



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 475**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00973900 .4**

96 Fecha de presentación : **27.10.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1227856**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.08.2002**

54 Título: **Nebulizador de inhalación.**

30 Prioridad: **05.11.1999 DE 199 53 317**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

73 Titular/es: **PARI Pharma GmbH**
Moosstrasse 3
82319 Starnberg, DE

72 Inventor/es: **Knoch, Martin;**
Keller, Manfred;
Stangl, Roland;
Gallem, Thomas;
Liening-Ewert, Rainer y
Urich, Markus

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nebulizador de inhalación.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere generalmente a nebulizadores de inhalación y más específicamente a nebulizadores de inhalación que forman aerosoles de productos farmacéuticos líquidos y líquidos que contienen productos farmacéuticos. Más específicamente, la invención se refiere a nebulizadores de inhalación que forman dichos medicamentos de aerosoles a la vez que reducen al mínimo las pérdidas de aerosol.

Antecedentes

Los nebulizadores de inhalación suministran cantidades terapéuticamente eficaces de productos farmacéuticos formando un aerosol que incluye partículas de un tamaño que puede inhalarse fácilmente. El aerosol puede ser usado, por ejemplo, por un paciente dentro de los límites de una terapia de inhalación, con lo que el fármaco o producto farmacéutico terapéuticamente eficaz alcanza el tracto respiratorio del paciente con la inhalación.

Se conoce una diversidad de nebulizadores de inhalación. El documento EP-0.170.715-A1 usa un flujo de gas comprimido para formar un aerosol. Se dispone un inyector como un generador de aerosol en una cámara de atomizador del nebulizador de inhalación y tiene dos conductos de aspiración dispuestos adyacentes a un canal de gases comprimidos. Cuando el aire comprimido fluye a través del canal de gases comprimidos, el líquido que se nebulizará se extrae a través de los conductos de aspiración desde un envase de almacenamiento de líquido.

El documento EP-0.432.992-A desvela un nebulizador que comprende un generador de aerosol que tiene un envase de almacenamiento de líquido, una membrana perforada y un vibrador. El vibrador puede accionarse para hacer vibrar la membrana de tal forma que dispensa un aerosol desde un líquido a través de orificios proporcionados en la membrana.

El documento US-5.918.593 se refiere a nebulizadores ultrasónicos que generan un aerosol por interacción entre una cantidad de líquido y un elemento piezoeléctrico. Se expulsan gotitas de varios tamaños desde una superficie de un volumen de líquido cuando se transfiere energía vibratoria desde el elemento piezoeléctrico al líquido. Las gotitas así generadas se filtran en una cámara de atomizador, ya que deben eliminarse las gotitas de tamaño excesivo de las gotitas expulsadas desde la superficie para generar un aerosol para inhalación por un paciente.

Este nebulizador es representativo de nebulizadores de inhalación de funcionamiento continuo, en los que el generador de aerosol produce un aerosol no sólo durante la inhalación sino también mientras el paciente exhala. Esto se representa esquemáticamente en la fig. 1A, en la que se muestra un ciclo de respiración constituido por una fase de inhalación y una fase de exhalación. El aerosol producido por el generador de aerosol es inhalado realmente por el paciente sólo en la fase de inhalación, mientras que cualquier aerosol producido en otros momentos se pierde.

Con el fin de evitar pérdidas de aerosol, se han hecho intentos de restringir la producción de aerosol en parte o la totalidad de la fase de inhalación, obteniendo con ello el curso representado esquemáticamente en la fig. 1B. Un paciente puede interrumpir la producción de aerosol manualmente, o bien la respiración del paciente puede ser detectada por sensores que controlan automáticamente la producción de aerosol. Ninguna de las situaciones está exenta de problemas, ya que el control manual de la producción de aerosol es una tensión adicional para los pacientes y a menudo conduce a resultados insuficientes. El control automático de producción de aerosol representa un enorme gasto técnico que, como norma, conlleva escasa relación con el beneficio obtenido.

Así, sigue existiendo una necesidad de un nebulizador de inhalación por medio del cual, con un bajo gasto de construcción, pueda proporcionarse una cantidad incrementada de aerosol en la fase de inhalación, mientras al mismo tiempo pueden reducirse las pérdidas de aerosol durante la fase de exhalación.

Resumen de la invención

La invención implica un nebulizador de inhalación que tiene un generador de aerosol y una cámara de mezcla. El generador de aerosol incluye un envase de almacenamiento de líquido para un medicamento líquido. En este, un medicamento líquido puede ser un fármaco que sea de por sí un líquido, o el medicamento líquido puede ser una solución, suspensión o emulsión que contiene el medicamento de interés. En una forma de realización preferida, el medicamento líquido es un agente activo que está en una solución, una suspensión o una emulsión.

El generador de aerosol incluye también un diafragma que está conectado en un lado con el envase de almacenamiento de líquido de tal forma que un líquido contenido en el envase de almacenamiento de líquido entrará en contacto con un lado del diafragma. El diafragma está conectado con un generador de vibraciones que puede hacer vibrar el diafragma de manera que un líquido en el envase de almacenamiento de líquido pueda dispensarse o dosificarse para atomización a través de aberturas presentes en el diafragma y entrar en la cámara de mezcla.

La cámara de mezcla tiene una válvula de inhalación que permite que el aire ambiente fluya en la cámara de mezcla durante una fase de inhalación a la vez que evita que el aerosol escape durante una fase de exhalación. La cámara de mezcla también tiene una válvula de exhalación que permite la descarga del aire de respiración del paciente durante la fase de exhalación a la vez que evita una entrada de aire ambiente durante la fase de inhalación.

Breve descripción de las figuras

La fig. 1A muestra una secuencia de tiempos de producción continua de aerosol con respecto a un ciclo de respiración según la técnica anterior;

la fig. 1B muestra una secuencia de tiempos de producción controlada de aerosol con respecto a un ciclo de respiración según la técnica anterior;

la fig. 2 muestra la secuencia de tiempos de un ciclo de respiración durante la producción continua de aerosol según la invención;

la fig. 3 muestra una vista en sección transversal de una forma de realización de un nebulizador de inhalación según la invención;

la fig. 4 muestra el rendimiento de varios fármacos conocidos y una nueva suspensión submicrométrica cuando se dispensa con un nebulizador según la invención;

la fig. 5 compara el rendimiento aerodinámico de tamaño de partícula de un nebulizador según la invención con un producto existente.

Descripción detallada de formas de realización preferidas

Según una forma de realización preferida de la invención, el generador de aerosol produce continuamente un aerosol. El aerosol se recoge en la cámara de mezcla mientras el paciente exhala en el nebulizador de inhalación. La válvula de exhalación asegura que el aire exhalado por el paciente salga al medio ambiente sin alcanzar significativamente la cámara de mezcla, mientras la válvula de inhalación se cierra durante la fase de exhalación y evita que el aerosol escape de la cámara de mezcla. Durante la fase de exhalación, el generador de aerosol de funcionamiento continuo acumula o concentra el aerosol en la cámara de mezcla de manera que durante una fase de inhalación no sólo la cantidad de aerosol generada debida a la producción continua esté disponible para la inhalación, sino que al inicio de la fase de inhalación pueda inhalarse un bolo de aerosol, que está disponible debido a la acumulación de aerosol durante la fase de exhalación.

Aquí la invención aprovecha las características especiales de la atomización de un líquido por un generador de aerosol, en particular la comparativamente baja velocidad y buena respirabilidad de las partículas de aerosol directamente después de la generación. En consecuencia, el bolo de aerosol formado durante la fase de exhalación se estabiliza rápidamente, es decir, el tamaño de las partículas de aerosol no cambia significativamente como resultado de la evaporación, ya que el volumen de la cámara de mezcla disponible para la cantidad de aerosol es relativamente pequeño y según la invención prácticamente nada de aire ambiente alcanza la cámara de mezcla durante la fase de exhalación en la que se genera el aerosol para el bolo de aerosol.

En una forma de realización preferida, el diafragma forma una parte de la pared del envase de almacenamiento de líquido de manera que un líquido dentro del envase de almacenamiento de líquido entra directamente en contacto con el diafragma, asegurando con ello la generación continua de aerosol. Preferentemente, el generador de vibraciones es un elemento piezoeléctrico.

La válvula de exhalación puede disponerse en la cámara de mezcla, es decir, en la pared de la cámara de mezcla. Preferentemente, la válvula de exhalación se sitúa cerca del lugar en el que el aire de respiración del paciente llega al nebulizador de inhalación. En una forma de realización preferida, la válvula de exhalación está situada cerca de la boquilla o de la conexión de la boquilla. Con el fin de descargar el aire de exhalación lo más directamente posible al entorno, en otro desarrollo ventajoso la válvula de exhalación está dispuesta dentro de o en la propia boquilla que está montada de forma extraíble en la cámara de mezcla y a través de la cual el paciente inhala el aerosol de la cámara de mezcla. En este caso, la boquilla puede diseñarse de tal forma que amplía la cámara de mezcla y proporciona un volumen adicional. Al mismo tiempo, la disposición de la válvula de exhalación en la boquilla permite que la válvula se encuentre cerca de la abertura de la boquilla, lo que contribuye adicionalmente a una descarga directa del aire de exhalación al medio ambiente.

En un aspecto ventajoso adicional, el envase de almacenamiento de líquido es un cilindro, el diafragma de producción de aerosol dispuesto como un lado del cilindro es un disco circular y el generador de vibraciones es un anillo circular que rodea al diafragma. En este diseño, el aire ambiente se suministra en la cámara de mezcla a través de un espacio anular o hueco que se extiende concéntricamente con el eje del cilindro del envase de almacenamiento de líquido. Preferentemente, también se diseña como un disco circular un elemento de válvula de la válvula de inhalación.

ES 2 311 475 T3

Principalmente, es ventajoso el diseño rotacionalmente simétrico del generador de aerosol y también de la cámara de mezcla, al menos en la sección que recibe el generador de aerosol. El diafragma puede colocarse en perpendicular al eje de rotación, pero también puede estar inclinado con el mismo.

5 Como en el nebulizador de inhalación de la invención la producción de aerosol puede efectuarse continuamente, no se requiere un control del generador de aerosol costoso técnicamente. Pero, no obstante, puede obtenerse un curso casi óptimo de la producción y aprovisionamiento de aerosol para el paciente, ya que en particular en el inicio de la fase de inhalación se proporciona un bolo de aerosol.

10 Puede usarse el nebulizador de aerosol descrito en la presente memoria descriptiva para suministrar una variedad de agentes activos diferentes. Cualquier fármaco que pueda proporcionarse en una solución, una suspensión o una emulsión puede suministrarse como un agente activo a través del nebulizador de aerosol, que ofrece la posibilidad de suministro tópico y/o sistémico de fármacos, dependiendo de la distribución de tamaños de partículas conseguida.

15 La distribución de tamaños de partícula puede adaptarse a una aplicación particular. Por ejemplo, para suministro de fármacos en los pasos nasales de un paciente se prefiere un diámetro aerodinámico de masa media (DAMM) mayor que $10\text{ }\mu\text{m}$ aproximadamente. Inversamente, para aplicación pulmonar, se prefieren valores de DAMM menores que $10\text{ }\mu\text{m}$ aproximadamente y en particular por debajo de $6\text{ }\mu\text{m}$ aproximadamente. Para suministro de fármacos sistémico y pulmonar profundo pueden generarse partículas por debajo de $3\text{ }\mu\text{m}$ aproximadamente de tamaño con el nebulizador descrito en la presente memoria descriptiva.

A modo de ejemplo, puede usarse administración de fármacos pulmonar tópica para tratar enfermedades como asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, infecciones pulmonares, cáncer de pulmón, fibrosis quística y otros.

25 El nebulizador de aerosol puede usarse también para suministrar fármacos que no pueden administrarse oralmente debido a falta de solubilidad y biodisponibilidad o deficiente absorción o degradación de fármacos en el tracto gastrointestinal. Por otra parte, el nebulizador puede usarse para la administración sistémica de fármacos que requieren usualmente administración parenteral por la ruta intravenosa (i.v.), intramuscular (i.m.), subcutánea (s.c.) e intratecal.

30 Por tanto, el nebulizador de aerosol permite tanto suministro tópico como sistémico de fármacos en aerosol a través de la ruta nasal o pulmonar para una amplia variedad de fármacos que pueden formularse o prepararse *in situ* o inmediatamente antes de su uso como solución, suspensión o emulsión o cualquier otro sistema de aplicación farmacéutica, como liposomas o nanosomas. El nebulizador puede modificarse con respecto al tamaño de poros y la dimensión de la cámara de mezcla para dirigir el suministro de aerosol a la nariz o a los pulmones. Por tanto, pueden generarse varios tamaños de gotitas y partículas que pueden suministrar aerosoles con DAMM de 1 a $30\text{ }\mu\text{m}$.

Pueden administrarse varios fármacos como formulaciones con liberación inmediata o controlada del fármaco independientemente de si el fármaco está recubierto o no por un excipiente. Alternativamente, el fármaco puede formularse como una vesícula como un liposoma o nanosoma, o como una micro y/o nanocápsula. El nebulizador es útil para la aplicación de casi todas las clases terapéuticas de fármacos en solitario o en combinaciones. Los fármacos pueden formularse como cualquier derivado o sal farmacéuticamente aceptables. Pueden usarse fármacos quirales como isómeros, diastereómeros o mezclas racémicas. A continuación se enumeran algunos ejemplos de clases terapéuticas y categorías de fármacos:

45 - los antiasmáticos incluyen beta-agonistas como salbutamol, levalbuterol, formoterol, fenoterol, salmeterol, bambuterol, brocaterol, clenbuterol, terbutalina, tulobuterol, epinefrina, isoprenalina y hexoprenalina;

- anticolinérgicos, que incluyen tiotropio, oxitropio, ipratropio, glicopirrolato;

50 - corticosteroides, antagonistas de elastano, leucotrieno y bradiquinina;

- mucolíticos y tensioactivos como acetilcisteína, ambroxol, carbocisteína, tiloxapol, dipalmitoilfosfatidilcolina, proteínas tensioactivas recombinantes y D-Nasa;

55 - fármacos antiinflamatorios que incluyen inhibidores de células mediadoras como romoglicato y nedocromilo, corticosteroides como beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, icometasona, mometasona, rofleponida, triamcinolona, antagonistas de bradiquinina, prostaglandina, leucotrieno y factor de activación de plaquetas;

60 - una amplia variedad de antibióticos, como:

- antibióticos de beta-lactama, que incluyen amoxicilina, piperacilina, ácido clavulánico y sulbactam,

65 cefalosporinas, que incluyen cefaclor, cefazedona, Cefuroxima, Cefoxitina, cefodizima, cefsulodina, cefpodoxima y cefixima,

carbapenemos como imipenem y cilastatina,

ES 2 311 475 T3

monobactamas como aztrenonam,

aminoglucósidos, que incluyen estreptomicina, neomicina, paromomicina, kanamicina, gentamicina, amikacina, tobramicina y espectinomicina,

tetraciclinas como doxiciclina y minociclina,

macrólidos que incluyen eritromicina, claritromicina, roxitromicina, azitromicina, josamicina y espiramicina,

inhibidores de girasa o quinolonas como Ciprofloxacina, Ofloxacina, Levofloxacina, pefloxacina, lomefloxacina, fleroxacina, clinafloxacina, sitafloxacina, gemifloxacina, balofloxacina, trovafloxacina y moxifloxacina,

sulfonamidas y nitroimidazoles que incluyen metronidazol, tinidazol, cloranfenicol, lincomicina, clindamicina y fosfomicina, y

glucopéptidos como Vancomicina y Teicoplanina;

- antituberculostáticos como rifampicina, isoniacida, cicloserina, terizidona y ansamicina;

- antimicóticos y antifúngicos, que incluyen derivados de azol como clotrimazol, oxiconazol, miconazol, ketoconazol, itraconazol y fluconazol, polien-antibióticos como anfotericina B, natamicina, nistatina y flucitosina, y productos quimioterapéuticos como Pentamidina;

- inmunosupresores e inmunomoduladores, citoquinas (dimepranol-4-acetato-amido-benzoato, timopentina, interferones, filgrastina, interleuquina, azatioprina y ciclosporina;

- virostáticos como podofilotoxina, vidarabina, tromantadina y zidovudina, e inhibidores de proteínasa como antitripsina;

- antioxidantes como tocoferoles y glutatión;

- hormonas pituitarias, hormonas hipotalámicas, péptidos reguladores y sus agentes de inhibición como corticotropina, tetracosactida, coriogonadotropina, urofolitropina, urogonadotropina, somatotropina, metergolina, desmopresina, oxitocina, argipresina, ornipresina, leuporelina, triptorelina, gonadorelina, buserelina, nafarelina, goselerina y somatostatina;

- hormonas de glándulas paratiroides, reguladores del metabolismo del calcio como dihidrotaquisterol, calcitonina, ácido clodrónico, ácido etidrónico y productos terapéuticos de glándulas tiroideas;

- hormonas sexuales y sus agentes de inhibición, como anabólicos, andrógenos, estrógenos, gestágenos y antiestrógenos;

- citostáticos e inhibidores de la metástasis como:

- alquilantes que incluyen nimustina, melfanlano, carmustina, lomustina, ciclofosfamidato, ifosfamidato, trofosfamidato, clorambucilo, busulfano, treosulfano, prednimustina y tiotepa,

- antimetabolitos como citarabina, fluorouracilo, metotrexato, mercaptopurina y tioguanina,

- alcaloides que incluyen vinblastina, vincristina y vindesina,

- antibióticos como alcarrubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina y plicamicina,

- complejos de elementos de grupos secundarios (por ejemplo, Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Pt) como compuestos de carboplatino, cis-platino y metaloceno como titanocendicloruro Amsacrina, dacarbazina, estramustina, etopósido, hidroxycarbamida, mitoxantrona, procarbazona y temipósido;

- agentes contra la migraña que incluyen Proxibarbal, lisurida, metisergida, dihidroergotamina, ergotamina, clonidina, pizotifeno;

- hipnóticos y sedantes como benzodiazepinas, barbitúricos, ciclopirrolonas e imidazopiridinas;

- antiepilépticos que incluyen barbitúricos, Feitoína, Primidona, mesuximida, etosuximida, sultiam, carbamazepina, ácido valproico, vigabatrina;

ES 2 311 475 T3

- fármacos antiparkinson como Levodopa, carbidopa, benserazida, selegilina, bromocriptina, amantadina y tiaprida;
- Antieméticos que incluyen Tietilperazina, bromoprida, domperidona, granisetron, ondasetron, tropisetron y pirodolina;
- analgésicos de actuación central como morfina, codeína, hidromorfona, metadona, fentipiramina, fentanilo, piritramida, pentazocina, buprenorfina, nalbuprina y tilidina;
- fármacos para narcosis que incluyen barbitúricos N-metilados, tiobarbitúricos, cetamina, etomidato, propofol, benzodiazepinas, droperidol, haloperidol, alfentanilo y sulfentanilo;
- antirreumáticos como factor de necrosis tumoral alfa y fármacos antiinflamatorios no esteroideos;
- fármacos antidiabéticos que incluyen insulina, derivados de sulfonilurea, biguanidas, glitizoles, glucagón y diazóxido;
- citoquinas, como interleuquinas, interferones, factor de necrosis tumoral (FNT) y factores estimuladores de colonias (GM-CSF, G-CSF, M-CSF)
- proteínas (por ejemplo, eritropoyetina) y péptidos (por ejemplo, paratirina, somatomedina C) u otros fármacos como heparina, heparinoides, uroquinasas, estreptoquinasas, ATP-asa, prostaciclina, estimulantes sexuales, o genes, que no pueden administrarse oralmente,
- pueden suministrarse ventajosamente mediante el nebulizador de la invención por ruta nasal o pulmonar.

En referencia a la construcción ilustrada en la fig. 3 como un ejemplo de la presente invención, el generador de aerosol 2 incluye un envase cilíndrico de almacenamiento de líquido 21 que está definido en un lado por un diafragma 22 que es preferentemente un disco circular. Un líquido (no mostrado) llenado en el envase de almacenamiento de líquido entra en contacto en un lado del diafragma 22. Un generador de vibraciones 23, por ejemplo un cristal piezoeléctrico, rodea al diafragma 22 circunferencialmente de tal forma que el diafragma 22 puede hacerse vibrar por el generador de vibraciones 23. Esto requiere un circuito de impulso eléctrico (no mostrado) para el generador de vibraciones, cuya estructura y función son bien conocidas para el experto en la técnica.

35 A través de aberturas presentes en el diafragma 22, el líquido colindante con un lado del diafragma 22 se atomiza hasta el otro lado del diafragma 22 y, así, se atomiza en la cámara de mezcla 3.

El envase de almacenamiento de líquido 21 proporciona preferentemente un punto de entrada para el medicamento en particular que se dispensará. En una forma de realización, el envase de almacenamiento de líquido 21 es un depósito de líquido que está acoplado directamente en el nebulizador de inhalación 1. En otra forma de realización, el medicamento se proporciona al envase de almacenamiento de líquido 21 como un volumen medido de un envase de dosis única o multidosis. Si se usa un envase multidosis, está equipado preferentemente con un sistema estándar de medición de bombeo según se usa en productos comerciales de spray nasal.

45 Si el envase de almacenamiento de líquido 21 es cilíndrico, se prefiere que el diafragma 22 tenga un diseño circular y el generador de vibraciones 23 tenga un diseño anular. El nebulizador de inhalación 1 incluye un generador de aerosol 2 y una cámara de mezcla 3 que tiene una válvula de inhalación 31 y una válvula de exhalación 32.

Preferentemente, el generador de aerosol 2 está dispuesto en una sección de la cámara de mezcla 3 que es también de un diseño cilíndrico. Por consiguiente, se obtiene un hueco anular 33 alrededor del generador de aerosol 2 a través del cual el aire ambiente puede fluir en la cámara de mezcla 3 durante la fase de inhalación.

Preferentemente se forma íntegramente con la cámara de mezcla 3 una boquilla 4, pero también puede unirse de forma extraíble a la cámara de mezcla. Un paciente inhala el aerosol a través de la boquilla 4. El aerosol es generado 55 por el generador de aerosol 2 y se almacena en la cámara de mezcla 3. El tamaño y la forma de la boquilla 4 pueden elegirse de tal forma que amplíen la cámara de mezcla 3 y proporcionen simultáneamente la disposición de la válvula de exhalación 32. La válvula de exhalación está situada preferentemente adyacente a la abertura 41 de la boquilla 4 enfrente del paciente.

60 Cuando un paciente exhala en la abertura 41 de la boquilla 4, la válvula de exhalación 32 se abre de manera que el aire de respiración del paciente se descarga en el medio ambiente. Para este fin, se levanta un elemento de válvula 321 de la válvula de exhalación 32 y libera la abertura 322 de la válvula de exhalación 32. La válvula de inhalación 31 se cierra cuando el paciente exhala en el nebulizador de inhalación, ya que el elemento de válvula 311 de la válvula de inhalación 31 cierra la abertura 312 de dicha válvula.

Cuando un paciente inhala a través de la abertura 41 de la boquilla 4, la válvula de inhalación 31 se abre y libera la abertura 312 cuando se levanta el elemento de válvula 311. En consecuencia, el aire ambiente fluye a través de la válvula de inhalación 31 y el hueco anular 33 en la cámara de mezcla 3 y es inhalado por el paciente junto con el

aerosol. Como se ha acumulado aerosol en la cámara de mezcla 3 durante una fase de exhalación, está disponible para el paciente una cantidad incrementada de aerosol, un denominado bolo de aerosol, especialmente al inicio de una fase de inhalación.

En una forma de realización preferida, la válvula de inhalación está adaptada a la forma cilíndrica del aerosol 2 y el hueco anular 33. El elemento de válvula flexible 311 está formado como un disco circular que está unido en una proyección de sujeción dispuesta centralmente 51 de una tapa 5 montada, por ejemplo atornillada, en la sección cilíndrica de la cámara de mezcla 3. La tapa 5 tiene también una pieza de conexión cilíndrica 52 que, en interacción con la otra pared 24 del envase de almacenamiento de líquido 21, abraza y sujeta el elemento de válvula 311.

En el lado de la pieza de conexión del cilindro 52 enfrente del envase de almacenamiento de líquido 21 se forma también íntegramente un primer disco de anillo circular 53 en el que se definen las aberturas 312 de la válvula de inhalación 31. Se proporcionan las aberturas 54 correspondientes en la tapa 5 de manera que el aire ambiente pueda fluir a través de las aberturas 54 y 312 en la cámara de mezcla 3 durante un proceso de inhalación. En el lado delantero que comprende el diafragma, el generador de aerosol 2 tiene un segundo disco de anillo circular 25 con aberturas 26 a través de las cuales el aire ambiente fluye durante las fases de inhalación. El disco de anillo circular 25 descansa en una proyección 34 formada en la pared interior de la sección cilíndrica de la cámara de mezcla 3. Así, cuando la tapa 5 se coloca o se atornilla en ella, tanto el generador de aerosol 2 como el elemento de válvula flexible 311 de la válvula de inhalación 31 se fijan de forma segura.

Aparte del diseño cilíndrico descrito anteriormente del generador de diafragma de aerosol y de una sección de la cámara de mezcla, pueden usarse ventajosamente otros diseños rotacionalmente simétricos. Por otra parte, el diafragma del generador de aerosol puede disponerse también en una posición inclinada, con lo que la dispersión del aerosol generado por el generador de diafragma de aerosol puede verse influida y, así, con respecto a ello, puede optimizarse el diseño específico de la cámara de mezcla y también de la boquilla.

Los ejemplos no limitativos mostrados a continuación pretenden únicamente ilustrar la presente invención.

Ejemplo de trabajo 1

El nebulizador de inhalación descrito en la presente memoria descriptiva se usó para someter a ensayo la atomización de dos productos comerciales junto con una nueva suspensión submicrométrica. Se sometió a ensayo una solución de sulfato de salbutamol disponible comercialmente como VENTOLINTM (conocido genéricamente como albuterol), tal como una suspensión de budesónida comercializada con el nombre de PULMICORTTM. Con fines de comparación, se sometió a ensayo también una nueva suspensión submicrométrica de budesónida. Cada solución o suspensión se sometió a ensayo durante modo continuo y durante modo activado por respiración para evaluar el rendimiento del nebulizador de inhalación.

La evaluación incluyó el examen del porcentaje de la solución de prueba disponible para captura por un filtro de inhalación, así como el examen del producto que permaneció en la cámara de mezcla, el fluido suministrado, o perdido o irrecuperable por cualquier otra causa.

Los resultados se representan gráficamente en la fig. 4. Los resultados indican que la deposición en un filtro de inhalación puede aumentarse entre aproximadamente el 50% y aproximadamente el 75% actuando en el modo activado por respiración si se dispensa la solución de albuterol o la nueva suspensión submicrométrica de budesónida. Puede alcanzarse una eficiencia del 50% aproximadamente dispensando la suspensión comercial de budesónida en modo activado por respiración.

Ejemplo de trabajo 2

Se sometió a ensayo el nebulizador de inhalación descrito en la presente memoria descriptiva frente a un producto disponible comercialmente (el PARI LC STAR) usando los tres componentes de ensayo descritos en el Ejemplo anterior. La fig. 5 proporciona los resultados para el LC STAR y los resultados alcanzados por el nebulizador de la invención (PEN). Los resultados indican claramente que el nebulizador de acuerdo con la invención proporciona una proporción más elevada de fármaco disponible para tamaños medios de partículas menores. Específicamente, el DAMM cambia desde aproximadamente entre 3,7 y 5,1 μm (para el PARI LC STAR) a aproximadamente entre 2,2 y 3,9 μm para el nebulizador de la invención.

La especificación, datos y ejemplos anteriores proporcionan una descripción facilitadora de la fabricación y el uso de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un nebulizador de inhalación que comprende:

un generador de aerosol (2) que comprende:

un envase de almacenamiento de líquido (21) en el que pueden llenarse un medicamento líquido, un líquido que contiene medicamento, un agente activo líquido o un líquido que contiene un agente activo como uno entre una solución, una suspensión y una emulsión;

un diafragma (22) que en un lado está conectado con el envase de almacenamiento de líquido (21) de tal forma que un líquido relleno en el envase de almacenamiento de líquido (21) entra en contacto con el lado del diafragma (22); y

un generador de vibraciones (23) capaz de hacer vibrar el diafragma (22) de manera que un líquido llenado en el envase de almacenamiento de líquido (21) se atomiza en el otro lado del diafragma a través de las aberturas del diafragma (22), **caracterizado** por

una cámara de mezcla (3) en la que el generador de aerosol (2) expulsa el aerosol;

una válvula de inhalación (31) que se abre para permitir un flujo de aire ambiente en la cámara de mezcla (3) durante una fase de inhalación y se cierra para impedir el escape del aerosol de la cámara de mezcla (3) durante una fase de exhalación; y

una válvula de exhalación (32) que se abre para permitir la descarga del aire de respiración de un paciente en el medio ambiente durante la fase de exhalación y se cierra para impedir el flujo de aire ambiente durante la fase de inhalación.

2. El nebulizador de inhalación de la reivindicación 1, en el que el envase de almacenamiento de líquido comprende un envase de dosis única que contiene un volumen único de medicamento premedido.

3. El nebulizador de inhalación de la reivindicación 1, en el que el envase de almacenamiento de líquido comprende un envase multidosis que contiene una pluralidad de volúmenes de medicamento premedidos.

4. El nebulizador de inhalación de la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que el envase de almacenamiento de líquido comprende un depósito de líquido que está acoplado directamente en el nebulizador de inhalación como un sistema de cierre del envase.

5. El nebulizador de inhalación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el aerosol producido por el nebulizador de inhalación puede tener un diámetro aerodinámico de masa media que oscila entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 30 μm .

6. El nebulizador de inhalación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el diafragma (22) forma una parte de la pared del envase de almacenamiento de líquido (21) y define parcialmente el envase de almacenamiento de líquido (21) de tal forma que un líquido llenado en el envase de almacenamiento de líquido (21) entra en contacto directamente con el diafragma (22).

7. El nebulizador de inhalación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el envase de almacenamiento de líquido (21) es un cuerpo rotacionalmente simétrico, especialmente un cilindro, el diafragma (22) dispuesto en un lado delantero del cuerpo rotacionalmente simétrico o cilindro es un disco circular, y el generador de vibraciones (23) es un anillo circular que rodea al diafragma.

8. El nebulizador de inhalación de la reivindicación 7, en el que la cámara de mezcla (3) es rotacionalmente simétrica, especialmente cilíndrica, y el generador de diafragma de aerosol (2) comprende un disco de anillo circular (25) que está dispuesto circunferencialmente en el envase de almacenamiento de líquido y que descansa en una proyección (34) proporcionada en una sección cilíndrica de la cámara de mezcla (3).

9. El nebulizador de inhalación de la reivindicación 8, en el que una tapa (5) cierra la sección rotacionalmente simétrica de la cámara de mezcla (3) y fija en posición un elemento de válvula flexible (311) de la válvula de inhalación (31).

10. El nebulizador de inhalación de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el diafragma (22) está dispuesto perpendicular al eje de rotación de la sección rotacionalmente simétrica de la cámara de mezcla (3).

11. El nebulizador de inhalación de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el diafragma (22) está dispuesto inclinado con el eje de rotación de la sección rotacionalmente simétrica de la cámara de mezcla (3).

ES 2 311 475 T3

12. El nebulizador de inhalación de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que la válvula de exhalación (32) está dispuesta en una boquilla (4) que está montada de forma extraíble en la cámara de mezcla (3) y a través de la cual el paciente inhala el aerosol de la cámara de mezcla.

5 13. El nebulizador de inhalación de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que la válvula de exhalación (32) está dispuesta en una pared de la cámara de mezcla (3).

14. El nebulizador de inhalación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el agente activo se proporciona como una suspensión submicrométrica.

10 15. El nebulizador de inhalación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el agente activo se proporciona como uno entre un liposoma, un nanosoma, una microcápsula o una nanocápsula.

15 16. El nebulizador de inhalación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el agente activo comprende

un fármaco eficaz contra una enfermedad seleccionada entre el grupo de enfermedades constituido por asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infecciones pulmonares, fibrosis quística, alergias, dolor, migraña, reumatismo, epilepsia, insomnio, cáncer, diabetes, trastornos inmunitarios y hormonales y defectos genéticos, o

20 un fármaco que no puede administrarse oralmente, o

un fármaco o una combinación de fármacos para suministro tópico o sistémico a través de una ruta nasal o una pulmonar, o

25 un antiasmático, o

un fármaco antiinflamatorio, o

30 un antibiótico o un antiinfeccioso, o

un antituberculósico, o

un beta-agonista o un anticolinérgico, o

35 sildenafil.

17. El nebulizador de inhalación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el agente activo se selecciona entre

40 el grupo de agentes activos constituido por un fármaco antiepiléptico, un fármaco anticonvulsivo, un antiemético, un analgésico, un antirreumático, un fármaco anticanceroso, un fármaco mucolítico, un somnífero, un antimicótico, un estimulante sexual, una proteína o péptido, heparano y un gen, o

45 el grupo de agentes activos constituido por un fármaco antidiabético, insulina y una hormona, o

el grupo de agentes activos constituido por un corticosteroide, un antagonista de leucotrieno, un antagonista de la bradiquinina, una cromona, un antihistamínico y un anticuerpo,

50 el grupo de agentes activos constituido por un aminoglucósido, una cefalosporina, un macrólido, una conolona, un nitroimidazol, un glucopéptido, un polien-antibiótico, una betalactama, una tetraciclina, una quinolona, una sulfonamida y un derivado de azol, o

el grupo de agentes activos constituido por una benzodiazepina, un barbitúrico y una succinimida, o

55 el grupo de agentes activos constituido por alfa antitripsina, eritropoyetina, interferones, cinasas, elastasas, péptidos y proteínas, agentes activos que pueden administrarse ventajosamente a través de una ruta nasal o pulmonar, o

el grupo de agentes activos constituido por salbutamol, levalbuterol, formoterol, fenoterol, salmeterol, bambuterol, brocatamol, clembuterol, terbutalina, tulobuterol, epinefrina, isoprenalina y hexoprenalina, o

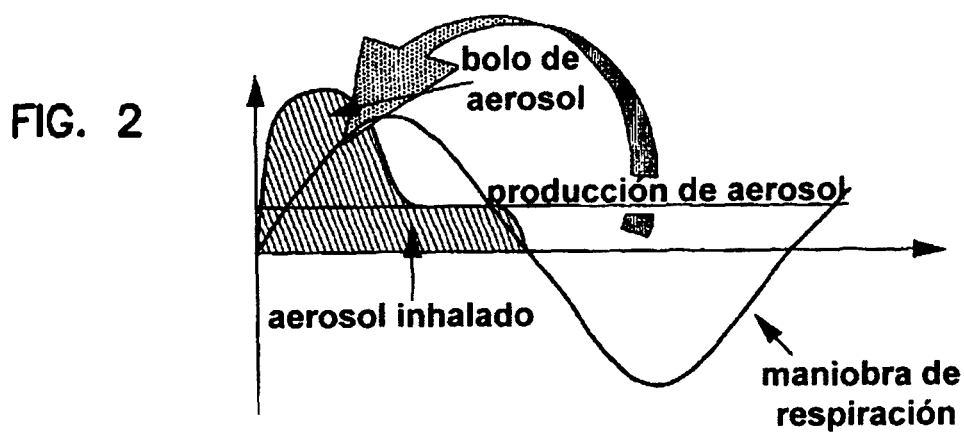
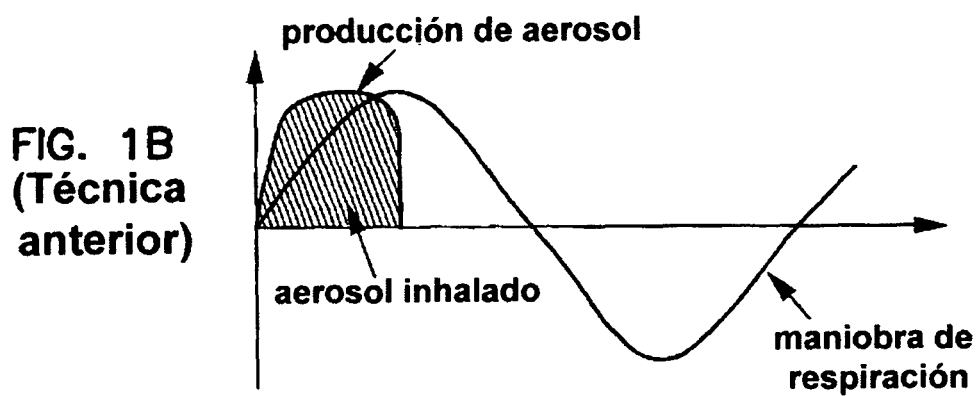
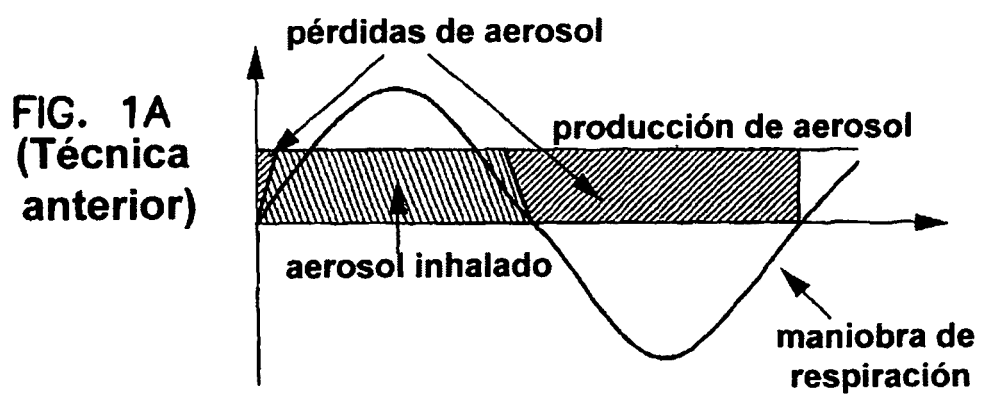
60 el grupo de agentes activos constituido por tiotropio, oxitropio, ipratropio y glicopirrolato, o

el grupo de agentes activos constituido por acetilcisteína, ambroxol, carbocisteína, tiloxapol, dipalmitoilfosfatidilcolina, proteínas surfactantes recombinantes y D-Nasa, o

65 el grupo de agentes activos constituido por romoglicato, nedocromilo, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, icometasona, mometasona, rofleponida, triamcinolona, antagonistas de bradiquinina, prostaglandina, leucotrieno y factor activador de plaquetas, o

ES 2 311 475 T3

- 5 el grupo de agentes activos constituido por amoxicilina, piperacilina, ácido clavulánico, sulbactam, cefaclor, cefazedona, Cefuroxima, Cefoxitina, cefodizima, cefsulodina, cefpodixima, cefixima, imipenem, cilastatina, aztrenonam, estreptomicina, neomicina, paromomicina, kanamicina, gentamicina, amicacina, tobramicina, espectinomicina, doxiciclina, minociclina, eritromicina, claritromicina, roxitromicina, azitromicina, josamicina, espiramicina, Ciprofloxacina, Ofloxacina, Levofloxacina, pefloxacina, lomefloxacina, fleroxacina, clinafloxacina, sitafloxacina, gemifloxacina, balofloxacina, trovafloxacina, moxifloxacina, metronidazol, tinidazol, cloranfenicol, lincomicina, clindamicina, fosfomicina, Vancomicina y Teicoplanina, o
- 10 el grupo de agentes activos constituido por refampicina, isoniácida, cicloserina, terizidona y ansamicina, o
- 15 el grupo de agentes activos constituido por clotrimazol, oxiconazol, miconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, anfotericina B, natamicina, nistatina, flucitosina y Pentamidina, o
- 20 el grupo de agentes activos constituido por dimepranol-4-acetato amido benzoato, timopentina, interferones, filgrastina, interleuquina, azatioprina y ciclosporina; viroestáticos como podofilotoxina, vidarabina, tromantadina, zidovudina y a-anti-tripsina, o
- 25 el grupo de agentes activos constituido por corticotropina, tetracosactida, coriogonandotropina, urofolitropina, urogonadotropina, somatotropina, metergolina, desmopresina, oxitocina, argipresina, ornipresina, leuporelina, triptorelina, gonadorelina, buserelina, nafarelina, goselerina, somatostatina, hormonas de glándulas paratiroides, Dihidrotaquisterol, calcitonina, ácido clodónico, ácido etidónico, terapéuticos de glándulas tiroideas, anabólicos, andrógenos, estrógenos, gestágenos y antiestrógenos, o
- 30 el grupo de agentes activos constituido por nimustina, melfanlano, carmustina, lomustina, ciclofosfosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, busulfano, treosulfano, prednismustina, tiotepa, citarabina, fluorouracilo, mercaptopurina, tioguanina, vinblastina, vincristina, vindesina, alcarrubicina, bleomicina, dactinomomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina, plicamicina, carboplatino, cisplatino, titanocendicloruro Amsacrina, dacarbazina, estramustina, etopósido, hidroxycarbamida, mitoxantrona, procarbazona y temipósido, o
- 35 el grupo de agentes activos constituido por Proxibarbal, lisurida, metisergida, dihidroergotamina, ergotamina, clonidina, pizotifeno, benzodiazepinas, barbitúricos, ciclopirononas, imidazopiridinas, arbutínicos, Feitoína, Primidona, mesuximida, etosuximida, sultiam, carbamazepina, ácido valproico, vigabatrina, Levodopa, carbidopa, benserazida, selegilina, bromocriptina, amantadina, tiaprida, Tietilperazina, bromoprida, domperidona, granisetron, ondasetron, tropisetron, piridoxina, morfina, codeína, hidromorfona, metadona, fenpipramida, fentanilo, piritramida, pentazocina,
- 40 el grupo de agentes activos constituido por insulina, derivados de sulfonilurea, biguanidas, glitizoles, glucagón, diazóxido, interleuquinas, interferones, factor de necrosis tumoral (FNT) y factores estimuladores de colonias, o
- 45 el grupo de agentes activos constituido por proteínas, péptidos, heparina, heparinoides, urocinasas, estreptocinasas, ATP-asa, prostaciclina, estimulantes sexuales y genes, en que los agentes activos que no pueden administrarse oralmente pueden suministrarse ventajosamente mediante el nebulizador de inhalación bien por ruta nasal o pulmonar.



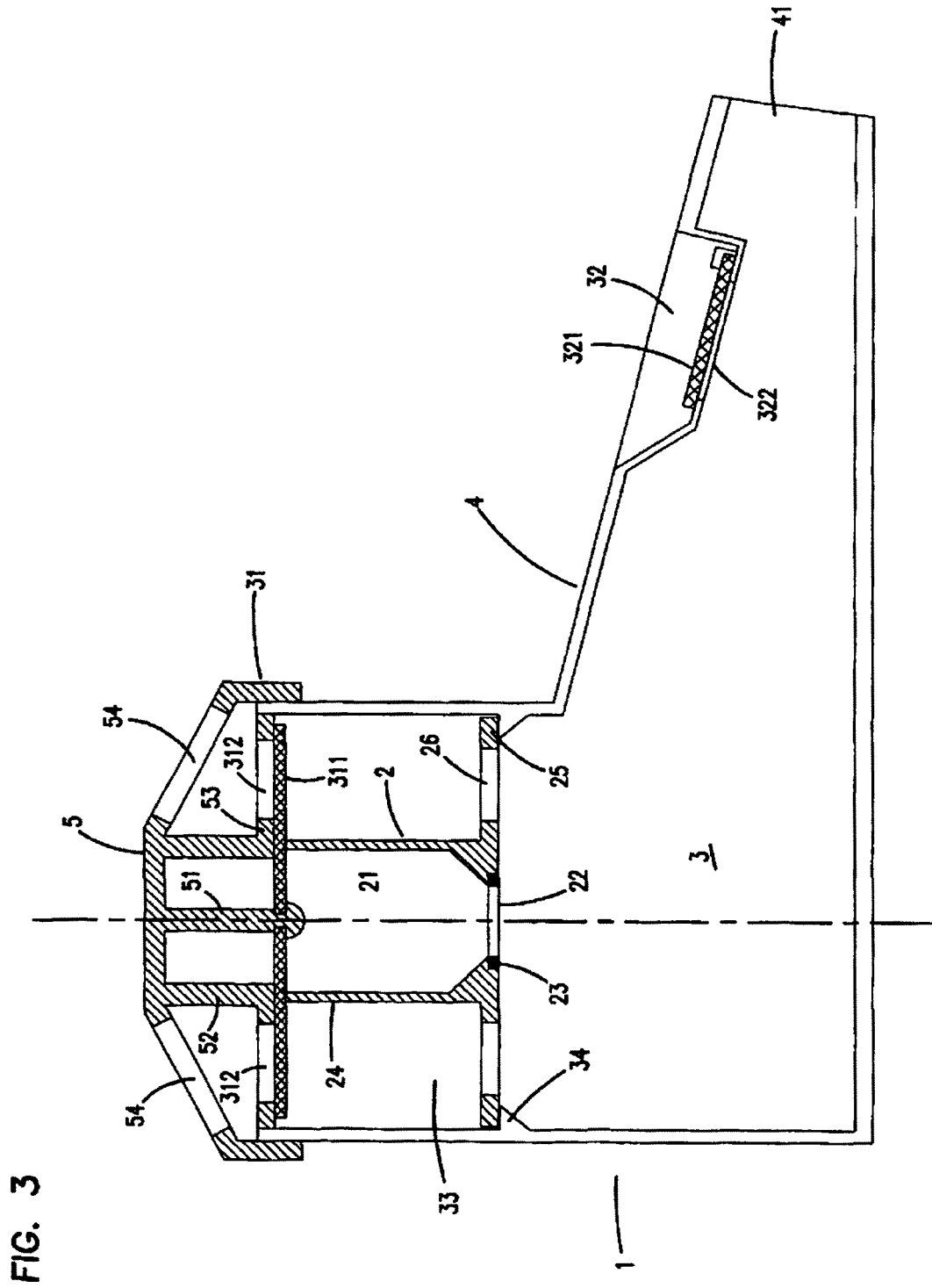


FIG. 4

