(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 808 604**

(51) Int. CI.:

A61M 11/02 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)
B05B 1/02 (2006.01)
B05B 7/28 (2006.01)
B05B 11/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2014 PCT/IL2014/050603**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15193871**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2014 E 14895136 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3154613**

(54) Título: **Novedoso nebulizador accionado y medios para el mismo**

(30) Prioridad:

16.06.2014 US 201462012474 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.03.2021

(73) Titular/es:

SANARA TECH LTD. (100.0%)
13 Zarhin Street
4366241 Raanana, IL

(72) Inventor/es:

EILAT, ERAN y
ALTMAN, JOSHUA

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

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

Novedoso nebulizador accionado y medios para el mismo

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nebulizadores y, más en particular, a un novedoso nebulizador accionado, que comprende un accionador de aire adaptado para liberar un flujo de aire comprimido en el momento en que se alcanza una presión predeterminada y, además, un sistema de boquillas para la distribución de medicamentos con un tamaño de gotas predeterminado.

Antecedentes de la invención

Los medicamentos inhalados constituyen el tratamiento de primera línea de enfermedades tales como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Su eficacia está relacionada con la cantidad de fármaco que logre depositarse más allá de la región orofaríngea, con el lugar en que se produzca el depósito y con la distribución del mismo. También es importante tener en cuenta el tamaño de las partículas inhaladas, las condiciones respiratorias, la geometría de las vías respiratorias y los mecanismos de aclaramiento mucociliar.

Los nebulizadores permiten la administración de dosis elevadas de medicamentos en pacientes sin capacidad de coordinación o de cooperación y, además, permiten la administración de varias sustancias mezcladas en una misma solución. Se sabe que el flujo inspiratorio mínimo necesario para que el aerosol producido por un nebulizador alcance los pulmones es de aproximadamente 6-8 l/min. Sin embargo, se pierden grandes cantidades de fármaco al quedar retenida una gran parte del medicamento en el espacio muerto del nebulizador o al desperdiciarse en el aire ambiente durante la espiración. Además, se ha estimado que tan solo el 10 % de la dosis colocada inicialmente en el nebulizador va a depositarse de forma eficaz en los pulmones. Las gotas grandes se depositan en la orofaringe, mientras que las gotitas son demasiado pequeñas para penetrar en los pulmones y vuelven a ser expulsadas durante la espiración.

La solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2005247305 desvela un nebulizador que incorpora un recipiente insertable y propone un dispositivo de monitorización para el recuento de las activaciones del nebulizador. El dispositivo de monitorización está montado en una parte de carcasa separable y detecta directamente los movimientos del recipiente durante un suceso de nebulización, la corriente de aire de admisión en el área de una embocadura y/o la generación de aerosol, para detectar esto como una descarga real de fluido y de activación del nebulizador, mientras que preferentemente el tiempo de accionamiento del nebulizador se detecta y almacena de manera adicional. Esto permite una mejor monitorización y manejo por parte del usuario.

La solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2007282276 divulga un procedimiento y un dispositivo para la dosificación de un agente farmacéutico, en particular como un aerosol, con mejor precisión de dosificación. Para lograr la precisión de dosificación mejorada, se produce un primer componente en lotes y se combina con un segundo componente, tal como un tubo de guiado seleccionado de un grupo de tubos de guiado apropiados. El grupo adecuado de segundos componentes se selecciona basándose en al menos un valor decisivamente significativo de los respectivos primeros componentes del lote y se distingue por un valor esencial del segundo componente que optimizará el sellado entre los componentes primero y segundo.

El documento WO2013098334 desvela un dispositivo que permite la inhalación por parte de un usuario a un caudal y/o a una presión de inspiración deseados y que comprende un sistema de retroalimentación configurado para indicar al usuario, por medio de una señal durante una maniobra de inhalación, si un parámetro de inhalación, tal como el caudal de inspiración, se encuentra dentro de un intervalo objetivo predefinido. La señal puede ser una señal óptica o no óptica, tal como una señal luminosa, una señal acústica o una señal táctil.

La solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2006201499 desvela un dispositivo para la administración de un medicamento a través del pulmón que comprende un control y una bomba de aire conectada al control, siendo controlada la bomba de aire por el control, de tal manera que la misma suministre un flujo de inhalación, un volumen de inhalación, o ambos, de acuerdo con un desarrollo temporal predeterminado, a un nebulizador conectado con la bomba de aire.

La patente de Estados Unidos n.º 3788525 desvela un dispensador de aspiración de aire comprimido accionado por propulsor para dispensar productos fluidos. Un conjunto de válvula presenta una trayectoria de flujo de aire comprimido a través de la misma, con un elemento de válvula que obtura la trayectoria de flujo de aire comprimido. Un producto que contiene medios en el dispositivo está conectado a los medios de aspiración por medio de una trayectoria de flujo de producto. Un recinto hueco rodea el otro extremo de la trayectoria del flujo de aire comprimido y un pistón puede desplazarse en el recinto hueco hacia la válvula y engancharse con el elemento de válvula después de que se haya desplazado al recinto hueco para accionar el elemento de válvula con el fin de abrir la trayectoria de flujo de aire comprimido. Un cartucho propulsor de aerosol que incorpora una válvula dispensadora cargada por resorte se monta sobre el dispositivo para desplazarse con respecto al mismo con el fin de abrir dicha válvula dispensadora, dirigiéndose la válvula dispensadora al recinto hueco para desplazar el pistón dentro del recinto hueco. Cuando el dispositivo se desplaza con respecto al cartucho, el propulsor dispensado en el recinto

hueco impulsa el pistón para comprimir el aire en el recinto hueco delante del pistón y el pistón engancha el elemento de válvula después de que se haya desplazado, dentro del recinto, lo suficientemente lejos como para acumular el presión de aire deseada dentro del recinto con el fin de abrir el elemento de válvula para permitir que el aire comprimido fluya a lo largo de la trayectoria de flujo de aire comprimido. El propulsor se ventila entonces hacia fuera del punto de descarga del producto.

El documento WO13065503 desvela un dispositivo de atomización de líquido que incluye una primera unidad de pulverización de gas y una segunda unidad de pulverización de gas; una unidad de salida de líquido para hacer salir un líquido; un área de mezcla de gas y líquido en la que un flujo de gas pulverizado desde la primera unidad de pulverización de gas, un flujo de gas pulverizado desde la segunda unidad de pulverización de gas y el líquido que fluye desde la unidad de salida de líquido se hacen colisionar entre sí para atomizar el líquido; una porción saliente formada para proyectarse fuera del dispositivo de tal manera que su sección transversal se proyecte de forma convexa, formándose el área de mezcla de gas y líquido en la porción saliente; una porción de hendidura de pulverización formada en la porción saliente a lo largo de una dirección de pulverización de gran angular de la neblina producida por el área de mezcla de gas y líquido; y una porción de restricción formada cerca del fondo de la hendidura de pulverización, de tal manera que la porción de restricción se inclina en la dirección de pulverización de gran angular de la neblina.

Los dispositivos descritos anteriormente no proporcionan un depósito de fármacos con un tamaño de partículas definido y, por lo tanto, requieren un tiempo de tratamiento prolongado.

Por consiguiente, el proporcionar medios y procedimientos novedosos para un dispositivo nebulizador que permita el depósito de fármacos inhalados de manera más eficaz y a corto plazo, en función del tamaño de partículas del fármaco, continúa siendo una necesidad persistente y no resuelta.

Sumario de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un nebulizador para dispensar una dosis de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas se mencionan en las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de los dibujos

En la siguiente descripción de las realizaciones preferidas, se hace referencia a los dibujos adjuntos que forman parte de la misma, y en los que se muestran, a modo de ilustración, realizaciones específicas en las que se puede poner en práctica la invención. Se entiende que pueden usarse otras realizaciones y que pueden realizarse cambios estructurales sin apartarse del alcance de la presente invención. La presente invención se puede poner en práctica de acuerdo con las reivindicaciones sin alguna parte o sin la totalidad de los detalles específicos adicionales descritos a continuación. A efectos de claridad, los materiales técnicos que se conocen en los campos técnicos relacionados con la invención no se han descrito en detalle para no oscurecer de forma innecesaria la presente invención.

En los dibujos adjuntos: las Figuras 1A-B presentan una vista esquemática del sistema nebulizador de la presente invención;

Las **FIGURAS 2A-**C presentan una vista esquemática del nebulizador accionado por presión de aire para la pulverización de una ráfaga de formas de dosificación de la presente invención;
Las **FIGURAS 3A-3B** presentan una sección transversal del sistema Venturi del nebulizador de la presente invención;
Las **FIGURAS 4A-4B** ilustran una sección transversal del sistema de boquillas para dispensar dosis de medicamento consecutivas en forma de neblina de la presente invención;
Las **FIGURAS 5A-5D** ilustran una sección transversal del sistema de boquillas para dispensar dosis de medicamento consecutivas en forma de neblina de la presente invención; y,
Las **FIGURAS 6-19** presentan gráficos de una distribución de gotas de medicamento del nebulizador que comprende una boquilla doble de la presente invención.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La presente invención se ha definido específicamente para proporcionar un dispositivo, unos medios y un procedimiento para un dispositivo nebulizador y un sistema para pulverizar formas de dosificación, que comprende: un propulsor gaseoso, medios de accionamiento configurados para liberar un flujo de aire comprimido después de que se haya alcanzado una presión de gas licuado (GL) predeterminada y una salida de aire. Los medios de accionamiento son accionados por la presión del gas licuado (GL) activado para comprimir el aire a través de la salida de aire. Los medios de accionamiento acumulan una presión en el lado de suministro de aire para producir una dosis de flujo de aire.

La presente invención proporciona un sistema de administración de fármacos nebulizadores que permite mejorar su depósito en el pulmón, incrementando, al tiempo, la biodisponibilidad pulmonar de los mismos y, por lo tanto, su absorción sistémica general. El nebulizador de la presente invención resuelve, además, el problema de los

nebulizadores que administran medicamentos de forma continua mediante el uso del ciclo de respiración del paciente para controlar de forma automática la administración de fármacos a los pulmones del paciente.

A continuación, se hace referencia a las **Figuras 1A-B** que ilustran una vista esquemática de un dispositivo de alojamiento de nebulizador 1 que comprende un modo de accionamiento de la respiración a través de una embocadura o interfaz de máscara 2 para cubrir el sistema de respiración del sujeto. El nebulizador de la presente invención puede ser un dispositivo eléctrico o alimentado por una batería que convierte el medicamento líquido en una fina neblina que se inhala hasta el interior de los pulmones.

La presente invención proporciona un nebulizador para dispensar dosis de medicamento consecutivas en forma de neblina, que comprende: una fuente de energía (FE) seleccionada del grupo que consiste en: una fuente de GL, un motor eléctrico, un accionador lineal eléctrico, un accionador de solenoide electromagnético, un mecanismo accionado por resorte, una bomba hidráulica, un gas comprimido (GC), un volante motor, una máquina de vapor, una máquina de Carnot, un ciclo Stirling y una combinación de los mismos, un volumen que contiene aire; una salida de aire conectada de manera fluida al volumen que contiene aire; un accionador de aire adaptado para liberar un flujo de aire comprimido a través de la salida de aire en el momento en que se haya alcanzado una presión de FE predeterminada en el volumen y al menos dos medios de válvula en comunicación con el accionador de aire.

El aire comprimido se libera a una presión predeterminada de aproximadamente 1,38 a aproximadamente 6,89 bares (aproximadamente 20 a aproximadamente 100 psig). Además, los medios de válvula controlan el accionamiento del accionador de aire, de tal manera que cuando se nebuliza un fármaco, se forma una distribución de neblina del fármaco con un tamaño de gotas en el intervalo de aproximadamente 1 µ a aproximadamente 7 µ que es inhalada por un usuario a una serie de intervalos predeterminados.

En otra realización de la presente invención, el nebulizador comprende, además: un accionador de aire que comprende al menos una entrada de gas licuado (GL), al menos una salida de aire, al menos un primer volumen de expansión de GL y al menos un segundo volumen que contiene aire. Los volúmenes primero y segundo están separados de forma eficaz por medio de un elemento de bloqueo de GL. El nebulizador puede comprender, además, un recipiente con una fuente de GL. El recipiente se dispone en conexión de fluidos con el volumen de expansión de GL a través de al menos una entrada de GL. El accionador de aire facilita la dosis de flujo de aire al permitir la expansión de GL en al menos un volumen de expansión de GL desde su fase líquida condensada a su fase gaseosa expandida. Además, la expansión de GL facilita la compresión del aire dentro del al menos un volumen que contiene aire, de tal manera que es posible inhalar una dosis de flujo de aire sin GL a través de la al menos una salida de aire. El nebulizador está configurado de tal manera que, durante el uso, el mismo se dispone en un lugar con el fin de ser colocado dentro de la cavidad bucal de un paciente y recibido posteriormente en la boca del sujeto.

El nebulizador de la presente invención también puede hacer uso del GL para descomponer las soluciones y suspensiones médicas en pequeñas gotas de aerosol que pueden ser inhaladas directamente desde la embocadura del dispositivo.

En otra realización de la presente invención, el nebulizador es un dispositivo portátil y de mano, que resulta eficaz para un tratamiento a corto y a largo plazo. Además, el nebulizador proporciona un depósito pulmonar mejorado. El nebulizador está construido de modo que el accionador permite la administración de una cantidad suficiente de aire comprimido y dirige el flujo de aire comprimido hacia la salida de aire de tal manera que una masa entera de este último es liberada desde el nebulizador.

En otra realización de la presente invención, el GL es, preferentemente, gas licuado de petróleo, también conocido como GLP, LPG, gas LP, gas de petróleo líquido o simplemente propano o butano. El GLP es una mezcla inflamable de gases de hidrocarburos utilizada como propulsor de aerosol. El GL puede activarse aún más usando una válvula 12.

En otra realización de la presente invención, el nebulizador de la presente invención puede comprender un gas comprimido o presurizado.

El GL se selecciona, además, del grupo que consiste en: 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) o una mezcla de los mismos. Como propulsores alternativos puede usarse dióxido de carbono u otros que sean gaseosos a temperatura ambiente y presión atmosférica estándar.

El nebulizador puede comprender, además, un sistema para la administración de un fármaco, pudiendo comprender el sistema una cámara de medicamento adicional para cargar el fármaco y una válvula dosificadora de medicamento para liberar el fármaco desde la cámara. La válvula dosificadora de medicamento está en conexión de fluidos con la cámara de medicamento. La válvula accionada por la respiración está configurada para administrar una cantidad específica de medicamento a los pulmones del paciente. El medicamento puede administrarse en forma de una breve ráfaga de fármaco aerosolizado que es inhalada por el paciente.

A continuación, se hace referencia a las **Figuras 2A-C** que ilustran un sistema nebulizador accionado por presión de aire para pulverizar una forma de dosificación predefinida, que comprende: (a) una fuente de energía (FE) tal como una fuente de gas licuado (GL) 11, (b) un volumen adaptado para contener GL 13a, estando el volumen conectado

de manera fluida a la fuente de GL 11, (c) un volumen que contiene aire 13b, (d) al menos una salida de aire conectada de manera fluida al volumen que contiene aire, (e) medios de accionamiento 17 que separan el volumen que contiene GL del volumen que contiene aire y medios de válvula 12 en comunicación con el accionador de aire.

En otra realización de la presente invención, el accionador de aire se selecciona de un grupo que consiste en una bomba de pistón, un rotor, una turbina, una membrana inflable, un resorte y una combinación de los mismos. El accionador puede integrar, además, medios de resorte. Los medios de resorte están en comunicación con el accionador de aire de tal manera que (i) al llenarse un recipiente con GL, el resorte se carga y (ii) la dispensación del aire desde el recipiente se realiza mediante la aplicación de una fuerza sobre el accionador por el GL comprimido y, además, por los medios de resorte.

Los medios de resorte pueden controlar también la rotación del accionador. Los medios de resorte se seleccionan de un grupo que consiste en: un resorte mecánico, un resorte cargado con gas, una presión de gas o cualquier otro procedimiento conocido por un experto en la materia. Los medios de resorte pueden configurarse como un retroceso a presión que depende de la presión proporcionada por el accionador. Una vez que se llena el recipiente con un fármaco, se carga el resorte, de tal manera que el mismo se activa y el resorte aplica una presión sobre el accionador para liberar de forma continua una cantidad de medicamento predeterminada.

En otra realización de la presente invención, los medios de válvula están sincronizados con la respiración del sujeto de tal manera que cuando se nebuliza un medicamento, se forma una distribución de neblina de una medida efectiva de fármaco con un tamaño de gotas en el intervalo de aproximadamente 1 µ a aproximadamente 7 µ que es inhalada por un usuario a una serie de intervalos predeterminados (por ejemplo, al menos un intervalo puede ser de al menos 1 a 3 minutos). Las gotas se liberan en forma de sucesión rápida a una velocidad periódica de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 3 ml de gotas de medicamento en menos de aproximadamente 6 minutos. Las gotas se liberan preferiblemente en forma de sucesión rápida a una velocidad periódica de aproximadamente 2,5 ml de gotas de medicamento por aproximadamente 2 minutos.

La **Figura 2B** ilustra de manera adicional el sistema nebulizador que comprende medios de válvula que, en el presente documento, están diseñados a modo de disposición predefinida adyacente a la entrada de GL del nebulizador con GL de alta presión suministrado directamente a la válvula, de tal manera que cuando al menos una de las válvulas se abre en respuesta a las determinaciones del sistema, el gas a alta presión se puede administrar sustancialmente de forma inmediata en un estado estable de flujo y presión a la unidad nebulizadora para casi comenzar, o sustancialmente de forma instantánea comenzar, la nebulización, produciendo el intervalo de distribución y los tamaños de partícula apropiados a una densidad deseada. Los medios de válvula comprenden, además, al menos una válvula de control 12d y al menos tres válvulas de dirección 12a, 12b, 12c. La válvula de control 12d presenta un estado inactivo y un estado automático (auto) para activar el nebulizador. Las válvulas de dirección 12a, 12b, 12c controlan y monitorizan, de manera adicional, el movimiento del accionador en la dirección axial, mientras que la válvula de dirección de GL 12c libera el GL al volumen de expansión de GL y fuerza aún más al accionador a la posición descendente. Las válvulas de dirección 12b, 12a se basan en un mecanismo ferromagnético, de tal manera que cuando el accionador es forzado a la posición descendente, la válvula 12b tira hacia abajo del accionador y cuando el accionador alcanza la válvula 12a, el accionador vuelve a su posición de reposo. Los medios de válvula comprenden, además, una válvula dosificadora de fármaco 12e que controla la liberación de medicamentos desde el recipiente de medicamento 15 al sistema de boquillas 16.

La **Figura 2C** muestra de manera adicional una vista esquemática del sistema eléctrico del nebulizador que comprende, además, una fuente de energía/un propulsor 19, y un controlador 18 para controlar y activar el sistema de accionamiento de la respiración, el motor, la dosificación del fármaco, el contador/temporizador y los medios de válvula del sistema nebulizador.

En otra realización de la presente invención, los medios de accionamiento están adaptados para liberar un flujo de aire comprimido a través de la salida de aire en el momento en que se alcanza una presión de GL predeterminada en el volumen adaptado para contener GL. El GL y el aire permanecen separados en todo momento. Además, el aire comprimido se libera a una presión predeterminada de aproximadamente 20 y aproximadamente 100 psig, mientras que el volumen de expansión de GL contiene un primer GL comprimido entre aproximadamente 20 y aproximadamente 4000 psig. El GL puede comprimirse, de manera adicional, a una presión de aproximadamente 50 a 4000 psig. El flujo de aire liberado desde la salida del nebulizador depende de los medidores de presión diferencial entre el volumen de expansión de GL y el volumen que contiene aire, separados por medio de un elemento de bloqueo de GL.

El volumen de expansión de GL está adaptado para contener un GL comprimido a una primera presión. El volumen que contiene aire puede estar en comunicación selectiva con el volumen de expansión de GL. El volumen que contiene aire está adaptado para contener un aire comprimido a una segunda presión inferior a la primera presión. Ambos volúmenes cooperan para producir una segunda presión del aire comprimido dentro del volumen que contiene aire. El volumen de expansión de GL contiene un GL comprimido en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 psig, y el volumen que contiene aire contiene aire comprimido en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 psig.

Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" o "alrededor de" denota ± 25 % de la cantidad, la medida o el valor definidos.

La expresión "medida efectiva" de un fármaco se refiere en lo sucesivo a una dosis de medicamento que ha de ser administrada en las vías respiratorias del paciente, siendo tal dosis suficiente para curar al paciente de acuerdo con un protocolo de tratamiento predefinido. Está dentro del alcance de la invención que la medida efectiva varía de 1 microgramo a 1 gramo. Además, está dentro del alcance de la invención que la medida efectiva de fármaco se proporciona cuando está caracterizada por un tamaño medio de partícula inferior a aproximadamente 5 µm. De manera adicional o alternativa, está dentro del alcance de la invención que la medida efectiva de fármaco está caracterizada por un medicamento homogéneo, es decir, por uno o más medicamentos introducidos en el tracto respiratorio del paciente mediante un portador aéreo, y no otro portador, tal como un gas licuado que contenga carbono (dióxido de carbono, butano, propano, etc.). De manera adicional o alternativa, está dentro del alcance de la invención que la medida efectiva de fármaco es una dosis mínima útil para proporcionar una absorción y una cinética mejoradas del medicamento por área de superficie interna de los alvéolos del paciente. De manera adicional o alternativa, está dentro del alcance de la invención que la medida efectiva de fármaco está caracterizada por un tamaño medio de partícula (TMP) µm, en la que el medicamento inhalado presenta un tamaño igual o inferior al TMP para absorber más del 50 % por superficie interna de los alvéolos. De acuerdo con una realización de la invención, el tamaño medio de partícula está en un intervalo de 0,75 µm ≤ APS ≤ 7,0 µm. Además, se crea un medidor de presión diferencial entre los puertos de salida y de entrada, cada uno conectado a una de las porciones de volumen cuya presión se debe monitorizar.

Los términos "***medicación; medicamento; medicina; fármaco***", tal como se usan en el presente documento, se refieren a cualquier sustancia química o natural formulada o compuesta como principio activo único o en combinación con otra sustancia farmacológicamente activa, que puede estar en un envase separado pero envasado en una sola unidad como producto de combinación destinado a uso interno o externo o para su uso en el diagnóstico médico, la cura, el tratamiento, la prevención de enfermedades y trastornos o para mejorar el bienestar físico o mental. La sustancia química o natural puede presentarse en una forma seleccionada del grupo que consiste en forma sólida, forma gaseosa, forma líquida y cualquier combinación de las mismas.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, el tamaño y la forma de las partículas son factores primordiales que van a condicionar su depósito en el pulmón. El tamaño se define mediante el diámetro de la masa media aerodinámica (DMMA) o el diámetro de una partícula de masa igual al diámetro medio de partícula de una población, es decir, aquel diámetro de la partícula en el que el 50 % de la masa del aerosol se encuentra por encima del mismo y el otro 50 % por debajo. En función de su tamaño y de su forma, las partículas pueden depositarse mediante cuatro mecanismos: *Choque*, que es el fenómeno físico por el que las partículas de un aerosol tienden a continuar con su trayectoria cuando discurren por las vías respiratorias, en vez de adecuarse a las curvaturas del tracto respiratorio. Las partículas que tengan suficiente momento (producto de la masa por la velocidad) se verán afectadas por las fuerzas centrífugas en aquellos puntos en los que el flujo de aire cambie de dirección repentinamente, chocando contra la pared de la vía respiratoria. Esto sucede principalmente en las primeras 10 generaciones bronquiales, en las que la velocidad del aire es elevada y el flujo es turbulento. Este fenómeno afecta sobre todo a las partículas mayores de 10 µm, que van a quedar retenidas principalmente en la región orofaríngea, en especial si el fármaco se administra mediante dispositivos nebulizadores de polvo seco (DPS). *Intercepción* que está relacionada principalmente con las fibras en las que, debido a su forma alargada, el depósito se produce en cuanto entran en contacto con la pared de la vía respiratoria. *Sedimentación*, que es el fenómeno físico por el que las partículas con una masa suficiente se depositan debido a la fuerza de la gravedad cuando el tiempo de permanencia en la vía respiratoria es lo suficientemente largo. Predomina en las últimas 5 generaciones bronquiales, en las que la velocidad del aire es baja y, por lo tanto, el tiempo de residencia es más prolongado. *Suspensión*, que es el fenómeno por el que las partículas de un aerosol se desplazan de forma errática de un sitio a otro de las vías respiratorias. Sucede como consecuencia de la difusión browniana de las partículas con un DMMA inferior a 0,5 µm cuando alcanzan los espacios alveolares, donde la velocidad del aire es prácticamente nula. Estas partículas por lo general no llegan a depositarse y son expulsadas nuevamente al exterior con la espiración. De forma general, puede considerarse que las partículas con un DMMA superior a 10 µm se depositan en la orofaringe, las que miden entre 5 y 10 µm en las vías respiratorias centrales y las que miden entre 0,5 y 5 µm en las vías respiratorias pequeñas y los alvéolos. Por lo tanto, para el tratamiento respiratorio tópico interesa usar partículas con un DMMA de entre 0,5 y 5 µm. El nebulizador de la presente invención permite una fracción respirable de una neblina de medicamento con una distribución de gotas que puede ajustarse entre uno o más de los siguientes intervalos: 0,5-7,5 µm, 0,5-2,5 µm, 2,5-5,0 µm o 5,0-7,5 µm.

En otra realización de la presente invención, el depósito de partículas fluidas del nebulizador de la presente invención es proporcional al flujo inspiratorio. Esto se debe al hecho de que el aumento del flujo inspiratorio reduce el tiempo de residencia de las partículas en las vías respiratorias y, por lo tanto, los efectos de la gravedad y del movimiento browniano serán bastante menores. Es necesario un flujo inspiratorio mínimo para arrastrar las partículas hacia el interior del árbol bronquial.

En otra realización de la presente invención, el nebulizador de la presente invención comprende, además, entradas y salidas que presentan un diámetro óptimo que permite la correlación entre la dosis de medicamento del tamaño de las gotas y la distribución adicional de las gotas en una velocidad y un tiempo predefinidos.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el sistema nebulizador comprende un recipiente de medicamento. El medicamento se selecciona del grupo que consiste en materia granular, un fármaco dimensionado para formar partículas finas, polvo, sol, gel, sol-gel, vidrio, materia encapsulada, composición molida o cualquier combinación de los mismos. De manera alternativa o adicional, el medicamento puede utilizarse en una fase líquida. En tal caso, el fluido se selecciona, de manera no limitativa, entre composiciones miscibles en agua, composiciones inmiscibles en agua, emulsiones, extractos, dispersiones, suspensiones, soluciones vasiculadas, fases agregadas o cualquier combinación de las mismas. De acuerdo con otra realización de la presente invención, el fluido o medicamento se selecciona, de manera no limitativa, de al menos uno del grupo de broncodilatadores, especialmente miméticos simpáticos, antagonistas alfa, anticolinérgicos; descongestionantes nasales, tales como pseudoefedrinas, efedrinas; esteroides; antihistamínicos; antiprostaglandínicos, fármacos alternativos u homeopáticos; vasoconstrictores; anestésicos locales; estabilizadores de mastocitos; antibióticos, tales como biocidas, fungicidas, etc. olor agradable; feromonas; tratamientos hormonales, tales como HDA, insulina, hormonas de crecimiento; vapores, humidificadores; composiciones de secado; vapores fríos o calientes; vapores hiper, iso o hipotónicos o cualquier combinación de los mismos, o descongestionantes, aceites esenciales, compuestos volátiles, aceites etéricos, terpenos, terpenoles y extractos miscibles o inmiscibles en agua, especialmente aceites o extractos.

En otra realización, el nebulizador puede estar adaptado, además, para tratar el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otras enfermedades y afecciones respiratorias. El medicamento puede presentarse en una forma seleccionada del grupo que consiste en forma sólida, forma gaseosa, forma líquida y cualquier combinación de las mismas.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el nebulizador está configurado, además, para la administración de un fármaco para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas tales como el asma, según se expone en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

Tipos de medicamentos	Propósito	Categoría
Corticosteroides inhalados Modificadores de leucotrienos Agonistas beta de acción prolongada (ABAP) Teofilina Nebulizadores combinados que contienen un corticosteroide y un ABAP	Tomado regularmente para controlar los síntomas crónicos y prevenir los ataques de asma, el tipo de tratamiento más importante para la mayoría de las personas con asma	Fármacos para el control del asma a largo plazo
Agonistas beta de acción corta como el albuterol Ipratropio (Atrovent) Corticosteroides orales e intravenosos (para ataques de asma graves)	Tomado según sea necesario para el alivio rápido y a corto plazo de los síntomas, utilizado para prevenir o tratar un ataque de asma	Fármacos de alivio rápido (fármacos de rescate)
Vacunas contra la alergia (inmunoterapia) Omalizumab (Xolair)	Tomado regularmente o según sea necesario para reducir la sensibilidad del cuerpo a una sustancia particular que causa alergia (alérgeno)	Fármacos para el asma alérgica

También pueden adaptarse otros medicamentos, seleccionados del grupo que consiste en: broncodilatadores broncodilatadores de acción corta (incluyendo: anticolinérgicos (tales como ipratropio), agonistas beta2 (tales como albuterol y levalbuterol), una combinación de dos broncodilatadores de acción prolongada (incluyendo: anticolinérgicos (tales como tiotropio), agonistas beta2 (tales como salmeterol, formoterol y arformoterol)), inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), corticosteroides (tales como la prednisona), expectorantes (tales como la guaifenesina (Mucinex)) y metilxantinas.

Además, pueden adaptarse otros medicamentos para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), seleccionados del grupo que consiste en: inhalación de aclidinio, inhalación de aclidinio/formoterol, AM211, AZD1981 (antagonista del receptor CRTh2), AZD 2115 (MABA), AZD2423 (antagonista de CCR2b), AZD3199 (iLABA), AZD5069 (CXCR2), AZD5423, AZD3199, AZD5069 (CXCR2), AZD5423 (SEGRA inhalado), AZD8683 (antagonista muscarínico), BCT197, BI-137882, BIO-11006, Dulera (mometasona/formoterol), EP-101 (LAMA), EP-102 (LAMA/LABA), EPI-12323, combinación de dosis fija (inhalación) de formoterol/fluticasona, GSK256066 (inhibidor de PDE4 inhalado), GSK573719 (antagonista de acetilcolina muscarínico), GSK573719/vilanterol (antagonista de acetilcolina muscarínico/agonista beta2 de acción prolongada), GSK610677 (inhibidor de la quinasa p38 inhalado), GSK961081 (antagonista muscarínico/agonista beta2), GSK1325756 (receptor de quimiocina antagonista-2), GSK2245840 (activador SIRT1), Ilaris (canakinumab), LAS 100977 (LABA), solución de inhalación de levosalbutamol/ipratropio, losmapimod (inhibidor oral de la quinasa p38), MEDI-2338 (mAb anti-IL-18), MEDI-8968 (anti-IL-1R), MK-7123 (navarixina), MN-166 (ibudilast), MN-221 (bedoradrina), NVA237 (inhalación de glicopirrolato), heparina O-desulfatada por vía intravenosa, olodaterol, olodaterol/bromuro de tiotropio, stent con paclitaxel, PF-03715455, PH-797804, Prochymal remestemcel-L, PT001 (aerosol de inhalación de glicopirrolato),

PT003 (aerosol de inhalación de glicopirrolato/formoterol), PT005 (aerosol de inhalación de formoterol), PUR118, QMF149 (indacaterol/mometasona), QVA149 (inhalación de glicopirrolato/indacaterol), Relovair (vilanterol/furoato de fluticasona), RV568, TD-4208 (LAMA), tetomilast, vilanterol (agonista beta2 de acción prolongada), interferón alfa (Veldona) y una combinación de los mismos.

En otra realización de la presente invención, el nebulizador puede adaptarse para la administración tópica o para la absorción sistémica de fármacos administrados para el tratamiento local de enfermedades respiratorias. El nebulizador es más eficaz y la administración sistémica reproducible es el depósito pulmonar.

En otra realización de la presente invención, el nebulizador puede usarse con agentes terapéuticos que son antiasmáticos, incluyendo broncodilatadores y antiinflamatorios, en particular, de tipo esteroide, con acción terapéutica local en los pulmones y/o acción terapéutica sistémica después de la absorción en la sangre.

Los nebulizadores de la presente invención también son adecuados para dispensar cualquier medicamento que pueda administrarse en formulaciones en aerosol y útiles en terapia de inhalación, por ejemplo; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato (por ejemplo, como sal de sodio), ketotifeno o nedocromilo (por ejemplo, como sal de sodio); esteroides antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona (por ejemplo, como dipropionato), fluticasona (por ejemplo, flunisolida, budesonida, rofleponida, mometasona (por ejemplo, como furoato), ciclesonida, acetónido de triamcinolona; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio (por ejemplo, como bromuro), tiotropio, atropina u oxitropio, y sales de los mismos. Resultará evidente para un experto en la materia que, cuando proceda, los medicamentos pueden usarse en forma de sales (por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de aminas o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o la estabilidad del medicamento y/o para minimizar la solubilidad del medicamento en el propulsor. El medicamento puede usarse en forma de racemato o en forma de isómero puro, por ejemplo, R-salmeterol o S-salmeterol.

En otra realización de la presente invención, el nebulizador puede comprender, además, un sistema de monitorización tal como un sensor que detecta y puede controlar, de manera adicional, la rotación del elemento de accionamiento para contar las activaciones del nebulizador. El sensor está adaptado, además, para un mecanismo de accionamiento de la respiración de tal manera que cuando el fluido, preferiblemente un líquido, más en particular, una composición farmacéutica tal como fármaco, se nebuliza, se forma un aerosol que puede ser respirado o inhalado por un usuario. Por lo general, la inhalación se realiza al menos una vez al día, más en particular, varias veces al día, preferentemente a intervalos establecidos.

En otra realización de la presente invención, el sensor puede ser un sensor de flujo de aire colocado dentro del volumen que contiene aire y configurado para generar señales indicativas del flujo de aire generado por un suceso de tos involuntaria de un paciente que se produce en la nebulización y además un procesador configurado recibir señales del sensor de flujo de aire y evaluar el suceso de tos involuntaria. El sensor también puede enviar una señal de retroalimentación para ajustar y variar la cantidad de resistencia al flujo de aire para el entrenamiento con ejercicios respiratorios y el uso de espirometría de incentivo. El sensor de presión puede usarse también para medir indirectamente otras variables tales como el flujo de fluido/gas, la velocidad, el nivel del agua y la altitud. El sensor de presión se selecciona del grupo que consiste en un sensor de presión manométrica, un sensor de presión diferencial, un sensor de presión absoluta, un sensor de presión sellado y cualquier combinación de los mismos.

En otra realización de la presente invención, los elementos de monitorización pueden contar, además, las activaciones del nebulizador detectando cualquier rotación de la parte interna con respecto a la parte superior del alojamiento. El dispositivo de monitorización también puede funcionar de forma pura o parcialmente mecánica.

A continuación, se hace referencia a las **Figuras 3A-B**, que ilustran un sistema de boquillas 100 de la presente invención para dispensar una medida efectiva de fármaco en forma de neblina, que comprende: un nebulizador provisto de un accionador de aire que comprende al menos una entrada de gas licuado (GL), al menos una salida de aire, al menos un primer volumen de expansión de GL y al menos un segundo volumen que contiene aire, estando separados de manera eficaz los volúmenes primero y segundo por medio de un elemento de bloqueo de GL, y un recipiente con una fuente GL. El recipiente está en conexión de fluidos con el volumen de expansión de GL a través de al menos una entrada de GL, medios de válvula en comunicación con el accionador de aire y al menos dos boquillas en comunicación de fluidos con la salida de aire del nebulizador.

La **Figura 3A** ilustra de manera adicional un sistema clásico de boquillas Venturi 100 que comprende una entrada de aire 120, una entrada de medicamento 110 y una salida de mezcla de medicamento-aire 130. El sistema de boquillas Venturi está diseñado para la tasa de flujo del medicamento en comparación con la tasa de flujo del aire y, además, para disminuir el tamaño de gotas del fármaco o el tamaño de partículas del fármaco. El tamaño de partículas del fármaco dispensado desde el nebulizador de la presente invención es proporcional a la velocidad del aire debido a las fuerzas de corte y al equilibrio de la tensión superficial en cada gota.

La **Figura 3B** ilustra, además, una sección transversal del nebulizador de la presente invención que comprende boquillas Venturi en una disposición predefinida. La boquilla Venturi se basa en un mecanismo de empuje y tracción. El nebulizador comprende una entrada de aire 160 para suministrar flujo de aire, una entrada de medicamento 170,

un reservorio de medicamento 150 y una salida de mezcla de aire-medicamento 140 para suministrar el fluido o las gotas de medicamento. El diámetro de la entrada de aire está configurado para proporcionar una diferencia de presión tal que la presión aguas abajo permita vaciar aún más la cavidad interna del reservorio de líquido y evitar residuos innecesarios resultantes de la baja presión o cualquier fluido adherente dentro del nebulizador. La boquilla Venturi, la cámara de mezcla de baja presión y el volumen que contiene aire están configurados de tal manera que a temperatura y presión estándar (TPE), la presión diferencial no permite que el medicamento sea aspirado hacia arriba a través de la línea de succión primaria para la nebulización y descargado a través de la salida del nebulizador hasta que se cree una presión inspiratoria negativa a partir de la inhalación por parte del sujeto. Además, durante el uso, la boquilla Venturi puede quedar orientada horizontalmente.

Es otra realización de la presente invención, al menos una boquilla está configurada con un diámetro de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 0,9 mm para proporcionar una distribución de gotas de más del 70 % de un medicamento.

Es otra realización de la presente invención, al menos una boquilla presenta, de preferencia, un diámetro de aproximadamente 0,5 mm para dispensar un tamaño de gotas que se encuentra en el intervalo de aproximadamente 2 µ a aproximadamente 3 µ.

Es otra realización de la presente invención, al menos una primera boquilla presenta, de preferencia, un diámetro de aproximadamente 0,3 mm y al menos una segunda boquilla tiene un diámetro de aproximadamente 0,5 mm, respectivamente.

Preferentemente, el área transversal general de las salidas de boquilla es de 25 a 500 micrómetros cuadrados.

Tal como se demuestra en la **Figura 3B**, el aire dentro de la de entrada de aire fluye a través de la sección estrecha con un diámetro reducido, provocando la reducción del diámetro un aumento en la velocidad de flujo del fluido, por lo que la velocidad del fluido aumenta a medida que disminuye el área de la sección transversal, con la correspondiente disminución de la presión estática, lo que da lugar a la succión de fluido. De este modo, el aumento de la velocidad del fluido se produce de manera simultánea a la disminución de la presión o la disminución de la energía potencial del fluido (por ejemplo, efecto Venturi). Además, cuando el fluido, tal como un medicamento, fluye a través del tubo de la boquilla que se estrecha a un diámetro menor, la restricción parcial provoca una presión más alta en la entrada que en el extremo angosto. Esta diferencia de presión hace que el fluido acelere hacia la sección estrecha de baja presión, en la que, por lo tanto, mantiene una mayor velocidad. La relación directa entre la diferencia de presión y las velocidades del fluido puede permitir además determinar la tasa de flujo volumétrico.

En otra realización de la presente invención, a fin de proporcionar una presión negativa, aspirando así todo el fluido, el reservorio de líquido se conecta, además, a un tubo angosto adicional que también está configurado para proporcionar presión adicional desde el lado posterior del reservorio de líquido. La presión adicional habilita y acelera el vaciado de las gotas de líquido restantes en el reservorio.

El sistema de boquillas Venturi está diseñado para la tasa de flujo de medicamento en comparación con la tasa del flujo de aire y además para disminuir el tamaño de gotas del fármaco o el tamaño de partículas del fármaco. El tamaño de partículas del fármaco dispensado desde el sistema de boquillas de la presente invención es proporcional a la velocidad del aire debido a las fuerzas de corte y al equilibrio de la tensión superficial en cada gota.

La siguiente formulación muestra el cálculo de la tasa de flujo utilizando el medidor de placas de orificios para fluidos incompresibles, basándose en el principio de Bernoulli:

$$\frac{p_1}{\rho} + \frac{v_1^2}{2} + g\ z_1 = \frac{p_2}{\rho} + \frac{v_2^2}{2} + g\ z_2 + \frac{\Delta p_{1\to 2}}{\rho}$$

siendo:

- p - presión
- ρ - densidad
- V - velocidad
- g - constante gravitacional (9,81 m/s^2)
- z - altura geodésica

cuando se supone que la pérdida de presión es insignificante (la caída de presión es obvia y se incluye con el coeficiente de descarga tal como se introduce a continuación):

$$\Delta p_{1\to 2} = 0$$

y:

$$gz_1 = gz_2$$

Cuando las velocidades se sustituyen por la tasa de flujo:

$$V_1 = \frac{4Q}{\pi D_1^2} \quad V_2 = \frac{4Q}{\pi D_2^2}$$

siendo: Q - tasa de flujo volumétrico
D - diámetro

La caída de presión a través del orificio resultante del aumento de la velocidad puede calcularse de la siguiente manera:

$$\frac{p_1 - p_2}{\rho} = \frac{1}{2}\left(\frac{16Q^2}{\pi^2 D_2^4} - \frac{16Q^2}{\pi^2 D_1^4}\right)$$

o:

$$\frac{2(p_1 - p_2)}{\rho} = \frac{16Q^2}{\pi^2}\left(\frac{1}{D_2^4} - \frac{1}{D_1^4}\right)$$

La expresión de la tasa de flujo de la ecuación anterior conduce a:

$$Q = \frac{1}{\sqrt{1 - \left(\frac{D_2}{D_1}\right)^4}} \frac{\pi D_2^2}{4} \sqrt{\frac{2(p_1 - p_2)}{\rho}}$$

Sustituyendo:

$$E = \frac{1}{\sqrt{1 - \left(\frac{D_2}{D_1}\right)^4}}$$

Se calculan valores adicionales usando las siguientes ecuaciones:

Flujo de masa:

$$G = \rho Q$$

Velocidades:

$$V_1 = \frac{4Q}{\pi D_1^2} \quad V_2 = \frac{4Q}{\pi D_2^2}$$

Con referencia a la ecuación de Bernoulli en el caso especial de los fluidos incompresibles, la caída de presión teórica en la constricción viene dada por:

$$p_1 - p_2 = \frac{\rho}{2}\left(v_2^2 - v_1^2\right)$$

siendo ρ la densidad del fluido, v_1 la velocidad del fluido (más lenta) en donde el tubo es más ancho y v_2 la velocidad del fluido (más rápida) en donde el tubo es más estrecho (como puede verse en la figura). Esto supone que el fluido (u otra sustancia) que fluye no es compresible de modo significativo; aunque la presión varíe, se supone que la densidad permanecerá aproximadamente constante.

Además, puede usarse un Venturi para medir la tasa de flujo volumétrico, Q.

Dado que

$$Q = v_1 A_1 = v_2 A_2$$
$$p_1 - p_2 = \frac{\rho}{2}(v_2^2 - v_1^2)$$

entonces

$$Q = A_1 \sqrt{\frac{2}{\rho} \cdot \frac{(p_1 - p_2)}{\left(\frac{A_1}{A_2}\right)^2 - 1}} = A_2 \sqrt{\frac{2}{\rho} \cdot \frac{(p_1 - p_2)}{1 - \left(\frac{A_2}{A_1}\right)^2}}$$

El nebulizador está configurado para aumentar tanto (i) el depósito de un medicamento como (ii) la cinética por área de superficie interna de los alvéolos al tracto respiratorio por medio de un sistema de boquillas doble.

En otra realización de la presente invención, el sistema de boquillas de la presente invención puede comprender al menos una boquilla Venturi, basándose así en el efecto Venturi como efecto de chorro. La velocidad del fluido aumenta a medida que disminuye el área de la sección transversal, con la correspondiente disminución de la presión estática.

En otra realización de la presente invención, el sistema de boquillas de la presente invención puede comprender al menos una boquilla Laskin o una boquilla de remolino interconectada con una boquilla Venturi en una dirección y en un ángulo predefinidos.

En otra realización de la presente invención, el sistema de boquillas puede comprender al menos dos boquillas Venturi interconectadas en un ángulo predeterminado (α, β) y en una dirección tal que el tamaño de las gotas del fármaco dispensado desde el nebulizador se encuentre en el intervalo de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm. El sistema de boquillas proporciona, además, chorros de líquido que convergen en un ángulo optimizado, dispensando así una medida efectiva de medicamento con un tamaño medio de partículas en el intervalo de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 7 µm.

En otra realización de la presente invención, la salida de aire puede incluir, además, un orificio con un diámetro de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 1,5 mm, configurado de forma operativa para emitir una medida efectiva de fármaco con un tamaño medio de partículas igual o inferior a 5 µm. De manera adicional o alternativa, la presión del GL está configurada, de forma operativa, para emitir una medida efectiva de fármaco con un tamaño medio de partículas igual o inferior a 5 µm. De manera adicional o alternativa, el segundo volumen que contiene aire presenta un volumen configurado, de forma operativa, para emitir una medida efectiva de fármaco con un tamaño medio de partículas igual o inferior a 5 µm. De manera adicional o alternativa, la velocidad de movimiento del accionador está configurada, de forma operativa, para emitir una gran cantidad de fármaco con un tamaño medio de partículas igual o inferior a 5 µm.

A continuación, se hace referencia a las **Figuras 4A-B** que ilustran el sistema de boquillas de la presente invención, que comprende una disposición de boquillas doble configurada en un ángulo predefinido (α, β < 90°) en la que una corriente de aire primario acelera el flujo de medicamento. El sistema de boquillas comprende un orificio primario 220, un orificio secundario 230 y además un orificio de salida diseñado para proporcionar un tamaño de gotas predeterminado de un fármaco dispensado desde el sistema de boquillas con un diámetro en un intervalo de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, de acuerdo con las leyes que rigen la dinámica de fluidos, la velocidad de un fluido debe aumentar a medida que pasa a través de una constricción para satisfacer el principio de continuidad, mientras que su presión debe disminuir para satisfacer el principio de conservación de la energía mecánica. Por lo tanto, cualquier ganancia de energía cinética que un fluido pueda acumular debido a su mayor velocidad a través de la constricción queda anulada por la caída de presión.

En el nebulizador de la presente invención, el medicamento fluye a través de una boquilla que comprende un tubo que se angosta a un diámetro más pequeño, por lo tanto, la restricción parcial provoca una presión más alta en la entrada que en el extremo angosto. Esta diferencia de presión hace que el medicamento se acelere hacia la sección estrecha de baja presión, en la que, por lo tanto, mantiene una mayor velocidad. El sistema de boquillas Venturi de la presente invención usa la relación directa entre la diferencia de presión y las velocidades del fluido para determinar la tasa de flujo volumétrico de un medicamento y además para proporcionar un tamaño de gotas del fármaco en el intervalo de aproximadamente 0,75 µ a 7 µ. La ecuación para la caída de presión debido al efecto Venturi puede derivarse de una combinación del principio de Bernoulli y la ecuación de continuidad.

En otra realización de la presente invención, al menos dos boquillas están interconectadas entre sí de manera vertical u horizontal.

En otra realización de la presente invención, el nebulizador cumple con las regulaciones de la FDA.

A continuación, se hace referencia a las **Figuras 5A-5D** que ilustran una disposición predefinida del sistema de boquillas de corrientes que hacen colisión. El sistema de boquillas de corrientes que hacen colisión comprende un primer canal de aire 310, un segundo canal de aire 320 y un canal de medicamento 330. Cuando se libera un medicamento desde el canal de medicamento 330, se obtiene una mezcla de aire y medicamento dentro del canal de mezcla 340, lo que da como resultado un tamaño de gotas a una velocidad y a una tasa de flujo predefinidas. La **Figura 5C** ilustra además que ya se ha obtenido una mezcla de medicamento y aire a una velocidad predefinida.

La **Figura 5D** ilustra, de manera adicional, un fluido incompresible, basándose en el principio de Bernoulli entre el puerto 1 y el puerto 7:

$$\frac{P_1}{g\rho} + \frac{V_1^2}{2g} + Z_1 = \frac{P_7}{g\rho} + \frac{V_7^2}{2g} + Z_7 + \Delta H_{1-7}$$

En la que:

P - presión
ρ - densidad
V - velocidad
g - constante gravitacional (9,81 m/s^2)
z - altura geodésica
H- pérdidas de carga

En la que:

$$V_1 = 0, Z_1 = Z_2, P_7 = 0$$

$$\Delta H_{1-7} = \sum k\frac{V_7^2}{2g} + \frac{\Delta \dot{E}_{r1-7}}{\dot{m}g} \approx f\frac{V_7^2}{2g} + \frac{\Delta \dot{E}_{r1-7}}{\dot{m}g}$$

$$\frac{P_1}{\rho} = 8\frac{V_7^2}{2} + \frac{\Delta \dot{E}_{r1-7}}{\dot{m}}$$

El flujo entre los puertos 7 y 8:

$$\frac{P_8}{g\rho} + \frac{V_8^2}{2g} + Z_8 = \frac{P_7}{g\rho} + \frac{V_7^2}{2g} + Z_7 + \Delta H_{8-7}$$

$$V_8 = 0, Z_8 = Z_7, P_7 = 0$$

$$\Delta H_{G-T} = \sum k \frac{V_T^2}{2g} + \frac{\Delta \dot{E}_{TG-T}}{\dot{m}g} \approx 2\frac{V_T^2}{2g} + \frac{\Delta \dot{E}_{TG-T}}{\dot{m}g}$$

$$\frac{P_g}{\rho} = 3\frac{V_T^2}{2} + \frac{\Delta \dot{E}_{TG-T}}{\dot{m}}$$

La suma de las pérdidas de energía es la energía requerida para la refracción del líquido en pequeñas gotas.

$$\dot{E}_{Sum} = \Delta \dot{E}_{T1-T} + \Delta \dot{E}_{TG-T}$$

Ecuación de continuidad:

$$\dot{m}_{Gg} + \dot{m}_{G1} + \dot{m}_L = \rho_{GL} \times V_T \times \pi \times \frac{D_6^2}{4}$$

ρ_{GL} - densidad media de gas y líquido

$$\dot{m}_{G1} + \dot{m}_L = \rho_{GL} \times V_2 \times \pi \times \frac{D_2^2}{4}$$

$$\dot{m}_{G1} + \dot{m}_L = \rho_{GL} \times V_3 \times \pi \times \frac{D_3^2}{4}$$

$$\dot{m}_{Gg} = \rho_G \times V_4 \times \pi \times \frac{D_4^2}{4}$$

Ejemplos

$$P_1 = P_g = 4\ bar$$

$$\dot{m}_{Gg} + \dot{m}_{G1} = 1.2 \times 10^{-4}\ kg/s$$

Distribución simétrica

$$\dot{m}_{Gg} = \dot{m}_{G1} = 0.6 \times 10^{-4}\ kg/s$$

$$\dot{m}_L = 2.7 \times 10^{-5}\ kg/s$$

A partir de la ecuación de continuidad:

$$\dot{m}_{Gg} + \dot{m}_{G1} + \dot{m}_L = \rho_{GL} \times V_T \times \pi \times \frac{D_6^2}{4}$$

La densidad media es una función del volumen, por lo tanto:

$$\rho_{GL} = 1{,}47\ {}^{kg}/_{m^3}$$

Permite obtener $V_7 \approx 8\ {}^{m}/_{s}$

Y $\dot{E}_{Sum} \approx 34\ W$

Como se ha demostrado anteriormente, el tamaño de las gotas se controla y cambia como resultado de los diferentes diámetros, por lo tanto, de diferentes velocidades. La siguiente Tabla 2 muestra el diámetro de los puertos 2, 3 y 4, la velocidad de las gotas y el tamaño de las gotas derivado.

TABLA 2

Diámetro de las gotas (mm)	V_4 (m/s)	V_3 (m/s)	D_4 (mm)	D_3 (mm)	V_2 (m/s)	D_2 (mm)	
2	254	254	0,5	0,5	75	1,0	I
4	176	176	0,6	0,6	75	1,0	II
6	99	99	0,8	0,8	75	1,0	III

Las realizaciones han sido seleccionadas y descritas con el fin de proporcionar la mejor ilustración de los principios de la invención y su aplicación práctica, así como para permitir que un experto en la materia emplee la invención en diferentes realizaciones y con diversas modificaciones que sean adecuadas para el uso particular contemplado. Todas estas modificaciones y variaciones están dentro del alcance de la invención tal como se determina por las reivindicaciones adjuntas cuando estas se interpretan de acuerdo con la amplitud que les corresponde de manera justa, legal y equitativa.

A continuación, se hace referencia a las **Figuras 6 a 19** que ilustran gráficos de distribución de gotas que determinan la calidad de la neblina pulverizada del sistema de boquillas de diseño personalizado de la presente invención.

La **Figura 16** muestra, además, una curva gaussiana del diámetro de gotas del fármaco dispensado desde el nebulizador que comprende el sistema de boquillas de la presente invención frente a la cantidad porcentual de partículas. Tal como se ilustra, el nebulizador puede proporcionar más del 50 % de gotas de la población de gotas de medicamento con un diámetro de 2 mμ. Además, el nebulizador puede proporcionar más del 75 % de gotas de la población de gotas de medicamento con un diámetro de 3 mμ. El gráfico se caracteriza por una curva en forma de campana de la difusión de partículas de medicamento que ilustra, además, que se puede lograr un porcentaje de absorción óptimo del fármaco con un tamaño de gotas en el intervalo de aproximadamente 0,8 μ a aproximadamente 6 μ.

El nebulizador se probó de manera adicional usando el analizador de tamaño de partículas Spraytec de MALVERN para determinar el diámetro y la duración de las gotas frente a la dosis de medicamento dispensada.

La siguiente Tabla 3 muestra el tamaño y la distribución de partículas cuando se usa el nebulizador de la presente invención. El nebulizador de la presente invención tiene la capacidad de generar una neblina que consiste en un 80 % de gotas inferiores a 3 micras y un 90 % de gotas inferiores a 5 micras.

TABLA 3

Distribución acumulada > intervalo 80 % [m]	**Distribución acumulada > intervalo 75 % [m]**	**Tamaño máximo de las partículas [m]**	**CRITERIOS\EXP BOQUILLAS**
2,154-2,512	1,848-2,154	- 1,8	1_3,5b_27mms_C
2,154-2,512	1,848-2,154	- 2,0	1_3,5b_27mms_D
2,154-2,512	1,848-2,154	- 2,0	Resumen 3,5 bares
2,512-2,929	2,154-2,512	- 1,5	1_4b_27mms_3
2,512-2,929	2,154-2,512	- 1,4	1_4b_27mms_4
2,512-2,929	2,154-2,512	- 1,5	Resumen 4 bares
7,356-8,577	7,356-8,577	- 4,3	DBL_3,2B_1

La presente invención proporciona, además, un nebulizador para mejorar el depósito alveolar del medicamento con una velocidad de lanzamiento del medicamento de aproximadamente 40 μl/s, una velocidad del aire de aproximadamente 100 cm^3/s, mientras que el diámetro mínimo del tubo del sistema Venturi es de aproximadamente 0,95 mm y el diámetro mínimo de la entrada de medicamento es de aproximadamente 0,38 mm. Esto da como

resultado una mezcla de aire y medicamento que tiene una velocidad de aproximadamente 20 m/s. El nebulizador proporciona además gotas con un diámetro medio de aproximadamente 2,4 µ.

En otra realización de la presente invención, el nebulizador puede adaptarse, además, para la administración sistémica de compuestos activos y composiciones de fármacos (por ejemplo, a través de una vía de administración de nutrición de medicamentos u otra sustancia en el sistema circulatorio de modo que todo el sistema respiratorio se vea afectado), por lo tanto, adaptando la ruta pulmonar o el sistema respiratorio como un puerto de entrada para la distribución sistémica y/o la absorción de fármacos (por ejemplo, insulina) a través de la administración enteral.

REIVINDICACIONES

1. Nebulizador (1) para dispensar una dosis de un medicamento en forma de neblina, comprendiendo el nebulizador:

a. una fuente de energía (FE) (11);
si. un volumen que contiene aire (13b);
c. una salida de aire conectada de manera fluida a dicho volumen que contiene aire;
d. un accionador de aire (17) en comunicación con al menos dos medios de válvula, estando el accionador de aire adaptado para liberar un flujo de aire comprimido a una presión predeterminada de aproximadamente 1,38 a aproximadamente 6,89 bares (aproximadamente 20 a aproximadamente 100 psig), desde el volumen que contiene aire a través de dicha salida de aire mediante la aplicación de una fuerza de la fuente de energía (FE) en el momento en que se ha alcanzado una presión predeterminada en dicho volumen que contiene aire; y
e. un sistema de boquillas (16) conectado de manera fluida a dicha salida de aire para recibir dicho flujo de aire comprimido y que está adaptado para proporcionar una distribución predeterminada de la neblina de medicamento dispensada desde el nebulizador;
estando el nebulizador **caracterizado por que** dicho sistema de boquillas comprende una entrada de medicamento (240; 330), y una disposición de doble boquilla que comprende boquillas primera y segunda (220, 230; 310, 320) interconectadas con un ángulo (α) y una dirección predeterminados y configuradas para proporcionar corrientes primera y segunda que entran en colisión para crear dicha neblina de medicamento, en el que dicha primera corriente es una corriente de aire que fluye en dicha primera boquilla y dicha segunda corriente que fluye en dicha segunda boquilla es o bien una corriente de aire, en la que dicha entrada de medicamento está ubicada en la intersección entre las boquillas primera y segunda, o bien una corriente de neblina, en la que dicha entrada de medicamento está en comunicación de fluidos con la segunda boquilla.

2. Nebulizador de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha fuente de energía (FE) (11) comprende al menos uno de los siguientes: una fuente de gas licuado (GL), un motor eléctrico, un accionador lineal eléctrico, un accionador de solenoide electromagnético, un mecanismo accionado por resorte, una bomba hidráulica, un gas comprimido (GC), un volante motor, una máquina de vapor, una máquina de Carnot y un ciclo de Stirling.

3. Nebulizador de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha fuente de energía (FE) (11) comprende la fuente de gas licuado (GL), comprendido el sistema, además, una salida de gas licuado (GL) y un volumen que contiene gas licuado (GL) (13a) conectado de manera fluida a la fuente de gas licuado (GL) y adaptado para contener gas licuado (GL).

4. Nebulizador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichos al menos dos medios de válvula presentan al menos una de las siguientes configuraciones: (a) comprenden al menos una válvula de control (12d) que presenta un estado inactivo y un estado automático y al menos dos válvulas de dirección (12a, 12b) configuradas para identificar y controlar el movimiento, la posición y la dirección de dicho accionador de aire, y (b) comprenden una válvula de fuente de energía (FE) (12c) en conexión de fluidos con dicha fuente de energía (FE) configurada para controlar el movimiento de dicho accionador de aire.

5. Nebulizador de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dichos medios de válvula (12) están configurados para liberar dicha neblina de medicamento en una forma de sucesión rápida a una velocidad periódica de aproximadamente 2,5 ml de gotas de dicho medicamento por 2 minutos.

6. Nebulizador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho accionador de aire (17) presenta al menos una de las siguientes configuraciones: (a) dicho accionador de aire está parcialmente compuesto de material ferromagnético; y (b) dicho accionador de aire comprende al menos uno de los siguientes: una bomba de pistón, una turbina, un rotor y un resorte de membrana inflable.

7. Nebulizador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que dicha fuente de energía (FE) (11) comprende la fuente de gas licuado (GL) y en el que dicho accionador de aire (17) separa dicho volumen que contiene gas licuado (GL) (13a) de dicho volumen que contiene aire (13b); dicho accionador de aire facilita dicho flujo de aire de la dosis al permitir la expansión de dicho gas licuado (GL) en dicho al menos un volumen que contiene gas licuado (GL) desde su fase líquida condensada a su fase gaseosa expandida.

8. Nebulizador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho sistema de boquilla (16) comprende al menos uno de los siguientes tipos de boquilla: una boquilla Venturi, una boquilla Laskin, boquillas de flujo anular de alta velocidad y de energía aditiva y una boquilla de remolino.

9. Nebulizador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho ángulo predeterminado es uno de los siguientes: a) inferior a 90° o b) igual a 180°.

10. Nebulizador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, configurado para pulverizar el medicamento que comprende uno o más de los siguientes: materiales gaseosos, materiales líquidos, partículas finas, materiales en polvo.

11. Nebulizador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, configurado para ser activado de

manera manual, semi manual o eléctrica.

12. Nebulizador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además, al menos uno de los siguientes: (a) un mecanismo de dosificación de medicamento que comprende una cámara de medicamento (15) y una válvula dosificadora (12e); estando dicha válvula dosificadora en conexión de fluidos con dicha cámara de medicamento, (b) una fuente de alimentación que comprende al menos uno de los siguientes: una batería, una fuente eléctrica, una batería recargable, un motor eléctrico, (c) un medio de accionamiento de la respiración que responde a la inhalación por parte de un sujeto cuando detecta la respiración del sujeto; (d) un medio de accionamiento de la respiración configurado para detectar la presión negativa de la inhalación del paciente y usar esa detección para activar o iniciar un flujo de gas a alta presión, comprendiendo dicho medio de accionamiento de la respiración al menos uno de un sensor de presión y un sensor de temperatura del aire de entrada (TAE), y (e) medios de resorte en comunicación con dicho accionador de aire, comprendiendo dichos medios de resorte al menos uno de un resorte mecánico, un resorte de gas y una presión de gas.

13. Nebulizador de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicha fuente de energía (FE) (11) es una fuente de gas licuado (GL) que comprende gas licuado de petróleo (GLP), estando dicho medio de resorte en comunicación con dicho accionador de aire de tal manera que (i) a medida que el recipiente de gas licuado (GL) se llena con dicho gas licuado de petróleo (GLP), se carga dicho resorte; y (ii) la dispensación de dicho medicamento se proporciona mediante la aplicación de una fuerza sobre dicho accionador, por medio de dicho resorte con dicho gas licuado de petróleo (GLP).

14. Nebulizador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho medicamento es un líquido y dichas boquillas primera y segunda (220, 230; 310, 320) y dicha entrada de medicamento (240; 330) presentan dimensiones que proporcionan la neblina de medicamento dispensada en gotas de medicamento con un tamaño entre 1 µm y 7 µm.

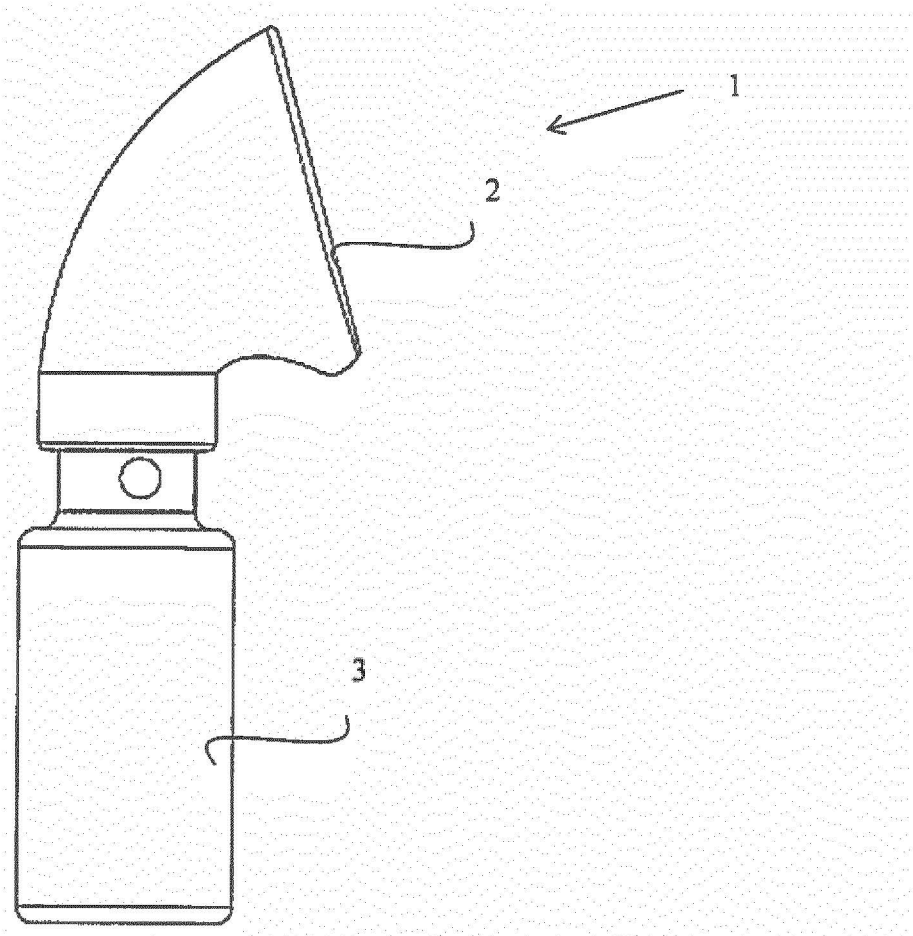

FIG 1A

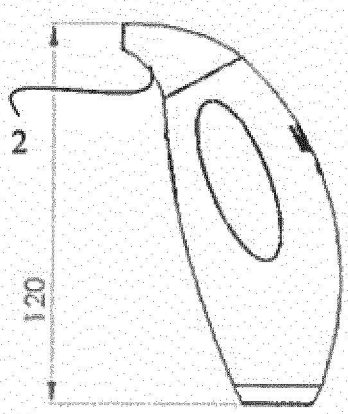

FIG 1B

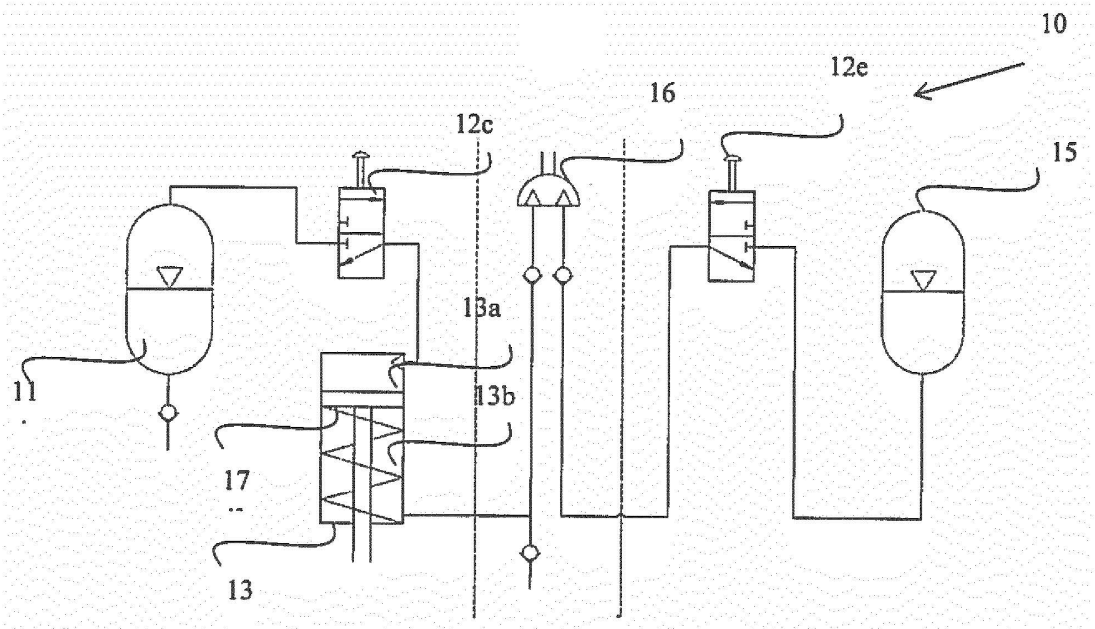
10
12e
16
12c
15
13a
11
13b
17
13

FIG 2A

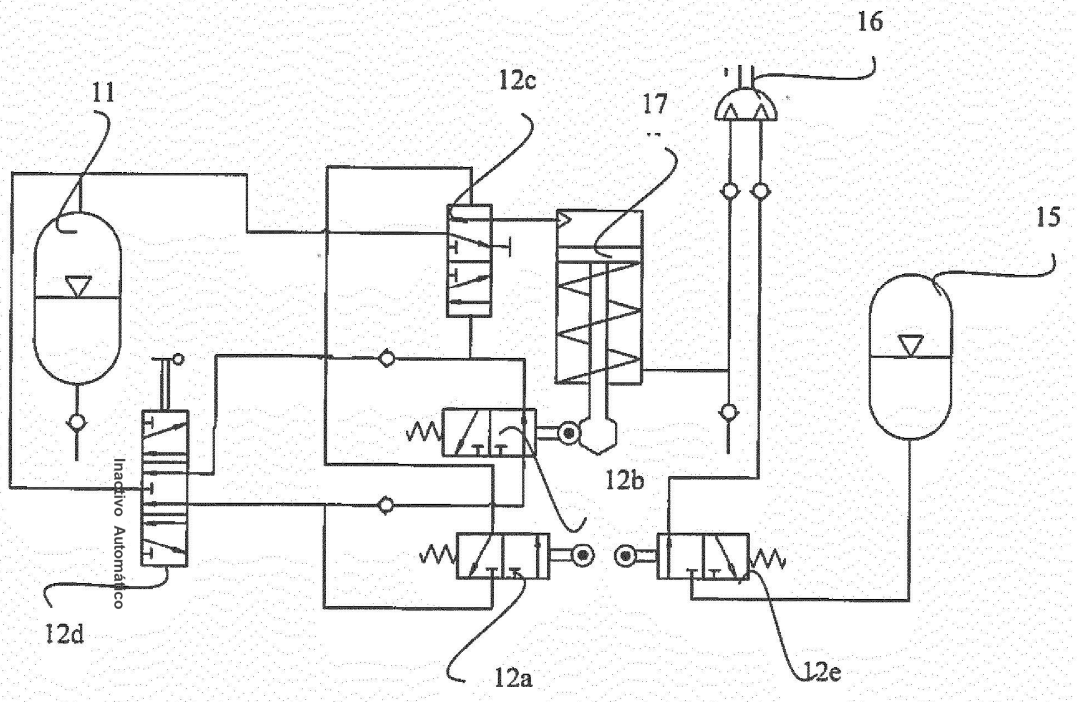
16
11
12c
17
15
12b
Inactivo Automático
12d
12a
12e

FIG 2B

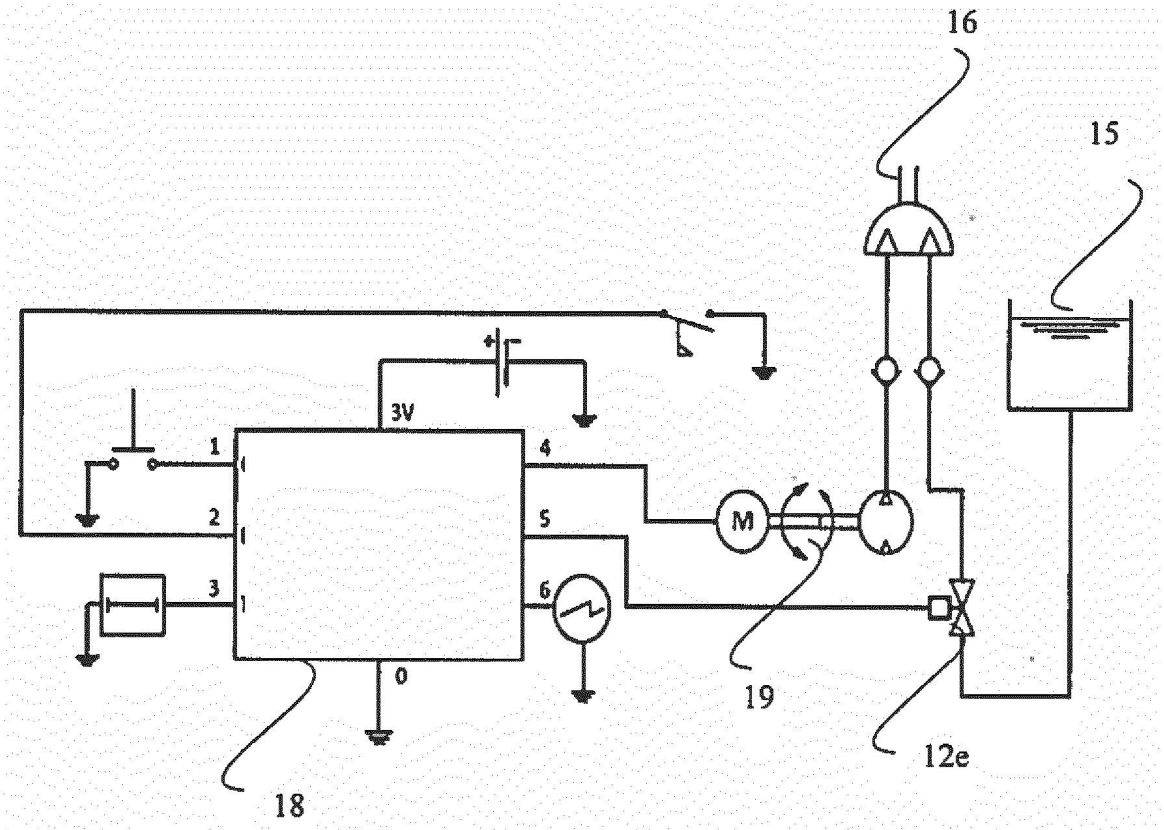

FIG 2C

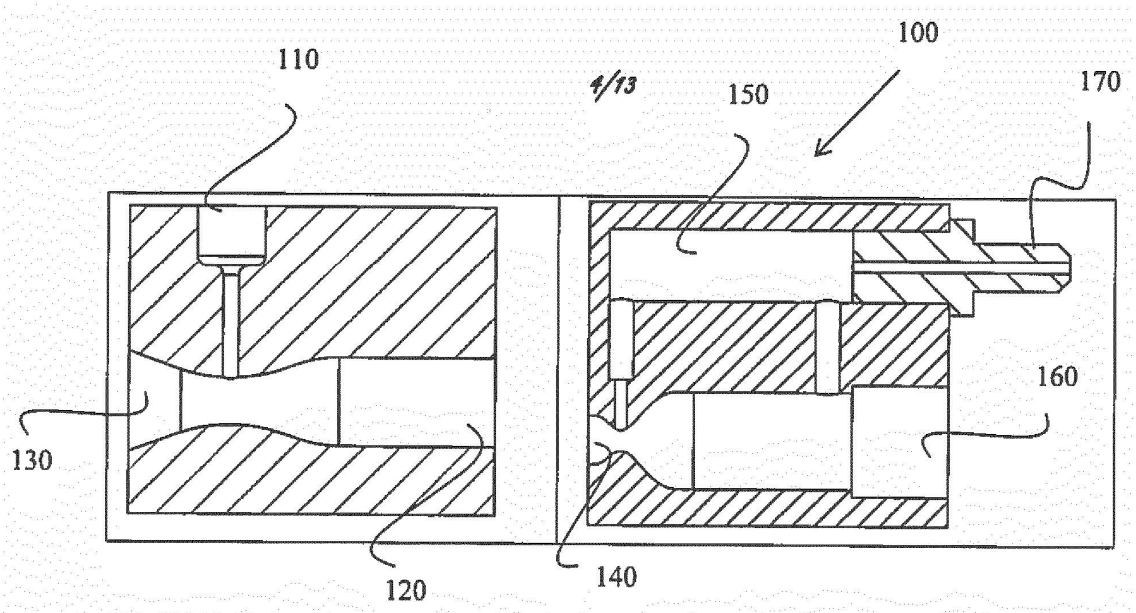

FIG 3A FIG 3B

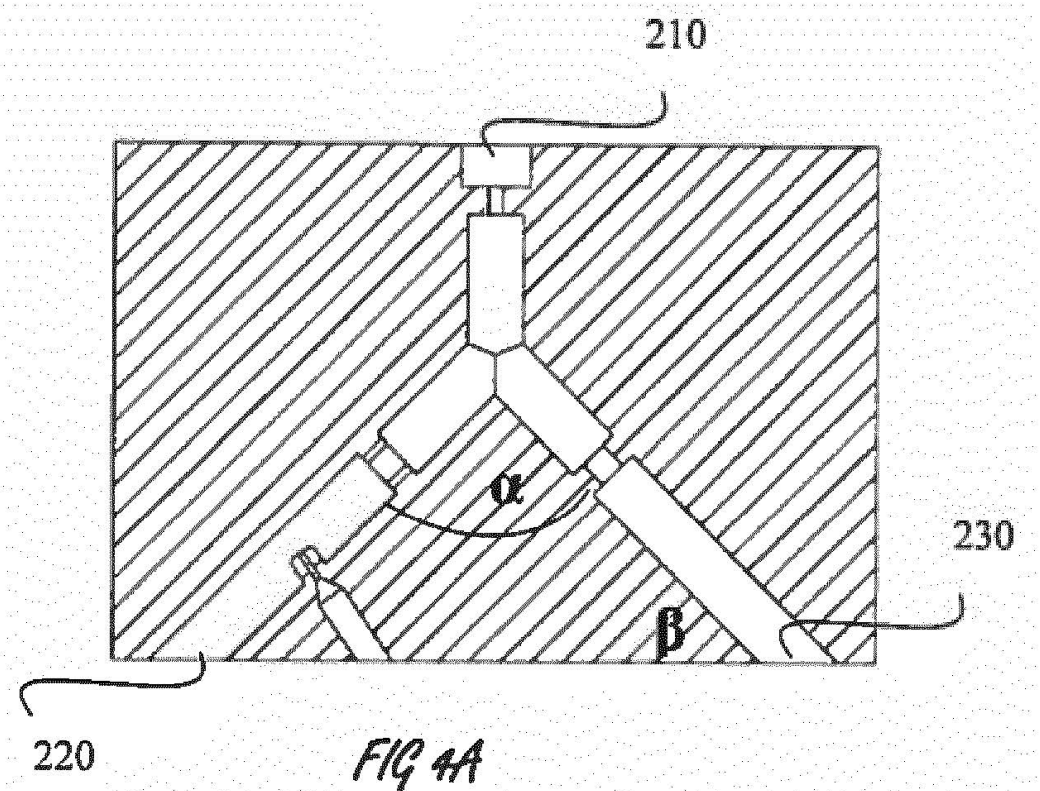

FIG 4A

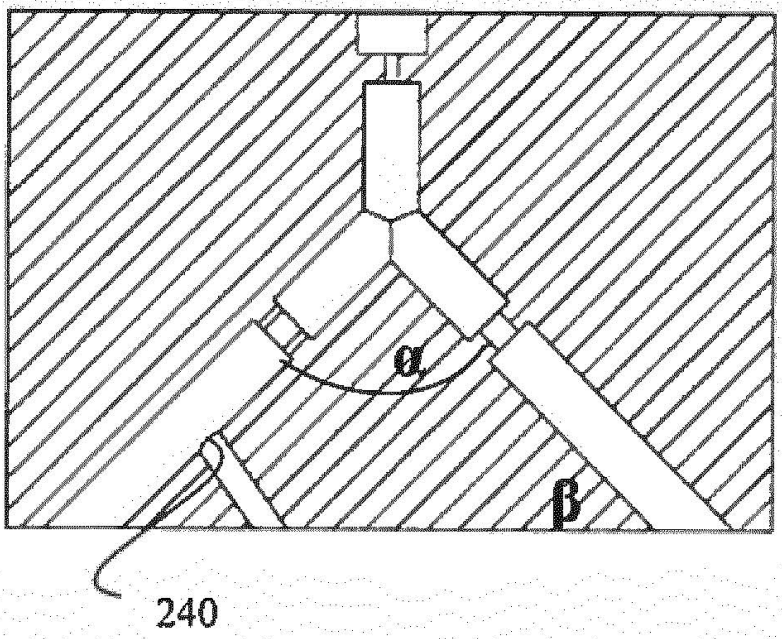

FIG 4B

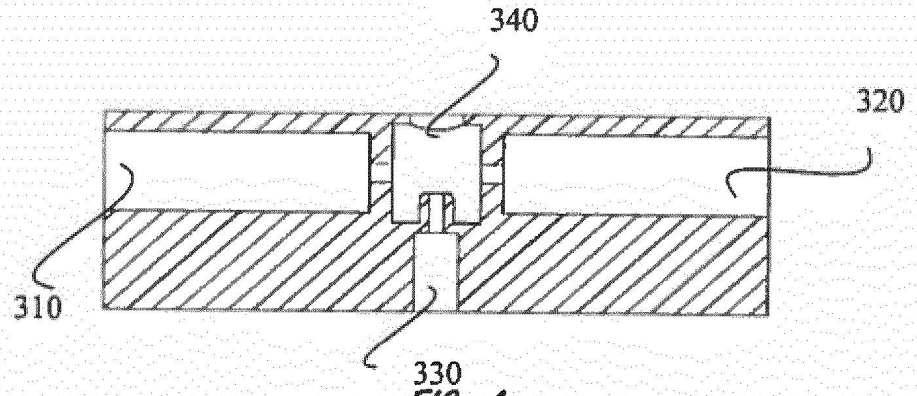

FIG 5A

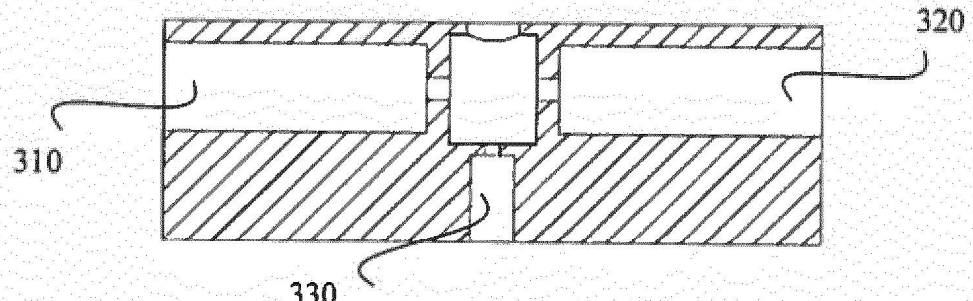

FIG 5B

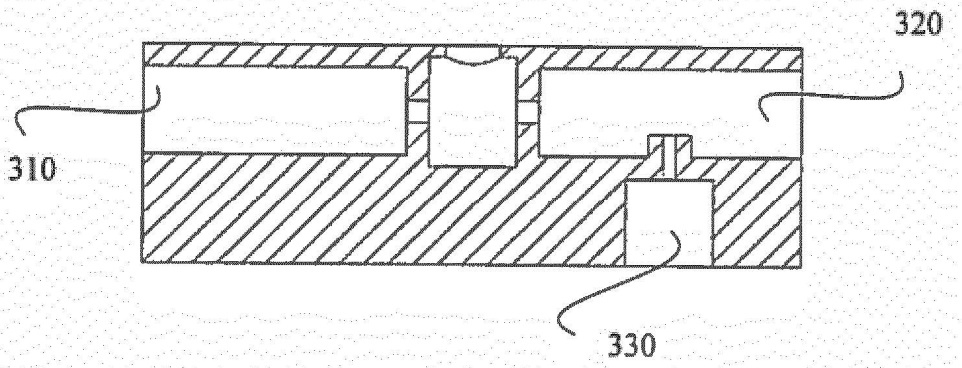

FIG 5C

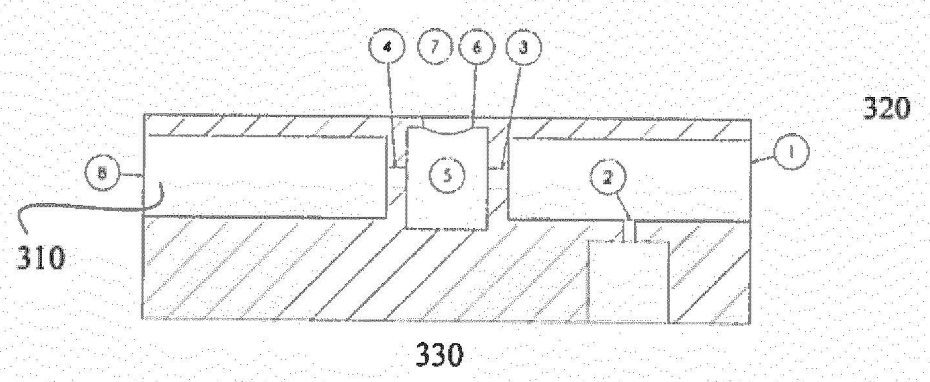

FIG 5D

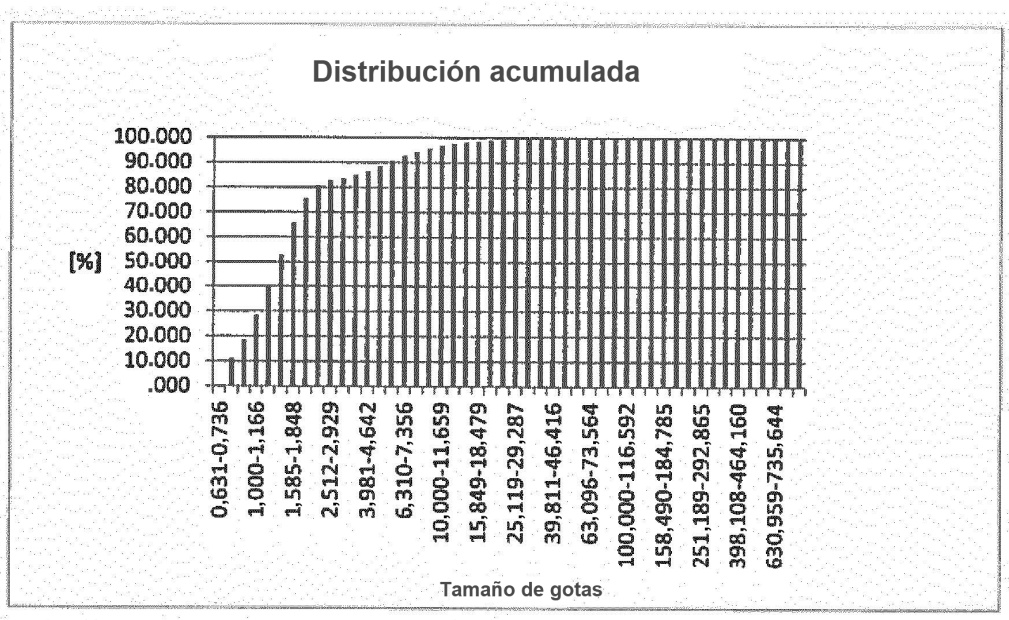
Distribución acumulada
100.000
90.000
80.000
70.000
60.000
50.000
40.000
30.000
20.000
10.000
.000
[%]
0,631-0,736
1,000-1,166
1,585-1,848
2,512-2,929
3,981-4,642
6,310-7,356
10,000-11,659
15,849-18,479
25,119-29,287
39,811-46,416
63,096-73,564
100,000-116,592
158,490-184,785
251,189-292,865
398,108-464,160
630,959-735,644
Tamaño de gotas

FIG 6

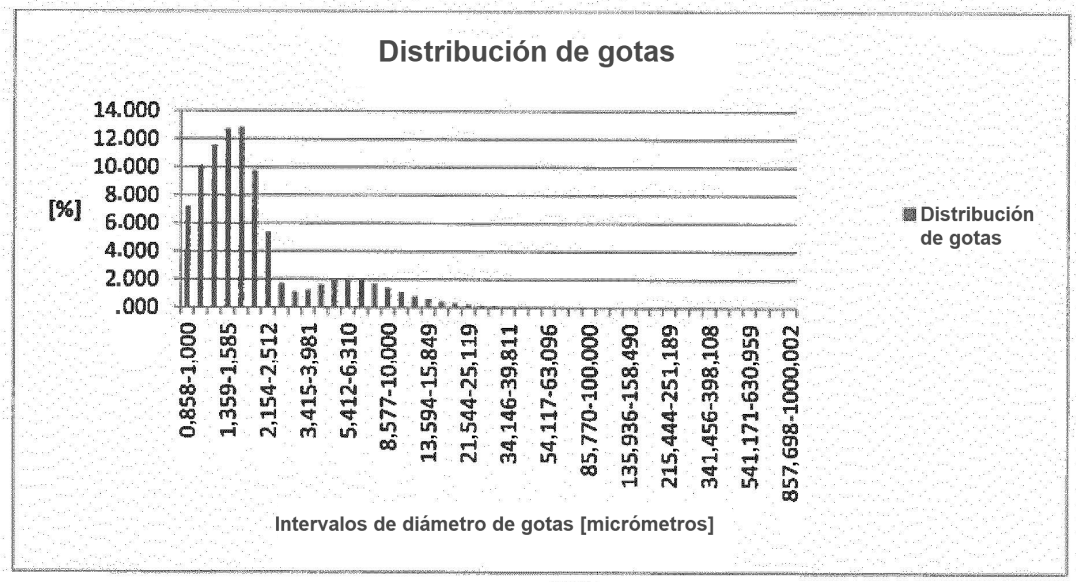
Distribución de gotas
14.000
12.000
10.000
8.000
6.000
4.000
2.000
.000
[%]
0,858-1,000
1,359-1,585
2,154-2,512
3,415-3,981
5,412-6,310
8,577-10,000
13,594-15,849
21,544-25,119
34,146-39,811
54,117-63,096
85,770-100,000
135,936-158,490
215,444-251,189
341,456-398,108
541,171-630,959
857,698-1000,002
Intervalos de diámetro de gotas [micrómetros]
Distribución de gotas

FIG 7

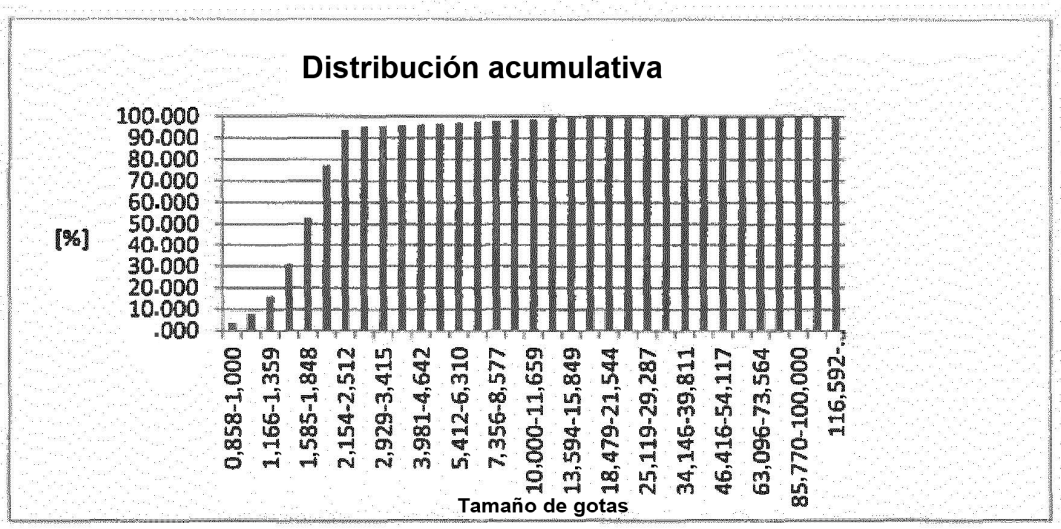
Distribución acumulativa
[%]
100.000
90.000
80.000
70.000
60.000
50.000
40.000
30.000
20.000
10.000
.000
0,858-1,000
1.166-1,359
1,585-1,848
2,154-2,512
2,929-3,415
3.981-4,642
5,412-6,310
7,356-8,577
10,000-11,659
13,594-15,849
18,479-21,544
25,119-29,287
34,146-39,811
46,416-54,117
63,096-73,564
85,770-100,000
116,592-...
Tamaño de gotas

FIG 8

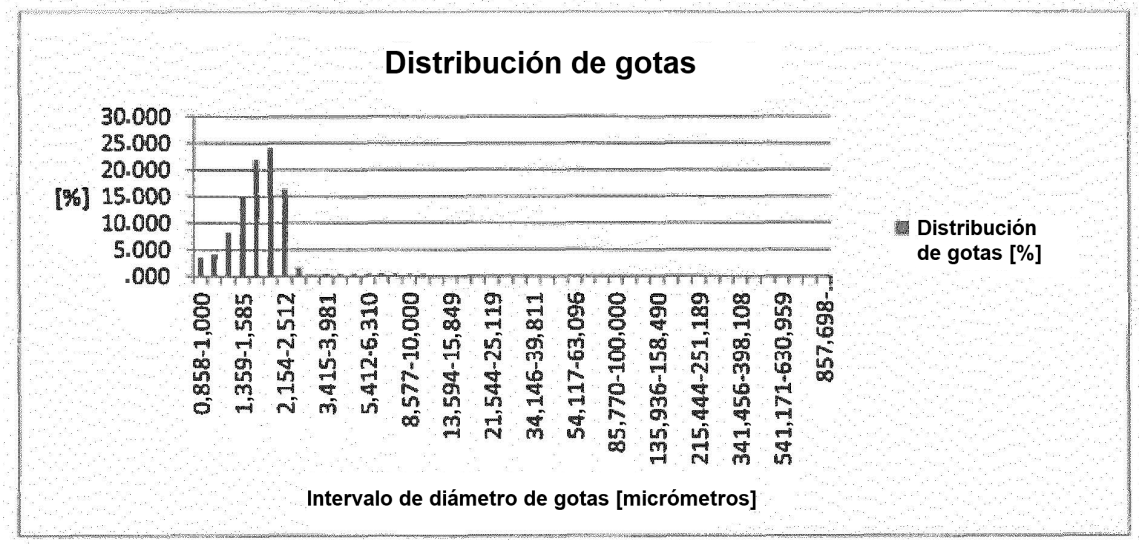
Distribución de gotas
[%]
30.000
25.000
20.000
15.000
10.000
5.000
.000
0,858-1,000
1,359-1,585
2,154-2,512
3,415-3,981
5,412-6,310
8,577-10,000
13,594-15,849
21,544-25,119
34,146-39,811
54,117-63,096
85,770-100,000
135,936-158,490
215,444-251,189
341,456-398,108
541,171-630,959
857,698-...
Intervalo de diámetro de gotas [micrómetros]
Distribución de gotas [%]

FIG 9

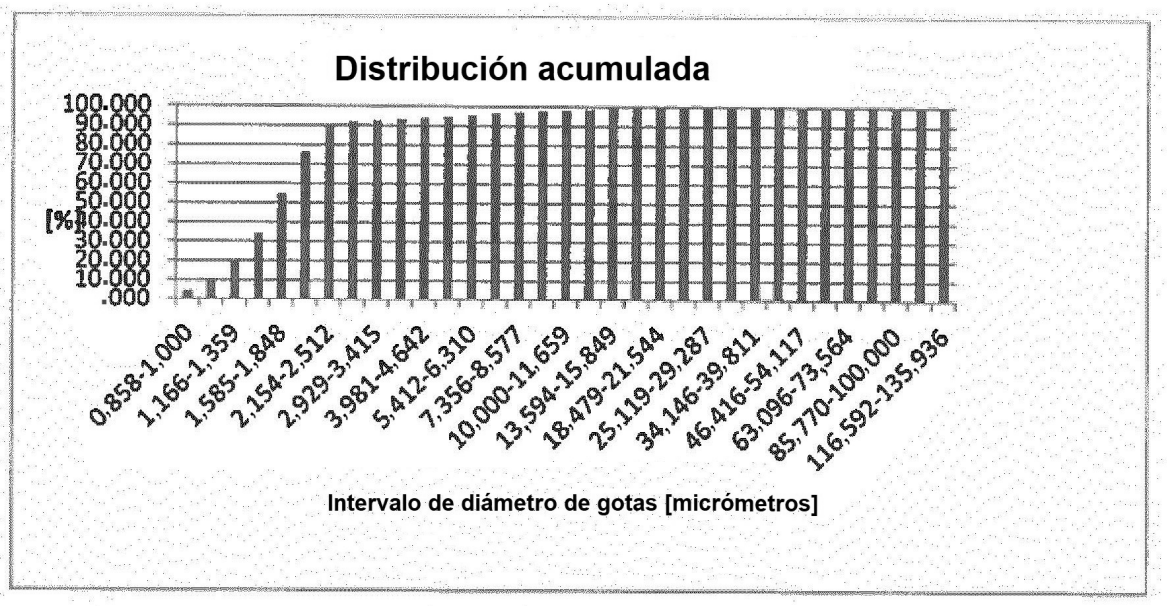
Distribución acumulada
100.000
90.000
80.000
70.000
60.000
50.000
40.000
30.000
20.000
10.000
.000
[%]
0,858-1,000
1,166-1,359
1,585-1,848
2,154-2,512
2,929-3,415
3,981-4,642
5,412-6,310
7,356-8,577
10,000-11,659
13,594-15,849
18,479-21,544
25,119-29,287
34,146-39,811
46,416-54,117
63,096-73,564
85,770-100,000
116,592-135,936
Intervalo de diámetro de gotas [micrómetros]

FIG 10

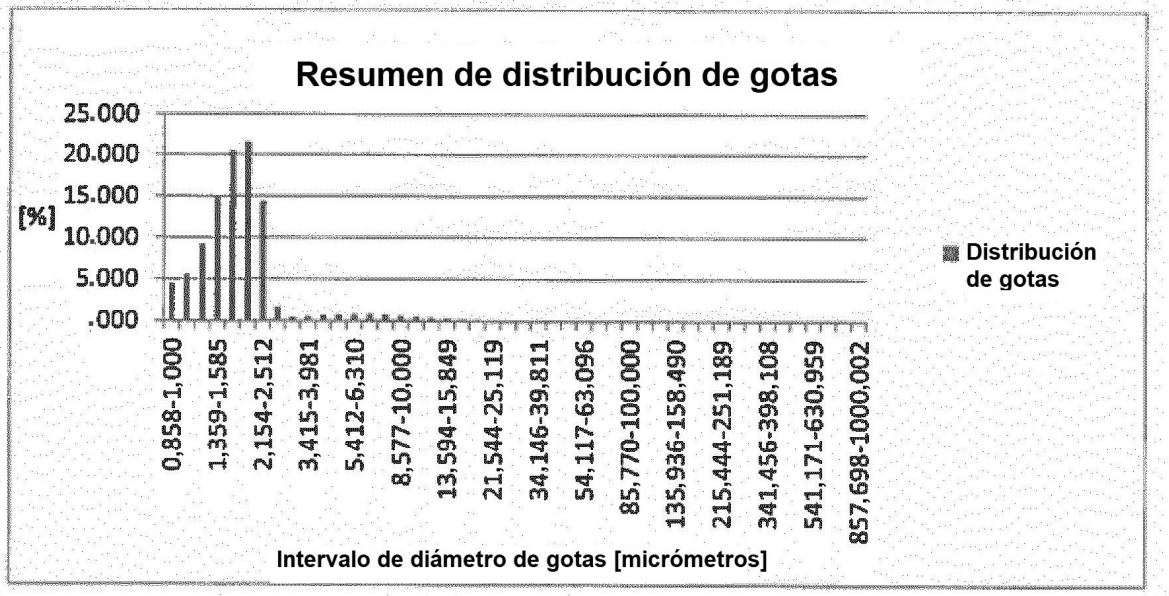
Resumen de distribución de gotas
25.000
20.000
15.000
10.000
5.000
.000
[%]
0,858-1,000
1,359-1,585
2,154-2,512
3,415-3,981
5,412-6,310
8,577-10,000
13,594-15,849
21,544-25,119
34,146-39,811
54,117-63,096
85,770-100,000
135,936-158,490
215,444-251,189
341,456-398,108
541,171-630,959
857,698-1000,002
Distribución de gotas
Intervalo de diámetro de gotas [micrómetros]

FIG 11

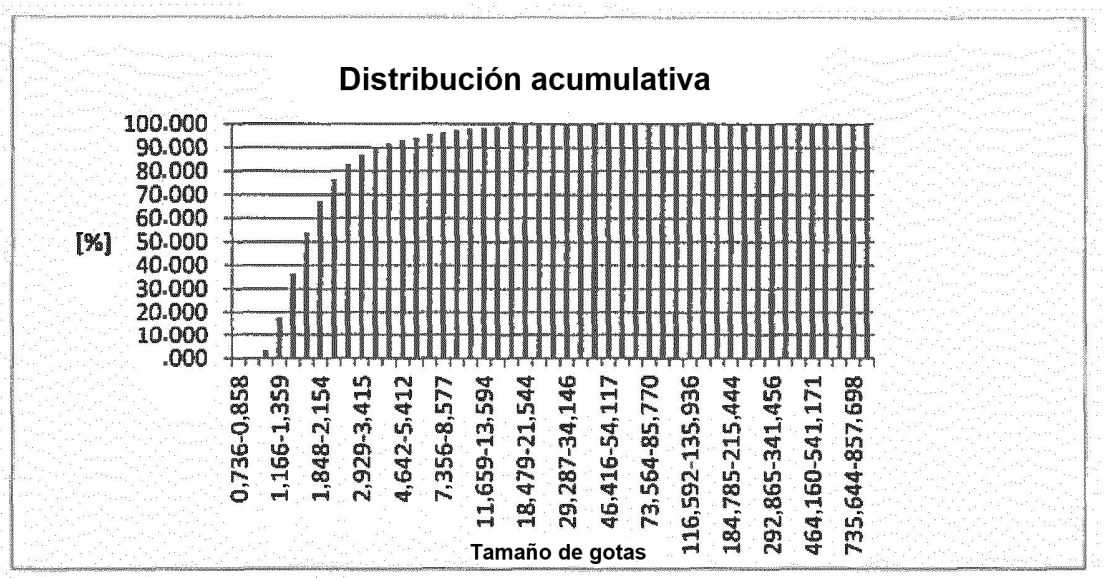
Distribución acumulativa
100.000
90.000
80.000
70.000
60.000
[%] 50.000
40.000
30.000
20.000
10.000
.000
0,736-0,858
1,166-1,359
1,848-2,154
2,929-3,415
4,642-5,412
7,356-8,577
11,659-13,594
18,479-21,544
29,287-34,146
46,416-54,117
73,564-85,770
116,592-135,936
184,785-215,444
292,865-341,456
464,160-541,171
735,644-857,698
Tamaño de gotas

FIG 12

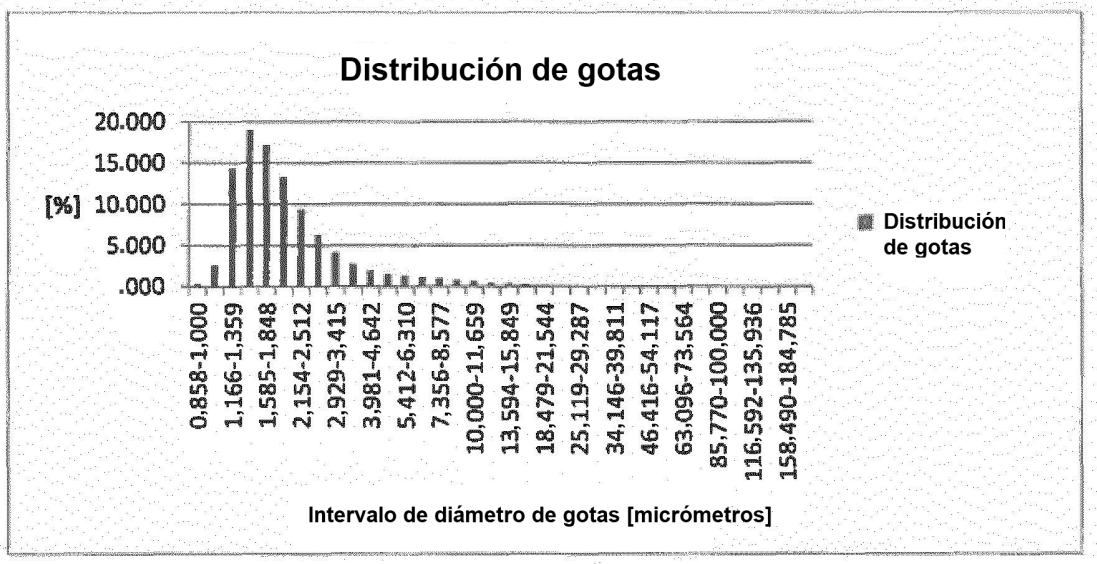
Distribución de gotas
20.000
15.000
[%] 10.000
5.000
.000
0,858-1,000
1,166-1,359
1,585-1,848
2,154-2,512
2,929-3,415
3,981-4,642
5,412-6,310
7,356-8,577
10,000-11,659
13,594-15,849
18,479-21,544
25,119-29,287
34,146-39,811
46,416-54,117
63,096-73,564
85,770-100,000
116,592-135,936
158,490-184,785
Intervalo de diámetro de gotas [micrómetros]
Distribución de gotas

FIG 13

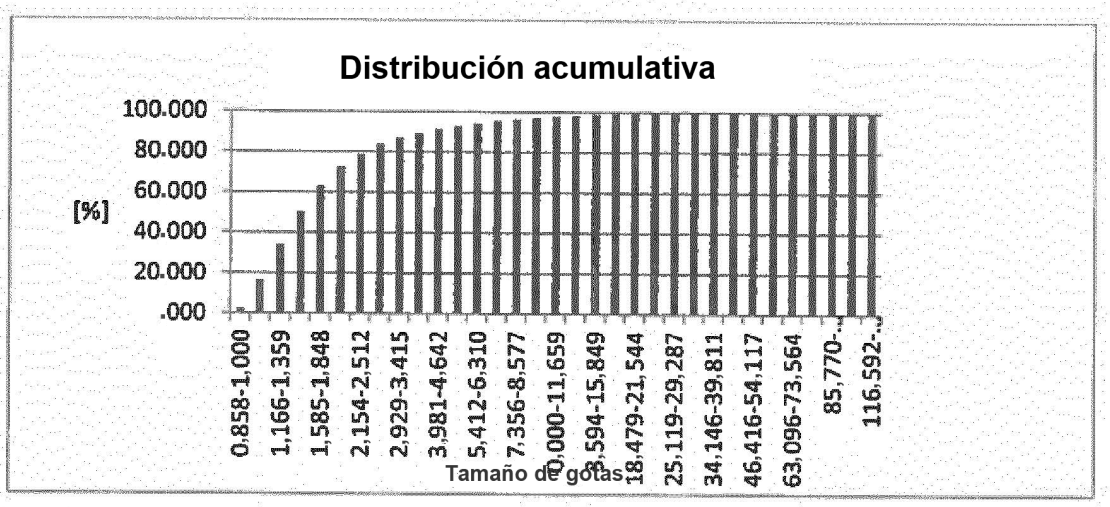
Distribución acumulativa
100.000
80.000
60.000
40.000
20.000
.000
[%]
0,858-1,000
1,166-1,359
1,585-1,848
2,154-2,512
2,929-3,415
3,981-4,642
5,412-6,310
7,356-8,577
10,000-11,659
13,594-15,849
18,479-21,544
25,119-29,287
34,146-39,811
46,416-54,117
63,096-73,564
85,770-...
116,592-...
Tamaño de gotas

FIG 14

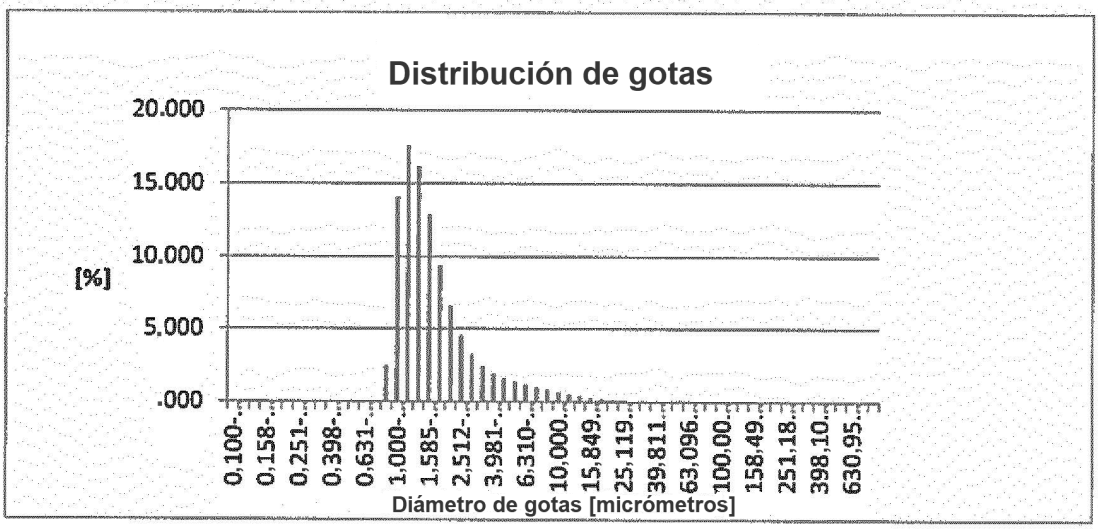
Distribución de gotas
20.000
15.000
10.000
5.000
.000
[%]
0,100-...
0,158-...
0,251-...
0,398-...
0,631-...
1,000-...
1,585-...
2,512-...
3,981-...
6,310-...
10,000...
15,849...
25,119...
39,811...
63,096...
100,00...
158,49...
251,18...
398,10...
630,95...
Diámetro de gotas [micrómetros]

FIG 15

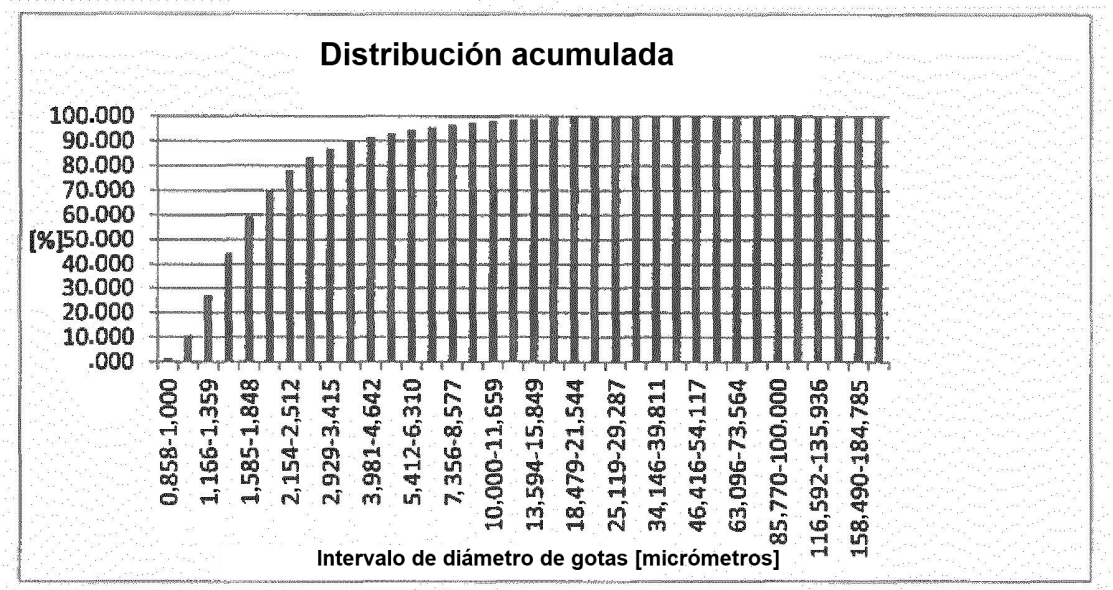
Distribución acumulada
100.000
90.000
80.000
70.000
60.000
[%]50.000
40.000
30.000
20.000
10.000
.000
0,858-1,000
1,166-1,359
1,585-1,848
2,154-2,512
2,929-3,415
3,981-4,642
5,412-6,310
7,356-8,577
10,000-11,659
13,594-15,849
18,479-21,544
25,119-29,287
34,146-39,811
46,416-54,117
63,096-73,564
85,770-100,000
116,592-135,936
158,490-184,785
Intervalo de diámetro de gotas [micrómetros]

FIG 16

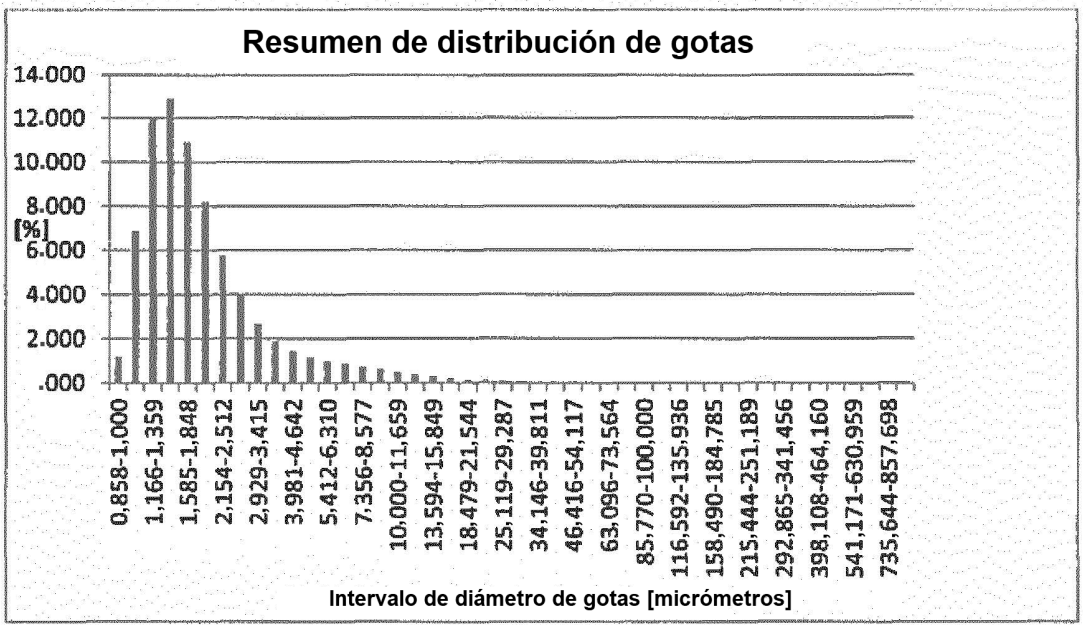
Resumen de distribución de gotas
14.000
12.000
10.000
8.000
[%]
6.000
4.000
2.000
.000
0,858-1,000
1,166-1,359
1,585-1,848
2,154-2,512
2,929-3,415
3,981-4,642
5,412-6,310
7,356-8,577
10,000-11,659
13,594-15,849
18,479-21,544
25,119-29,287
34,146-39,811
46,416-54,117
63,096-73,564
85,770-100,000
116,592-135,936
158,490-184,785
215,444-251,189
292,865-341,456
398,108-464,160
541,171-630,959
735,644-857,698
Intervalo de diámetro de gotas [micrómetros]

FIG 17

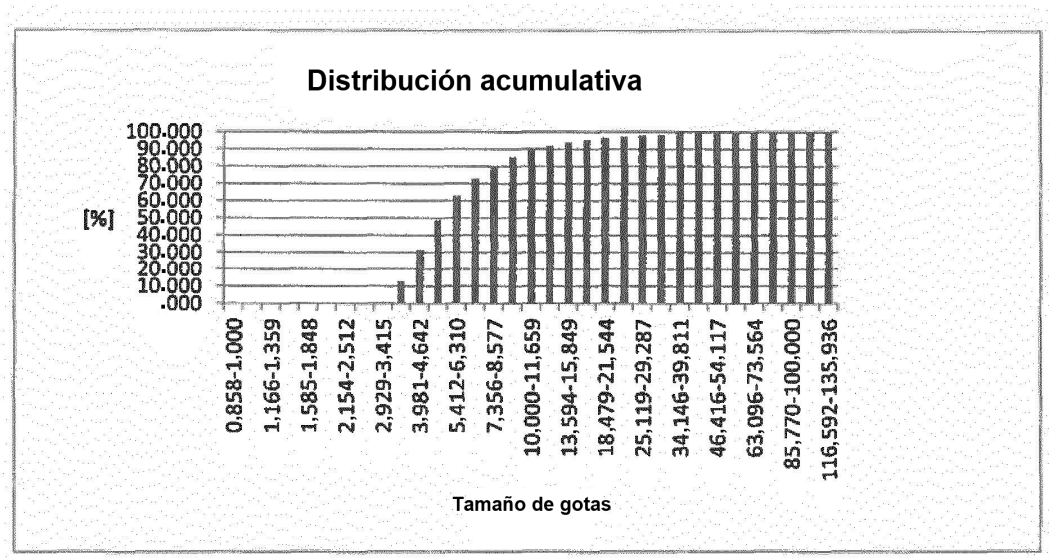
Distribución acumulativa
[%]
100.000
90.000
80.000
70.000
60.000
50.000
40.000
30.000
20.000
10.000
.000
0.858-1.000
1.166-1.359
1.585-1.848
2.154-2.512
2.929-3.415
3.981-4.642
5.412-6.310
7.356-8.577
10.000-11.659
13.594-15.849
18.479-21.544
25.119-29.287
34.146-39.811
46.416-54.117
63.096-73.564
85.770-100.000
116.592-135.936
Tamaño de gotas

FIG 18

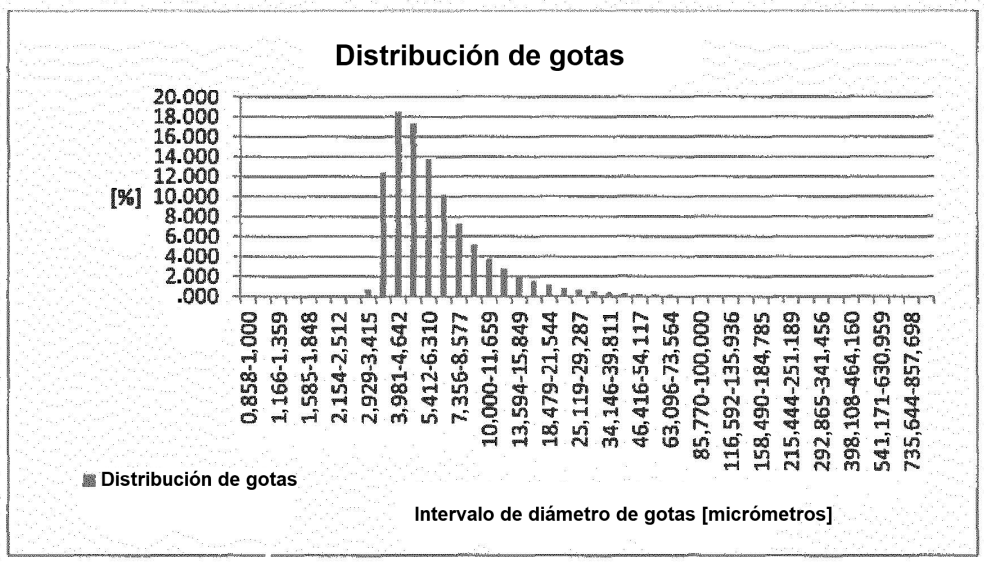
Distribución de gotas
[%]
20.000
18.000
16.000
14.000
12.000
10.000
8.000
6.000
4.000
2.000
.000
0,858-1,000
1,166-1,359
1,585-1,848
2,154-2,512
2,929-3,415
3,981-4,642
5,412-6,310
7,356-8,577
10,000-11,659
13,594-15,849
18,479-21,544
25,119-29,287
34,146-39,811
46,416-54,117
63,096-73,564
85,770-100,000
116,592-135,936
158,490-184,785
215,444-251,189
292,865-341,456
398,108-464,160
541,171-630,959
735,644-857,698
Distribución de gotas
Intervalo de diámetro de gotas [micrómetros]

FIG 19