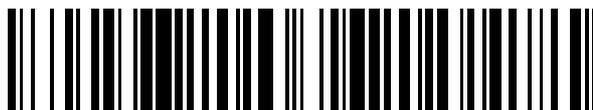


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 682**

51 Int. Cl.:

**A61M 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2003 E 03729690 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 1474198**

54 Título: **Sistema para liberar aerosoles del espacio muerto anatómico efectivo**

30 Prioridad:

**15.01.2002 US 349763 P**

**15.01.2002 US 349805 P**

**14.05.2002 US 380655 P**

**05.09.2002 US 408743 P**

**08.01.2003 US 439045 P**

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

**07.03.2016**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**

**Lichtstrasse 35**

**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**KLIMOWICZ, MICHAEL y**

**FINK, JAMES B.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 562 682 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Sistema para liberar aerosoles del espacio muerto anatómico efectivo

5 **Antecedentes de la invención**

Esta invención se refiere en general al campo de la aerosolización y, en particular a la aerosolización de líquidos, tales como formulaciones de fármacos para su inhalación por parte de un usuario. En un aspecto específico, la invención se refiere a la producción de un aerosol utilizando un generador de aerosol, estando el generador de aerosol configurado para detener la producción de aerosol en un momento seleccionado para permitir que el resto de una respiración inhalada libere cualquier aerosol inhalado del espacio muerto anatómico efectivo y desplazar el aerosol inhalado al interior de una parte dirigida del tracto respiratorio tal como los pulmones.

La inhalación de aerosol es útil en varias aplicaciones de administración de fármacos. La administración de aerosol ofrece numerosas ventajas con respecto a otros canales de administración de fármacos tales como la inyección, la ingestión y la administración intravenosa. Existen varios aparatos para aerosolizar medicamentos. A modo meramente enunciativo, las patentes de Estados Unidos N° 5.140.740, 5.938.117, 5.586.550, 5.758.637, y 6.014.970 describen diversos aparatos útiles en la aerosolización de medicamentos líquidos que un usuario puede inhalar a través de una boquilla. El documento FR 2 783 431 desvela un nebulizador que genera vapor a partir de un líquido y que permite modificar el flujo de vapor durante la inhalación. Los aparatos para aerosolizar medicamentos líquidos también pueden incorporarse en el circuito de flujo de aire de un ventilador cuando se utilice un ventilador para proporcionar flujo de aire inspiratorio a un paciente.

Un factor que puede ser de interés con respecto a la administración de fármacos en aerosol inhalado es la cantidad de fármaco que llega a áreas diana predeterminadas del tracto respiratorio, donde el fármaco puede ser más efectivo, en comparación con la cantidad total de fármaco que se aerosoliza. Es posible que una parte del fármaco aerosolizado que se inhala hacia el final de una respiración inspiratoria no alcance el tejido diana y permanezca en partes no dirigidas del tracto respiratorio, tal como el tracto respiratorio superior, donde no será efectivo. Por consiguiente, puede decirse que aquella zona donde un fármaco inhalado no será efectivo comprende el espacio muerto anatómico efectivo del tracto respiratorio, porque el fármaco inhalado no alcanzará las partes dirigidas del tracto respiratorio y se exhalará sin que el cuerpo del usuario lo haya utilizado.

De este modo, es posible que un usuario reciba una cantidad de fármaco menor que una dosis de aerosol elegida. Esto podría dar lugar a que un usuario reciba una medicación insuficiente o al cálculo de una cantidad de dosis inadecuada. Además, dichas cantidades de fármaco perdidas pueden tener un impacto negativo en el coste financiero de una terapia particular. Asimismo, puede que dicho fármaco no utilizado, cuando se exhala en el aire ambiente en lo que puede denominarse un soplo, sea inhalado por otras personas cercanas al usuario. Dichas personas pueden verse afectadas por inhalar lo que podría denominarse medicación pasiva.

En consecuencia, existe una necesidad de sistemas y métodos para reducir la cantidad de fármaco aerosolizado que no se utiliza, ya que permanece en el espacio muerto anatómico efectivo, mediante la liberación de dicho aerosol del espacio muerto en el tracto respiratorio para que una mayor parte del fármaco aerosolizado alcance una zona diana elegida.

45 **Breve resumen de la invención**

Se proporcionan técnicas y dispositivos que están diseñados para facilitar la transmisión de un aerosol a los pulmones. Las técnicas y los dispositivos son particularmente útiles en aplicaciones donde se genera un aerosol a petición. Esto puede ocurrir, por ejemplo, cuando un usuario inhala de una boquilla para causar la producción del aerosol. A medida que el usuario sigue inhalando, el aerosol se administra a los pulmones. En algunos casos, la última parte del aerosol generado puede no llegar a los pulmones. Esta última parte del aerosol simplemente llena un denominado espacio muerto entre la salida de la boquilla inhaladora y la entrada a la parte del tracto respiratorio dirigida, tal como el pulmón.

La invención proporciona un dispositivo de aerosolización ejemplar para administrar un aerosol a los pulmones. Un dispositivo de aerosolización comprende un alojamiento que tiene una boquilla, un generador de aerosol dispuesto en el alojamiento, un sensor de flujo o sensor de presión, y un controlador para controlar el funcionamiento del generador de aerosol. El controlador se configura para iniciar el funcionamiento del generador de aerosol en el momento de la recepción de una señal del sensor indicando que un usuario que está inhalando una respiración a través de la boquilla ha alcanzado una velocidad de flujo umbral. El controlador también se configura para detener el funcionamiento del generador de aerosol una vez transcurrido un periodo de tiempo de funcionamiento que se selecciona para que la continuación de la inspiración de la respiración administre casi todo el aerosol producido a una zona predeterminada del tracto respiratorio, tal como los pulmones del usuario.

De esta manera, la producción de aerosol empieza cuando el usuario ha alcanzado una velocidad de flujo de inspiración aceptable. Además, la producción de aerosol se detiene durante la última parte de la parte inspiratoria de

la respiración de manera que el resto de la respiración inspiratoria, que carece de fármaco aerosolizado y, de este modo, puede denominarse de empuje, desplaza el aerosol a lo través de las vías respiratorias del paciente y al interior de la parte del tracto respiratorio dirigida, tal como los pulmones, para que básicamente no quede aerosol en las vías respiratorias altas del usuario durante la inhalación.

5 El volumen de espacio muerto anatómico efectivo puede definirse de manera conveniente como el volumen del tracto respiratorio en el que una medicación seleccionada es básicamente inefectiva, tal como las vías respiratorias altas en el caso de una medicación dirigida a las partes bajas del tracto respiratorio. El espacio muerto anatómico efectivo también puede denominarse el espacio muerto efectivo o simplemente, espacio muerto.

10 Por ejemplo, para la medicación dirigida a los pulmones y la tráquea, las vías respiratorias altas pueden definir el espacio muerto anatómico efectivo. Para medicaciones dirigidas para tratamientos sistémicos, la parte dirigida del sistema respiratorio puede ser lo que puede denominarse el pulmón profundo, el espacio muerto anatómico efectivo puede definirse como el volumen de las vías respiratorias altas y las vías respiratorias de conducción que incluyen la tráquea.

15 El espacio muerto efectivo para un usuario determinado y un régimen determinado puede estimarse utilizando mediciones o criterios anatómicos de fácil medición. Por ejemplo, puede utilizarse el peso medio o ideal de una persona basado en la altura, el sexo y la edad para aproximarse a lo que puede denominarse el espacio muerto anatómico, que consiste en las vías respiratorias altas y las vías respiratorias de conducción que incluyen la tráquea, en función de una relación de un 1 centímetro cúbico, o 1 mililitro, por libra de peso. Si el espacio muerto anatómico efectivo para un régimen determinado va a comprender solamente la parte de las vías respiratorias altas del espacio muerto anatómico, este volumen puede estimarse, por ejemplo, como una mitad o un tercio del espacio muerto anatómico. De esta forma, por ejemplo, para aplicaciones dirigidas a las vías respiratorias de conducción y los pulmones, el espacio muerto anatómico efectivo será el volumen de las vías respiratorias altas, que puede variar entre aproximadamente 30 cc y aproximadamente 100 cc. Así, puede calibrarse un dispositivo de aerosolización de acuerdo con la presente invención para una amplia variedad de usuarios.

20 El controlador incluye un valor almacenado que es una estimación de un periodo de tiempo de administración para llenar básicamente un volumen de espacio muerto con aire de empuje generalmente libre de aerosol a partir de una respiración tidal. El controlador puede utilizar el valor almacenado para calcular el periodo de tiempo de funcionamiento para producir que se produzca aerosol. El controlador puede incluir una memoria de acceso aleatorio para almacenar el periodo de tiempo de funcionamiento. En un aspecto de la invención, el controlador puede calcular y almacenar un periodo de tiempo de inicialización. El periodo de tiempo de inicialización puede calcularse como el periodo de tiempo durante el que la velocidad de flujo de la respiración inspiratoria está por encima de una velocidad de flujo umbral. El controlador puede calcular entonces el periodo de tiempo de funcionamiento sustrayendo el valor almacenado del periodo de tiempo de inicialización. De esta manera, cada vez que el usuario inhala, la producción de aerosol empieza cuando se alcanza la velocidad de flujo umbral y termina después del periodo de tiempo de funcionamiento que ya se ha calculado y almacenado en el controlador. La continuación de la inhalación, ahora con aire que carece de aerosol, que puede denominarse empuje o aire de empuje, desplaza entonces casi todo el aerosol al interior de la zona dirigida del tracto respiratorio, tal como los pulmones.

30 El generador de aerosol comprende una placa que tiene una pluralidad de aberturas y un transductor piezoeléctrico que se acopla al controlador para hacer vibrar la placa de aberturas. De forma conveniente, la placa de aberturas puede tener forma geométrica de cúpula y las aberturas pueden ser ahusadas. El sensor de flujo puede configurarse para producir una señal eléctrica que está relacionada con la velocidad de flujo y para enviar la señal eléctrica al controlador. De esta forma, el generador de aerosol puede activarse cuando se recibe una señal umbral.

35 Un usuario inhala una respiración tidal a través de una boquilla para producir un flujo de aire a través de la boquilla. El flujo de aire se detecta con el sensor de flujo para determinar un momento de inicio para el generador de aerosol. En el momento de inicio, el controlador dirige el generador de aerosol durante una parte inicial de la respiración para producir un aerosol, y entonces detiene el funcionamiento del generador de aerosol en un momento seleccionado de forma que la continuación de la respiración libera las vías respiratorias altas y administra casi todo el aerosol producido a los pulmones.

40 Una respiración inspiratoria puede empezar de forma conveniente en un momento designado como T0. El generador de aerosol puede empezar el funcionamiento en un momento T1 cuando el sensor detecta que el flujo producido por la respiración inhalada supera una velocidad de flujo umbral. El generador de aerosol puede detenerse entonces antes de que la respiración inspiratoria se haya completado en un momento T2. La respiración inspiratoria continúa y el momento en el que el flujo inspiratorio cae por debajo de la velocidad de flujo umbral puede designarse como momento T3 y el momento en el que la inhalación se detiene puede designarse como momento T4. El periodo de tiempo entre T2 y T3 es una estimación del tiempo necesario para desplazar casi todo el aerosol producido desde un volumen de espacio muerto y también al interior del tracto respiratorio con la inhalación continuada de aire de empuje generalmente libre de aerosol. El momento T3 puede ser un momento medido previamente en el que el flujo producido por inhalación cayó por debajo de la velocidad de flujo umbral. La velocidad de flujo umbral puede ser de aproximadamente 8 litros por minuto. El usuario puede tomar respiraciones repetidas a través de la boquilla del

dispositivo. Cada vez que se toma una respiración, el generador de aerosol se inicia en un nuevo momento T1 cuando el sensor de flujo lo detecta y se detiene después de que el periodo de tiempo de generación de aerosol ha expirado en el momento T2.

5 Para inicializar un aerosolizador, se toma una respiración inicial a través de la boquilla para producir un flujo de aire a través de la boquilla, y el flujo de aire se detecta con el sensor de flujo. El controlador mide y almacena un periodo de tiempo de inicialización donde la respiración inhalada supera una velocidad de flujo umbral, que puede representarse como T3 - T1. El controlador también calcula un periodo de tiempo de funcionamiento del generador de aerosol que es igual al periodo de tiempo de inicialización menos un valor almacenado en el controlador que es una estimación de un periodo de tiempo para desplazar casi todo un aerosol producido desde el generador de aerosol a través de un volumen de espacio muerto con aire de empuje generalmente libre de aerosol de una respiración. El valor almacenado puede ser un porcentaje del periodo de tiempo T3 - T1 o puede ser un valor tomado de una tabla de búsqueda de valores que representan el momento durante el que un flujo inspiratorio llenaría el espacio muerto basándose en criterios de respiración y estimaciones anatómicas de acuerdo con las estadísticas individuales de un paciente. De esta forma, con dicha información proporcionada en la memoria del controlador, puede calibrarse y utilizarse un dispositivo de acuerdo con la presente invención con una amplia variedad de patentes y regímenes. Por ejemplo, puede elegirse un régimen de respiración tidal, en el que un paciente simplemente mantiene un patrón respiratorio tranquilo y normal. Como alternativa, un régimen elegido puede ser una maniobra de apnea forzada en la que el paciente inhala y después aguanta la respiración durante un intervalo de tiempo particular antes de relajarse y permitir la exhalación. De forma similar, pueden utilizarse otras maniobras de respiración, por ejemplo, en las que se pide a un usuario que respire profundamente o que inhale durante un periodo de tiempo específico. Además, un usuario puede estar en un ventilador en el que un aparato suministra aire al tracto respiratorio del usuario, bien en un intento de inhalación o automáticamente. Ya sea mediante una fase de inicialización o mediante valores almacenados o calculados, o una combinación de los mismos, un dispositivo o método de acuerdo con la presente invención determinará el momento para la aerosolización de forma que el aerosol liberará el espacio muerto efectivo mediante el resto de la respiración inhalada.

Se prevé la medición del periodo de tiempo necesario para tomar una respiración tidal o cualquier otra maniobra de respiración, y para estimar el tiempo para llenar el volumen de espacio muerto. Una vez estimado el tiempo para llenar el espacio muerto, el dispositivo inhalador puede utilizar esta información para detener la producción de aerosol en un momento adecuado en respiraciones posteriores para que la respiración restante libere el aerosol residual del volumen de espacio muerto. También puede controlarse cada nueva respiración para cualquier cambio desde la respiración inicial para que el controlador pueda actualizar continuamente el tiempo de funcionamiento del aerosol, basándose en los cambios en el tiempo de inhalación, para respiraciones posteriores. De esta forma, el sistema puede adaptarse a diversos patrones respiratorios con actualizaciones respiración a respiración. Esto da lugar a un aumento de la eficiencia en la administración de aerosol y reduce así la cantidad de fármaco desaprovechado. Además, dicho funcionamiento puede reducir la cantidad de aerosol exhalado en el medioambiente. De este modo, puede reducirse la cantidad de lo que puede denominarse aerosol pasivo que puede exhalarse de forma involuntaria a la atmósfera.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama esquemático transversal de un dispositivo de aerosolización que tiene un sensor de flujo de acuerdo con la presente invención.  
 La Figura 2 ilustra un dispositivo de aerosolización de la Figura 1 cuando el aire está fluyendo a través del dispositivo para activar el sensor de flujo.  
 La Figura 3 es una vista en perspectiva de un sensor de flujo de acuerdo con la presente invención.  
 La Figura 4 ilustra un gráfico de la velocidad de flujo frente al tiempo cuando se toma una respiración de un inhalador y cómo se calcula el tiempo de funcionamiento del aerosol de acuerdo con la presente invención.

#### Descripción detallada de la invención

Se proporcionan técnicas y dispositivos que están diseñados para facilitar la transmisión de un aerosol a los pulmones u otras zonas diana del tracto respiratorio. Las técnicas y los dispositivos son particularmente útiles en aplicaciones en las que se genera un aerosol a petición. Esto puede ocurrir, por ejemplo, cuando un usuario inhala de una boquilla para causar la producción del aerosol. A medida que el usuario sigue inhalando, el aerosol se administra a los pulmones. En algunos casos, puede que la última parte del aerosol generado no alcance los pulmones. Esta última parte del aerosol simplemente llena un denominado espacio muerto entre la salida de la boquilla inhaladora y la entrada a la parte del tracto respiratorio dirigida, tal como los pulmones.

La invención proporciona un dispositivo de aerosolización ejemplar para administrar un aerosol a los pulmones. Un dispositivo de aerosolización comprende un alojamiento que tiene una boquilla, un generador de aerosol dispuesto en el alojamiento, un sensor de flujo o sensor de presión, y un controlador para controlar el funcionamiento del generador de aerosol. El controlador se configura para iniciar el funcionamiento del generador de aerosol en el momento de recepción de una señal del sensor indicando que un usuario ha alcanzado una velocidad de flujo

umbral inhalando una respiración a través de la boquilla. El controlador también se configura para detener el funcionamiento del generador de aerosol una vez transcurrido un periodo de tiempo de funcionamiento que se selecciona de forma que la continuación de la inspiración de la respiración administra casi todo el aerosol producido a una zona predeterminada del tracto respiratorio, tal como los pulmones del usuario.

5 De esta forma, la producción de aerosol comienza cuando el usuario ha alcanzado una velocidad de flujo de inspiración aceptable. Además, la producción de aerosol se detiene durante la última parte de la parte inspiratoria de la respiración para que el resto de la respiración inspiratoria, que carece de fármaco aerosolizado y, de este modo, puede denominarse de empuje, desplace el aerosol a través de las vías respiratorias del paciente y al interior de la parte del tracto respiratorio dirigida, tal como los pulmones, para que básicamente no quede aerosol en las vías respiratorias altas del usuario durante la inhalación.

15 Se desvela un sistema que administra aerosol durante toda la primera inhalación o durante toda la primera inhalación durante la cual se detecta una inhalación, o durante un periodo fijo predeterminado de tiempo durante la primera inhalación, tal como, por ejemplo, el primer medio segundo de la primera inspiración o el primer medio segundo de la primera inspiración después de detectarse una inhalación. En respiraciones posteriores, el aerosol se administra de acuerdo con parámetros determinados de acuerdo con los otros aspectos limitativos del aerosol de la invención descritos en el presente documento. En dicho sistema, el usuario se asegura de que el dispositivo está funcionando ya que una parte de aerosol se administra con la primera respiración, con el fin de no dar motivos de preocupación a un usuario por una respiración inicial sin acción de aerosol mediante el dispositivo, mientras que el aerosol se libera del espacio muerto efectivo durante el resto de respiraciones tomadas por un usuario.

25 El volumen de espacio muerto anatómico efectivo puede definirse de forma conveniente como el volumen del tracto respiratorio en el que una medicación seleccionada es básicamente inefectiva, tal como las vías respiratorias altas en el caso de una medicación dirigida a las partes bajas del tracto respiratorio. El espacio muerto anatómico efectivo también puede denominarse el espacio muerto efectivo o simplemente espacio muerto.

30 Por ejemplo, para la medicación dirigida al pulmón profundo a través de la tráquea, las vías respiratorias altas pueden definir el espacio muerto anatómico efectivo. Las vías respiratorias altas pueden definirse, cuando la inhalación es por vía oral, como el volumen del aire ambiente al árbol traqueobronquial, incluidas la boca, faringe y laringe. El volumen entre las vías respiratorias altas y las 16 primeras generaciones de las vías respiratorias, que pueden denominarse las vías respiratorias de conducción, comprende la tráquea, el bronquio y los bronquiolos terminales. Para medicaciones dirigidas para tratamiento sistémico, la parte del sistema respiratorio dirigida puede ser lo que puede denominarse el pulmón profundo, desde la 17ª generación de las vías respiratorias a los alveolos.

35 En este caso, el espacio muerto anatómico efectivo puede definirse como el volumen de las vías respiratorias altas y las vías respiratorias de conducción, a través de las 16 primeras generaciones de las vías respiratorias. Este volumen puede denominarse el espacio muerto anatómico. Las diversas partes del tracto respiratorio se describen en *Clinical Practice in Respiratory Care*, Fink & Hunt, (Lippincott, Williams & Winters, Philadelphia, PA, 1999).

40 El espacio muerto efectivo para un usuario determinado y un régimen determinado puede estimarse utilizando mediciones o criterios anatómicos de fácil medición. Por ejemplo, puede utilizarse el peso medio o ideal de una persona basado en la altura, el sexo y la edad para aproximarse al espacio muerto anatómico, en función de una relación de un 1 centímetro cúbico, o 1 mililitro, por libra de peso. Si el espacio muerto anatómico efectivo para un régimen determinado va a comprender solamente la parte de las vías respiratorias altas del espacio muerto anatómico, este volumen puede estimarse, por ejemplo, como una mitad o un tercio del espacio muerto anatómico.

45 De esta forma, por ejemplo, para aplicaciones dirigidas a las vías respiratorias de conducción y los pulmones, el espacio muerto anatómico efectivo será el volumen de las vías respiratorias altas, que puede variar entre aproximadamente 30 cc y aproximadamente 100 cc. Así, puede calibrarse un dispositivo de aerosolización de acuerdo con la presente invención para una amplia variedad de usuarios.

50 El controlador incluye un valor almacenado que es una estimación de un periodo de tiempo de administración para llenar básicamente un volumen de espacio muerto con aire de empuje generalmente libre de aerosol a partir de una respiración tidal. El controlador puede utilizar el valor almacenado para calcular el periodo de tiempo de funcionamiento para que se produzca aerosol. El controlador puede incluir una memoria de acceso aleatorio para almacenar el periodo de tiempo de funcionamiento. El controlador puede calcular y almacenar un periodo de tiempo de inicialización. El periodo de tiempo de inicialización puede calcularse como el periodo de tiempo durante el que la velocidad de flujo de la respiración inspiratoria está por encima de una velocidad de flujo umbral. El controlador puede calcular entonces el periodo de tiempo de funcionamiento sustrayendo el valor almacenado del periodo de tiempo de inicialización. De esta manera, cada vez que el usuario inhala, la producción de aerosol empieza cuando se alcanza la velocidad de flujo umbral y termina después del periodo de tiempo de funcionamiento que ya se ha calculado y almacenado en el controlador. La continuación de la inhalación, ahora con aire que carece de aerosol, que puede denominarse empuje o aire de empuje, desplaza entonces casi todo el aerosol al interior de la zona dirigida del tracto respiratorio, tal como los pulmones.

65 El generador de aerosol comprende una placa que tiene una pluralidad de aberturas y un transductor piezoeléctrico que se acopla al controlador para hacer vibrar la placa de aberturas. De forma conveniente, la placa de aberturas

puede tener forma geométrica de cúpula y las aberturas pueden ser ahusadas. El sensor de flujo puede configurarse para producir una señal eléctrica que está relacionada con la velocidad de flujo y para enviar la señal eléctrica al controlador. De esta forma, el generador de aerosol puede activarse cuando se recibe una señal umbral.

- 5 Un usuario inhala una respiración tidal a través de una boquilla para producir un flujo de aire a través de la boquilla. El flujo de aire se detecta con el sensor de flujo para determinar un momento de inicio para el generador de aerosol. En el momento de inicio, el controlador dirige el generador de aerosol durante una parte inicial de la respiración para producir un aerosol, y entonces detiene el funcionamiento del generador de aerosol en un momento seleccionado de forma que la continuación de la respiración libera las vías respiratorias altas y administra casi todo el aerosol producido a los pulmones.

15 Una respiración inspiratoria puede empezar de forma conveniente en un momento designado como T0. El generador de aerosol puede iniciar el funcionamiento en un momento T1 cuando el sensor detecta que el flujo producido por la respiración inhalada supera una velocidad de flujo umbral. El generador de aerosol puede detenerse entonces antes de que la respiración inspiratoria se haya completado en un momento T2. La respiración inspiratoria continúa y el momento en el que el flujo inspiratorio cae por debajo de la velocidad de flujo umbral puede designarse como momento T3 y el momento en el que se detiene la inhalación puede designarse como momento T4. El periodo de tiempo entre T2 y T3 es una estimación del tiempo necesario para desplazar casi todo el aerosol producido desde un volumen de espacio muerto más al interior del tracto respiratorio con la inhalación continuada de aire de empuje generalmente libre de aerosol. El momento T3 puede ser un momento medido previamente en el que el flujo producido por inhalación cayó por debajo de la velocidad de flujo umbral. La velocidad de flujo umbral puede ser de aproximadamente 8 litros por minuto. El usuario puede tomar respiraciones repetidas a través de la boquilla del dispositivo. Cada vez que se toma una respiración, el generador de aerosol se inicia en un nuevo momento T1 cuando el sensor de flujo lo detecta y se detiene después de que el periodo de tiempo de generación de aerosol ha expirado en el momento T2.

30 Se desvela un método para inicializar un dispositivo de aerosolización o nebulizador. De acuerdo con el método, se toma una respiración inicial a través de la boquilla para producir un flujo de aire a través de la boquilla, y el flujo de air se detecta con el sensor de flujo. El controlador mide y almacena un periodo de tiempo de inicialización donde la respiración inhalada supera una velocidad de flujo umbral, que puede representarse como T3 - T1. El controlador también calcula un periodo de tiempo de funcionamiento del generador de aerosol que es igual al periodo de tiempo de inicialización menos un valor almacenado en el controlador que es una estimación de un periodo de tiempo para desplazar casi todo un aerosol producido del generador de aerosol a través de un volumen de espacio muerto con aire de empuje generalmente libre de aerosol a partir de una respiración. El valor almacenado puede ser un porcentaje del periodo de tiempo T3 - T1 o puede ser un valor tomado de una tabla de búsqueda de valores que representan el momento durante el que un flujo inspiratorio llenaría el espacio muerto efectivo basándose en criterios de respiración y estimaciones anatómicas de acuerdo con las estadísticas individuales de un paciente. De esta forma, con dicha información proporcionada en la memoria del controlador, puede calibrarse y utilizarse un dispositivo de acuerdo con la presente invención con una amplia variedad de patentes y regímenes. Por ejemplo, puede elegirse un régimen de respiración tidal, en el que un paciente simplemente mantiene un patrón respiratorio tranquilo y normal. Como alternativa, un régimen elegido puede ser una maniobra de apnea forzada en la que el paciente inhala y después aguanta la respiración durante un intervalo de tiempo particular antes de relajarse y permitir la exhalación. De forma similar, pueden utilizarse otras maniobras de respiración, por ejemplo, en las que se pide a un usuario que respire profundamente o que inhale durante un periodo de tiempo específico. Además, un usuario puede estar en un ventilador en el que un aparato suministra aire al tracto respiratorio del usuario, bien en un intento de inhalación o automáticamente. Ya sea mediante una fase de inicialización o mediante valores almacenados o calculados, o una combinación de los mismos, un dispositivo o método de acuerdo con la presente invención determinará el momento de aerosolización de forma que el aerosol despejará el espacio muerto efectivo mediante el resto de la respiración inhalada.

50 También es posible calcular el tiempo necesario para llenar el espacio muerto efectivo en relación con un régimen específico mediante bancos de pruebas con la ayuda de un dispositivo simulador de respiración y un dispositivo generador de aerosol. Como alternativa, pueden utilizarse tubos de diferentes longitudes entre el generador de aerosol y el simulador de respiración, junto con un filtro para atrapar el aerosol. El simulador se dirige entonces para simular un patrón o régimen respiratorio, y puede administrarse aerosol durante una parte fija de la inhalación, cada vez con un tubo de diferente longitud que incluya un volumen conocido, tal como 50 ml, 100 ml u otros volúmenes de espacio muerto efectivo. Entonces pueden observarse los volúmenes que se liberarán mediante la acción del simulador de respiración en el volumen del tubo para un porcentaje específico de inhalación durante la que se ha detenido la generación de aerosol. De esta manera, un periodo de tiempo fijo puede estimarse, u observarse, como un tiempo fijo que proporcionaría la liberación del espacio muerto efectivo a lo largo de varios volúmenes de espacio muerto efectivo, tales como, por ejemplo, apagar el aerosol en un momento en el que el 15 % de la respiración sigue para liberar el espacio muerto efectivo.

65 El volumen de espacio muerto puede estimarse en función de mediciones o parámetros anatómicos, y los diferentes tiempos de inhalación pueden introducirse en una tabla con porcentajes estimados de tiempos de aerosolización interrumpidos que se utilizarían para liberar un volumen determinado basándose en el periodo de tiempo de la

inhalação. Por exemplo, puede estimarse que, para liberar un espacio muerto efectivo de las vías respiratorias altas, con una inhalación de 0,5 a 1 segundo, el último 33 % de la respiración debería ser sin aerosol, para una inhalación de 1 a 2 segundos, el último 25 % sería sin aerosol, para una inhalación de 2-3 segundos, el último 15 % debería ser sin aerosol, y para una inhalación de más de 3 segundos, el último 10 % debería ser sin aerosol. Con esa información incorporada en la memoria del controlador, la generación de aerosol puede detenerse con diferentes porcentajes de inhalación residual liberando el espacio muerto efectivo, basándose en la duración de la inhalación.

La invención puede utilizarse básicamente con cualquier atomizador que atomice un medicamento líquido, tal como los descritos en las patentes de Estados Unidos N.º 5.140.740, 5.938.117, 5.586.550, 5.758.637, y 6.014.970. Sin embargo, se apreciará que la invención no pretende limitarse solamente a estos atomizadores específicos, sino que puede utilizarse con cualquier dispositivo de atomización donde se proporcione un flujo de aire a través del dispositivo como se acaba de describir. Además, la invención también puede utilizarse básicamente con cualquier tipo de ventilador que se active con la respiración. A modo meramente de ejemplo, un tipo de ventilador que puede utilizarse con la invención se describe en la Solicitud relacionada de Estados Unidos N.º 09/849,194, presentada el 4 de mayo de 2001.

Haciendo referencia ahora a la Figura 1, se describirá un dispositivo de aerosolización 10. El dispositivo 10 comprende un alojamiento 12 para albergar los diversos componentes del dispositivo de aerosolización 10. El alojamiento 12 también incluye una boquilla 14 y uno o varios conductos (que no se muestran) para permitir que el aire entre en el alojamiento 12 cuando un usuario inhala desde la boquilla 14. Dispuesto dentro del alojamiento 12 hay un generador de aerosol 16 que comprende un miembro en forma de copa 18 al que se acopla una placa de aberturas 20. Un elemento piezoeléctrico 22 anular está en contacto con el miembro en forma de copa 18, de forma que, cuando se suministra corriente eléctrica al elemento piezoeléctrico 22, el miembro en forma de copa 18 vibra, haciendo que la placa de aberturas 20 vibre. La placa de aberturas 20 tiene forma geométrica de cúpula e incluye una pluralidad de aberturas ahusadas que se estrechan desde la superficie cóncava posterior a la superficie convexa delantera. En las patentes de Estados Unidos N.º 5.140.740, 5.938.117, 5.586.550, 5.758.637, y 6.014.970 se describen placas de aberturas y generadores de aerosol ejemplares que pueden utilizarse en el dispositivo de aerosolización 10.

El dispositivo de aerosolización 10 también incluye un envase 24 que tiene un suministro de líquido que va a aerosolizarse mediante el generador de aerosol 16. El envase 24 puede incluir una válvula dosificadora u otro sistema de suministro de líquido para colocar una cantidad dosificada de líquido en la superficie cóncava posterior de la placa de aberturas 20. Aunque no se muestra, puede utilizarse un interruptor, un solenoide eléctrico, o un aparato similar para dispensar el volumen de líquido cuando lo solicita el usuario. Como alternativa, el envase 24 puede ser una ampolla de fármaco de dosis unitaria, y dicha ampolla de dosis unitaria puede abrirse, por ejemplo, mediante rasgadura o perforación antes, o en el momento, de la inserción en el dispositivo 10. Además, el envase 24 puede suministrarse desde otro envase (que no se muestra) o un tubo o depósito de fluido puede situarse entre el envase y la placa de aberturas 20 para facilitar la administración de fluido a la placa de aberturas 20.

El dispositivo 10 incluye una zona electrónica 26 para albergar los diversos componentes eléctricos del dispositivo de aerosolización 10. Por ejemplo, la zona electrónica 26 puede incluir una placa de circuito impreso 28 que actúa como un controlador para controlar el funcionamiento del generador de aerosol 16. La placa de circuito 28 puede enviar una señal eléctrica al elemento piezoeléctrico 22 para hacer vibrar la placa de aberturas 20. La placa de circuito 28 también puede incluir una memoria adecuada. Una fuente de alimentación 30, tal como una o varias baterías, se acopla eléctricamente a la placa de circuito 28 para proporcionar un dispositivo de aerosolización 10 con alimentación.

El alojamiento 12 de un dispositivo de aerosolización 10 contiene un sensor de flujo 32 que se acopla eléctricamente a la placa de circuito 28. El sensor de flujo 32 se coloca a lo largo de una trayectoria de flujo que se extiende entre uno o varios conductos de entrada y la boquilla 14. El sensor de flujo 32 se configura como un sensor de flexión que se dobla cuando un usuario inhala desde la boquilla 14 para crear un flujo de aire a través del alojamiento 12 como se muestra en la Figura 2. El sensor de flujo 32 se mezcla en proporción a la velocidad de flujo de aire que fluye a través del alojamiento 12. El sensor de flujo 32 también se configura para producir una señal eléctrica que es proporcional a la cantidad de flexión. La señal se transmite a la placa de circuito 28 que puede configurarse para enviar una señal eléctrica al elemento piezoeléctrico 22 cuando el sensor 32 ha producido una señal umbral, tal como una bajada de tensión. En la medida en que se mantenga la bajada de tensión umbral, el circuito suministrará una señal eléctrica al elemento piezoeléctrico 22 para que el generador de aerosol 16 aerosolice el líquido que le ha sido proporcionado. Sin embargo, si el usuario produce una velocidad de flujo que provoca que la bajada de tensión caiga por debajo del valor umbral, la placa de circuito 28 detendrá el suministro de corriente eléctrica al generador de aerosol 16, deteniendo así el proceso de aerosolización. Además, la placa de circuito 28 puede configurarse para registrar la velocidad del flujo de aire con el paso del tiempo para medir el volumen de aire que fluye a través de la boquilla 14. De esta forma, puede emplearse la placa de circuito 28 para determinar el volumen tidal del usuario o el volumen de aire que inhala el usuario de acuerdo con un régimen de respiración determinado.

Haciendo referencia ahora a la Figura 3, se describirá con más detalle el sensor de flujo 32. El sensor de flujo 32 comprende una fina lámina 34 flexible que tiene una fina capa de polímero 36 sensible a la presión que se coloca

sobre la lámina 34. Un par de cables 38 y 40 eléctricos pueden acoplarse eléctricamente al polímero 36 para medir un cambio de tensión que es proporcional a la cantidad de flexión de la lámina 34. En consecuencia, la placa de circuito 28 (véase la Figura 1) puede acoplarse eléctricamente a los cables 38 y 40 e incluir circuitería para medir una bajada de tensión a medida que el usuario inhala de la boquilla 14. Esta información puede emplearse después para medir la velocidad de flujo a través de la boquilla 14. En una realización particular, la lámina 34 flexible puede tener una anchura de aproximadamente 5 mm, una altura de aproximadamente 20 mm, y un grosor de aproximadamente 20 micrómetros. Ejemplos de sensores que pueden utilizarse en el dispositivo de aerosolización incluyen el Bend Sensor®, disponible en el mercado a través de Flexpoint Flexible Sensor Systems de Midvale, Utah. Otros tipos de sensores que pueden utilizarse incluyen los descritos en la patente de Estados Unidos N.º 6.014.970, y en la Solicitud relacionada de Estados Unidos N.º 09/705,063, presentada el 2 de noviembre de 2000. Sin embargo, se entenderá que la invención no pretende limitarse solamente a los sensores descritos en el presente documento. Por ejemplo, el sensor puede ser un sensor de presión que detecta una bajada de presión en el alojamiento en una bajada de presión predeterminada creada por un usuario que inhale a través de la boquilla.

Haciendo referencia ahora a la Figura 4, se describirá una técnica para inicializar y dirigir un inhalador, tal como el dispositivo de aerosolización 10. Para inicializar el dispositivo 10, un usuario toma una respiración inicial de la boquilla 14. El sensor 32 detecta el flujo de aire a través del alojamiento 12 y la placa de circuito 28 registra la velocidad de flujo con el paso del tiempo. Esto se ilustra en el gráfico de la Figura 4. Cuando se inicializa el dispositivo 10, un usuario puede colocar el dispositivo 10 en un modo de inicialización, manejando un interruptor o botón que envía una señal a la placa de circuito 28, para que el generador de aerosol no se active.

El controlador de placa de circuito 28 determina y almacena en la memoria un momento de inicio T0 y fin del tiempo de respiración T4. Asimismo, el controlador almacena en la memoria de acceso aleatorio un momento en el que la velocidad de flujo supera una velocidad de flujo umbral, momento T1, y después vuelve a bajar por debajo de la velocidad de flujo umbral en el momento T3. La velocidad de flujo umbral es una velocidad a la que se configura el controlador para iniciar el funcionamiento del generador de aerosol 16. Generalmente es de aproximadamente 8 litros por minuto tanto para el momento T1 como el momento T3. Almacenada en la memoria hay una estimación de un momento T2 a un momento T3 que se define como una estimación del tiempo necesario para desplazar casi todo el aerosol del volumen de espacio muerto.

El periodo de tiempo de T2 a T3 puede determinarse gracias a varios factores, tales como mediciones o criterios anatómicos de un usuario, como, por ejemplo, el peso medio o ideal generalmente aceptado para una altura, sexo o edad determinados. Pueden realizarse ajustes a dicha estimación basados en la condición individual del usuario, tal como, por ejemplo, una condición física que reduzca el volumen del tracto respiratorio, como secreciones excesivas dentro del tracto respiratorio o un tejido hinchado. Además, el controlador puede utilizar información basada en la respiración detectada de un usuario, y así, por ejemplo, determinar una media de diversas respiraciones del momento T1 y el momento T3 y, por tanto, el valor del periodo de tiempo T3 - T1. Esta información puede tenerse en cuenta en el cálculo de la longitud del momento T3 - T2 para determinar cuándo debería fijarse el momento T2. El periodo de tiempo T3 - T2 puede calcularse como un porcentaje del periodo de tiempo de T3 - T1. Como alternativa, para un usuario y régimen determinados, el periodo de tiempo T3 - T2 puede fijarse como una constante. Cualquiera de estos valores puede almacenarse en la memoria de acceso aleatorio del dispositivo para estar disponibles para la calibración, o la administración de fármacos, para un usuario y régimen individual: el periodo de tiempo desde T1 a T3, 2) la media de varias respiraciones anteriores, 3) un porcentaje de T3 - T1, 4) un valor fijo y 5) un cálculo para determinar el espacio muerto basado en un periodo de tiempo T3 - T2. Con esta información, el dispositivo 10 es capaz inicializarse calculando un tiempo de funcionamiento o administración de aerosol de acuerdo con la fórmula:  $(T3 - T1) - (T3 - T2)$ . Además, el tiempo T3 - T1 puede verificarse en respiraciones posteriores y los cambios pueden tenerse en cuenta o recalcularse en la fórmula de  $(T3 - T1) - (T3 - T2)$ .

Una vez inicializado, el dispositivo 10 puede ponerse en modo operativo. A medida que el usuario toma una respiración tidal de la boquilla 14, el sensor de flujo 32 detecta cuándo se ha alcanzado la velocidad de flujo umbral. El controlador activa entonces el generador de aerosol para iniciar la producción del aerosol. El controlador detiene entonces el funcionamiento del generador de aerosol una vez transcurrido el tiempo de funcionamiento del aerosol anteriormente calculado y almacenado en la memoria como se ha descrito en el presente documento. Cuando la producción de aerosol se detiene, el usuario continúa inhalando hasta el final de la respiración. Esto provoca que el aire fresco atraviese el alojamiento y las vías respiratorias del usuario para administrar el aerosol residual desde el volumen de espacio muerto y al interior de la zona dirigida del tracto respiratorio, tal como el pulmón profundo. Cada vez que el usuario inhala, se repite este mismo proceso. Esto puede ser necesario, por ejemplo, cuando se toman respiraciones repetidas para recibir una dosis unitaria de un fármaco.

Mediante la administración de casi todo el aerosol a los pulmones, se aumenta la eficiencia y efectividad del inhalador. Además, se reducen las probabilidades de exhalar involuntariamente el denominado aerosol pasivo.

La invención se ha descrito ahora en detalle para facilitar su comprensión. Sin embargo, hay que entender que pueden realizarse determinados cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de aerosolización (10) que comprende:

5 un alojamiento (12) que tiene una boquilla (14);  
un generador de aerosol (16) colocado en el alojamiento; y  
un sensor de flujo (32) para medir una velocidad de flujo; **caracterizado por que** el dispositivo de aerosolización  
comprende:

10 un controlador (28) para controlar el funcionamiento del generador de aerosol;  
en donde el generador de aerosol comprende una placa (20) que tiene una pluralidad de aberturas y un  
transductor piezoeléctrico (22) que está acoplado al controlador para hacer vibrar la placa de aberturas;  
en donde el controlador está configurado para iniciar el funcionamiento del generador de aerosol (16) en el  
15 momento de la recepción de una señal procedente del sensor de flujo (32) indicando que un usuario ha  
alcanzado una velocidad de flujo umbral al inhalar a través de la boquilla (14) y para detener el  
funcionamiento del generador de aerosol una vez transcurrido un periodo de tiempo de funcionamiento que  
se selecciona de forma que la continuación de la respiración administre sustancialmente todo el aerosol  
20 producido a los pulmones del usuario, en donde el controlador (28) incluye un valor almacenado  
predeterminado que es una estimación de un periodo de tiempo de administración para llenar esencialmente  
un volumen de espacio muerto predeterminado con aire de empuje generalmente libre de aerosol a partir de  
una respiración, y en donde el controlador está configurado para calcular el periodo de tiempo de  
funcionamiento utilizando el valor almacenado, estando el controlador (28) configurado para calcular y  
25 almacenar un periodo de tiempo de inicialización que es igual al periodo de tiempo que la velocidad de flujo  
está por encima de la velocidad de flujo umbral durante una fase de inicialización del dispositivo de  
aerosolización, y estando el controlador también configurado para calcular el periodo de tiempo de  
funcionamiento sustrayendo el valor almacenado predeterminado del periodo de tiempo de inicialización.

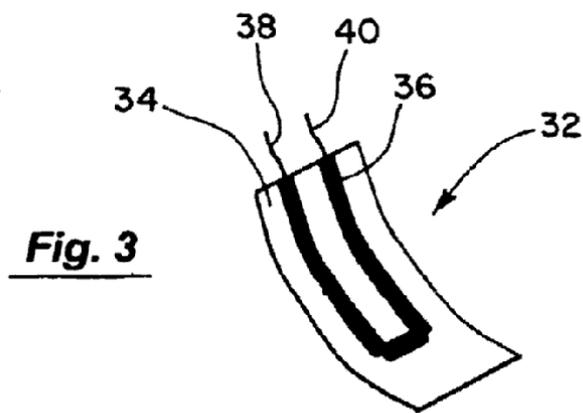
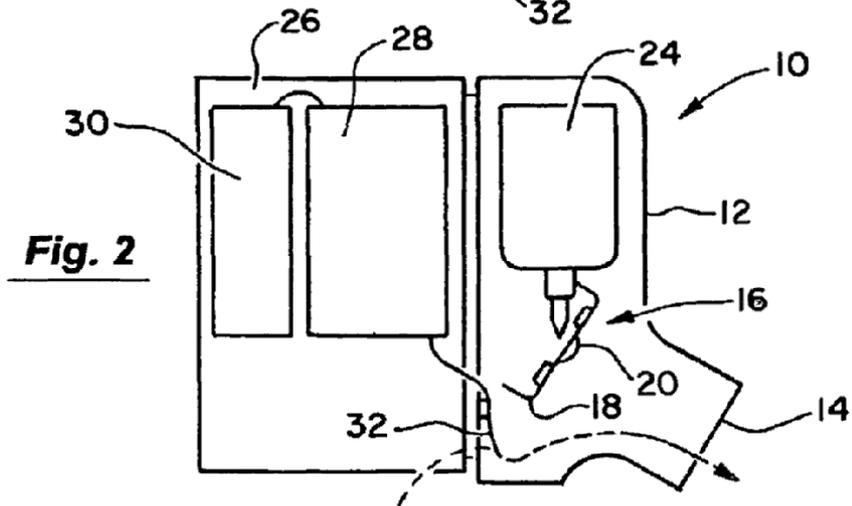
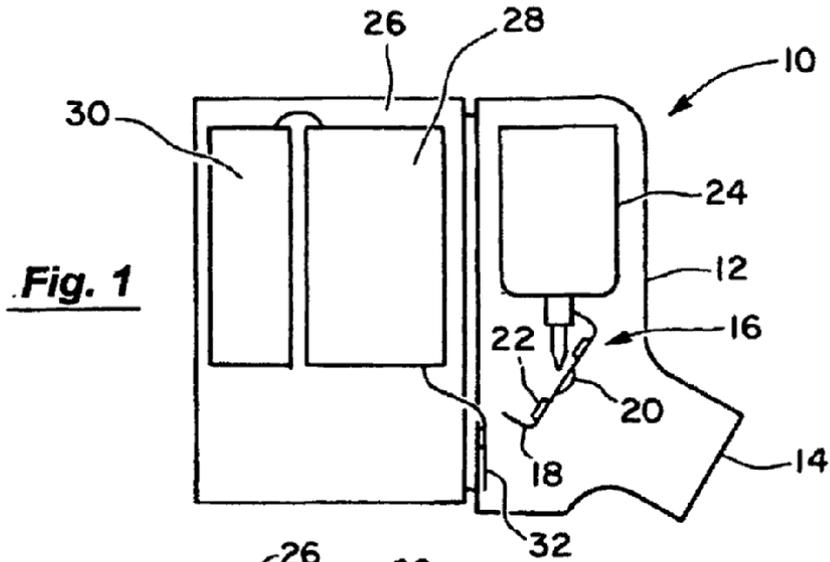
2. Un dispositivo como en la reivindicación 1, en el que la placa de aberturas (20) tiene forma geométrica de cúpula y  
30 las aberturas son ahusadas.

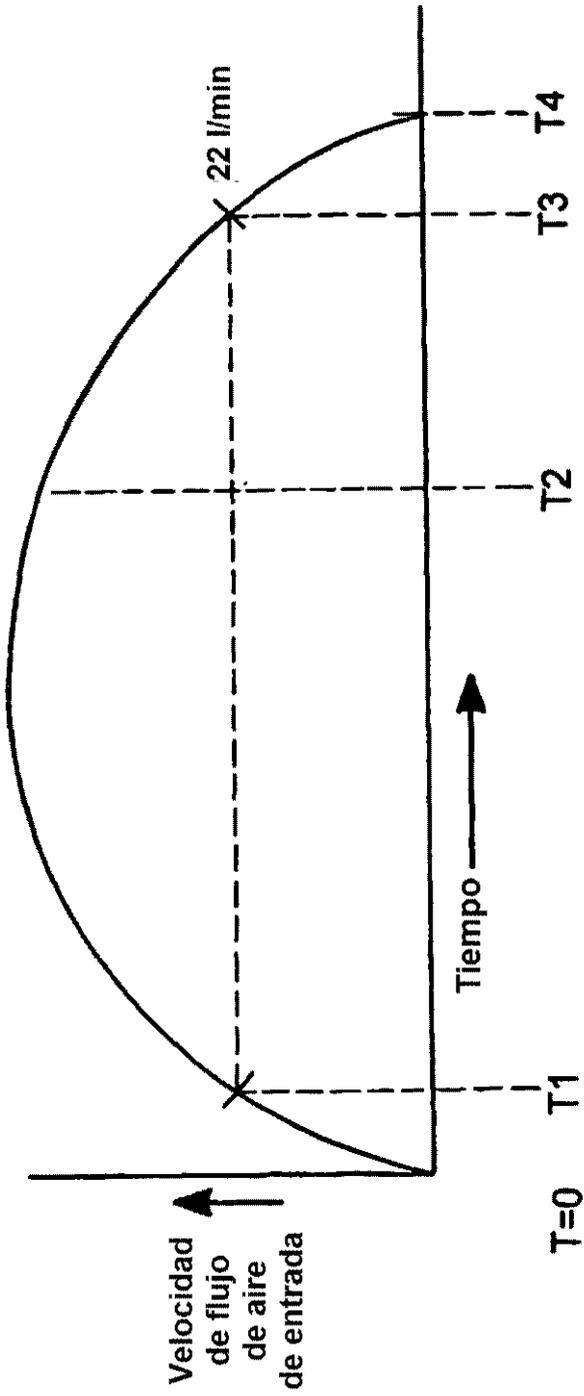
3. Un dispositivo como en la reivindicación 1, en el que el sensor de flujo (32) está configurado para producir una  
señal eléctrica que está relacionada con la velocidad de flujo y para enviar la señal eléctrica al controlador (28).

4. Un dispositivo como en la reivindicación 1, en el que el volumen de espacio muerto es una estimación de un  
35 volumen de las vías respiratorias superiores.

5. Un dispositivo como en la reivindicación 1, en el que el controlador (28) incluye una memoria de acceso aleatorio  
para almacenar el periodo de tiempo de funcionamiento.

40 6. Un dispositivo como en la reivindicación 1, que comprende además un suministro de líquido colocado en el  
alojamiento para proporcionar líquido al generador de aerosol (16).





**Fig. 4**