

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 067**

51 Int. Cl.:

**A61M 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2003 PCT/US2003/01516**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2003 WO03059424**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2003 E 03702161 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 1474196**

54 Título: **Métodos y sistemas para hacer funcionar un generador de aerosol**

30 Prioridad:

**15.01.2002 US 349763 P**  
**15.01.2002 US 349805 P**  
**14.05.2002 US 380655 P**  
**20.05.2002 US 381830 P**  
**05.09.2002 US 408743 P**  
**30.10.2002 US 284068**  
**08.01.2003 US 439045 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.02.2017**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse, 35**  
**4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**SMITH, NIALL;**  
**POWER, JOHN;**  
**FINK, JAMES, B. y**  
**KLIMOWICZ, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 603 067 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

Métodos y sistemas para hacer funcionar un generador de aerosol

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a generadores de aerosoles líquidos. En particular, la presente invención se refiere a métodos y a dispositivos para la identificación de los contenidos de una nébula para mejorar la entrega del líquido en forma de aerosol al paciente.

10 La capacidad de aerosolizar o nebulizar pequeñas gotas de líquido es importante en una variedad de industrias. Meramente a modo de ejemplo, muchos productos farmacéuticos pueden ahora ser entregados a los pulmones en forma de gotitas de líquido a través del uso de un generador de aerosol, tal como un inhalador nebulizador. La aerosolización es también una técnica útil para dispensar desodorantes, perfumes, insecticidas, o similares, en la atmósfera o a otras áreas objetivo.

15 Los generadores de aerosoles se pueden configurar para entregar un número de diferentes aerosoles farmacéuticos a los pulmones del paciente u otras áreas objetivo del cuerpo. Típicamente, el generador de aerosol utilizará un suministro extraíble de un producto farmacéutico líquido que está contenido en algún tipo de la nébula portátil, tal como una ampolla, contenedor, recipiente, depósito, o similares.

20 Mientras que los generadores de aerosoles existentes han demostrado ser eficaces, los generadores de aerosoles existentes sufren algunas limitaciones. Uno de los problemas con los generadores de aerosoles existentes es que los usuarios pueden instalar de forma inadvertida y nebulizar una nébula incorrecta del fármaco en el generador de aerosol. Como puede apreciarse, la entrega del fármaco equivocada puede ser extremadamente peligrosa, si no fatal.

25 Otro problema con los generadores de aerosoles existentes es que el generador de aerosol no puede identificar el líquido en la nébula. En consecuencia, se ha demostrado que es difícil proporcionar una entrega eficiente del producto farmacéutico en forma de aerosol al paciente. Dado que algunos de los productos farmacéuticos a ser atomizados pueden ser más eficaces cuando se administran cerca del comienzo de ciclo de la respiración de un paciente, mientras que otros productos farmacéuticos pueden ser más eficaces cuando se administran cerca del final del ciclo de la respiración del paciente, es preferible que el generador de aerosol pueda identificar el tipo de líquido dispuesto en la nébula de modo que pueda elegirse la secuencia de entrega para entregar el aerosol al paciente. Mientras que los nebulizadores existentes han demostrado ser eficaces dentro de ciertos parámetros, los nebulizadores existentes también presentan oportunidades de mejora.

30 Un área de mejora es el cálculo y el control de la hora exacta de suministro de aerosol dentro de un ciclo de la respiración de un usuario o paciente. Esto es especialmente una cuestión con respecto a los pacientes que reciben algunos de la totalidad de su aire de inspiración desde un dispositivo ventilador. Los nebulizadores existentes pueden suministrar un flujo constante de aerosol al tubo de ventilación, que puede conducir a una cantidad significativa de aerosol persistente en el tubo u otros elementos de la totalidad del sistema ventilador - este aerosol persistente puede no ser inhalado, ya que recoge mientras el paciente está exhalando o de otra manera no inhalando, lo que resulta en que una cantidad significativa de medicamento en aerosol sea empujada fuera del sistema, como por ejemplo durante la exhalación, sin ser inhalado por el paciente. Tales situaciones son problemáticas por un número de razones. En primer lugar, la dosis de fármaco que realmente es inhalada por el paciente puede ser significativamente inexacta porque la cantidad de medicamento que el paciente recibe realmente en el sistema respiratorio del paciente puede variar con las fluctuaciones de patrón de la respiración del paciente. Además, se puede acabar desperdiciando una cantidad significativa de fármaco en aerosol, y ciertos medicamentos son muy costosos, por lo tanto, los costes de atención de la salud pueden escalar. Más aún, medicamentos en aerosol sin usar típicamente serán liberados a la atmósfera ambiente con la exhalación de un paciente. Esto puede terminar medicando a los individuos en el entorno del paciente y esto puede dar lugar a efectos adversos con respecto a tales individuos. Por otra parte, en un entorno hospitalario tales individuos pueden ser tanto los proveedores de atención de salud, que podrían estar expuestos a este tipo de contaminación del aire durante un período prolongado de tiempo, u otros pacientes, que pueden estar en un estado de debilidad o de otro modo excesivamente sensibles a la exposición a cantidades excesivas o a un medicamento no prescrito.

50 Por estas razones, se desea proporcionar un generador de aerosol que puede obtener información sobre el contenido de la nébula. En particular, se desea proporcionar métodos y dispositivos, que pueden determinar el tipo de líquido dispuesto en el fármaco a fin de proporcionar un nivel mejorado de seguridad para el paciente y un aumento de la eficiencia en la entrega del aerosol al paciente. Además, por estas razones, se desea proporcionar métodos y dispositivos que pueden proporcionar aerosol a un paciente en un intervalo seleccionado del ciclo de la respiración. También se desea proporcionar métodos y dispositivos que pueden proporcionar aerosol a un paciente en un intervalo seleccionado en el que el intervalo se selecciona basándose en la identidad del fármaco a

administrar.

El documento WO01/76762 divulga un sistema y un método según el preámbulo de las reivindicaciones independientes.

Breve resumen de la invención

5 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un sistema para proporcionar fluido nebulizado a un paciente ventilado, que comprende:

un ventilador; y

un circuito de la respiración;

10 un elemento vibratorio de aerosolización que tiene una primera cara, una segunda cara y una pluralidad de aberturas a su través;

una interfaz para el depósito de fluido en la primera cara del elemento de aerosolización; y

un controlador configurado para controlar la vibración del elemento vibratorio de aerosolización de acuerdo con un programa de funcionamiento;

caracterizado porque:

15 la interfaz está configurada para recibir una nébula de tal manera que el fluido de la nébula puede depositarse sobre la primera cara del elemento de aerosolización, la nébula incluyendo un marcador de identificación;

el controlador está configurado para leer el marcador de identificación en la nébula, con el programa de funcionamiento utilizado por el controlador para controlar la vibración del elemento vibratorio de aerosolización basándose en la información leída desde el marcador de identificación en la nébula; y

20 en el que el controlador puede ser configurado para hacer vibrar el elemento vibratorio de aerosolización durante un intervalo seleccionado de un ciclo de la respiración.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método de creación de un aerosol, comprendiendo el método:

25 proporcionar un elemento de aerosolización que comprende una primera cara, una segunda cara, y una pluralidad de aberturas a su través;

proporcionar un elemento vibratorio en comunicación mecánica con el elemento de aerosolización de tal manera que la vibración del elemento vibratorio puede hacer que el elemento de aerosolización vibre; y

proporcionar una interfaz;

30 caracterizado por:

el acoplamiento de una nébula a la interfaz de tal manera que el fluido de la nébula puede depositarse sobre la primera cara del elemento de aerosolización;

la lectura de un marcador de identificación en la nébula; y

35 la vibración del elemento generador de aerosol de acuerdo con un programa de funcionamiento sobre la base de la información leída desde el marcador de identificación en la nébula.

Las realizaciones de la presente invención se definen en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

Para una comprensión adicional de la naturaleza y ventajas de la invención, debe hacerse referencia a la siguiente descripción tomada en conjunción con los dibujos adjuntos.

**Breve descripción de los dibujos**

- La figura 1 muestra esquemáticamente un sistema de la presente invención;
- Las figuras 2-4 ilustran una nébula y una interfaz del sistema de alimentación de ejemplo de la presente invención;
- 5 La figura 5 muestra una vista en alzado de otro sistema ejemplar de la presente invención que comprende un sensor electromecánico;
- La figura 6 muestra una vista en planta de una ampolla y un sensor electromecánico de la figura 5;
- Las figuras 7 y 8 muestran una interfaz de ampolla y un sistema de alimentación que tiene una interfaz alternativa roscada;
- 10 La figura 9 es una vista en planta en sección transversal que ilustra otra interfaz de ampolla y un sistema de alimentación;
- La figura 10 es una vista en planta de una ampolla que tiene un marcador de identificación dispuesto en una configuración no helicoidal;
- La figura 11 ilustra un diagrama de flujo simplificado que ilustra un método ejemplar de la presente invención;
- La figura 12 ilustra otro método simplificado de la presente invención;
- 15 La figura 13 ilustra otro método simplificado de la presente invención; y
- La figura 14 ilustra otro método simplificado de la presente invención.
- La figura 15 es un gráfico que muestra varios modos de aerosolización en el transcurso de ciclos de la respiración;
- La figura 16a es una representación esquemática en sección transversal de un generador de aerosol de acuerdo con la presente invención;
- 20 La figura 16b es un detalle en corte esquemático en sección transversal del generador de aerosol representado en la figura 16a.
- La figura 17 es una vista esquemática en perspectiva de un nebulizador incorporado en un circuito de la respiración de ventilador de acuerdo con la presente invención;
- 25 La figura 18 es una representación esquemática de algoritmos de secuencias de funcionamiento de acuerdo con la presente invención;
- La figura 19 es una representación esquemática alternativa de la representación de la figura 18;
- La figura 20 es una representación esquemática adicional de algoritmos de secuencias de funcionamiento que se muestran en la figura 19 y de acuerdo con la presente invención.
- 30 La figura 21 es una representación esquemática de un algoritmo mediante el cual una secuencia de funcionamiento se puede elegir la base de la combinación de una pluralidad de conjuntos de información independientes.

**Descripción detallada de la invención**

Los sistemas de generador de aerosol de la presente invención, en un aspecto, incluyen un generador de aerosol acoplado a un controlador que está en comunicación con al menos un sensor de tal manera que la secuencia de la entrega del aerosol al paciente puede basarse al menos en parte en la información obtenida con los sensores. En algunos ejemplos de realización, el sistema incluye un sensor de identificación de la nébula para leer un marcador de identificación en la nébula a fin de identificar el tipo de líquido que se dispone dentro de la nébula. En otros ejemplos de realización, el sistema incluye un sensor de las características de la respiración que monitoriza y registra las características de la respiración del paciente a fin de permitir que el controlador dirija la entrega del aerosol para coincidir con el patrón de la respiración del paciente. En aún otros ejemplos de realización, el sistema de generador de aerosol incluye un sensor de identificación de la nébula y un sensor de característica de la respiración.

La figura 1 ilustra esquemáticamente un sistema de generación de aerosol ejemplar 20 de la presente invención. El sistema 20 incluye un generador de aerosol (AG) 22 que está en comunicación con un conducto de salida 24, tal como un circuito del ventilador, boquilla, máscara facial, o similar. Una nébula 28 que contiene un líquido se puede acoplar de forma desmontable a una interfaz de sistema de alimentación 26 para suministrar un líquido al generador de aerosol 22 para la aerosolización. Un controlador 30 está en comunicación con el generador de aerosol 22 para controlar la secuencia de la aerosolización del líquido al paciente. El controlador 30 puede estar acoplado a un sensor de la respiración 32 que está en comunicación con el pasaje de salida 24 con el fin de supervisar las características de la respiración del paciente. Adicional o alternativamente, el controlador 30 puede acoplarse al sensor de identificación de la nébula 34 para identificar el tipo de líquido que está dispuesto en la nébula 28 mediante la lectura de un marcador de identificación que se proporciona en la nébula 28. El controlador 30 puede tomar la información de sensor de flujo 32 y/o del sensor de la nébula 34 y ejecutar la información a través de un algoritmo para determinar una secuencia eficiente de aerosolización. Típicamente, el controlador se ejecutará un programa de entrega o secuencia preprogramados seleccionados que se almacenan en el controlador 30 con el fin de entregar el aerosol al paciente en un momento óptimo de ciclo de la respiración del paciente.

El controlador 30 puede incluir una memoria y un microprocesador con el fin de almacenar y ejecutar el algoritmo que selecciona la secuencia preprogramada de administración de fármaco. La memoria del controlador puede almacenar una lista o una biblioteca de códigos y/o fármacos que son compatibles con el generador de aerosol, la información sobre los fármacos, tales como un régimen que ha de seguirse basado en el fármaco en particular, el tiempo del ciclo de la respiración cuando el fármaco se administra mejor, la cantidad del fármaco que se aerosoliza, o similares.

El controlador 30 estará típicamente en comunicación con al menos un sensor. Como se señaló anteriormente, un sensor puede ser un sensor de identificación de la nébula 34 que lee un marcador de identificación en la nébula para identificar el tipo de líquido dispuesto dentro de la nébula. El sensor puede ser un sensor mecánico, un sensor electromecánico, un sensor eléctrico, un sensor óptico o similar. Tales sensores se pueden utilizar para proporcionar información al controlador para una serie de propósitos. Por ejemplo, la información de identificación se puede utilizar para identificar el tipo de fármaco con el fin de elegir el programa de secuencia de entrega. Por otra parte, la información de identificación se puede utilizar como un mecanismo de control de calidad para prevenir la aerosolización de un fármaco incompatible, insegura, o desconocida, y similares.

Otro tipo de sensor que se puede acoplar al controlador 30 es un sensor de característica de la respiración 32 que puede controlar las características de la respiración del usuario. El sensor puede enviar información característica de la respiración al controlador para permitir al controlador seleccionar un ciclo de entrega apropiada del líquido en forma de aerosol al paciente. Típicamente, el sensor de característica de la respiración 32 se puede utilizar para medir un patrón de la respiración del paciente, el flujo máximo, la frecuencia respiratoria, los parámetros de la exhalación, la regularidad de la respiración, y similares. Tales características de la respiración medidas pueden ser entregadas al controlador 30 y ejecutadas a través de un algoritmo de software para determinar una secuencia apropiada de entrega en relación con el ciclo respiratorio medido para el paciente. Una de las características de la respiración ejemplar que puede ser detectada por el sensor 32 es el ciclo de un ventilador que proporciona aire a un paciente; por ejemplo, el inicio de un ciclo de inhalación generado por el ventilador. El sensor 32 puede detectar otros parámetros, por ejemplo, puede ser un sensor acústico que se activa al pasar el flujo respiratorio del paciente a través de una cámara acústica (no mostrada) a fin de producir un tono acústico, el cual es proporcional a la tasa de flujo inspiratorio. La frecuencia del tono acústico indica la velocidad de flujo inspiratorio en cualquier instante del ciclo de la respiración. La señal acústica puede ser detectada por el controlador de tal manera que la integración de la velocidad de flujo con el tiempo produce el volumen de ventilación. Tanto la tasa de flujo y el volumen de ventilación pueden ser usados por el controlador para determinar cuando el generador de aerosol genera las gotitas y a qué velocidad de flujo de masa de tal manera que se obtiene la deposición máxima de gotitas. Además, el tono acústico puede ser grabado para producir un registro del patrón de la respiración del paciente que puede ser almacenado en el microprocesador. Esta información puede ser posteriormente utilizada para sincronizar la eyección de gotitas para el mismo paciente. Dicha información también se puede emplear más adelante para otros fines de diagnóstico. Una descripción más completa de un sensor de este tipo se describe en la patente de propiedad común, US 5.758.637, la cual fue previamente incorporada por referencia.

En algunas realizaciones, el sensor puede ser usado para monitorear las características de la respiración del paciente durante todo el régimen de entrega con el fin de asegurarse de que el aerosol se entrega de manera eficiente durante todo el procedimiento de aerosolización. En tales realizaciones, el controlador puede ajustar el suministro de aerosol en función de cualquier cambio medido en el patrón de la respiración del paciente durante la aerosolización. Con este monitoreo y los tiempos de ajuste predeterminado para el inicio y el final de la aerosolización pueden ponerse a cero basados en la respiración real del paciente. En otras realizaciones, sin embargo, el sensor de la respiración se puede utilizar para determinar el ciclo de la respiración de un flujo de la respiración y para elegir el ciclo de entrega preprogramado apropiado que se almacena en la memoria del controlador. En otras realizaciones, el controlador puede estar configurado para proporcionar aerosol en función del tiempo. Por ejemplo, el controlador puede estar configurado para iniciar la producción de aerosol en el comienzo de una fase de inhalación de un ciclo de la respiración y detenerse en un punto en el que ha tenido lugar un porcentaje

predeterminado de la inhalación. Alternativamente, el controlador puede estar configurado para iniciar la aerosolización en un primer punto en el que ha tenido lugar un primer porcentaje predeterminado y detener la aerosolización en un segundo punto en el que ha tenido lugar un segundo porcentaje predeterminado de la inhalación. Alternativamente, el aerosol puede comenzar durante una fase de inhalación y finalizar durante la fase de exhalación posterior. Alternativamente, el controlador puede estar configurado para iniciar la producción de aerosol en un punto determinado durante la exhalación y detenerse durante la exhalación o durante la inhalación posterior. Por lo tanto, un aspecto de la presente invención puede incluir un nebulizador que comprende: un generador de aerosol y un controlador configurado para hacer que el controlador comience la aerosolización durante la exhalación y se detenga durante esa exhalación o en la inhalación posterior. Además, el controlador puede ser operable para permitir una selección de modos de funcionamiento, por ejemplo, un modo en el que la aerosolización comience una vez que se detecta una cierta característica de la respiración, tal como un nivel suficiente de inhalación, y termine cuando ya no hay un nivel suficiente; otro modo en el que la aerosolización comienza una vez que se detecta una cierta característica de la respiración, tal como un nivel suficiente de inhalación, y termina en un tiempo predeterminado dentro del ciclo de inhalación, tal como, por ejemplo, antes de que el nivel de inhalación caiga por debajo del requerido para la operación de un elemento de aerosolización, o, alternativamente, en cualquier otro punto dentro del ciclo de inhalación, tal como después de la fase de inhalación del ciclo antes de que la exhalación haya comenzado, o después de que la exhalación ha comenzado.

El nivel de inhalación puede ser detectado por un transductor de presión. Un transductor de este tipo puede supervisar una caída en la presión de aire o un aumento de la presión de aire dentro de una cámara que está en comunicación de fluido con el circuito del ventilador. De esta manera, una caída de presión puede ser detectada por un paciente que inhala a través del circuito, por ejemplo, en un caso en que el ventilador proporciona una ventilación asistida iniciado por el inicio de una inhalación de un paciente. Del mismo modo, un aumento de presión puede ser detectado en un caso en que el ventilador empuja aire de inhalación al paciente sin que el paciente inicie una respiración. Otro modo en el que el controlador puede ser operable es un modo en el que el encendido/apagado del generador de aerosol es activado por el tiempo, que puede determinarse a partir de un dispositivo de reloj interno, tal como un reloj incorporado en un microprocesador, o de una fuente externa. Otro modo en el que el controlador puede ser operable es en la que el encendido/apagado del aerosol se activa por el controlador de recepción de una señal externa, tal como una señal procedente de un ventilador, que puede corresponder al punto en el ciclo del ventilador que es el comienzo de una fase de inhalación en la que el ventilador empieza a empujar el aire inspiratorio en el circuito del ventilador. El controlador puede ser operable entre tales modos, incluyendo un modo en el que la aerosolización comienza en un momento predeterminado en el ciclo de la respiración y termina en un tiempo predeterminado en el ciclo de la respiración. El primer y segundo tiempos predeterminados en el tercer modo pueden ser durante la inhalación. Alternativamente, el primer y segundo tiempos predeterminados pueden ser durante la exhalación, o en el primer tiempo predeterminado puede ser durante la espiración y el segundo tiempo predeterminado puede ser durante la inhalación posterior. Estos tiempos pueden corresponder a determinados porcentajes de los que tiene lugar la fase de inhalación, o cualquier otro punto de referencia dentro de un ciclo de la respiración.

Alternativamente, el primer tiempo predeterminado y el segundo tiempo predeterminado pueden ser designados como cualquier punto dentro de un solo ciclo de la respiración, o alternativamente, el primer punto predeterminado puede ser en cualquier punto dentro de un ciclo de la respiración y el segundo punto predeterminado puede ser en cualquier punto de un ciclo de la respiración subsiguiente. El controlador puede hacer que la determinación de cuándo comenzar y operar para comenzar la aerosolización, y puede hacer la determinación de cuándo dejar de aerosolización para detenerse, y hacer que la aerosolización se detenga. El controlador puede hacer tales determinaciones y adoptar las acciones basadas en el acceso a los algoritmos almacenados. El controlador puede recibir una señal desde el ventilador que establece un punto de referencia, sin embargo, el controlador, al hacer las determinaciones y tomando las acciones sobre la base de algoritmos almacenados, y/o información obtenida en cuanto a la identidad de un fármaco a administrar, puede causar que la producción de aerosol comience y/o finalice independientemente de la posición instantánea del ventilador con respecto al ciclo del respirador.

El controlador puede ser operable para permitir un único modo de funcionamiento, y tal modo único de operación puede ser de cualquier modo, por ejemplo, como se describe anteriormente. Por ejemplo, un modo en el que la aerosolización comienza una vez que se detecta una cierta característica respiración, tal como un nivel suficiente de inhalación, y termina cuando ya no hay un nivel suficiente. Del mismo modo, el controlador puede funcionar en un modo en el que la aerosolización comienza una vez que se detecta una cierta característica respiración, tal como un nivel suficiente de inhalación, y termina en un tiempo predeterminado dentro de la inhalación antes de que ya no haya un nivel suficiente o un elemento de aerosolización.

Alternativamente, el modo puede ser un modo en el que se inicia la aerosolización basándose en una señal desde el ventilador que indica la consecución de un cierto punto dentro del ciclo de salida de ventilación o el ciclo de inhalación del paciente. (El ciclo de salida de ventilación del ventilador puede coincidir con el ciclo de inhalación del paciente, de manera que la fase de salida de ventilación del ciclo de salida del ventilador y la fase de inhalación del ciclo inspiratorio del paciente se producen de forma sustancialmente simultánea. Tal puede ser el caso en el que un paciente es completamente pasivo y la única inhalación que se produce es mediante la generación de aire del

ventilador durante la fase de salida del ciclo del respirador). Tal punto puede ser durante la fase de salida del ciclo de salida del ventilador o durante la fase de inhalación del ciclo de inhalación del paciente. El punto predeterminado puede ser elegido para que coincida con un cierto nivel de salida del ventilador o en un cierto punto en el tiempo durante el ciclo de salida del ventilador. Tal punto predeterminado puede ser un punto específico dentro de la fase de salida del ciclo del respirador, o, un punto específico dentro de la fase de no salida del ciclo del respirador, basado, por ejemplo, en el momento de la fase de salida anterior o sucesiva del ventilador. En otro aspecto, la presente invención proporciona un ventilador junto con el generador de aerosol y el controlador. En un aspecto de la invención, un tiempo predeterminado se puede basar en el tiempo de un ventilador que suministra aire a un usuario. De esta manera, el controlador puede estar configurado para trabajar fuera de la temporización del ventilador en un modo, mientras se trabaja fuera de esfuerzo del paciente inspiratorio en otro modo, o modo que permite una combinación de esfuerzo inspiratorio del paciente, y la temporización del ventilador, por ejemplo, cuando el ventilador está configurado para ayudar al paciente mediante el suministro de aire al esfuerzo del paciente o cuando el paciente no ha hecho un esfuerzo suficiente dentro de un período de tiempo predeterminado.

En lo que respecta a los generadores de aerosol 22 de la presente invención, pueden ser del tipo, por ejemplo, donde un elemento vibratorio se hace vibrar a frecuencias ultrasónicas para producir gotitas de líquido. Algunos ejemplos específicos, no limitativos de las tecnologías para la producción de finas gotitas de líquido son mediante el suministro de líquido a una placa de abertura que tiene una pluralidad de aberturas ahusadas y vibrar la placa de abertura para expulsar gotitas de líquido a través de las aberturas. Tales técnicas se describen generalmente en las patentes US 5.164.740; 5.938.117; 5.586.550; 5.758.637. 6.014.970 y 6.085.740.

Sin embargo, se debe apreciar que la presente invención no se limita solo para su uso con tales dispositivos.

Las figuras 2 a 10 ilustran algunas interfaces del sistema de alimentación 26 y nébulas 28 a modo de ejemplo de la presente invención. Como se muestra en la figura 2, la nébula 28 puede ser una ampolla que comprende un cuerpo 36 con un extremo superior 38 y un extremo inferior 40. El extremo inferior 40 puede incluir una abertura cónica que puede entregar el líquido de la ampolla 28 en un depósito de fluido 42 adyacente al generador de aerosol 22. El extremo superior 38 puede incluir un orificio de ventilación 44 que se puede desatornillar que se puede quitar para crear un orificio de ventilación de drenaje en el extremo superior 38. Algunas ampollas ejemplares que se pueden usar con la presente invención se describen en la solicitud de patente presentada al mismo tiempo US S.N. 09/812.755, presentada el 20 de marzo de 2001.

Las ampollas de la invención se pueden usar para almacenar una amplia variedad de líquidos. Meramente a modo de ejemplo, los líquidos que pueden ser almacenadas dentro de las ampollas incluyen diversos productos farmacéuticos tales como solución salina, albuterol, cromatina, budesonida, nicotina, THC, cocaína, anticuerpos, tales como IgG, anticuerpos, tales como los aminoglucósidos, y similares. Otros líquidos que pueden ser almacenados incluyen insecticidas, desodorantes, perfumes, y similares. Por lo tanto, se apreciará que las ampollas de la invención pueden ser utilizadas para almacenar esencialmente cualquier tipo de líquido que es capaz de ser aerosolizado.

Las ampollas de la invención pueden ser construidas por soplado o formación por vacío de la ampolla en un molde, llenando la ampolla con líquido, y sellando por fundición el líquido en la ampolla. Las ampollas pueden además estar provistas de un conjunto de lengüetas extraíbles para proporcionar un orificio de ventilación de drenaje y una abertura de drenaje. Típicamente, estos se encuentran en la parte superior e inferior de la ampolla de manera que el líquido puede drenar por gravedad una vez que se forman las aberturas. Las lengüetas pueden ser extraíbles por torsión, grietas, o similares de modo que se puede formar la abertura. En algunos casos, las ampollas se pueden configurar para ser abiertas simplemente por la perforación del extremo superior y/o inferior. Tales elementos de perforación pueden ser convenientemente incorporados en el dispositivo de aerosolización.

Varios materiales pueden ser utilizados para construir las ampollas, tales como materiales poliméricos durómetro moderados, materiales sintéticos termoplásticos, tales como polietileno de baja densidad y polipropileno, y similares. Las ampollas pueden estar provistas de una pared lo suficientemente gruesa como para minimizar el derrame de gotas. Por ejemplo, el espesor de pared puede ser mayor que aproximadamente 0,030 pulgadas (0,762 mm). La ampolla puede además estar configurada de modo que el diámetro de la abertura de drenaje reduce al mínimo el potencial de goteo para el líquido almacenado dentro de la ampolla. Por ejemplo, se pueden proporcionar aberturas de mayor diámetro al almacenar fluidos de viscosidad más alta y aberturas de diámetro más pequeño se pueden usar para fluidos de baja viscosidad.

Las ampollas de la presente invención pueden incluir un elemento de conexión o sujeción 46, tal como una rosca o una lengüeta a fin de alinear con precisión la ampolla 28 con una interfaz de sistema de alimentación de nebulizador 26. La interfaz del sistema de alimentación 26 tendrá una característica correspondiente o ranura 48 para acoplar el elemento de conexión. En el ejemplo de realización ilustrado en las figuras 2 a 4, la ampolla 28 puede incluir un elemento de sujeción helicoidal 46 que tiene la forma para acoplarse con la ranura de conexión correspondiente 48 en el sistema de alimentación 26. Para insertar la ampolla en la alimentación del sistema, la ampolla se mueve axialmente (en la dirección de la flecha 50) hasta que elemento de sujeción helicoidal 46 está situado adyacente a la

característica de sujeción correspondiente 48. A partir de entonces, la ampolla 28 se hace girar para acoplarla junto al elemento de sujeción 46 y la característica de sujeción 48 con el fin de tirar de la ampolla 28 axialmente hacia abajo hasta que el extremo inferior 40 de la ampolla 28 abre la membrana de sello de la hendidura 52 en el sistema de alimentación 26 (figuras 3 y 4).

5 En los ejemplos de realización, la ampolla 28 incluye un marcador de identificación 35 para identificar al controlador, el líquido que está dentro de la ampolla 28. El marcador de identificación 35 puede ser un código de barras (por ejemplo, grabado en relieve o impreso), una o más salientes o salientes, un identificador de frecuencia de radio, un pequeño chip que contiene la información almacenada, u otra tecnología de identificación adecuada. En las realizaciones representadas en las figuras 2 a 4, la información sobre el contenido de la ampolla es transportada a través de una serie de marcadores de identificación salientes 35 en la ampolla 28 que se detectan por su interacción con un detector óptico 56 durante el acoplamiento giratorio de ampolla 28 con la interfaz del sistema de alimentación 26. En esta realización particular, una fuente de luz en miniatura 58 y el sensor óptico 56 están acoplados al sistema de alimentación 26 de tal manera que un saliente de paso 35 afecta a la luz detectada de tal manera información que el sensor 56 puede proporcionar (por ejemplo, la información típicamente binaria, es decir, un "0" o un "1") en base a la posición, el número, o la ausencia de la saliente. Por lo tanto, la rotación de una ampolla 28 cuando se introduce a rosca en el sistema de alimentación del nebulizador 26 puede contar el número de golpes o proporcionar un código tal como "1-0-1-0" con el fin de informar al controlador nebulizador 30 (figura 1) el tipo de líquido medicamento u otro que está dispuesto en la ampolla. Un solo sensor puede leer el código impartido por una serie de salientes cuando la ampolla 28 se mueve axialmente en el sistema de alimentación de nebulizador 26 mientras que se hace girar a través de las ranuras roscadas en la carcasa del sistema de alimentación 26.

La figura 5 ilustra otro sensor de identificación de nébula ejemplar 34 y la ampolla 28. El sensor de nébula 34 puede incluir un interruptor electromecánico que hace contacto con los salientes de la nébula ya que se inserta en el sistema de alimentación. Como se muestra en la figura 5, la nébula incluye un elemento de sujeción helicoidal 46 que interactúa con una característica de sujeción helicoidal correspondiente (no mostrado) a la posición de la ampolla dentro de la interfaz del sistema de alimentación 26. Cuando la ampolla se gira y se mueve axialmente hacia abajo, los marcadores de identificación salientes se pondrán en contacto con y accionarán un contacto a modo de resorte de metal 60 del sensor de la nébula 34 a fin de crear un circuito y enviar una señal eléctrica de identificación al controlador 30 para identificar el tipo de fármaco en la ampolla 28. Como se muestra en la vista en planta de la figura 6, el sensor de la nébula 34 puede incluir uno o más contactos de metal 60, tal que la rotación de la ampolla 28 puede causar que los marcadores de identificación salientes contacten con los contactos metálicos 60, 60'. Al cambiar el espaciado y el número de marcadores de identificación salientes, una señal de identificación eléctrica única se puede generar para identificar el líquido en la ampolla al controlador. A su vez, el controlador puede entonces seleccionar y ejecutar un programa de entrega que proporciona una entrega eficiente del líquido identificado.

35 Otro ejemplo de la ampolla 28 y del sistema de alimentación de la interfaz 26 se ilustra en las figuras 7 y 8. Como se muestra en la figura 7, un extremo inferior de la ampolla 40 que tiene una lengüeta de sujeción 46 puede interactuar con una ranura en espiral 48 en la interfaz del sistema de alimentación 26. A medida que se inserta la ampolla y se hace girar dentro de la interfaz del sistema de alimentación 26, el(los) elemento(s) de sujeción se acoplan a la ranura en espiral 48 de manera que se tire de la ampolla hacia abajo en la interfaz (figura 8). De manera similar a las realizaciones anteriores, el extremo inferior de la ampolla puede sobresalir a través de la membrana de sellado de la ranura 52 de manera que sea capaz de entregar el líquido al depósito 42. Los marcadores de identificación 35 pueden ser detectados por los sensores de identificación (no mostrados), como se describe en las realizaciones anteriores.

45 Los marcadores de identificación salientes de la ampolla 35 pueden estar en una sola configuración de hélice o una configuración de doble hélice. En realizaciones de ejemplo, los marcadores de identificación se encuentran en una disposición de doble hélice de modo que a medida que se lee el primer conjunto de salientes, proporcionando un código binario al sistema, el segundo conjunto de salientes puede proporcionar un código binario complementario (leído por un segundo detector óptico, que no se muestra) cuando la ampolla 28 se atornilla en sistema de alimentación de nebulizador 26 (figuras 2 a 4). Por lo tanto, el código binario de la primera serie de salientes podría, por ejemplo, transmitir el código "1-0-1-0", cuando cada uno de los salientes se percibió cuando la ampolla se enrosca en la carcasa del sistema de alimentación de nebulizador, mientras que la segunda serie proporciona el código complementario de "0-1-0-1". De esta manera, el controlador puede comprobar que cuando un código binario particular, se transmite por el primer conjunto de salientes, el código binario complementario es detectado por el segundo conjunto de salientes. Así, el sistema puede evitar los potenciales errores de información que pueden ser transmitidos fuera solamente un único conjunto de salientes previstos para transmitir la información, y que la inserción se realizó incorrectamente.

60 Esta interacción permite además al sistema para comprobar contra una situación en la que uno o más salientes de la ampolla se dañan en la medida en que efectúa la función de detección, porque el sistema tendrá el código proporcionado por la segunda serie de salientes para comprobar en contra de la información proporcionada por el primer conjunto de salientes.

Alternativamente, el segundo conjunto de salientes puede ser usado para proporcionar más combinaciones de código para diferentes fármacos. En realizaciones ejemplares, proporcionando tres protuberancias o salientes en cada lado de la ampolla, el controlador del generador de aerosol puede determinar cuál de 9 fármacos o medicamentos están dispuestos en la ampolla. Por ejemplo, la siguiente distribución de protuberancias o salientes puede entregar una señal al controlador para indicar la identidad de los siguientes medicamentos:

5

<b>Tipo de fármaco</b>	<b>Número de protuberancia en la cara 1</b>	<b>Número de protuberancia en la cara 2</b>
Fármaco A	1	0
Fármaco B	2	0
Fármaco C	3	0
Fármaco D	1	1
Fármaco E	2	1
Fármaco F	3	1
Fármaco G	2	2
Fármaco H	2	3
Fármaco I	3	3

En la realización ilustrada en las figuras 2 a 8, los marcadores de identificación salientes 35 están dispuestos en una configuración helicoidal que tiene un paso que coincide sustancialmente con el paso del elemento de sujeción helicoidal 46, de manera que como el elemento de sujeción helicoidal se hace girar y se mueve a través de la correspondiente característica de sujeción 48, los marcadores de identificación salientes pasan por los sensores ópticos 56 o contactos metálicos 60. Se debe apreciar, sin embargo, que los marcadores de identificación 35 pueden estar dispuestos en una variedad de patrones no helicoidales, como se describirá en relación a las figuras 9-10.

10

La figura 9 ilustra un ejemplo de realización de una ampolla 28 que tiene marcadores de identificación 35 que están dispuestos en una disposición no helicoidal. Como se ilustra, ampolla incluye una ranura de sujeción 62 un extremo inferior adyacente de la ampolla 28 para permitir que la ampolla pueda insertarse en la interfaz del sistema de alimentación 26. Si la ranura de sujeción 62 no se corresponde con la lengüeta de sujeción 64 en la interfaz, se evitará que la ampolla sea asentada dentro de la interfaz y se evitará que el líquido en la ampolla sea entregado al depósito 42. En situaciones en las que la ranura de sujeción coincide con la lengüeta de manipulación, cuando la ampolla 28 se inserta axialmente en el sistema de alimentación y se retuerce para acoplar las ranuras de sujeción con las lengüetas de sujeción, el marcador de identificación 35 pasará simultáneamente a través de sensor de la nébula 34. La realización ilustrada incluye un lector de código de barras que lee un marcador de identificación de código de barras, pero se debe apreciar que el sensor marcador de identificación 34 y de identificación 35 puede incluir cualquiera de los otros tipos de marcadores de identificación y sensores o sus equivalentes, como se describe anteriormente.

15

20

25

La figura 10 ilustra una ampolla 28 que incluye marcadores de identificación de protuberancia que están dispuestos en la ampolla de tal manera que la inserción axial de la ampolla (sin rotación) en la interfaz del sistema de alimentación 26 contacta con los marcadores de identificación salientes 35 contra los contactos electromecánicos 60. La ampolla 28 puede incluir un retenedor o elemento de retroalimentación de posición positiva de chasquido 66, y/o medios de alineación para la alineación de la ampolla en el sistema de alimentación.

30

35

Las variaciones a la descripción anterior se pueden hacer de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, la ampolla 28 puede incluir otros elementos de sujeción y/o elementos de orientación para asegurar que la ampolla está orientada apropiadamente cuando se inserta en el dispositivo de aerosolización. Una descripción más detallada de tales elementos de sujeción y elementos de orientación puede encontrarse en la solicitud de patente presentada al mismo tiempo US 09/812.755, presentada el 20 de marzo de 2001. En tales realizaciones, los marcadores de identificación 35 pueden estar dispuestos en la ampolla con respecto a dichos elementos de sujeción o de orientación en cualquier posición en la que los sensores puedan detectar los marcadores y determinar el tipo de medicamento o fármaco que está dispuesto en la ampolla.

40

Se describirán ahora métodos de la presente invención. En un método, la presente invención identifica el contenido de la nébula para mejorar el funcionamiento del generador de aerosol. Como se ilustra en la figura 11, se proporciona un generador de aerosol (etapa 100) y una nébula está acoplada a una interfaz de la nébula del generador de aerosol (etapa 102). Un marcador de identificación en la nébula es leído por el generador de aerosol (etapa 104) y el generador de aerosol es operado de acuerdo con un programa de funcionamiento sobre la base de la información leída desde el marcador de identificación en la nébula (etapa 106).

45

Típicamente, el generador de aerosol es operado con un controlador (figura 1). El controlador incluye típicamente una memoria que almacena una pluralidad de programas de operación para la entrega de cada uno de los tipos específicos compatibles de fármacos o medicación. Después de que el marcador de identificación es leído por un sensor, la información se pasa al controlador para que un programa de funcionamiento correcto se pueda seleccionar para operar el generador de aerosol. El programa de funcionamiento puede controlar el inicio y la

detención del generador de aerosol, la tasa de producción de aerosol, la amplitud de vibración del elemento de aerosolización, la frecuencia de aerosolización, y similares.

Se debe apreciar que, además de utilizar la información de marcador de identificación para controlar la operación del generador de aerosol, la información del marcador de identificación se puede utilizar para otros fines. Por ejemplo, como se muestra en la figura 1, los sistemas de la presente invención 20 pueden incluir opcionalmente un dispositivo de salida 68, tal como una impresora, altavoz de audio, o LCD. Cuando la información de identificación recibida por el sensor coincide con una entrada de código dentro de la memoria del controlador, el nombre del medicamento, información de dosificación, u otra información pertinente puede ser puesto a disposición del usuario mostrando o anunciando la información a través de los dispositivos de salida conectados. Además, los marcadores de identificación se pueden usar para prevenir que el fármaco equivocada sea administrada al paciente mediante el establecimiento del controlador de generador de aerosol para operar el generador de aerosol solo en la recepción e identificación de uno o más códigos de fármaco en particular/marcadores de identificación para la exclusión de los demás: por ejemplo, el nebulizador de un paciente puede estar configurado para aceptar nébulas que contienen, y están codificadas para, el fármaco A y el fármaco B, mientras que nebulizador de otro paciente puede ajustarse para operar solamente si una nébula contiene, y está codificada para, el fármaco A.

Típicamente, el marcador de identificación se coloca adyacente a un sensor a través de uso de un elemento de sujeción en la nébula. Los elementos de sujeción pueden interactuar con una característica de sujeción correspondiente en la interfaz generadora de aerosol para colocar el marcador de identificación al lado del sensor. En otros métodos, sin embargo, los elementos de sujeción en la nébula se pueden utilizar para controlar los tipos de las nébulas que pueden ser acoplados al sistema de generador de aerosol. En tales métodos, como se muestra en la figura 12, se proporcionan un sistema de nebulizador y una nébula que comprende un cuerpo de nébula con un elemento de sujeción (por ejemplo, roscas, lengüetas, ranuras, y similares) (etapas 110, 112). La nébula se puede insertar en la carcasa. Si el elemento de sujeción está sujetado correctamente con una carcasa del sistema de nebulizador, la nébula puede acceder a un depósito del sistema (etapa 114). Después de esto, el líquido de la nébula será transferido al interior del depósito para la aerosolización (etapa 116). El generador de aerosol puede ser operado con un controlador para aerosolizar el líquido (etapa 118).

Los elementos de sujeción, marcadores de identificación, o ambos pueden ser utilizados para garantizar que solo las nébulas que son compatibles con el sistema de alimentación y el generador de aerosol que se utilizan. Por ejemplo, como primera medida de precaución, los sistemas de generador de aerosol de la presente invención pueden incluir una característica de sujeción que se acopla solamente con ciertos tipos de nébulas. Por ejemplo, las nébulas que contienen esteroides pueden tener un elemento de sujeción diferente que las nébulas que contienen antibióticos. Por lo tanto, se evitará que los pacientes que utilizan el generador de aerosol solo para la entrega de esteroides sujeten la nébula que contiene un antibiótico al generador de aerosol y nebulicen el antibiótico sin darse cuenta, y viceversa.

Adicional o alternativamente, el controlador de cada sistema individual puede ser programado para tener solo programas de suministro de secuencia disponible (que pueden ser referidas como secuencias de operación, o algoritmos para secuencias de operación) para medicamentos o fármacos seleccionados que se encuentran en una biblioteca de códigos y fármacos en la memoria del controlador. Por lo tanto, si el marcador de identificación en una nébula que está acoplada al generador de aerosol no es una de los fármacos de la lista almacenada en la memoria del controlador, el controlador no entrega el aerosol al paciente. Opcionalmente, el controlador puede proporcionar una salida que informa al usuario de que la nébula instalada es incompatible con el sistema.

En otros métodos de ejemplo, la presente invención puede medir las características de un aliento inhalado de una persona, típicamente un flujo de la respiración, para controlar la operación del generador de aerosol. Como se muestra en la figura 13, una persona puede tomar una o más respiraciones (etapa 120) y las características de la respiración pueden ser medidas (etapa 122). Las características de la respiración que pueden ser medidas incluyen, pero no se limitan a, un patrón de la respiración, la tasa de flujo inspiratorio máximo, la frecuencia respiratoria, los parámetros de la exhalación, la regularidad de la respiración, el volumen del flujo de respiración, y similares, y pueden estimar el volumen corriente de un usuario en base a dicha información. El usuario puede tomar otro aliento del flujo de respiración y el generador de aerosol puede ser operado en base a las características medidas del flujo de la respiración (etapa 124). Se debe apreciar, sin embargo, que, en lugar de un flujo de la respiración, la persona puede tomar otros tipos de la respiración. Alternativamente, el controlador puede basar el tiempo de funcionamiento del generador de aerosol de manera que aerosol se genera en períodos específicos de tiempo dentro de un ciclo de la respiración, (etapa 125, figura 13a). Por ejemplo, el controlador puede operar el generador de aerosol para el primer 50 por ciento de la inspiración. Alternativamente, el controlador puede hacer funcionar el generador de aerosol para generar aerosoles después de que ha tenido lugar una porción de la inhalación y que cese la producción de aerosoles después de que ha tenido lugar otra porción de la inhalación. Por ejemplo, el controlador puede hacer que el aerosol que se generen comenzando después de que el 20 % de la inspiración ha tenido lugar y hacer que la producción de aerosoles cese después de que ha tenido lugar 70 % de inspiración. El controlador puede hacer que la producción de aerosoles se inicie después de, por ejemplo, que ha tenido lugar el 90 % de la exhalación y, por ejemplo, hacer que la producción de aerosoles se detenga después de que ha tenido lugar el 30% de la siguiente inspiración. Mediante el control de la temporización específica dentro del ciclo de la respiración en

- que la medicación en aerosol se proporciona en el circuito de la respiración, se puede lograr una mayor eficiencia de la administración del fármaco. Con referencia a las figuras 15a - 15c, por ejemplo, la aerosolización continua puede producir solo alrededor del 10 % a aproximadamente el 15 % de eficiencia (figura 15a), la aerosolización durante toda la fase de inhalación del ciclo de la respiración puede producir aproximadamente del 15 % a aproximadamente el 25% de eficiencia (figura 15b), y el suministro durante una parte predeterminada del principio fase de inhalación, por ejemplo, en el inicio de la inhalación, puede proporcionar un rendimiento de fármacos entre aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % de eficacia (figura 15c). De acuerdo con ello, la presente invención, mediante el control de la entrega a un porcentaje predeterminado del ciclo de la respiración, tal como un porcentaje predeterminado de la fase de inhalación del ciclo de la respiración, proporciona una eficiencia mucho mayor que cualquiera de entrega continua o entrega durante toda la fase de inhalación. Además, y sorprendentemente, el porcentaje de aumento en la eficiencia en la entrega para una parte tal predeterminada de la fase de inhalación (figura 15c) a través de la entrega durante toda la fase de inhalación (figura 15b) es en sí misma mucho mayor que el aumento de la eficiencia de la entrega durante la fase de inhalación (figura 15b) sobre proporcionar simplemente el aerosol de forma continua (figura 15a).
- 15 Mediante la utilización de un generador de aerosol que produce aerosol por la alimentación eléctrica de un elemento vibratorio que causa que una placa de abertura expulse líquido a una cara del mismo, a través de sus aberturas, como una niebla desde la otra cara de la misma, como generalmente se describe anteriormente (y como se describe generalmente en las patentes US 5.164.740; 5.938.117; 5.586.550; 5.758.637. 6.085.740; y 6.235.177 el inicio y la detención de la generación de aerosol se pueden controlar en el nivel de exactitud de microsegundos o milisegundos, proporcionando así una dosificación precisa. El momento de la generación de aerosol se puede hacer basado únicamente en una temporización predeterminada dentro de un ciclo de la respiración, en la sincronización en combinación con la longitud de una respiración anterior o porciones de la misma, sobre otras características de la respiración, en la medicación particular que está siendo administrada, o una combinación de cualquiera de estos criterios (etapas 135, figura 13b).
- 25 El elemento de aerosolización puede ser construido de una variedad de materiales, que comprenden los metales, que puede ser electroformados para crear aberturas cuando se forma el elemento, como se describe, por ejemplo, en la patente US 6.235.177.
- El paladio se cree que es de especial utilidad en la producción de un elemento de aerosolización electroformado de aberturas múltiples, así como en el funcionamiento del mismo para aerosolizar líquidos. Otros metales que pueden ser utilizados son aleaciones de paladio, tales como PDNI, con, por ejemplo, 80 por ciento de paladio y 20 % de níquel. Otros metales y materiales pueden utilizarse sin apartarse de la presente invención. El elemento de aerosolización 70 (con referencia ahora a las figuras 16a y 16b) puede ser configurado para tener una curvatura, como en una forma de cúpula, que puede ser esférica, parabólica o de cualquier otra curvatura. El elemento de aerosolización puede ser formado para tener una porción de cúpula 73 sobre su mayoría, y esto puede ser concéntrico con el centro del elemento de aerosolización, dejando así una parte del elemento de aerosolización que es una porción de anillo periférico sustancialmente plano 75. El elemento de aerosolización tiene una primera cara 71, una segunda cara 72 y una pluralidad de aberturas 74 (figura 16b) a su través. La primera cara 71 puede comprender el lado cóncavo de la porción de cúpula 72 y la segunda cara 72 puede comprender el lado convexo de la porción de cúpula 72 del elemento de aerosolización 70. Las aberturas pueden ser cónicas para tener una porción estrecha 76 en la primera cara 71 y una porción ancha 78 en la segunda cara 72 del elemento de aerosolización 70. Típicamente, se colocará un líquido en la primera cara del elemento de aerosolización, en donde puede mezclarse en la porción estrecha 76 de las aberturas 74 y emite en forma de una niebla en forma de aerosol o de una nube 79 de la porción ancha 78 de las aberturas 74 en la segunda cara 72 del elemento de aerosolización 70.
- 45 El elemento de aerosolización puede ser montado en un dispositivo de accionamiento de aerosol 80, que define una abertura 81 a su través. Esto se puede hacer de una manera tal que la porción de cúpula del elemento de aerosolización sobresale a través de la abertura 81 del dispositivo de accionamiento de aerosol 80 y la porción de corona periférica sustancialmente plana 74, sobre la segunda cara 72 del elemento de aerosolización 70 hace tope con una primera cara 82 del dispositivo de accionamiento de aerosol 80. Un elemento vibratorio 84 puede ser proporcionado, y puede ser montado en la primera cara 82 del dispositivo de accionamiento de aerosol 80, o alternativamente puede ser montado en una segunda cara opuesta 83 del dispositivo de accionamiento de aerosol 80. El elemento de aerosolización se puede hacer vibrar de tal manera como para extraer líquido a través de las aberturas 74 del elemento de aerosolización 70 desde la primera cara a la segunda cara, donde el líquido es expulsado de las aberturas como una niebla nebulizada. El elemento de aerosolización se puede hacer vibrar por un elemento vibratorio 84, que puede ser un elemento piezoeléctrico. El elemento vibratorio puede estar montado en el dispositivo de accionamiento de aerosol, de tal manera que la vibración del elemento vibratorio puede ser transferida mecánicamente a través del dispositivo de accionamiento de aerosol al elemento de aerosolización. El elemento vibratorio puede ser anular, y puede rodear la abertura del dispositivo de accionamiento de aerosol, por ejemplo, en una disposición coaxial. En algunas realizaciones de la presente invención, el elemento de aerosolización o el generador de aerosol que comprende el elemento de aerosolización 70, el dispositivo de accionamiento de aerosol 80 y el elemento vibratorio 86 se pueden sustituir por un conjunto respectivo que tiene aberturas de un tamaño diferente, como un diámetro diferente de salida, para producir una niebla que tiene un tamaño de partícula de

aerosol diferente. Una circuitería 86 puede proporcionar la energía desde una fuente de alimentación. El circuito puede incluir un interruptor que puede ser operable para hacer vibrar el elemento vibratorio y por lo tanto el elemento de aerosolización y la aerosolización realizada de esta manera puede lograrse en cuestión de milisegundos de funcionamiento del interruptor. El circuito puede incluir un controlador 87, por ejemplo, un microprocesador que puede proporcionar energía al elemento vibratorio 84 para producir aerosol desde el elemento de aerosolización 70 en cuestión de milisegundos o fracciones de milisegundos de una señal para hacerlo. Por ejemplo, la producción de aerosol puede comenzar dentro de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 50 milisegundos de una señal de este tipo y puede detenerse dentro de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 50 milisegundos desde el cese de una primera señal o una segunda señal cualquiera de las cuales puede actuar como un disparador para detener la aerosolización. Del mismo modo, la producción de aerosol puede comenzar y terminar dentro de aproximadamente 0,02 milisegundos a alrededor de 20 milisegundos de tal señalización respectiva. Asimismo, la producción de aerosol puede comenzar y terminar dentro de aproximadamente 0,02 milisegundos a unos 2 milisegundos de tal señalización respectiva. Además, esta forma de aerosolización ofrece aerosolización completa con un tamaño de partícula sustancialmente uniforme de niebla de baja velocidad 79 que se produce eficazmente instantáneamente con el funcionamiento del interruptor.

Con referencia a la figura 17, un nebulizador 85, que puede tener una parte superior 93 a través de la cual el líquido (ya sea directamente o dentro de una nébula) se puede proporcionar, de acuerdo con la presente invención, se pueden incorporar en un circuito de la respiración del ventilador de un paciente ventilado. El circuito de la respiración puede comprender un conector en "Y" 88, que a su vez puede tener una porción de entrada 89, una porción de tubo endotraqueal 90 y una porción de salida 91. La porción de entrada 89 lleva el aire proporcionado desde el ventilador 92 hacia el paciente. La porción de tubo endotraqueal 90 del conector en Y 88 lleva el aire de entrada a las vías respiratorias del paciente; esta dirección es representada por la flecha a. La porción de tubo endotraqueal 90 también lleva a la exhalación del paciente a la porción de salida 91 del conector en Y 88, y la porción de salida puede conducir a un escape, representado por la flecha b, para eliminar la exhalación del paciente del sistema. El nebulizador 85 del elemento de aerosolización de la presente invención genera una nube de aerosol 94 que permanece sustancialmente dentro de la porción de entrada 89 del conector en Y 88 cuando no hay aire inspiratorio que fluye a través de la parte de entrada, en virtud del elemento de aerosolización, como se describe anteriormente, que produce una niebla baja velocidad. De esta manera, el aerosol que se genera cuando no se proporciona aire de inhalación no será llevado a cabo a través de la porción de salida 91 del conector en Y y se pierde al entorno ambiental. De acuerdo con ello, una dosis de la medicación en forma de aerosol puede ser cargada previamente, es decir, producida y colocada sustancialmente dentro de la porción de entrada 89 antes de que una fase de inhalación sea enviada por el ventilador 92. De esta manera, dicha medicación puede ser barrida en el sistema respiratorio de un paciente en el comienzo del ciclo de inhalación. Esto puede ser de particular beneficio en el caso de pacientes neonatos y en otros casos en los que solo la explosión inicial de la fase de inhalación llega a la porción diana del sistema respiratorio.

El interruptor, descrito anteriormente, puede ser operable por un transductor de presión, que puede ser colocado en la boquilla del nebulizador. El transductor de presión puede estar en comunicación eléctrica con el conjunto de circuitos, y un microprocesador también puede estar en comunicación eléctrica con el conjunto de circuitos, y el microprocesador puede interpretar las señales eléctricas desde el transductor de presión, y también puede operar el interruptor para comenzar la aerosolización. De esta manera, la nebulización puede comenzar de forma sustancialmente instantánea con la inhalación de un usuario sobre la boquilla. Un ejemplo de un interruptor de tal sensor se puede encontrar en la solicitud del mismo asignatario y en tramitación US Ser. n.º 09/705.063

Otro transductor puede ser utilizado para detectar la ausencia o presencia de líquido en el depósito, mediante la detección, por ejemplo, de una diferencia entre las características de vibración del elemento de aerosolización, tales como, por ejemplo, diferencias en la frecuencia o la amplitud, entre las vibraciones húmeda y sustancialmente la vibración seca. De esta manera, el circuito, puede, por ejemplo, por medio del microprocesador, apagar la vibración cuando esencialmente no hay más líquido a aerosolizar, es decir, cuando se ha alcanzado el final de la dosis, minimizando así la operación del elemento de aerosolización en un estado seco. Del mismo modo, el interruptor puede evitar la vibración antes de la entrega de una dosis posterior en el depósito. Un ejemplo de un interruptor de este tipo se muestra en la solicitud del mismo asignatario y en tramitación US Ser. n.º 09/805.498, todo el contenido de la cual se incorpora aquí por referencia.

Como se muestra esquemáticamente en la figura 14, en realizaciones a modo de ejemplo, los controladores de generador de aerosol de la presente invención pueden ser acoplados a un sensor de identificación de la nébula y un sensor de característica de la respiración a fin de identificar el líquido que se suministra al generador de aerosol y para supervisar las características respiratorias del paciente (etapas 130 a 140). En tales realizaciones, el generador de aerosol puede ser operado (y un programa de entrega programado previamente puede ser seleccionado) para ejecutar el generador de aerosol, en base al menos en parte en la información obtenida del sensor de identificación y del sensor de característica de la respiración (etapa 140).

Si se sabe qué tipo de medicamento o fármaco se está entregando, el controlador puede seleccionar el mejor momento durante el ciclo de la respiración del paciente para suministrar el aerosol, en base a un régimen

predeterminado para ese medicamento que se almacena en la memoria. Como beneficio adicional, una estimación de la edad y/o el sufrimiento del paciente se puede hacer, por ejemplo, midiendo el volumen de ventilación pulmonar y la frecuencia respiratoria. Tales medidas pueden influir en los requisitos de eficiencia de la dosis por la respiración. Estas u otras variables se pueden utilizar en el establecimiento de varios regímenes para la administración en aerosol, en particular, la entrega en el circuito de la respiración de un ventilador. Estos regímenes se pueden almacenar en la memoria y luego ser accedidos por el controlador según sea apropiado para una condición de paciente dada.

Por ejemplo, para un broncodilatador el mejor momento para la entrega puede ser a mitad de camino a través de la fase de inhalación de una respiración cuando el impacto se reduciría puesto que los flujos de inhalación se están reduciendo. Para los esteroides, puede ser mejor entregarlos hacia el final de la fase de inhalación de una respiración. Para los antibióticos, puede ser mejor que un poco de carga previa, es decir, ofrecer aerosol durante la fase de exhalación, o entregarlo justo en el inicio de la respiración. Por ejemplo, los antibióticos pueden ser entregados al comienzo de una inhalación proporcionada por el ventilador, y la administración en aerosol puede detenerse después que se ha proporcionado un porcentaje predeterminado de la inhalación. Una clase de antibióticos que pueden administrarse de acuerdo con la presente invención es la clase conocida como la clase de antibióticos aminoglucósidos. Esta clase de antibióticos normalmente se ha administrado por vía intravenosa, sin embargo, tal entrega puede tener efectos secundarios no deseados, que pueden ser sistémicos. Un objeto de la presente invención es la administración de antibióticos, tales como los aminoglucósidos, incluyendo amicacina mediante la entrega en forma de aerosol en el circuito de la respiración de un paciente en un ventilador. De esta manera, la amicacina se puede usar para tratar afecciones pulmonares de infección que normalmente surgen cuando los pacientes son ventilados mecánicamente, y la amicacina, u otros aminoglucósidos u otros antibióticos, pueden ser entregados directamente al objetivo del tratamiento, la vía pulmonar, evitando los efectos secundarios que de otra manera pueden surgir de la administración intravenosa. Además, debido al gran coste de estos fármacos, se consigue una eficacia mucho mayor a través de esta administración pulmonar. Como se señaló anteriormente, con referencia a la figura 15c, la entrega de aerosol durante un porcentaje de inicio de la fase de inhalación de un ciclo de la respiración puede producir entre aproximadamente 60 % y aproximadamente 80 % de eficiencia, y esto es significativamente mayor que la eficacia de la aerosolización continua o la aerosolización para toda una fase de inhalación de un ciclo de inhalación.

Como se describió anteriormente, diversos regímenes de aerosolización se pueden seguir, dependiendo de la situación. Por ejemplo, en la figura 18, se muestra una selección entre un primer, segundo y tercer régimen. Un régimen puede seleccionarse manual o automáticamente, por ejemplo, mediante la aplicación de un algoritmo que selecciona un programa de operación basado en la información que es ya sea introducida o almacenada. Para la selección manual, un usuario puede operar un interruptor mecánico para seleccionar un régimen, o puede realizar una selección de este tipo en un dispositivo de entrada electrónica, tal como un teclado. Alternativamente, el controlador puede elegir automáticamente un régimen, como se describe anteriormente, haciendo coincidir un código de fármacos en una nébula de fármaco con una biblioteca de combinaciones de régimen de fármacos. (Cabe señalar que en las figuras 18, 19 y 20, se representan los diagramas de flujo esquemáticos de los algoritmos de la secuencia de operación. Aunque los puntos en los mismos se referirán como etapas para facilitar la discusión, se refieren más ampliamente en el presente documento los estados de operaciones o modalidades en los que puede existir un sistema o ciclo a través. Las etapas representadas en un rectángulo son esencialmente estados de funcionamiento, acciones o modalidades. Las etapas descritas en diamantes indican una selección o la continuación del estado de funcionamiento anterior, la acción o modalidad hasta que una condición predeterminada es satisfecha. Dos diamantes sucesivos se refieren a la satisfacción de una primera condición y de una segunda condición, respectivamente, la segunda de las cuales puede ser un subconjunto de la primera.)

En la etapa 200, se hace una elección de seguir un régimen particular. En este caso, el régimen I es un régimen en el que se genera aerosol continuamente (etapa 202). El régimen II proporciona la generación de aerosol durante la fase de inhalación solamente (etapa 204). En este caso, en la etapa 206, la generación de aerosol está configurada para iniciarse al comienzo de la fase de inhalación y, en la etapa 208, la generación de aerosol se ajusta para detenerse cuando se detiene la fase de inhalación. En la etapa 210, la generación de aerosol comienza en el inicio de la fase de inhalación. En la etapa 212, cuando termina la fase de inhalación, no se genera aerosol (etapa 214).

El régimen III proporciona la inhalación durante un porcentaje predeterminado de la fase de inhalación (etapa 216). Un porcentaje predeterminado de una fase de inhalación (o de exhalación) puede basarse en un tiempo medido a partir de un punto discreto en el ciclo de ventilador, como el inicio instantáneo de generación de aire inspiratorio por el ventilador. Alternativamente, dicho porcentaje predeterminado puede estar basado en el intervalo de tiempo entre los sucesivos puntos discretos en el ventilador, como comienzos sucesivos de sucesivas generaciones de aire de inhalación por el ventilador. Alternativamente, dichos porcentajes pueden basarse en la presión de aire en el circuito del ventilador, o cualquier otro parámetro. Con respecto al régimen III, en este caso, en la etapa 218, se fija un primer punto predeterminado para corresponder con la realización de un primer porcentaje predeterminado de la inhalación. En la etapa 220, un segundo punto predeterminado está configurado para corresponder a un segundo porcentaje predeterminado de porcentaje de inhalación siendo completado. Por ejemplo, como se describe anteriormente, el primer punto predeterminado puede corresponder al 20 % de la fase de inhalación se complete, y

el segundo punto predeterminado puede corresponder a un punto en el que ha tenido lugar el 70% de esa misma inhalación. En la etapa 222, la generación de aerosol se inicia en el primer punto predeterminado en la fase de inhalación. En la etapa 224, cuando se alcanza el segundo punto predeterminado, el controlador lleva a cabo la etapa 214 y se detiene la generación de aerosol.

5 Del mismo modo, como se señaló anteriormente, otros regímenes pueden seguir, por ejemplo, en el que la generación de aerosol comienza durante la fase de inhalación y termina durante la fase de exhalación, o comienza durante la exhalación y se termina durante esa exhalación, o comienza durante la exhalación y termina en el subsiguiente ciclo de la respiración, por ejemplo, en un punto predeterminado en la fase de inhalación subsiguiente. En consecuencia, yendo a la figura 19, puede hacerse una selección, en la etapa 230, entre los regímenes II (etapa 232) y III (etapa 234) como se ha descrito anteriormente, y otro régimen, el régimen IV (etapas 236 - 242), que también está disponible para la selección. En el régimen IV, la generación de aerosol puede comenzar en un primer punto predeterminado (etapa 236), y este primer punto predeterminado puede ser después de que un porcentaje predeterminado de la fase de inhalación ha tenido lugar, o puede ser un punto predeterminado después de que la fase de inhalación ha terminado. Por ejemplo, este punto puede ser un punto predeterminado después de que ha tenido lugar un porcentaje predeterminado de la fase de exhalación, o puede ser un punto predeterminado antes del comienzo de la fase de inhalación subsiguiente. La generación del aerosol puede detenerse durante la exhalación (régimen IVa, etapa 238), en la terminación de la exhalación (régimen IVb, etapa 240), o la generación de aerosol puede continuar en el próximo ciclo de la respiración (régimen IVc, etapa 242), y detenerse, por ejemplo, después de un punto predeterminado durante la fase de inhalación subsiguiente.

20 En este ejemplo, con el controlador teniendo una opción de selección entre las secuencias de funcionamiento correspondientes a regímenes II, III y IV, la representación esquemática de las secuencias de operación se muestra en la figura 20. En la etapa 250, se selecciona un régimen. En la etapa 252, el controlador de generador de aerosol selecciona una secuencia de operación basada en el régimen seleccionado. En la etapa 254, el controlador recibe una señal que indica que el ventilador ha comenzado a suministrar una fase de inhalación. La señal, como se describe anteriormente, puede ser una señal proporcionada directamente por el ventilador. Alternativamente, la señal puede ser proporcionada por un sensor, y tal sensor puede detectar el comienzo de una fase de inhalación proporcionado por el ventilador, como se describe anteriormente, mediante la detección de un cambio de presión en el circuito respiratorio. En la etapa 256, el controlador lleva a cabo la secuencia de operación seleccionada. En el caso del régimen II (etapa 258), el controlador enciende generador de aerosol tras la apertura de la fase de inhalación proporcionada por el ventilador. El controlador continúa operando el generador de aerosol hasta un punto en el que la fase de inhalación está completada (etapa 260). En la etapa 262, el controlador apaga generador de aerosol.

35 En el caso del régimen III, el controlador no toma ninguna acción para iniciar la generación de aerosol, hasta un punto predeterminado de la fase de inhalación, lo que corresponde a un porcentaje de la fase de inhalación que está completado (etapa 264). En la etapa 266, en un punto predeterminado en la fase de inhalación, el controlador se convierte en el generador de aerosol. En la etapa 268, la generación de aerosoles continúa hasta un segundo punto de una fase de inhalación predeterminada, que corresponde a un segundo punto del porcentaje de finalización de la fase de inhalación. En este punto, el controlador lleva a cabo la etapa 262 y apaga el generador de aerosol. Con respecto al régimen IV, la generación de aerosol comienza después de un punto de finalización de la fase de inhalación (etapa 264) predeterminado, y este punto se puede predeterminar que ocurra después de que la fase de inhalación ha terminado y la fase de exhalación ha comenzado (etapa 270). En la etapa 272, el controlador enciende el generador de aerosol para comenzar la aerosolización. Las variaciones se pueden hacer en cuanto al punto en el que la generación de aerosoles se apaga. Si se desea que la generación de aerosol se complete antes de la finalización de la fase de exhalación (régimen IVa), entonces la generación de aerosol puede continuar hasta un punto predeterminado antes de la inhalación posterior (etapa 276). Alternativamente, puede ser deseable continuar la aerosolización hasta que el final de la exhalación, que puede corresponder al punto de inicio de la inhalación posterior, como en el régimen IVb (etapa 278). Alternativamente, se puede desear seguir un régimen tal como el régimen IVc, donde la generación de aerosol continúa a través del ciclo de la respiración subsiguiente (etapa 280), hasta que, por ejemplo, un porcentaje predeterminado de la fase de inhalación posterior se ha completado (etapa 282). En estos regímenes, la aerosolización continuará hasta la satisfacción de estas condiciones (etapa 276 para el régimen IVa, etapa 278 para el régimen IVb o etapa 282 para el régimen IVc), momento en que el controlador lleva a cabo la etapa 262 y detiene el generador de aerosol. El proceso puede continuar con la siguiente señal que indica que el ventilador ha comenzado a proporcionar una fase de inhalación, etapa 254.

55 Además, la elección de qué secuencia de funcionamiento seguir puede basarse al menos en parte de la identidad de un fármaco a administrar, cuya información puede ser considerada por el controlador como se describe anteriormente. Además, se debe apreciar que se pueden hacer modificaciones a estos ejemplos sin apartarse de la presente invención. Por ejemplo, un sistema puede estar configurado, o un método puede llevarse a cabo, para ser capaz de seleccionar más de tres regímenes iniciales a seguir. Por ejemplo, los regímenes I, II, III y IV como se han descrito anteriormente pueden ser seleccionables al mismo tiempo. Además, diferentes etapas pueden ser alteradas; por ejemplo, algunas etapas pueden no ser etapas discretas. Por lo tanto, la etapa 256 puede no ser una etapa discreta sino más bien la siguiente de una secuencia de funcionamiento de acuerdo con un régimen

seleccionado. Del mismo modo, el orden de las etapas se puede cambiar, tal como el controlador puede seleccionar una secuencia de funcionamiento (etapa 252) después de recibir una señal de que el ventilador ha comenzado a proporcionar una fase de inhalación (etapa 254). Las etapas también se pueden combinar, tal como, por ejemplo, en régimen IV las etapas 264 y 270 pueden combinarse como una sola etapa, ya que estas dos etapas representan que los criterios sucesivos para la determinación de un único primer punto predeterminado se han cumplido. Del mismo modo, la etapa 274 se puede combinar con las etapas 276, 278 o 280, que en la etapa 274 es el predicado para la prueba de condición especificada en cada una de las otras pruebas sucesivas, las etapas 276, 278 o 280. Los ejemplos de algoritmos pueden ser alterados para formar otras secuencias de funcionamiento. Por ejemplo, una secuencia de funcionamiento puede requerir que el controlador inicie la generación de aerosol en el inicio del ciclo de inhalación proporcionado por el nebulizador, como en régimen II, en la etapa 258, y apague el generador de aerosol a un punto en el que un porcentaje predeterminado de la fase de inhalación se ha completado, como en régimen III, etapa 268 (y la etapa 262). De una manera similar, otros criterios pueden utilizarse para activar el encendido o apagado del generador de aerosol. Por ejemplo, como se describe anteriormente, el inicio de aerosolización puede ser desencadenado por la detección de una presión o cambio particular en la presión en el circuito del ventilador, y puede terminar siguiendo la secuencia de apagado de los regímenes III (etapas 268 y 262) o IV (etapas 274, 276, 278 o 280 y 282), seguidas por la etapa 262, como se describe anteriormente.

La figura 21 es una representación esquemática de un algoritmo mediante el cual una secuencia de funcionamiento, para proporcionar un fármaco nebulizada a un paciente que recibe aire de un ventilador, puede ser elegido en base a la combinación de una pluralidad de conjuntos de información independientes, en este caso, la identidad de los fármacos y una señal del ventilador. En la etapa 300, se proporciona una biblioteca de los regímenes de fármacos, estando la biblioteca basada sobre diversos fármacos que se pueden administrar. En la etapa 302, la identidad de un fármaco en particular se proporciona al sistema, y esto puede proporcionarse, como se describe anteriormente, por un marcador en una nébula que contiene el fármaco, siendo el marcador leído por el sistema. En la etapa 304, el controlador busca un régimen de la biblioteca de los regímenes almacenados para seleccionar un régimen basado en el fármaco particular a administrar. En la etapa 306, el controlador recibe una señal desde el ventilador. En la etapa 308, el controlador escoge entonces una secuencia de operación basado en parte en la identidad de fármacos y el régimen de fármacos y en parte en la información independiente proporcionada por la señal del ventilador. En la etapa 310, el controlador lleva a cabo la secuencia de operación, que puede estar produciendo aerosol a un intervalo predeterminado en el ciclo de ventilación basado en el fármaco y el régimen previsto por el factor de fármaco en el ciclo de inhalación del respirador. Estas descripciones son ilustrativas y, en consecuencia, el orden de las etapas puede alterarse, y otras variaciones, adiciones y modificaciones, como se describe anteriormente, se pueden hacer todavía de acuerdo con la presente invención.

Mientras que todo lo anterior es una descripción completa de las realizaciones preferidas de las invenciones, se pueden usar diversas alternativas, modificaciones, y equivalentes. En consecuencia, aunque la invención anterior se ha descrito en detalle para fines de claridad de comprensión, será evidente que ciertas modificaciones pueden practicarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema para proporcionar fluido nebulizado a un paciente ventilado, que comprende:
- un ventilador (92) y
- un circuito de la respiración (88, 89, 90, 91),
- 5 un elemento vibratorio de aerosolización (70) que tiene una primera cara (71), una segunda cara (72) y una pluralidad de aberturas (74) a su través;
- una interfaz (26) para el depósito de fluido en la primera cara del elemento de aerosolización;
- un controlador (87) configurado para controlar la vibración del elemento vibratorio de aerosolización (70) de acuerdo con un programa de operación,
- 10 caracterizado porque:
- la interfaz está configurada para recibir una nébula (28) de una manera tal que el fluido de la nébula puede depositarse sobre la primera cara del elemento de aerosolización, la nébula incluyendo un marcador de identificación (35);
- 15 el controlador (87) estando configurado para leer el marcador de identificación (35) en la nébula (28), con el programa de funcionamiento utilizado por el controlador (87) para controlar la vibración del elemento de aerosolización vibratorio (70) basándose en la información leída desde el marcador de identificación (35) en la nébula (28); y
- en el que el controlador (87) puede estar configurado para hacer vibrar el elemento vibratorio de aerosolización (70) durante un intervalo seleccionado de un ciclo de la respiración.
- 20 2. El sistema de la reivindicación 1, en el que el intervalo seleccionado se basa en un punto del ciclo de la respiración suministrado por el ventilador (92) predeterminado.
3. El sistema de la reivindicación 2, en el que el punto predeterminado es el comienzo de una fase de inhalación proporcionada por el ventilador (92).
4. El sistema de la reivindicación 2, en el que el intervalo comienza en un punto predeterminado en el primer ciclo de la respiración y termina en un segundo punto predeterminado en el ciclo de la respiración.
- 25 5. El sistema de la reivindicación 1, en el que el circuito de la respiración comprende un conector en Y (88), el conector comprendiendo una parte de entrada (89), una porción de tubo endotraqueal (90) y una parte de salida (91); el sistema comprende además un nebulizador (85) posicionado para proporcionar fluido nebulizado en la porción de entrada del conector en Y, el nebulizador comprendiendo el elemento vibratorio de aerosolización (70) y en el que el elemento de aerosolización vibratorio puede ser causado para hacer vibrar al menos en parte por una señal eléctrica de una manera para conducir fluido dentro de las aberturas (74) en la primera cara (71) del mismo y emitir el fluido como una nube nebulizada de baja velocidad desde la segunda cara (72), y en el que la fuerza de la nube emitida es suficientemente pequeña para que sustancialmente no se pierda aerosol a través de la parte de salida o sustancialmente la totalidad de la nube puede viajar más allá de la porción de entrada del conector en Y, cuando no hay flujo de inspiración a través de la porción de entrada.
- 30 6. El sistema de la reivindicación 5, en el que sustancialmente ningún aerosol viaja en la porción de tubo endotraqueal (90) del conector en Y cuando no hay flujo de inspiración a través de la porción de entrada (89).
- 40 7. El sistema de la reivindicación 1, que comprende, además:
- al menos un algoritmo accesible por el controlador (87) que el controlador puede seguir para determinar un punto para iniciar la operación del elemento de aerosolización (70);
- en el que el controlador puede operar el elemento de aerosolización independientemente del estado instantáneo del ventilador (92).
- 45 8. El sistema de la reivindicación 7, que comprende además un receptor de señal por el cual el controlador (87)

puede recibir una señal desde el ventilador (92).

9. El sistema de la reivindicación 1, en el que el ventilador (92) es capaz de proporcionar al menos un ciclo de aire de inhalación, comprendiendo el sistema, además:

- 5 un circuito de ventilación comprende un tubo de inhalación (89), y el tubo de exhalación (91) y un tubo de intubación, y un conector en Y (88) entre los mismos;

un sensor configurado para supervisar un punto dentro de un ciclo de inhalación del respirador (92);

- 10 un nebulizador (85) que comprende un microprocesador, el microprocesador estando configurado para calcular un perfil de inhalación basado en el punto de operación del ventilador detectado, el microprocesador estando configurado además para seguir al menos un algoritmo para el funcionamiento del nebulizador basado en un perfil de inhalación,

en el que el algoritmo está configurado para proporcionar un punto para el inicio de la aerosolización y un punto para el cese de aerosolización.

- 15 10. El sistema de la reivindicación 9, en el que el punto para el inicio de aerosolización y el punto para el cese de aerosolización no están diseñados para coincidir con el inicio de una fase de inhalación y el cese de una fase de inhalación de un ciclo de inhalación proporcionado por el nebulizador (85).

- 20 11. El sistema de la reivindicación 10, en el que el punto de inicio de aerosolización y el punto para el cese de aerosolización no están diseñados para coincidir con el inicio de una fase de exhalación y el cese de una fase de exhalación de un ciclo de inhalación proporcionado por el nebulizador montado en un conector en T en el tubo de inhalación del circuito del ventilador y en el que el nebulizador está configurado para proporcionar una niebla propulsada a baja velocidad tal que la niebla puede ocupar una porción del circuito del ventilador entre los conectores en T y en Y sin ninguna fuerza de aire.

12. El sistema de la reivindicación 9, en el que el punto de inicio de aerosolización y el punto hasta el cese de la aerosolización se eligen para maximizar la inhalación real del líquido en aerosol.

- 25 13. El sistema de la reivindicación 12, en el que el punto de inicio de la aerosolización es un punto después de la terminación de una porción predeterminada de la fase de inhalación del ciclo de inhalación.

14. El sistema de la reivindicación 13, en el que el punto para el cese de la aerosolización es un punto previo a que se produzca una porción predeterminada de la fase de inhalación del ciclo de inhalación.

- 30 15. El sistema de la reivindicación 12, en el que el punto para el cese de la aerosolización es un punto después de la terminación de una porción predeterminada de la fase de exhalación subsiguiente del ciclo de inhalación.

16. El sistema de la reivindicación 12, en el que el punto de inicio de la aerosolización es un punto después de la terminación de una porción predeterminada de la fase de exhalación del ciclo de inhalación.

17. El sistema de la reivindicación 16, en el que el punto para el cese de la aerosolización es un punto después de la terminación de una porción predeterminada de la fase de exhalación del ciclo de inhalación.

- 35 18. El sistema de la reivindicación 16, en el que el punto para el cese de la aerosolización es un punto después de la terminación de una porción predeterminada de la fase de inhalación subsiguiente del ciclo de inhalación subsiguiente.

19. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 18, que comprende además un fluido a nebulizar, siendo el fluido un antibiótico.

- 40 20. El sistema de la reivindicación 19, en el que el antibiótico es un glicósido de amino.

21. El sistema de la reivindicación 19, en el que el glucósido es amino amikacina.

22. El sistema de la reivindicación 1, que comprende, además:

un circuito del ventilador configurado para suministrar aire desde el ventilador (92) a un paciente;

un nebulizador (85) posicionado para emitir un aerosol en el circuito del ventilador y una corriente de aire procedente del ventilador, comprendiendo el nebulizador:

un elemento vibratorio (84);

5 un dispositivo de accionamiento (80) en comunicación mecánica con el elemento vibratorio y con el elemento de aerosolización, de modo que un líquido en una cara del elemento de aerosolización puede ser aspirado a través de las aberturas y se emite desde la otra cara en forma de aerosol ante la vibración del elemento de vibración; y

un circuito electrónico (87) en comunicación eléctrica con el elemento vibratorio de forma que tras una cantidad predeterminada de corriente eléctrica que viaja dentro de la circuitería electrónica que hará vibrar el elemento vibratorio;

10 en el que el circuito está configurado para controlar la vibración del elemento vibratorio entre un estado de reposo, en el que sustancialmente no se produciría aerosol por el nebulizador, y un estado activo, en el que el elemento vibratorio vibraría tal que aerosol sería producido por el nebulizador, basado en una señal eléctrica suministrada al elemento vibratorio de la circuitería electrónica.

15 23. El sistema de la reivindicación 22, en el que el circuito electrónico (87) puede controlar el funcionamiento del nebulizador (85) desde sustancialmente no producir aerosol al aerosol que se produce en un período de alrededor de 0,02 y alrededor de 50 milisegundos.

24. El sistema de la reivindicación 22, en el que el nebulizador comprende además un transductor de presión que comprende una primera ubicación y una segunda ubicación y que está configurado para enviar una señal en base a un diferencial de presión detectada predeterminada entre la primera localización y la segunda localización.

20 25. Un método de creación de un aerosol, comprendiendo el método:

proporcionar un elemento de aerosolización (70) que comprende una primera cara (71), una segunda cara (72), y una pluralidad de aberturas (74) a su través;

proporcionar un elemento vibratorio (84) en comunicación mecánica con el elemento de aerosolización de tal manera que la vibración del elemento vibratorio puede hacer que el elemento de aerosolización vibre; y

25 proporcionar una interfaz (26);

caracterizado por:

acoplar una nébula (28) a la interfaz (26) de una manera tal que el fluido de la nébula puede depositarse sobre la primera cara del elemento de aerosolización;

leer un marcador de identificación (35) en la nébula; y

30 hacer vibrar el elemento generador de aerosol de acuerdo con un programa de funcionamiento sobre la base de la información leída desde el marcador de identificación en la nébula.

26. El método de la reivindicación 25, en el que la nébula (28) comprende un cuerpo de la nébula configurado para contener un líquido y el cuerpo de la nébula comprende un elemento de sujeción (46), comprendiendo además el método:

35 proporcionar un sistema de nebulizador que comprende una carcasa (26), un generador de aerosol (22), un controlador (87) acoplado al generador de aerosol, y un depósito (42) en comunicación con el generador de aerosol;

insertar la nébula en la carcasa, en el que el elemento de sujeción proporciona acceso al depósito cuando está sujeto correctamente con la carcasa;

transferir el líquido desde la nébula en el depósito; y

40 operar el generador de aerosol con el controlador para aerosolizar el líquido.

27. Un método como en la reivindicación 26, en el que el nebulizador comprende además una membrana de sellado de la hendidura (52) dispuesta sobre el depósito (42), en el que la inserción de la nébula (28) en la carcasa (26) proporciona comunicación desde la nébula, a través de la membrana de sellado de la hendidura al depósito.

28. Un método como en la reivindicación 26, en el que el generador de aerosol comprende una placa (70) que tiene una pluralidad de aberturas (74), y en el que la etapa de funcionamiento generador de aerosol comprende una placa de vibración.

29. Un método como en la reivindicación 28, en el que la placa (70) comprende una forma de cúpula (73).

5 30. El método de la reivindicación 25, que comprende, además:

proporcionar un ventilador (92),

proporcionar un circuito de la respiración conectado al ventilador, el circuito de la respiración comprendiendo un conector en Y (88), el conector en Y comprendiendo una porción de entrada (89), una porción endotraqueal (90) y una porción de salida (91),

10 proporcionar un nebulizador (85) posicionado para proporcionar aerosol en la parte de entrada del conector, el nebulizador comprendiendo el elemento de aerosolización (70), el elemento de aerosolización siendo operable en parte por una señal electrónica;

15 proporcionar una señal electrónica que hace que el elemento de aerosolización vibre de una manera tal como para suministrar una nube de niebla en la porción de entrada de la porción de entrada durante un intervalo en el que no hay sustancialmente el flujo de inhalación a través de la porción de entrada, de tal manera que la nube permanece sustancialmente dentro de la porción de entrada;

proporcionar un flujo de inhalación desde el ventilador de una manera tal como para barrer sustancialmente ante el inicio del flujo de inhalación.

31. El método de la reivindicación 30 que comprende:

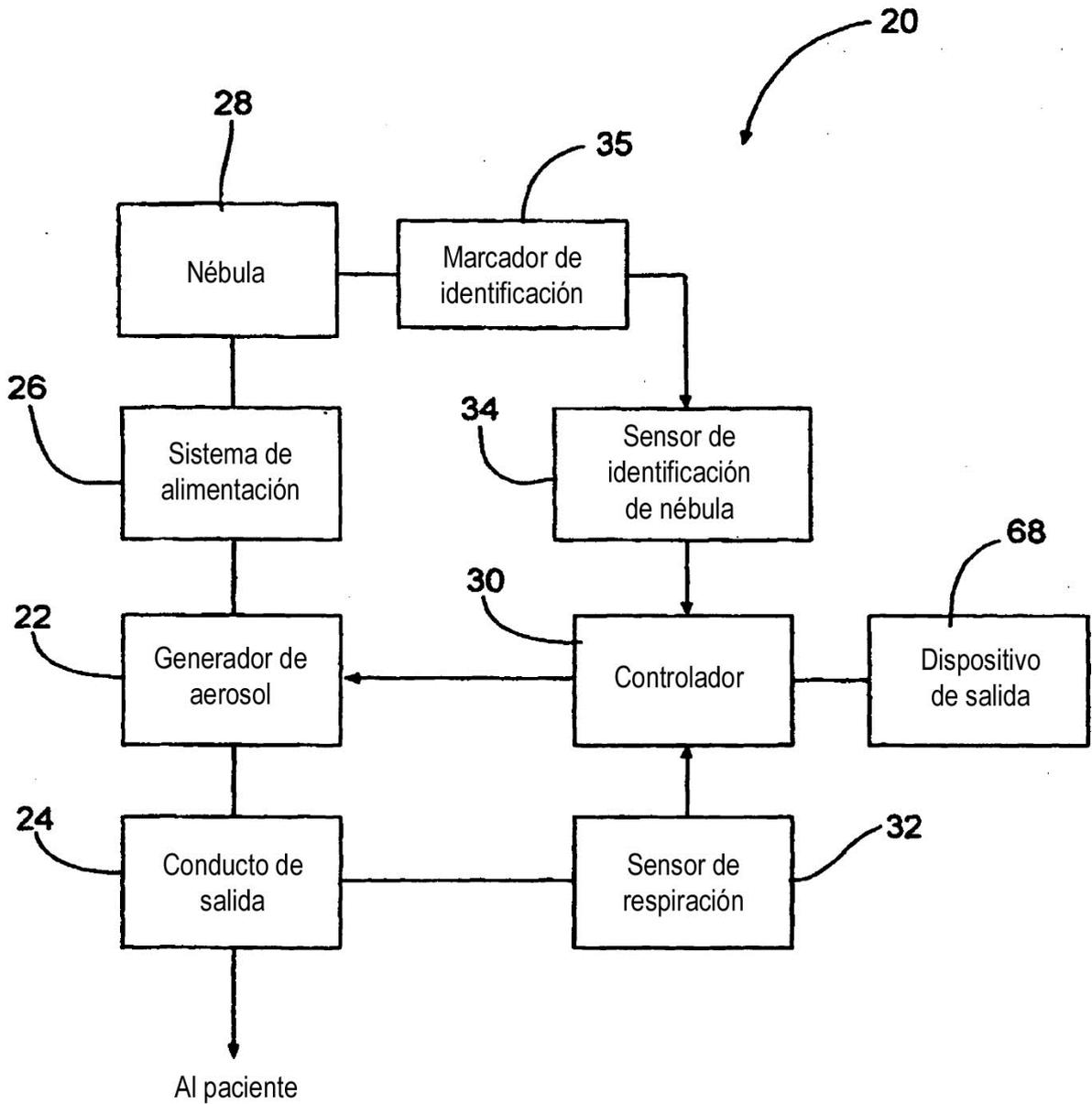
20 proporcionar un controlador (87) configurado para hacer funcionar el elemento de aerosolización (70);

proporcionar al menos un algoritmo que el controlador puede seguir para determinar un punto para iniciar la operación del elemento de aerosolización;

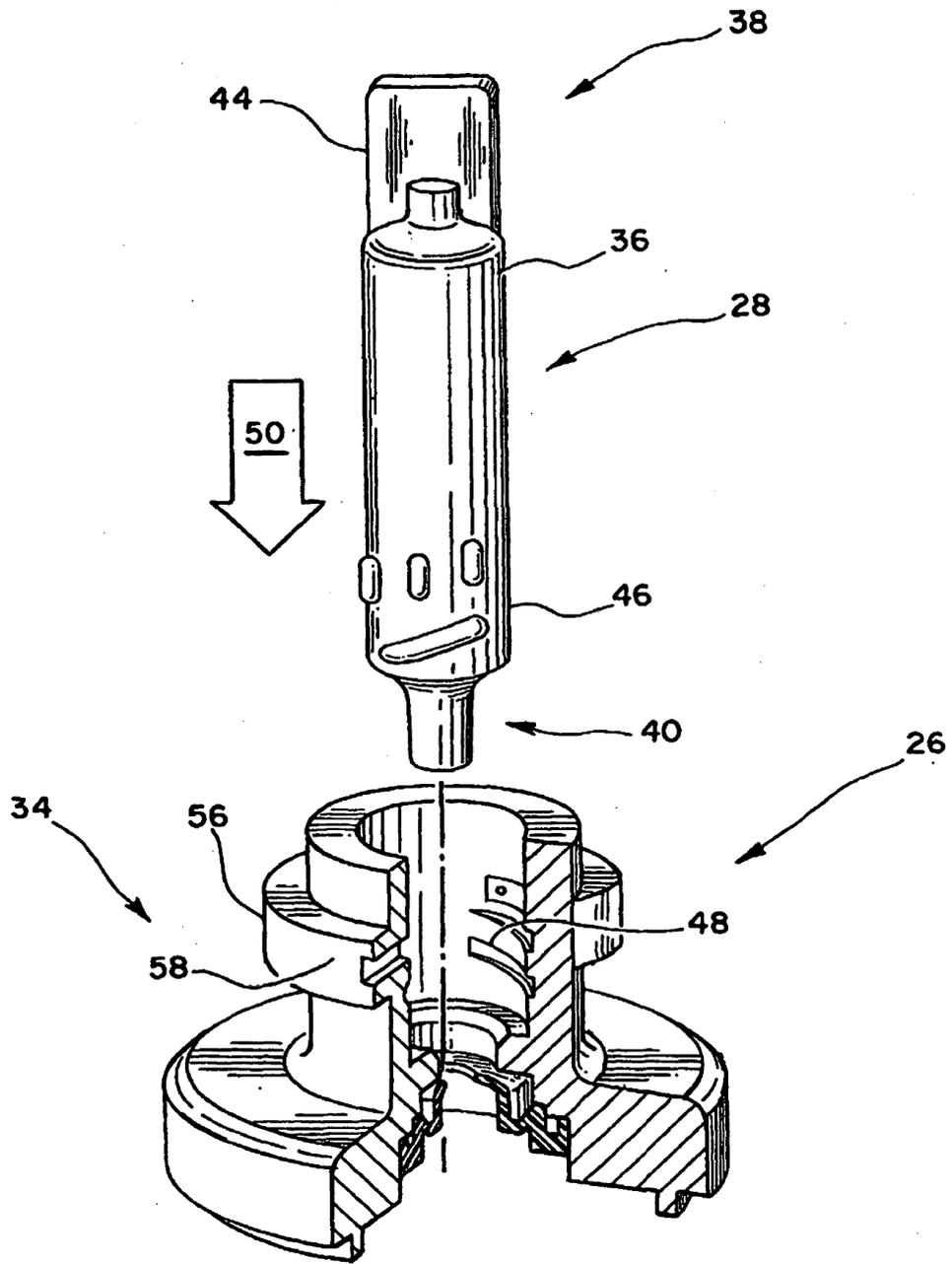
en el que el controlador puede operar el elemento de aerosolización independientemente del estado instantáneo del ventilador (92).

25 32. El método de la reivindicación 31, que comprende, además:

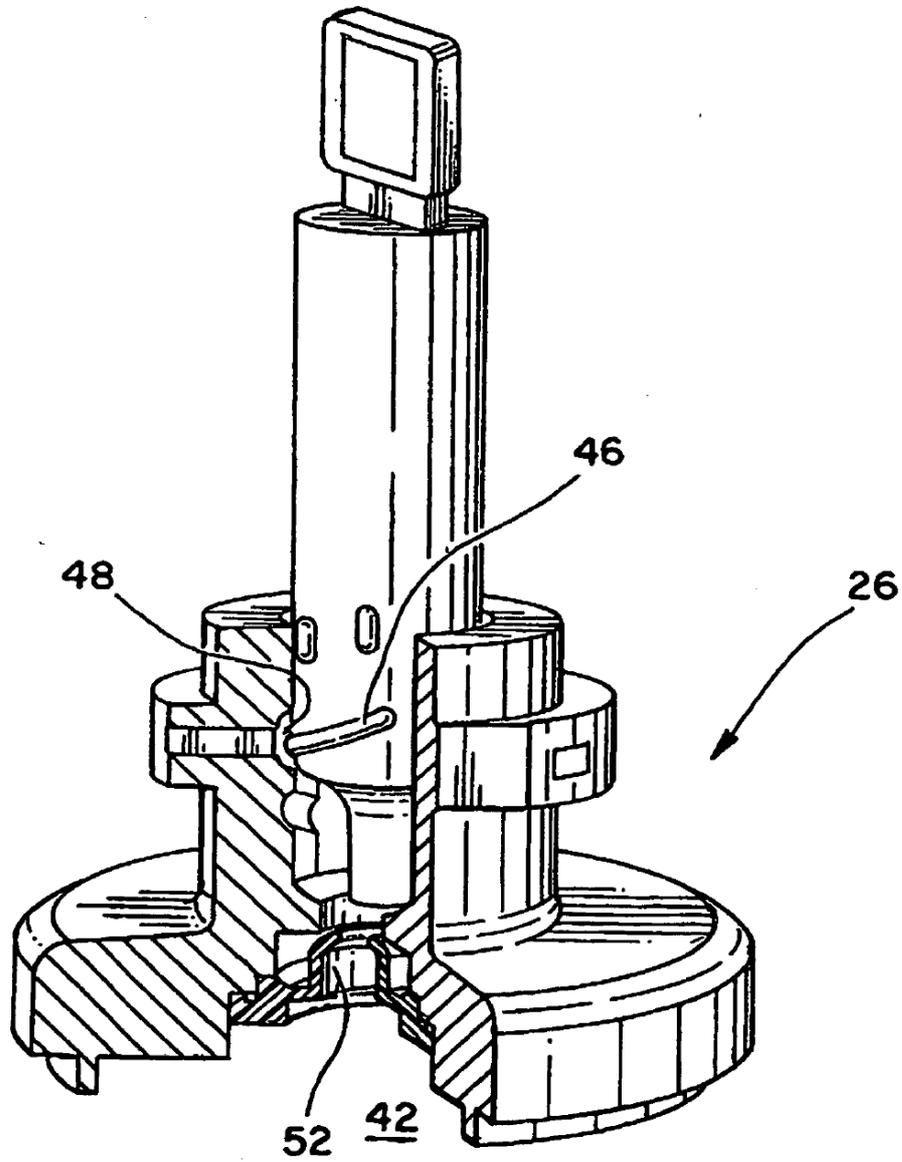
el controlador (87) que recibe una señal desde el ventilador (92), que el controlador puede utilizar en la ejecución del algoritmo.



**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**

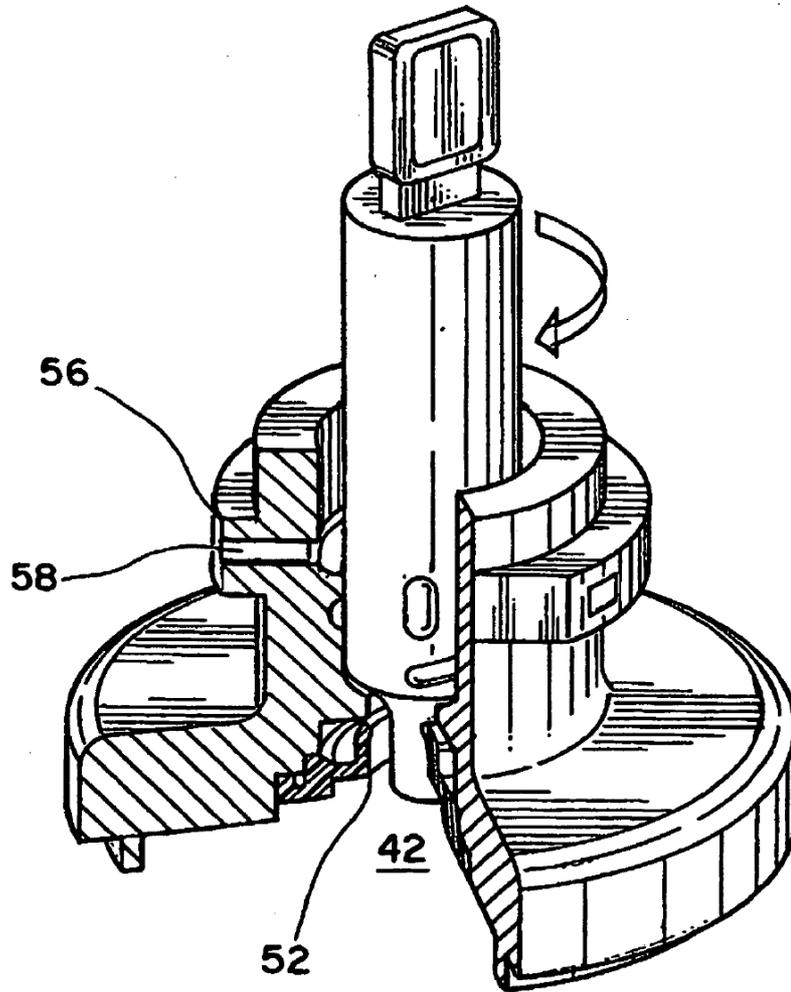
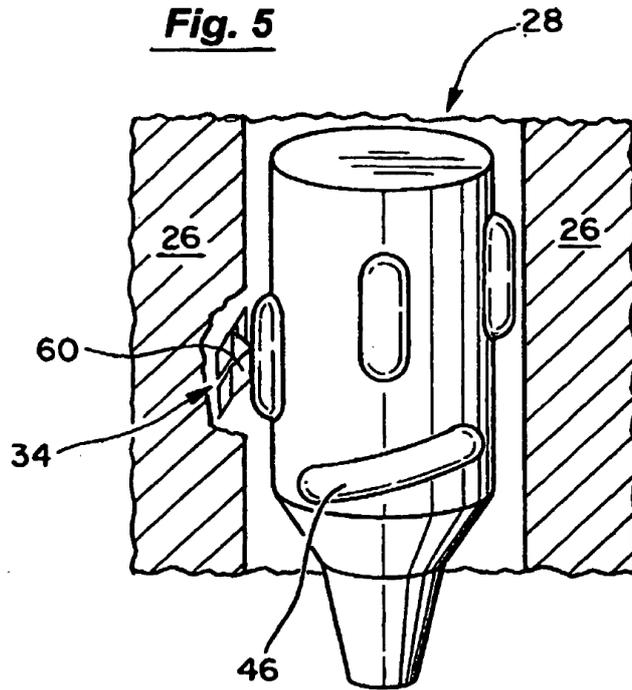
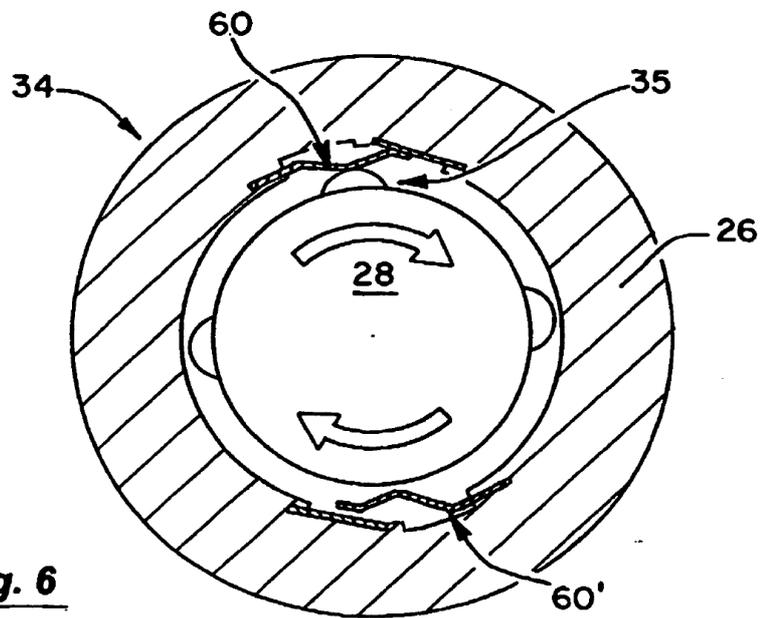


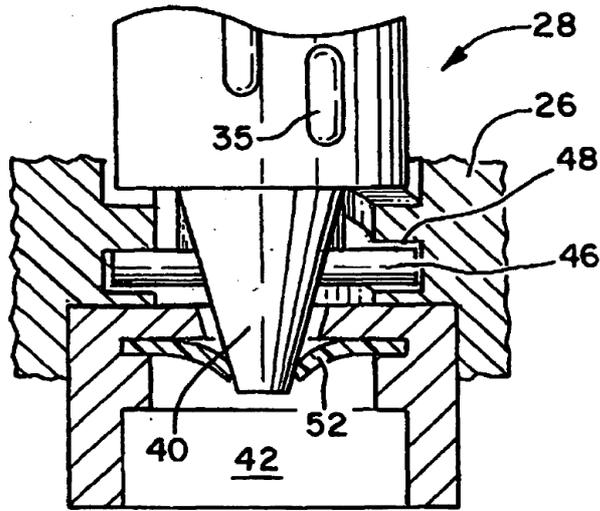
Fig. 4

**Fig. 5**

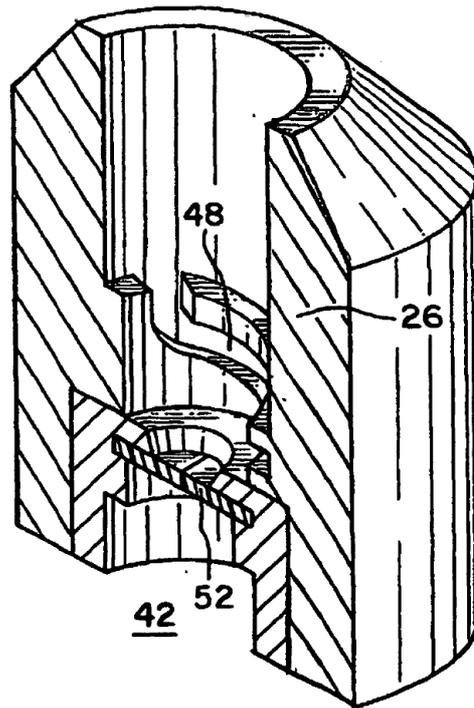


**Fig. 6**

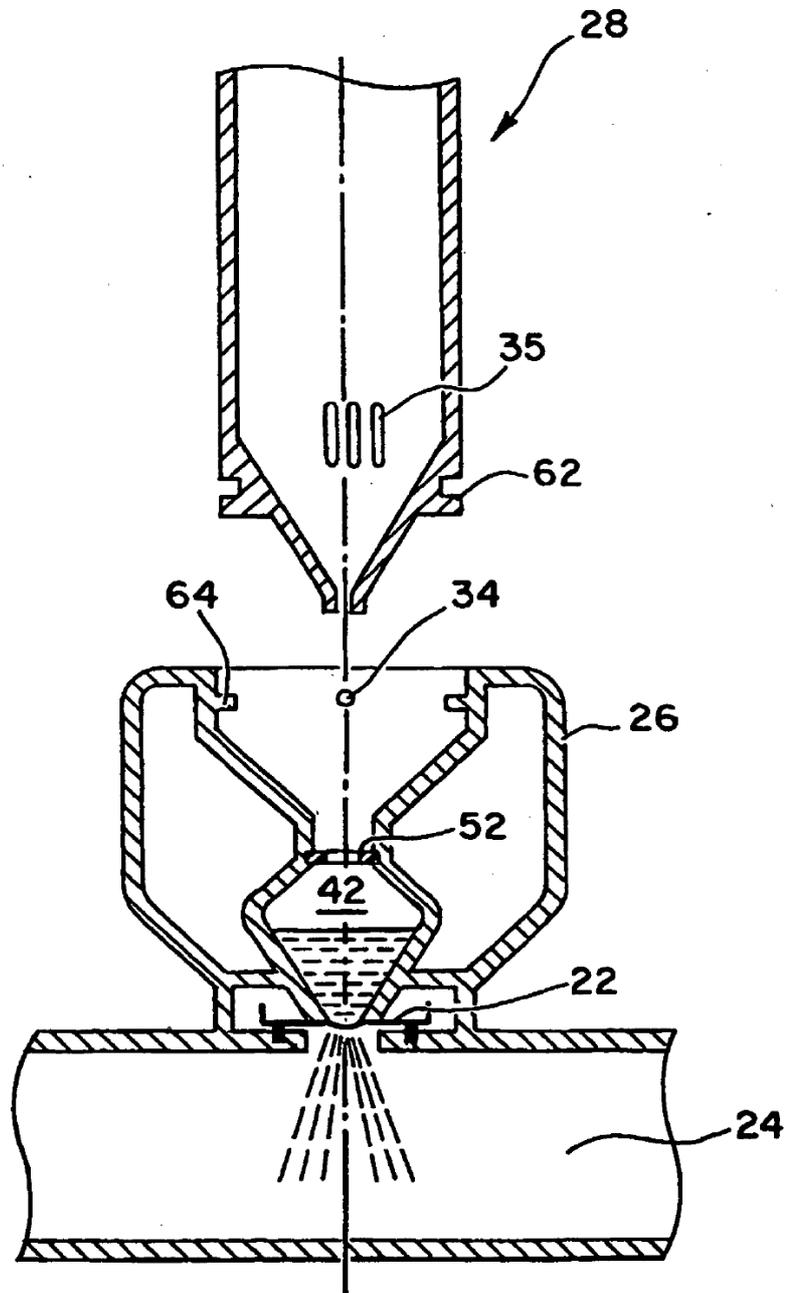




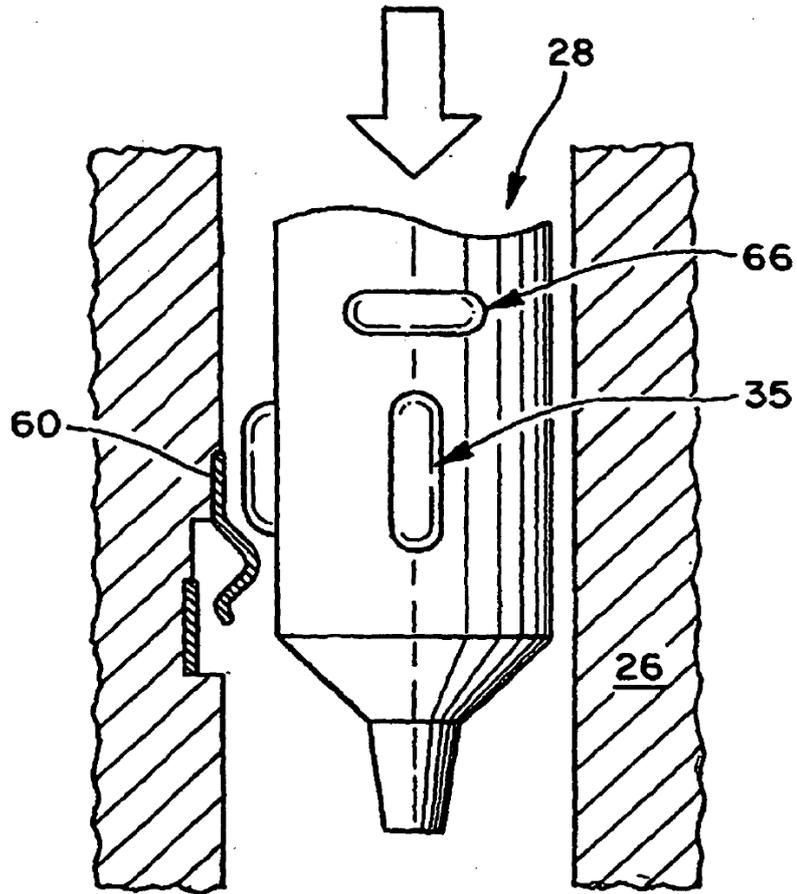
**Fig. 7**



**Fig. 8**

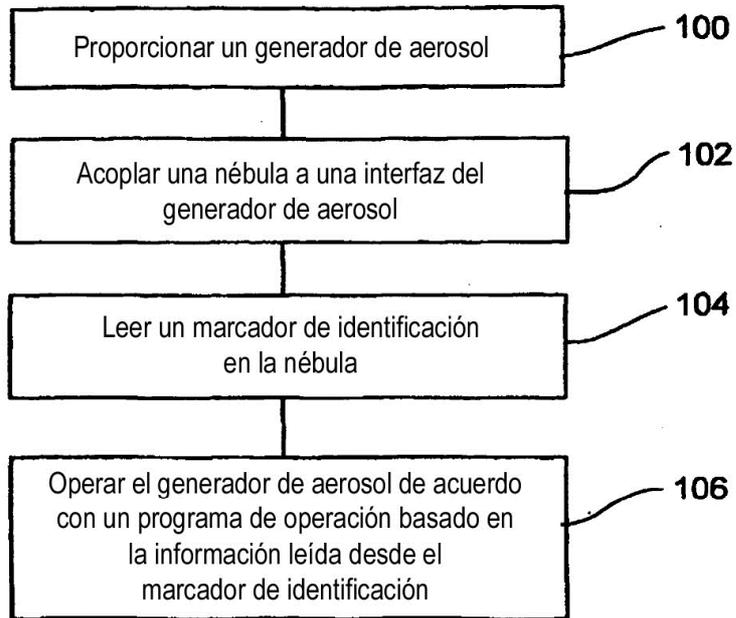


**Fig. 9**

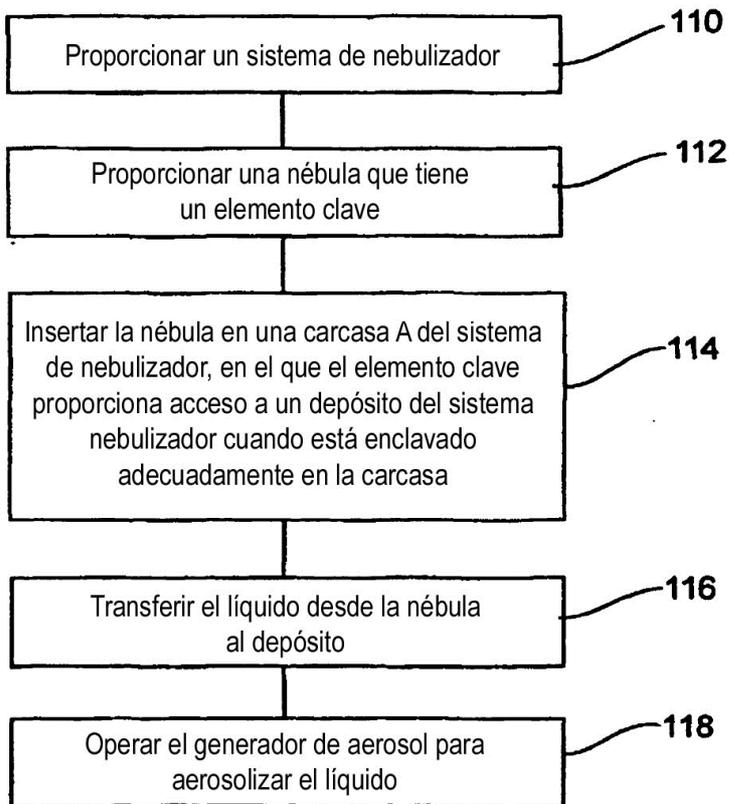


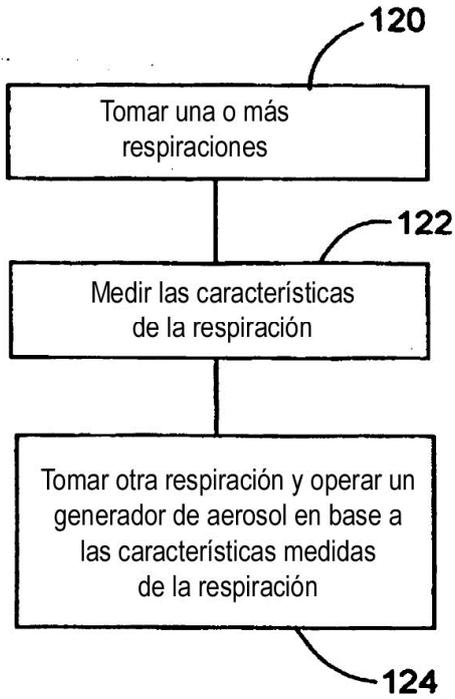
**Fig. 10**

**Fig. 11**

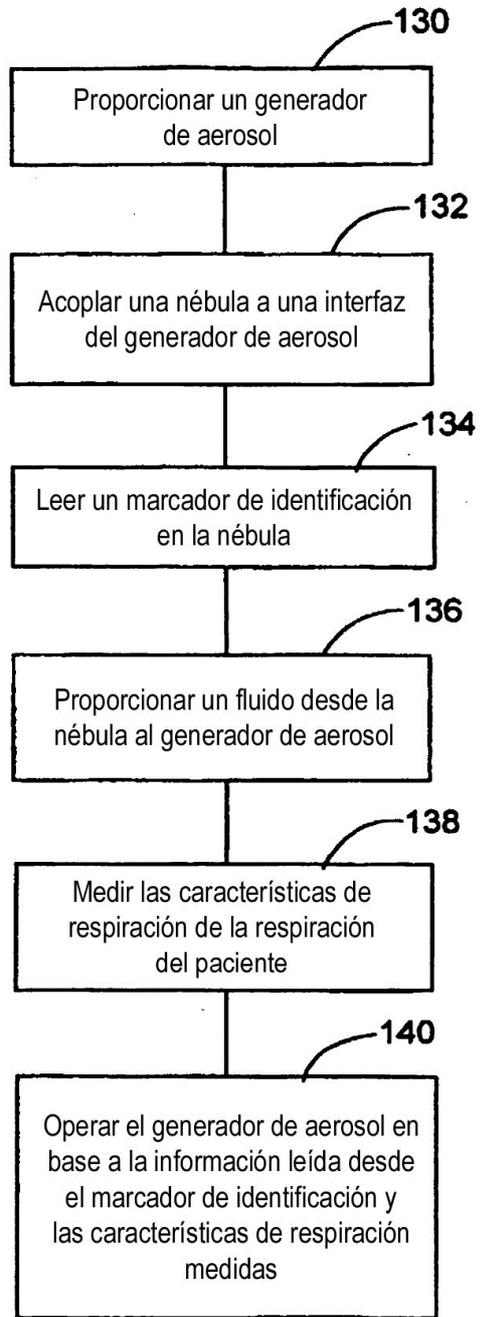


**Fig. 12**



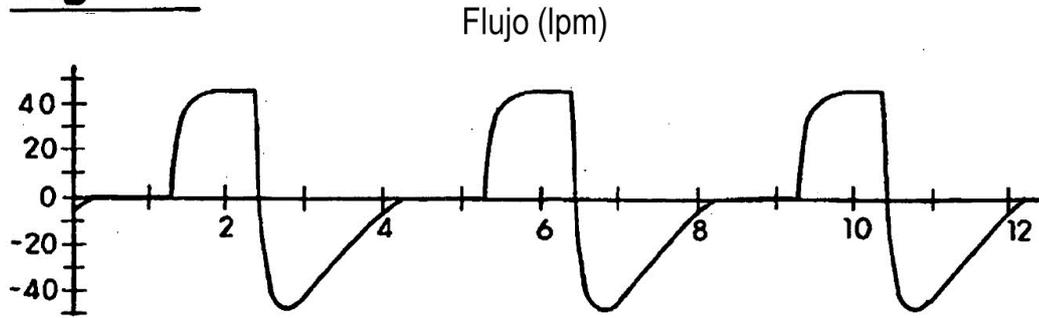


**Fig. 13**

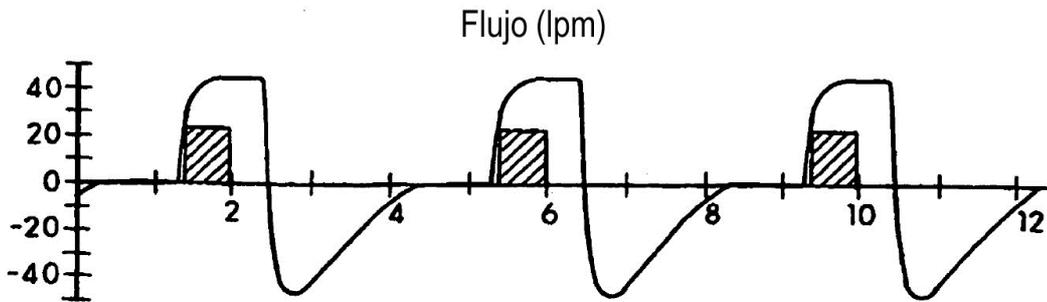
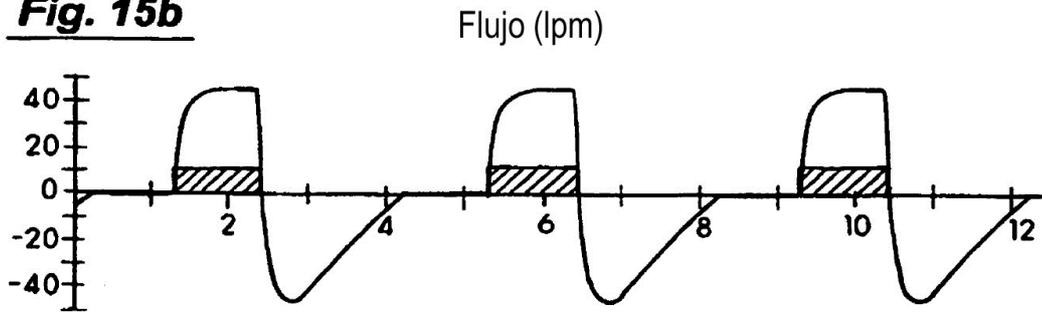


**Fig. 14**

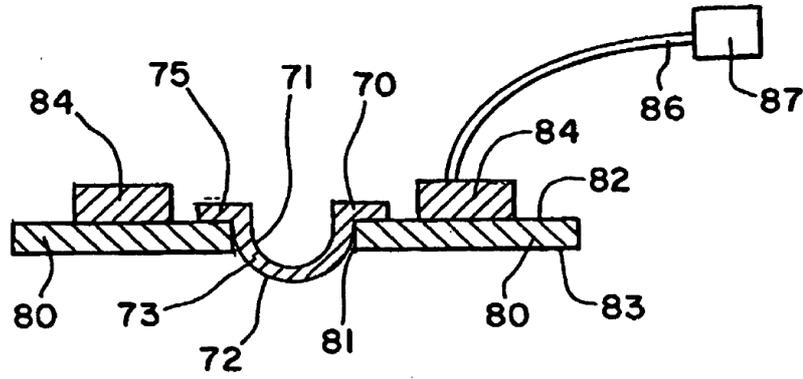
**Fig. 15a**



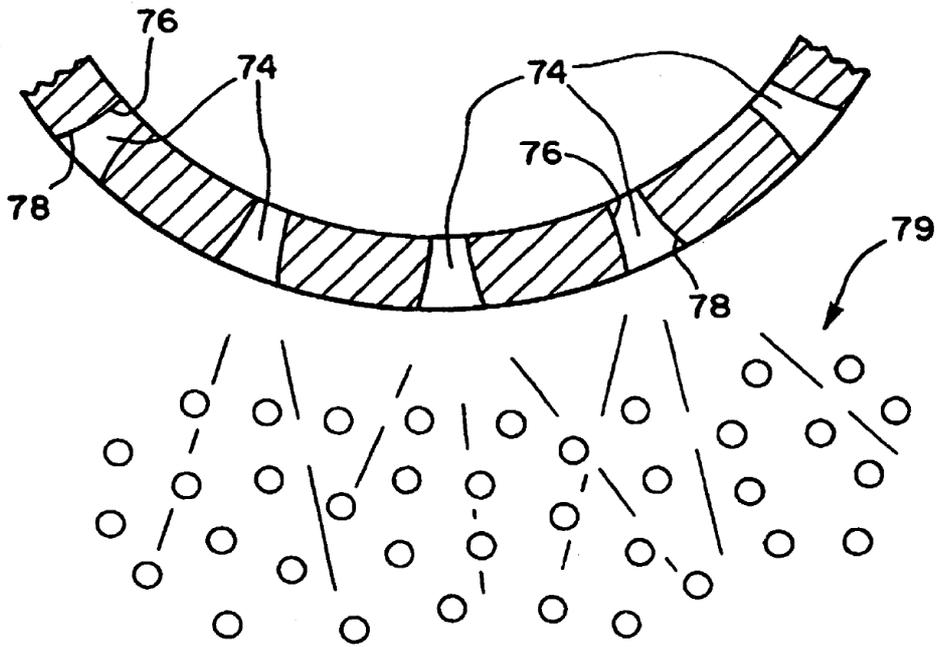
**Fig. 15b**



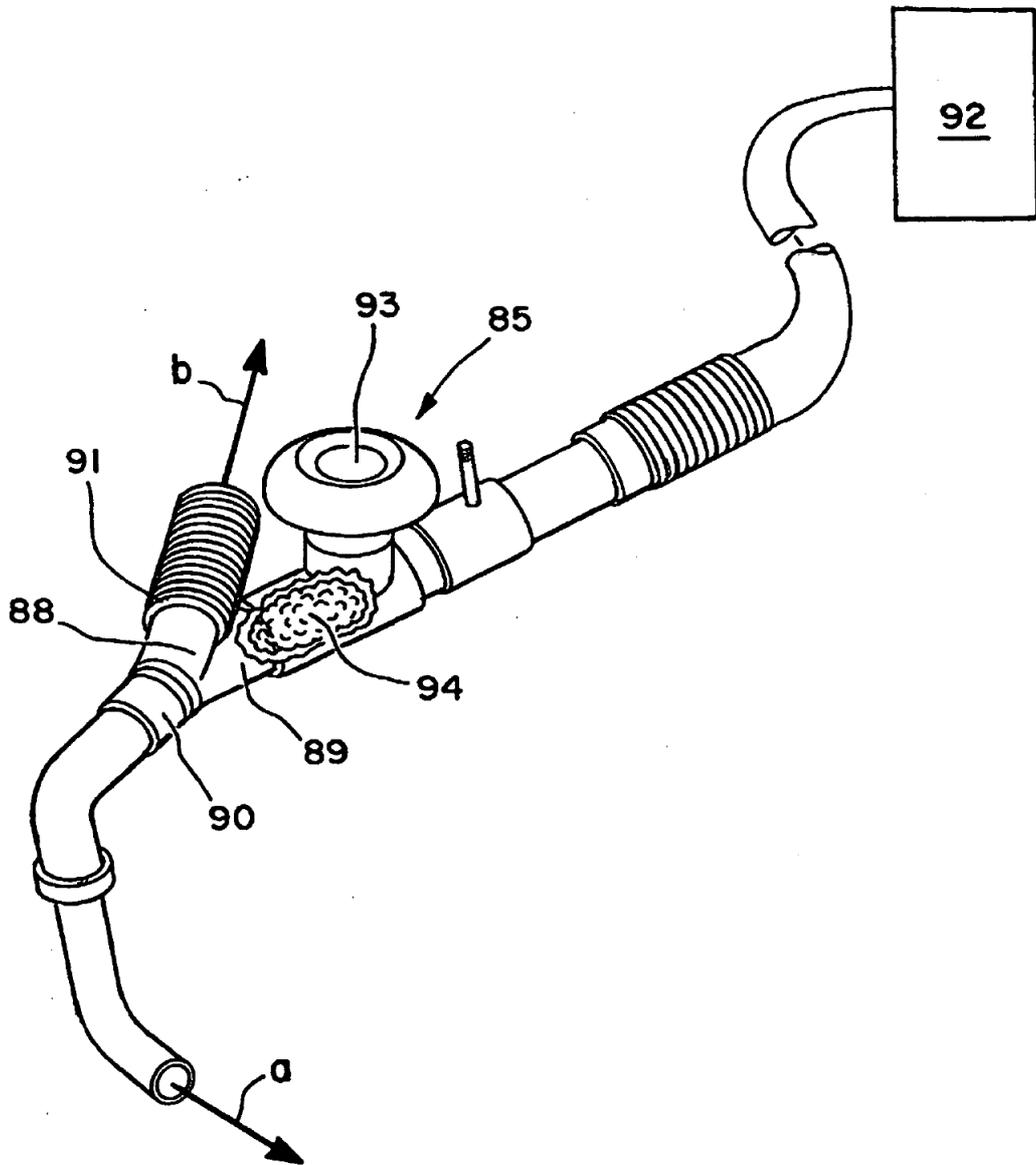
**Fig. 15c**



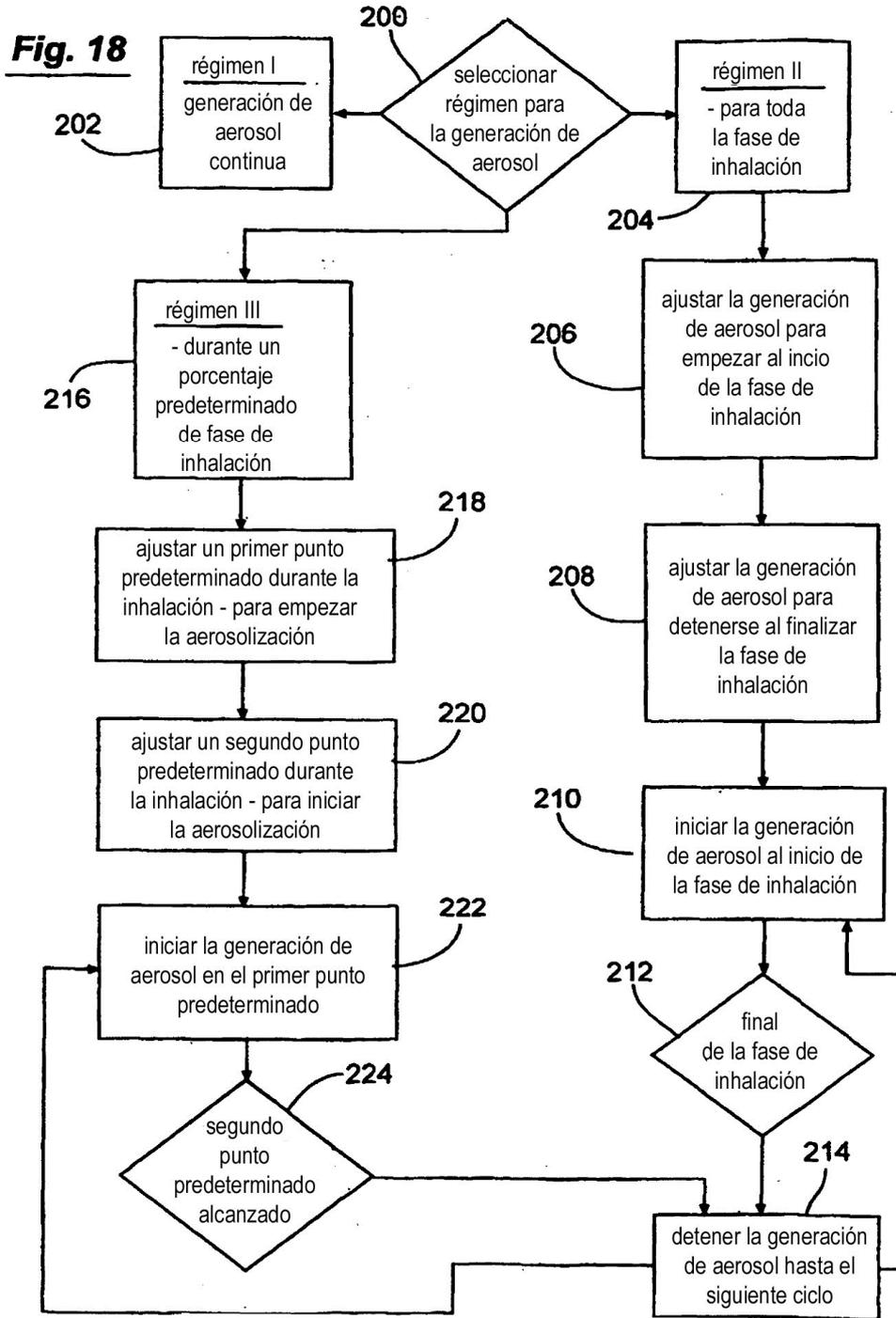
**Fig. 16a**

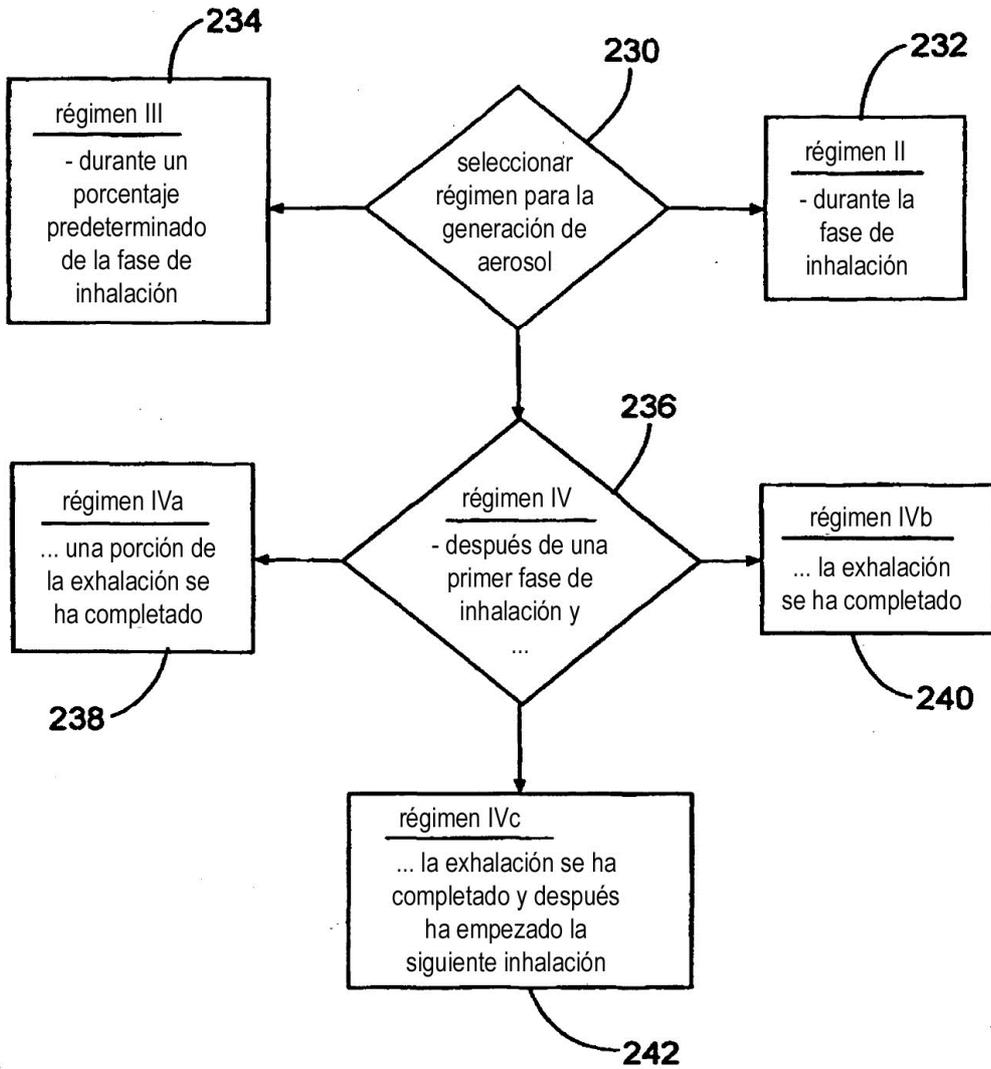


**Fig. 16b**

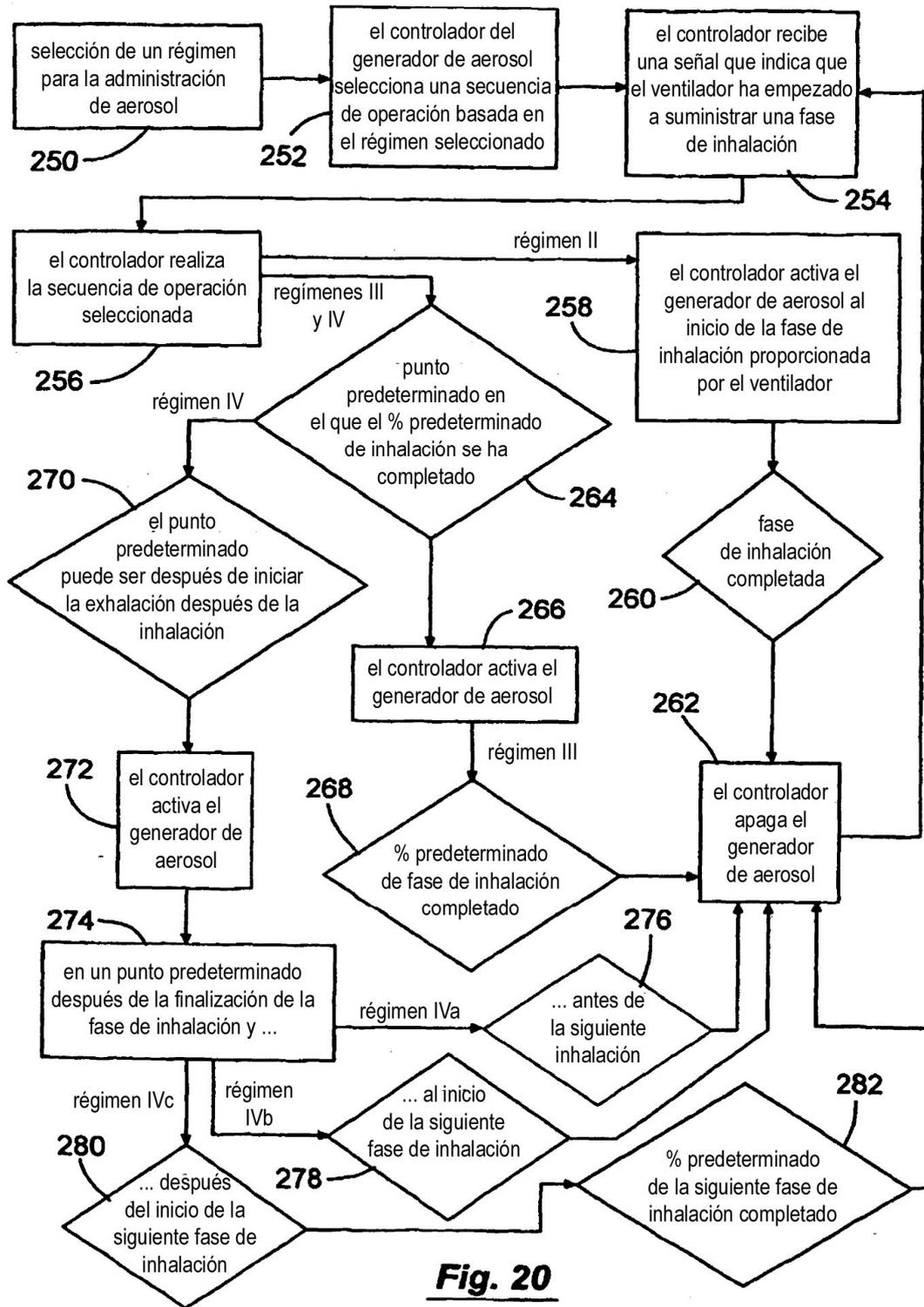


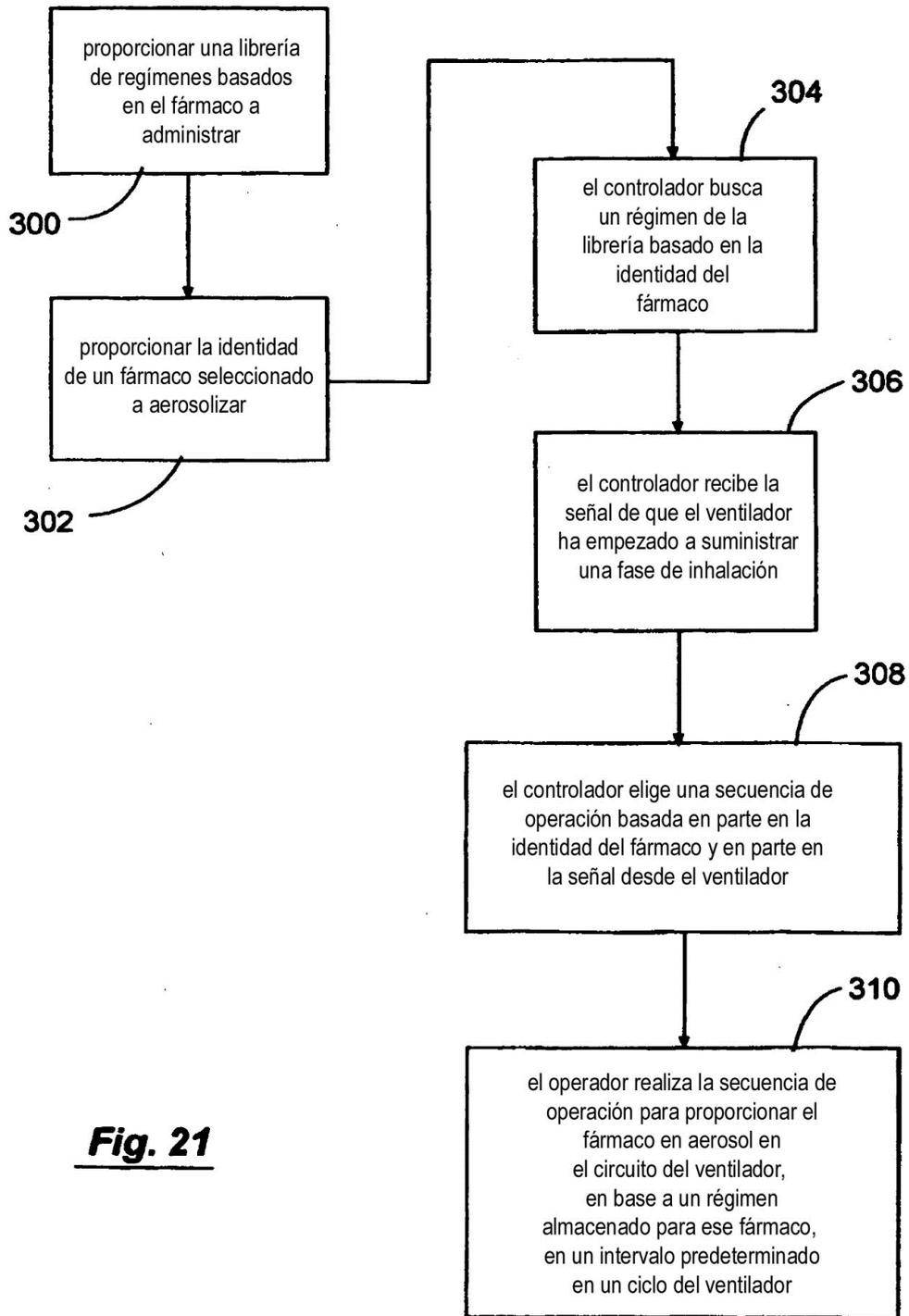
**Fig. 17**





**Fig. 19**





**Fig. 21**