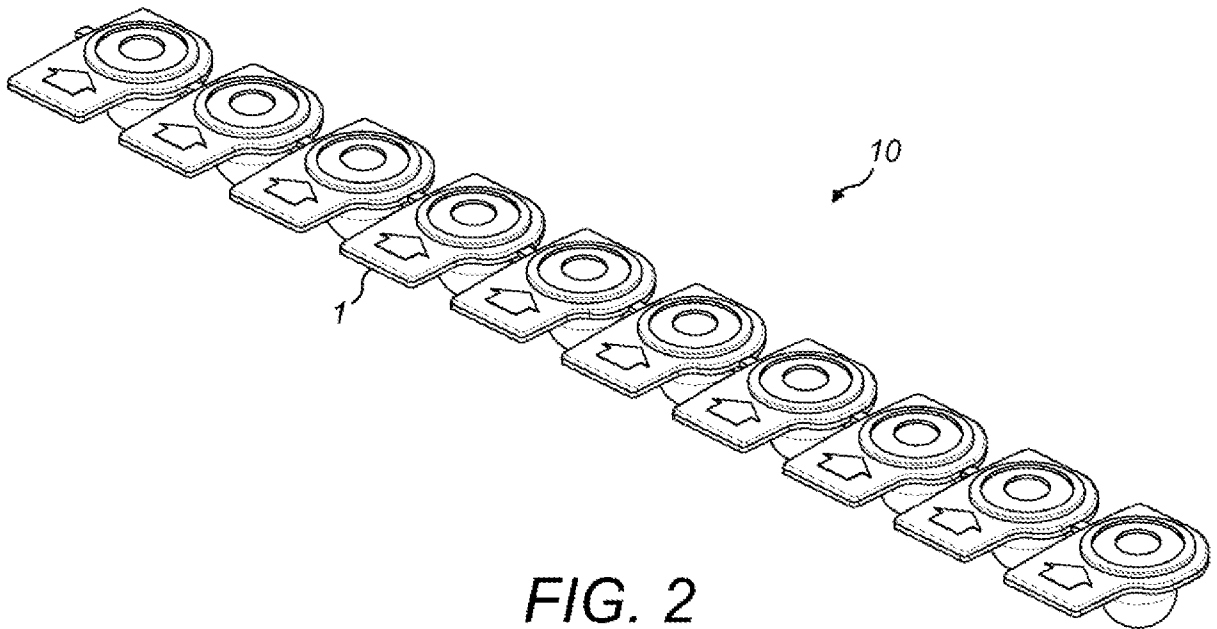


FIG. 2

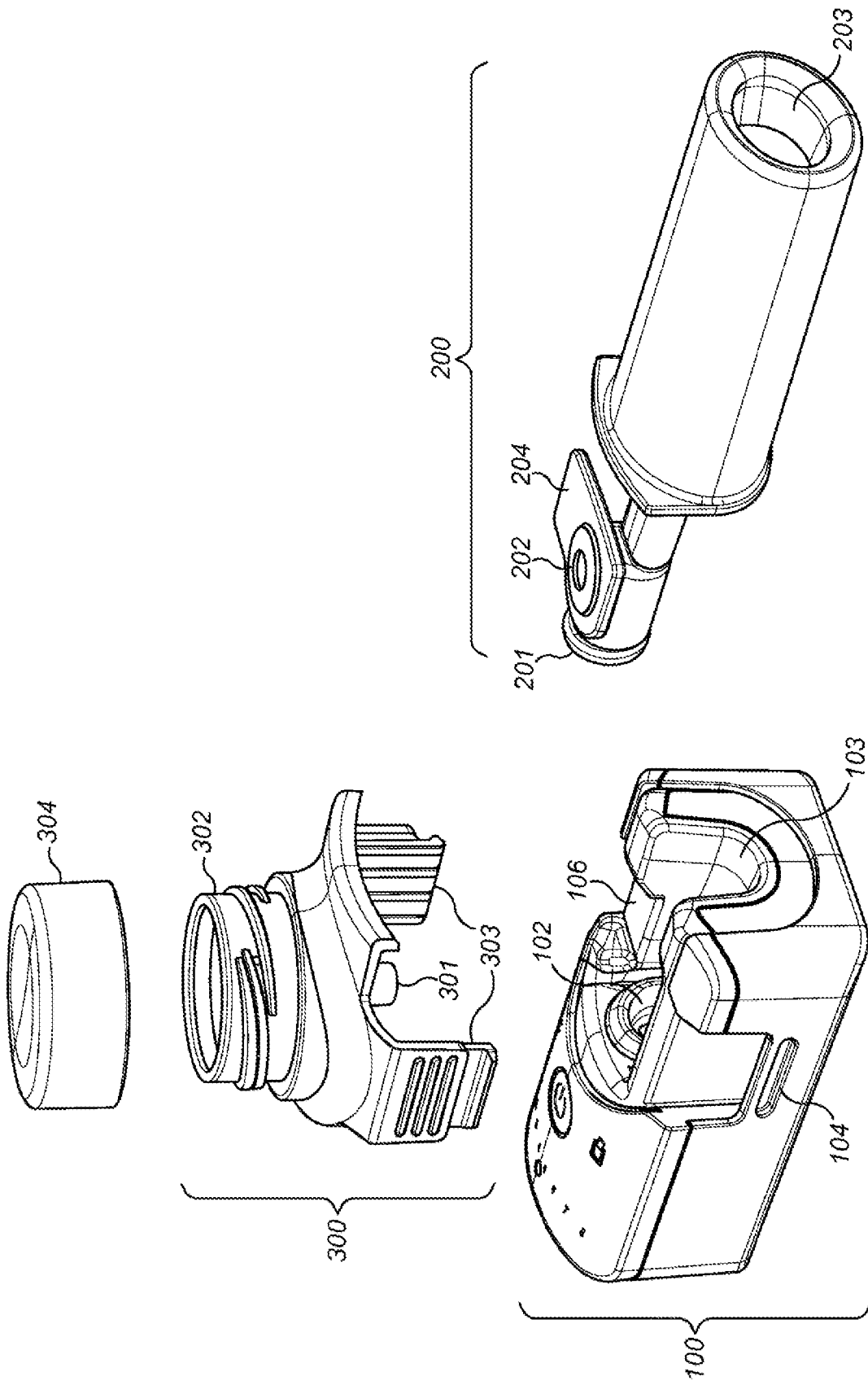


FIG. 3

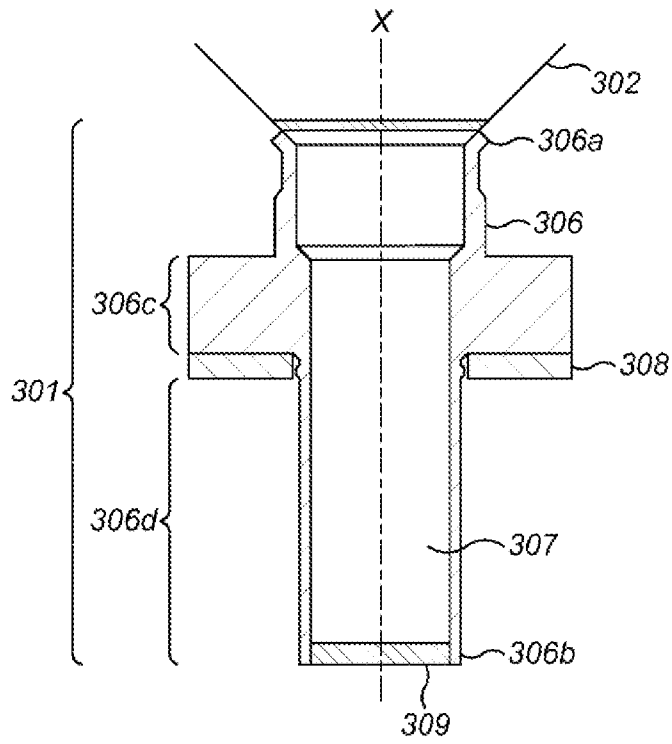


FIG. 4

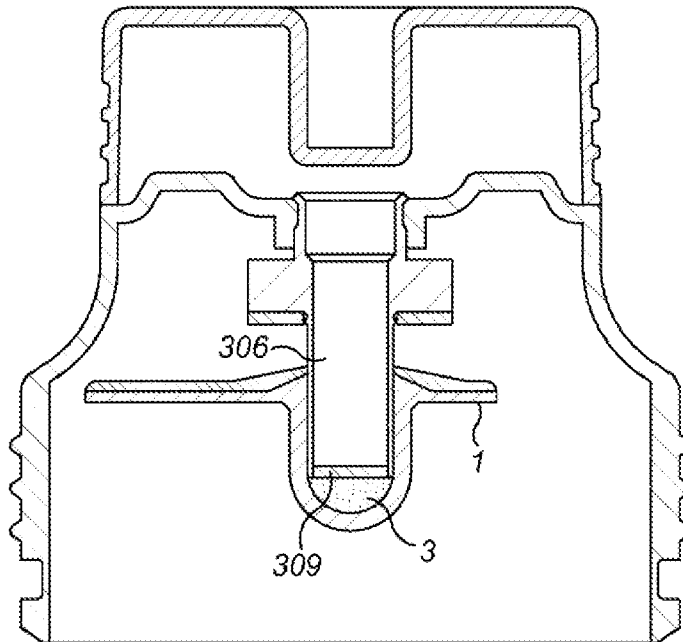


FIG. 5

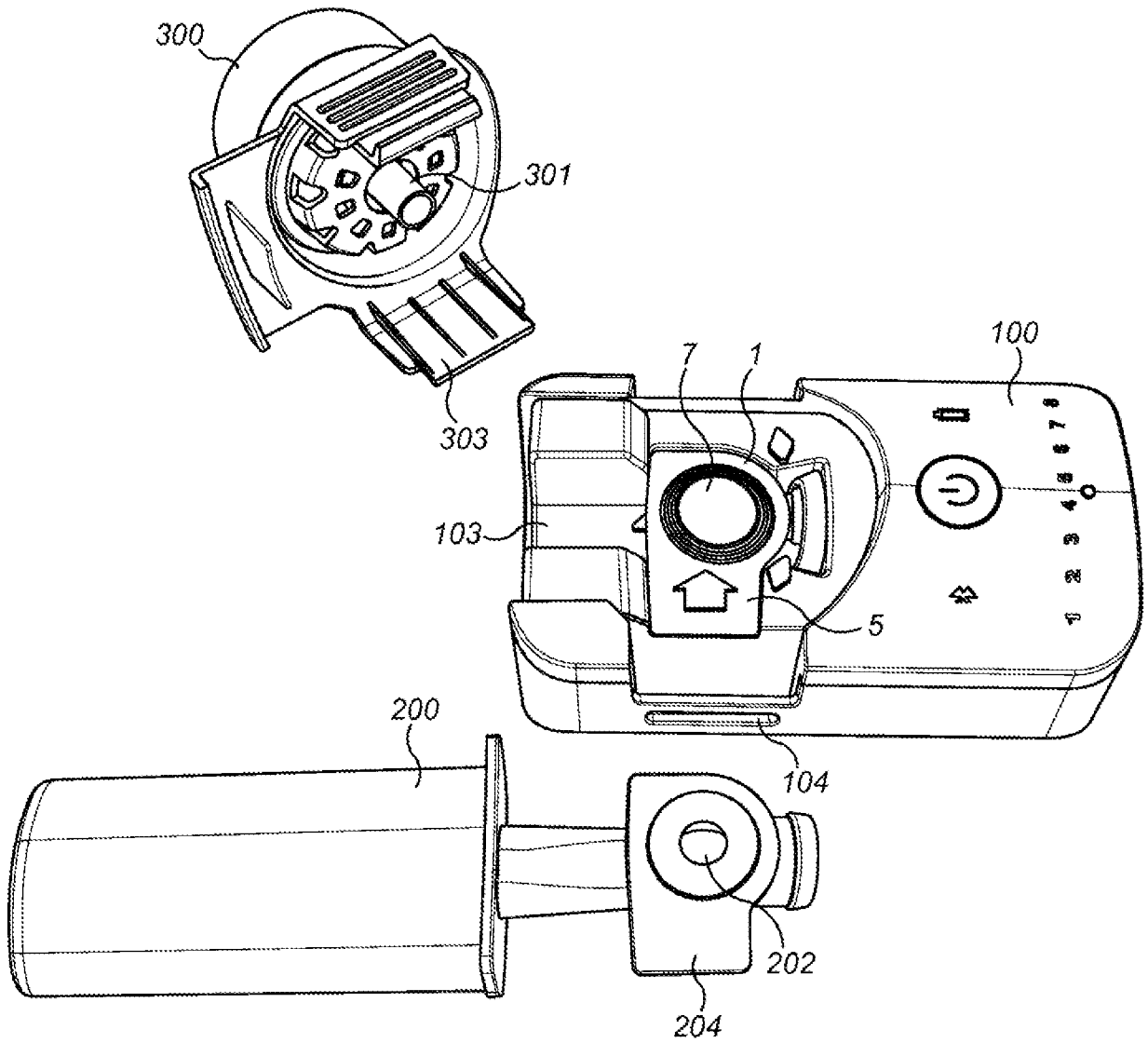


FIG. 6

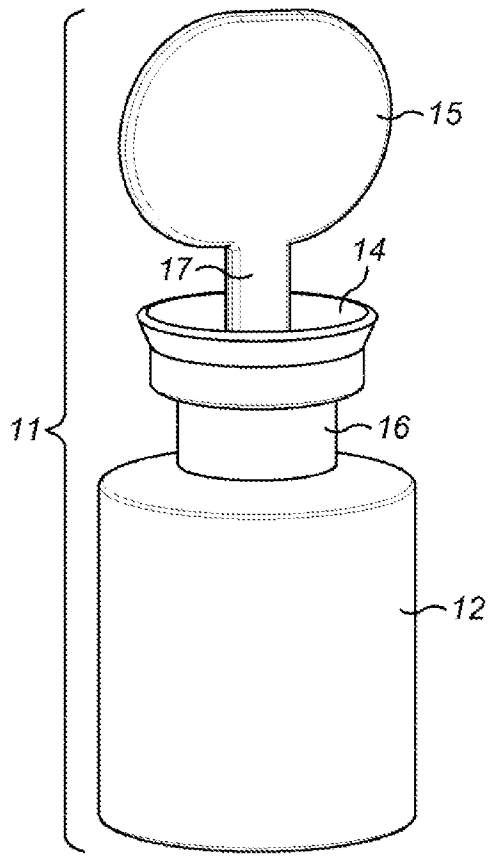


FIG. 7

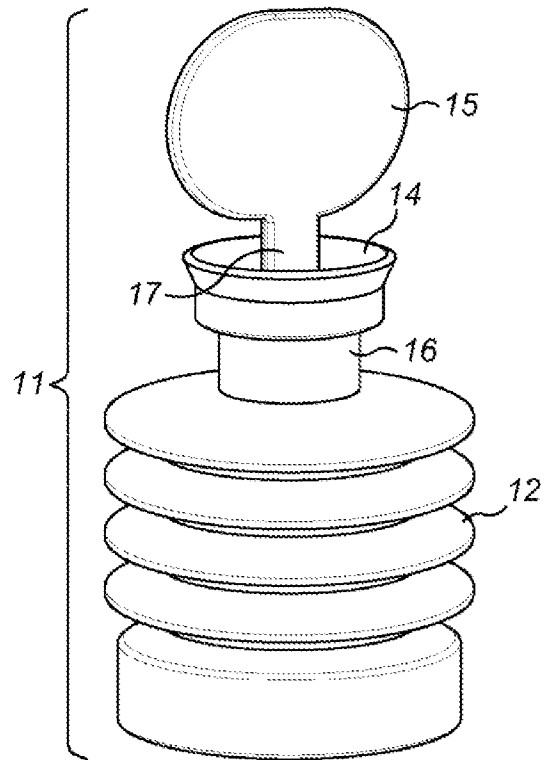


FIG. 8

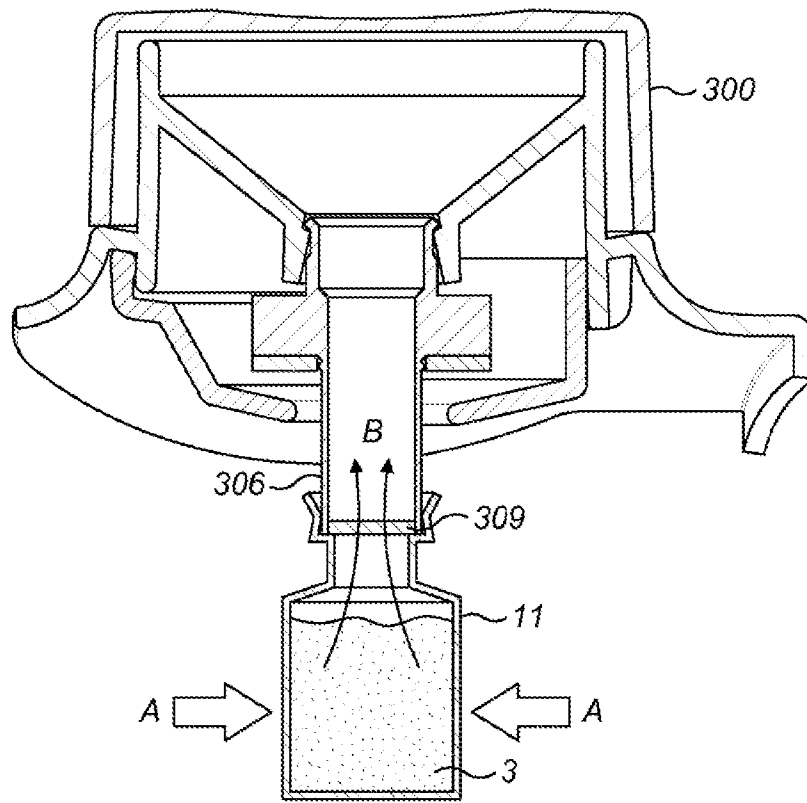


FIG. 9

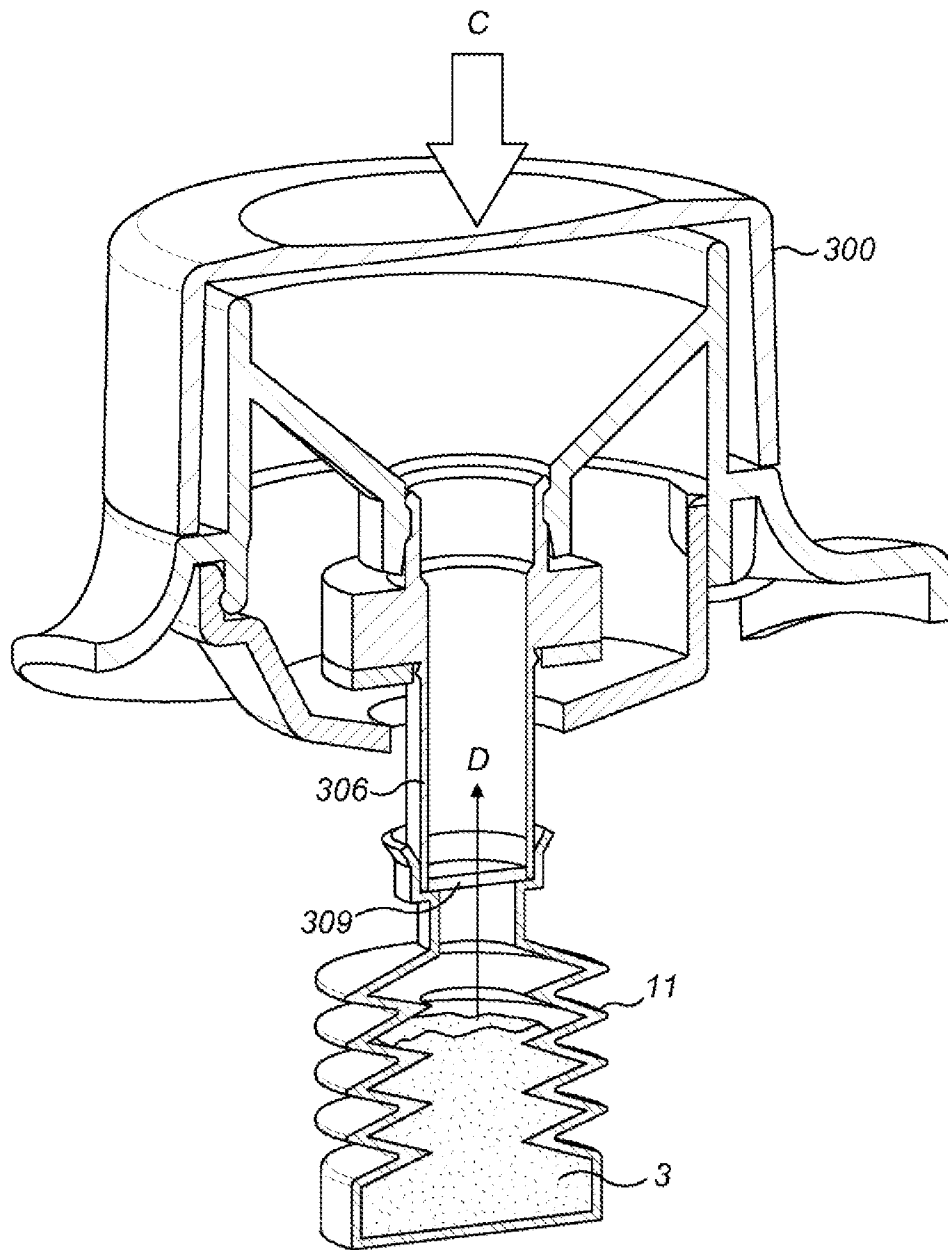


FIG. 10

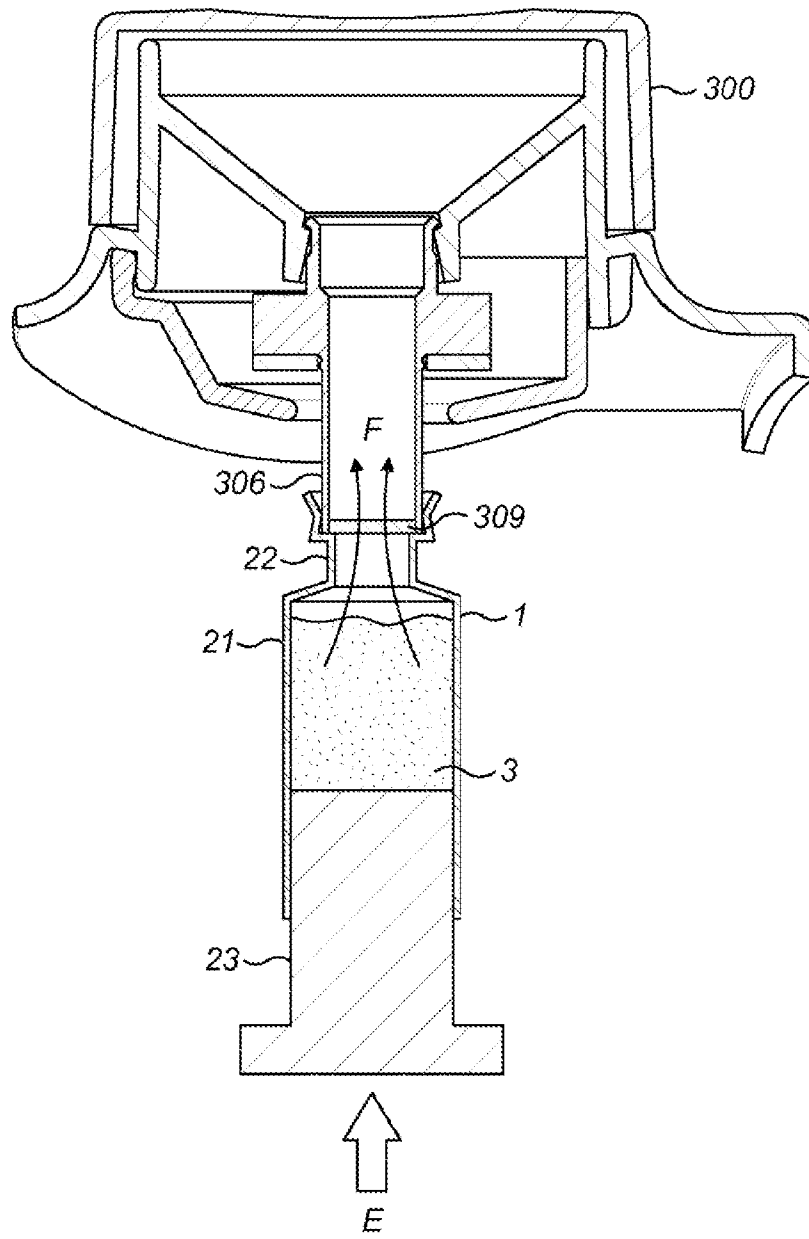


FIG. 11

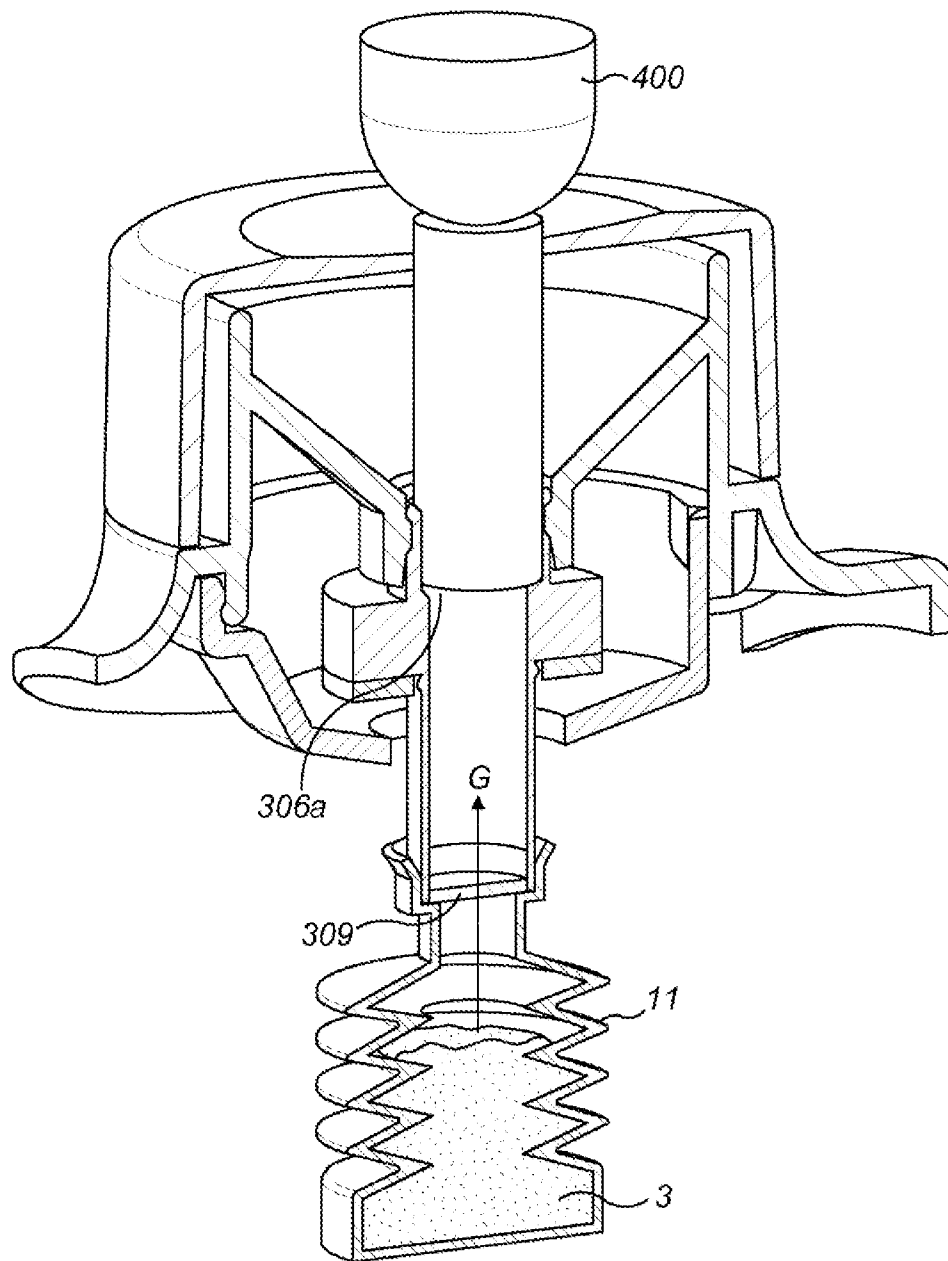


FIG. 12