

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 917**

51 Int. Cl.:

**A61H 1/00** (2006.01)

**B05B 17/00** (2006.01)

**A61M 11/00** (2006.01)

**A61M 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2010 PCT/US2010/042473**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.01.2011 WO2011009133**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2010 E 10800673 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2453864**

54 Título: **Sistemas y métodos para propulsión en nebulizadores sellados**

30 Prioridad:

**17.07.2009 US 226591 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.06.2017**

73 Titular/es:

**NEKTAR THERAPEUTICS (100.0%)  
455 Mission Bay Boulevard South, Suite 100  
San Francisco, CA 94158, US**

72 Inventor/es:

**GORDON, BENJAMIN MORRIS;  
GARDNER, STEVEN DAVID y  
HAYES, MATTHEW JAMES**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 614 917 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**

Sistemas y métodos para propulsión en nebulizadores sellados

La invención se refiere a un método y a un sistema para controlar la vibración de un elemento de un nebulizador de acuerdo con los preámbulos de las reivindicaciones 1 y 10.

5 Antecedentes de la invención

Las características de los preámbulos de las reivindicaciones 1 y 10 se conocen por el documento US 2005/0224076 A1. El documento US 2005/0224076 A1 divulga un dispositivo de generación de aerosol que comprende una membrana oscilante para la nebulización de un líquido, que tiene una primera región curvada y al menos una segunda región que está rodeada por la primera región y en la que la primera región y la segunda región tienen diferentes curvaturas. La oscilación de la membrana se ve afectada de tal manera que se adhiere menos líquido al lado de aerosol de la membrana. No son necesarias medidas adicionales para evitar que las gotas de líquido se adhieran, tales como la generación de una presión negativa en un medio de almacenamiento de líquido.

10

El documento US 3.819.961 A divulga una disposición para generar oscilaciones ultrasónicas, que puede hacerse adecuada para realizar tipos de operaciones muy diferentes, tales como soldadura, perforación, limpieza.

15

El documento US 2002/0129813 A1 enseña un método para convertir en aerosol un líquido que comprende un generador de aerosol que tiene una placa con una pluralidad de aberturas y un elemento piezoeléctrico para hacer vibrar la placa. El nivel de energía se ajusta para hacer vibrar la placa en su frecuencia de resonancia instantánea durante la conversión en aerosol del líquido.

20

El documento JP H05 261324 A describe un dispositivo de nebulización ultrasónica compacto, ligero y de bajo coste que puede ser accionado utilizando una fuente de alimentación de baja voltaje, con una eficiencia de suministro de potencia superior y un circuito de accionamiento estructurado con simplicidad.

El documento US 6.569.109 B2 se refiere a un sistema de operación ultrasónica con una acción de control de bloqueo de una frecuencia de salida sobre la frecuencia de resonancia de un transductor ultrasónico para accionar el transductor ultrasónico a la frecuencia de resonancia.

25

El documento US 2007/0152081 A1 enseña un procedimiento de modulación de frecuencia de resonancia del sistema de micropulverización y un dispositivo para ajustar la frecuencia de resonancia de una manera en tiempo real.

El documento US 6.978.779 B2 divulga un nebulizador que determina la presión y la dirección de flujo de un gas receptor para líquido atomizado.

30

Las realizaciones de la presente invención se refieren a nebulizadores. En particular, la presente invención se refiere al uso de un controlador de voltaje y frecuencia variable para un nebulizador que tiene un depósito de fármaco líquido sellado capaz de mantener una presión de desplazamiento interna negativa.

35

Se ha propuesto una amplia variedad de procedimientos para administrar un fármaco a un paciente. En algunos procedimientos de administración de fármacos el fármaco es un líquido y se dispensa en forma de gotitas de líquido finas para la inhalación por un paciente. Un paciente puede inhalar el fármaco para su absorción a través del tejido pulmonar. Además, las gotitas que forman la niebla atomizada pueden necesitar ser muy pequeñas para viajar a través de pequeñas vías respiratorias de los pulmones. Dicha niebla puede ser generada por un nebulizador.

Sumario

40

Se describen diversos sistemas, métodos y dispositivos para accionar un nebulizador usando una unidad de accionamiento. El nebulizador puede incluir un depósito de fármaco sellado de tal manera que pueda formarse una presión de desplazamiento negativa dentro del depósito de fármaco a medida que se drena el líquido de éste. A medida que cambia la presión de desplazamiento negativa, la frecuencia de resonancia del elemento nebulizador puede cambiar. Se puede utilizar un accionador para accionar el elemento nebulizador y hacer que vibre. El controlador puede emitir una señal de forma de onda de frecuencia y magnitud variable al nebulizador de tal manera que el elemento nebulizador vibre en o cerca de una frecuencia de resonancia y el elemento nebulizador atomiza líquido a una velocidad y tamaño de gotita constantes o casi constantes.

45

En algunas realizaciones, se describe un método para determinar una frecuencia de resonancia de un elemento de un nebulizador con un depósito de líquido desplazado negativamente. El método puede incluir el accionamiento de un nebulizador utilizando una señal eléctrica, comprendiendo la señal eléctrica una corriente y un voltaje. El método

puede incluir la medición de un desplazamiento de fase entre el voltaje y la corriente de la señal eléctrica que acciona el nebulizador. El método también puede incluir, basado, al menos en parte, en el desplazamiento de fase de la señal eléctrica que acciona el nebulizador, determinando una frecuencia de resonancia del elemento del nebulizador.

5 En algunas realizaciones, el método comprende adicionalmente basándose al menos en parte en la frecuencia de resonancia del nebulizador determinada por el accionador, determinar una magnitud de voltaje para la señal eléctrica. En algunas realizaciones, el depósito de líquido empujado negativamente hace que la frecuencia de resonancia del elemento del nebulizador varíe a medida que el líquido es drenado desde el depósito de líquido negativamente. En algunas realizaciones, la señal eléctrica que acciona el nebulizador hace que el elemento del nebulizador vibre y atomice el líquido almacenado en el depósito de líquido desplazado negativamente. En algunas realizaciones, el método comprende además basándose al menos en parte en la frecuencia de resonancia del nebulizador determinada por el accionador, determinar, por el accionador, una presión de desplazamiento negativa dentro del depósito de líquido negativamente inclinado del nebulizador. En algunas realizaciones, el método comprende además ajustar la frecuencia de la señal eléctrica al nebulizador, en el que se mantiene un desplazamiento de fase aproximadamente constante entre el voltaje y la corriente de la señal eléctrica. En algunas realizaciones, la magnitud de voltaje se determina usando un conjunto almacenado de valores, y el conjunto almacenado de valores varía dependiendo de un líquido en el depósito de líquido desplazado negativamente.

20 En algunas realizaciones, está presente un dispositivo para accionar un elemento de un nebulizador. El dispositivo puede incluir un amplificador, configurado para generar una señal de forma de onda de salida, comprendiendo la señal de forma de onda de salida una corriente de salida y un voltaje de salida, en la que la señal de salida de onda impulsa el elemento del nebulizador a la frecuencia de salida. El dispositivo puede incluir un detector de cambio de fase, configurado para determinar el desplazamiento de fase entre la corriente de salida y el voltaje de salida de la señal de forma de onda de salida. El dispositivo puede incluir un rastreador de frecuencia de resonancia, configurado para generar una señal de forma de onda de una entrada de frecuencia variable al amplificador, en el que la frecuencia variable se ajusta basándose en el desplazamiento de fase de la señal de forma de onda de salida determinada por el módulo detector de desplazamiento de fase. El dispositivo puede incluir un perfil de voltaje, configurado para ajustar el voltaje de salida de la salida de señal de forma de onda de salida por el amplificador basándose en la frecuencia de la señal de forma de onda generada por el rastreador de frecuencia de resonancia.

30 En algunas realizaciones, puede estar presente un sistema para atomizar el líquido almacenado en un depósito de líquido presionado de desplazamiento negativa. El sistema puede incluir un nebulizador, que comprende un elemento y el depósito de líquido presionado de desplazamiento negativa. El elemento puede estar configurado para hacer vibrar para atomizar el líquido drenado desde el depósito de líquido presionado de desplazamiento negativa. Una presión de desplazamiento negativa del depósito presionado de desplazamiento negativa puede cambiar a medida que se drena el líquido almacenado en el depósito de líquido presionado de desplazamiento negativa. El depósito presionado de desplazamiento negativa puede sellarse de tal manera que el aire procedente del entorno externo no penetre sustancialmente en el depósito presionado de desplazamiento negativa a medida que se drena el líquido almacenado en el depósito de líquido presionado de desplazamiento negativa. El sistema puede incluir un controlador. El controlador puede incluir un detector de cambio de fase, configurado para determinar el desplazamiento de fase entre una corriente de una señal de forma de onda de salida y un voltaje de la señal de forma de onda de salida. El controlador puede incluir un rastreador de frecuencia de resonancia, configurada para generar una forma de onda de salida que ajusta la frecuencia de la señal de forma de onda de salida, en la que la frecuencia se ajusta en base al desplazamiento de fase determinado por el módulo detector de cambio de fase. El controlador puede incluir un perfil de voltaje, configurado para ajustar un voltaje de la señal de forma de onda de salida basada en la frecuencia de la forma de onda de salida generada por el rastreador de frecuencia de resonancia.

45 En algunas realizaciones, está presente un método para convertir en aerosol un líquido. El método puede incluir sellar el líquido dentro de un depósito. El método también puede incluir generar una señal de forma de onda de salida y hacer vibrar un elemento nebulizador para convertir en aerosol el líquido. Puede producirse una presión negativa dentro del depósito a medida que el líquido se convierta en aerosol. La señal de forma de onda de salida puede hacer que el elemento nebulizador vibre. El método puede incluir determinar un desplazamiento de fase entre una corriente de la señal de forma de onda de salida y un voltaje de la señal de forma de onda de salida. El método puede incluir ajustar una frecuencia de la señal de forma de onda de salida al menos parcialmente basada en el desplazamiento de fase. Además, el método puede incluir ajustar el voltaje de la señal de forma de onda de salida al menos parcialmente en base a la frecuencia de la señal de forma de onda de salida.

#### Breve descripción de los dibujos

55 Puede desarrollarse una comprensión adicional de la naturaleza y ventajas de la presente invención haciendo referencia a los siguientes dibujos. En las figuras adjuntas, componentes o características similares pueden tener la misma etiqueta de referencia. Además, se pueden distinguir diversos componentes del mismo tipo siguiendo la etiqueta de referencia por una segunda etiqueta que distinga entre los componentes similares. Si sólo se utiliza la primera etiqueta de referencia en la especificación, la descripción es aplicable a cualquiera de los componentes similares que tienen la misma primera etiqueta de referencia independientemente de la segunda etiqueta de referencia.

La figura 1A ilustra una realización simplificada de un nebulizador.

La figura 1B ilustra una realización simplificada de un nebulizador con una unidad de accionamiento.

La figura 1C ilustra una realización simplificada de un nebulizador de mano con una unidad de accionamiento integrada.

5 La figura 1D ilustra un nebulizador integrado con un ventilador.

La figura 2 ilustra una realización simplificada de un accionador acoplado con un nebulizador.

La figura 3 ilustra un método de accionamiento de un nebulizador con un accionador.

La figura 4 ilustra un método para determinar inicialmente una frecuencia de resonancia de un elemento nebulizador.

10 La figura 5 ilustra un método simplificado de ajustar la salida de frecuencia por un accionador que utiliza un rastreador de frecuencia de resonancia para mantener el elemento nebulizador vibrando a su frecuencia de resonancia actual.

#### Descripción detallada de la invención

15 Se describen dispositivos, sistemas y métodos para la implementación de una nueva arquitectura para el accionamiento de un nebulizador. La invención proporciona diversas formas de accionar nebulizadores en las frecuencias de resonancia de los nebulizadores, particularmente nebulizadores con depósitos de fármacos sellados capaces de desarrollar una presión de desplazamiento negativa (es decir, la presión dentro del depósito es menor que la presión fuera del depósito) a medida que el líquido es evacuado del depósito de fármaco.

20 Al crear una presión de desplazamiento negativa dentro del depósito de fármaco en un nebulizador, se puede aumentar el rendimiento de un nebulizador, lo que le permite alcanzar velocidades de flujo de líquido más altas, con tamaños de gotitas más pequeños y más consistentes que en condiciones comparables sin un valor negativo de presión de desplazamiento. Tal presión de desplazamiento negativa puede crearse sellando el depósito de fármaco. A medida que se drena el fármaco líquido desde el depósito de fármaco (con entrada de poco o nada de aire para reemplazar el volumen del fármaco), puede crearse una presión negativa de desplazamiento. Mientras que la presión de desplazamiento negativa puede ayudar a mantener gotitas de niebla de tamaño consistente, a medida que la presión de desplazamiento negativa disminuye en presión, el caudal de líquido del nebulizador puede aumentar.

25 Un aumento del caudal causado por una presión de desplazamiento negativa puede conducir a la dosis incorrecta de un medicamento que se administra a un paciente y/o a la generación de tamaños de gotitas inadecuados. Tales tamaños de gotitas inadecuados pueden alterar la forma en que las gotitas se absorben en el cuerpo humano. Por ejemplo, si un paciente inhala gotitas que son demasiado grandes, las gotitas pueden no propagarse en el tejido pulmonar profundo del paciente, sino más bien, las gotitas pueden reunirse en las vías respiratorias más grandes del paciente. Esto puede impedir la absorción apropiada de las gotitas por el paciente.

30 Las gotitas pueden crearse a partir de una cantidad almacenada de líquido en el depósito de fármaco mediante un elemento nebulizador. El elemento nebulizador puede ser una placa de abertura que contiene una serie de pequeños orificios. Cuando una señal eléctrica, tal como una forma de onda, se aplica al elemento nebulizador, el elemento nebulizador puede vibrar en o cerca de la frecuencia de la forma de onda recibida, mientras que el elemento nebulizador puede permitir que una cantidad del líquido pase a través del elemento y se formen gotitas en el aire. El elemento nebulizador puede funcionar más eficientemente y producir tamaños de gotitas consistentes cuando el elemento nebulizador está vibrando en o cerca de su frecuencia de resonancia.

35 Sin embargo, a medida que se forma la presión de desplazamiento negativa dentro del depósito del fármaco (por ejemplo, se forma una diferencia mayor entre la presión dentro del depósito del fármaco y la presión ambiental fuera del depósito del fármaco) la frecuencia de resonancia del elemento nebulizador puede cambiar. Con el fin de mantener el elemento nebulizador vibrando en su frecuencia de resonancia (actual), puede ser necesario cambiar la frecuencia de la forma de onda utilizada para accionar el elemento nebulizador.

40 Por lo tanto, si se mantiene una presión de desplazamiento negativa en el depósito del fármaco, la frecuencia y la magnitud de la forma de onda utilizada para accionar el elemento nebulizador necesitan variar a medida que cambia la presión de desplazamiento negativa dentro del depósito del fármaco para mantener el funcionamiento eficiente del elemento nebulizador, incluyendo el mantenimiento de una dosificación consistente del fármaco líquido y tamaños de gotitas consistentes.

45 Para ser claros, un depósito sellado se refiere a un depósito que evita que el aire entre en el depósito a medida que

el líquido es drenado desde el depósito del fármaco. Sin embargo, todavía puede ser posible que el aire entre en el depósito sellado de fármaco a través de orificios en el elemento nebulizador. Cuanto mayor sea la presión de desplazamiento negativa (es decir, cuanto mayor sea la diferencia entre la presión del entorno externo y la presión dentro del depósito de fármaco), el aire puede entrar más rápidamente a través del elemento nebulizador.

5 La figura 1A ilustra una realización de un nebulizador 100-a posible. El nebulizador 100-a puede incluir un elemento 110 nebulizador, un depósito 120 de medicamento, un espacio 130 de cabeza, una interfaz 140 y una tapa 150. El elemento 110 nebulizador puede estar compuesto de un anillo piezoeléctrico que puede expandirse y contraerse cuando se aplica un voltaje eléctrico al anillo. El elemento 110 nebulizador puede ser una placa de abertura vibratoria. El anillo piezoeléctrico puede estar unido a una membrana perforada. Tal membrana perforada puede tener un número  
10 de agujeros pasando a través de la misma. Cuando se aplica un voltaje eléctrica al anillo piezoeléctrico, esto puede hacer que la membrana se mueva y/o se flexione. Dicho movimiento de la membrana, mientras está en contacto con un líquido, puede causar la atomización (alternativamente denominada conversión en aerosol) del líquido.

Un suministro de un líquido, comúnmente un fármaco líquido, puede mantenerse en el depósito 120 de fármaco. Como se ilustra, un depósito de fármaco se llena parcialmente con un fármaco líquido. A medida que se atomiza el fármaco líquido, la cantidad de medicamento líquido que queda en el depósito 120 de fármaco puede disminuir. Dependiendo de la cantidad de fármaco líquido en el depósito 120 de fármaco, sólo una porción del depósito puede llenarse con fármaco líquido. La porción restante del depósito 120 de fármaco puede llenarse con gas, tal como aire. Este espacio se denomina comúnmente espacio 130 de cabeza. Una interfaz 140 puede servir para transferir cantidades de fármaco líquido entre el depósito 120 de fármaco y el elemento 110 nebulizador.  
15

20 Los nebulizadores, y las técnicas asociadas con tales nebulizadores, se describen en general en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5,164,740; 5,938,117; 5,586,550; 5,758,637; 6,014,970; 6,085,740; 6,235,177; 6,615,824; 7,322,349.

Un nebulizador con un depósito de fármaco sellado puede ser parte de un sistema más grande. La realización de la figura 1B ilustra dicho sistema 100-b. La figura 1B ilustra un nebulizador 151 con un depósito de fármaco sellado conectado a un controlador 152. El nebulizador sellado ilustrado en la figura 1B puede ser el nebulizador de la figura 1A, o puede representar algún otro nebulizador. El controlador 152 puede controlar la velocidad y magnitud de la vibración del elemento nebulizador en el nebulizador 151. El controlador 152 puede conectarse al elemento nebulizador 151 a través del cable 153. El controlador 152 puede regular el voltaje y la frecuencia de la señal proporcionada al elemento nebulizador del nebulizador 151. La regulación de el voltaje y la frecuencia de la señal puede basarse en la frecuencia de resonancia del elemento nebulizador del nebulizador 151. Dicha señal puede variar dependiendo de la magnitud de la presión de desplazamiento negativa.  
25  
30

En algunas otras realizaciones de nebulizadores, se puede incorporar un controlador en una unidad de mano con el nebulizador. El nebulizador 100-c de la figura 1C ilustra una realización de un nebulizador de mano con un accionador integrado. El nebulizador 100-c puede incluir una caja 155, una boquilla 160, un botón 165 de disparo y un enchufe 170 eléctrico. La caja 155 puede contener algunos o todos los elementos encontrados en otras realizaciones de nebulizadores (tales como el nebulizador 100-a de la figura 1A) y controladores (como el controlador 152 de la figura 1B). Por lo tanto, contenido en el caja 155 puede haber un depósito de medicamento sellado y/o un dispositivo capaz de generar una señal eléctrica a una magnitud y frecuencia de voltaje para hacer vibrar un elemento que atomiza el líquido almacenado en el depósito de fármaco. Una persona que recibe el fármaco líquido atomizado puede colocar su boca en la boquilla 160 y respirar. Mientras que la persona que recibe el fármaco líquido atomizado está respirando, puede presionar el botón 165 de disparo para activar el elemento para comenzar el líquido aerosol. En algunas realizaciones, el nebulizador 100-c puede contener un sensor que detecta cuando la persona está respirando y hace que el elemento vibre sin que sea necesario el botón 165 de disparo.  
35  
40

El nebulizador 100-c puede incluir también un enchufe 170 eléctrico. El enchufe 170 eléctrico puede estar conectado a una salida eléctrica para alimentar el nebulizador 100-c. El nebulizador 100-c puede contener una batería, permitiendo de este modo que el enchufe 170 eléctrico se conecte a una toma eléctrica cuando el nebulizador 100-c no esté en uso por una persona, permitiendo que se cargue una batería. Alternativamente, en algunas realizaciones del Nebulizador 100 - c, el enchufe 170 eléctrico puede necesitar ser conectado a una toma eléctrica mientras que el nebulizador 100-c está en uso por una persona. En algunas realizaciones, el nebulizador 100-c puede usar baterías reemplazables como su fuente de energía.  
45  
50

En algunas realizaciones, un nebulizador puede operar conjuntamente con un ventilador. El sistema 100-d ilustra un nebulizador 178 que suministra fármaco líquido atomizado a una persona 176 a través de un ventilador 170. El ventilador 170 puede suministrar aire adecuado para respirar a la persona 176. El ventilador 170 puede ayudar a la persona 176 a respirar forzando aire a los pulmones de la persona 176 y luego liberar aire para imitar la respiración. Mientras que la persona 176 está utilizando el ventilador 170, puede ser necesario proporcionar a la persona 176 líquido atomizado, tal como un fármaco líquido.  
55

El nebulizador 178 puede estar conectado a un depósito 186 de fármaco que está sellado por una tapa 180. El depósito

186 de fármaco puede contener una cantidad de fármaco 182 líquido. Este fármaco líquido puede suministrarse al nebulizador 178 cuando el medicamento líquido es atomizado por el nebulizador 178. Como líquido el fármaco 182 líquido puede drenarse del depósito 186 de fármaco, aumentando con ello el volumen del espacio 184 de cabeza. El espacio 184 de cabeza puede contener aire. El espacio 184 de cabeza puede aumentar en volumen, pero puede disminuir en presión a medida que el fármaco 182 líquido drena porque el depósito de líquido 186 permite que no haya aire o mínimo en el espacio 184 de cabeza.

El accionador 172, que puede representar el mismo accionador que el accionador 152 de la figura 1B (o puede representar algún otro accionador) puede suministrar una señal al nebulizador 178. Esta señal puede controlar la vibración de un elemento del nebulizador 178. El nebulizador 178 puede estar unido a un tubo 179 utilizado para suministrar aire y fármaco líquido atomizado al paciente 176. El tubo 179 puede terminar en una máscara 174 que cubre la boca y/o nariz de la persona 176. El aire y el fármaco líquido atomizado pueden entonces entrar en las vías respiratorias de la persona 176.

Un nebulizador tal como los ilustrados en las figuras 1A-1D puede conectarse con un accionador tal como el ilustrado en la figura 2. La figura 2 ilustra un diagrama de bloques simplificado de una unidad excitadora de nebulizador 200. El nebulizador 260 puede ser el nebulizador 1.00-a de la figura 1A o puede ser algún otro nebulizador tal como los de las solicitudes referenciadas o figuras 1B-1D. El nebulizador puede estar conectado al controlador a través de un cable 270. El accionador 210 puede ser el excitador 151 de la figura 1B, o puede ser algún otro accionador. El cable 270 puede permitir que el accionador 210 transmita una señal de forma de onda eléctrica de frecuencia y magnitud variable (de voltaje) a través del cable 270 para accionar el nebulizador 260.

El accionador 210 puede incluir un amplificador 230, un detector 240 de desplazamiento de fase de corriente, un rastreador 220 de frecuencia de resonancia y un perfil 250 de voltaje. Sobre la base del desplazamiento de fase entre la corriente suministrada al nebulizador 260 y el voltaje generada por el amplificador 230, se puede determinar la frecuencia de resonancia del elemento nebulizador. A partir de la frecuencia de resonancia, se puede determinar la presión de desplazamiento negativa dentro del depósito de fármaco del nebulizador y se puede ajustar la frecuencia y/o la magnitud del nebulizador 260 de conducción de señal de forma de onda eléctrica.

La determinación de la frecuencia de resonancia puede lograrse utilizando el detector 240 de desplazamiento de fase de corriente. El detector 240 de desplazamiento de fase de corriente supervisa el desplazamiento de fase entre la fase de la salida de corriente por el amplificador 230 al nebulizador 260 y la fase de la salida de voltaje por el amplificador 230 al nebulizador 260. Basándose en el desplazamiento de fase entre el voltaje y la corriente observada por el detector 240 de desplazamiento de fase de corriente, el rastreador 220 de frecuencia de resonancia emite una forma de onda de salida al amplificador 230 de tal manera que el amplificador 230 genera una señal de forma de onda eléctrica con desplazamiento de fase constante o casi constante entre el voltaje y la corriente de la señal de forma de onda eléctrica que acciona el elemento del nebulizador 260.

A medida que el líquido es atomizado y la presión de desplazamiento en el depósito del fármaco cambia, la frecuencia de resonancia puede cambiar. Además, los factores además de la presión de desplazamiento dentro del depósito sellado de fármaco del nebulizador 260 pueden cambiar la frecuencia de resonancia del elemento nebulizador. Por ejemplo, la temperatura del elemento nebulizador, el exceso de líquido en el elemento nebulizador y/o el daño al elemento nebulizador pueden causar una variación en la frecuencia de resonancia del elemento nebulizador. Sin embargo, se puede aceptar generalmente que durante el funcionamiento, los cambios en la frecuencia de resonancia del elemento nebulizador son generalmente debidos a variaciones en la presión de desplazamiento dentro del depósito de fármaco del nebulizador.

La frecuencia de resonancia y/o el cambio medido en la frecuencia de resonancia pueden ser transmitidos al perfil 250 de voltaje por el rastreador 220 de frecuencia de resonancia. El perfil 250 de voltaje puede usarse para determinar la magnitud apropiada del voltaje a aplicar al elemento nebulizador a una frecuencia de resonancia particular a mantener el tamaño consistente de las gotitas y la dosificación del líquido atomizado. En algunas realizaciones, el perfil 250 de voltaje puede incluir una tabla de datos recogidos empíricamente. En tales realizaciones, la frecuencia de resonancia puede estar situada en la tabla, con una señal analógica o digital correspondiente emitida al amplificador 230 que especifica que debería generarse la magnitud apropiada del amplificador 230 de voltaje. Por ejemplo, una tabla puede incluir una magnitud de voltaje predeterminada que puede comunicarse al amplificador 230 cuando se mide una frecuencia de resonancia particular por el módulo 220 rastreador de frecuencia de resonancia. El perfil 250 de voltaje también puede expresarse como un gráfico de valores, siendo el eje x la frecuencia de la forma de onda generada por el rastreador 220 de frecuencia de resonancia y el eje y que representa la magnitud de voltaje apropiada a suministrar al amplificador 230 de tal manera que el amplificador 230 genere una señal eléctrica de magnitud correcta.

Una descripción aproximada de un conjunto de valores posibles para el perfil 250 de voltaje es que, a medida que aumenta la frecuencia de resonancia del elemento nebulizador, disminuirá la amplitud deseada de la salida de señal eléctrica hacia el interior. En un determinado umbral, a medida que la frecuencia de resonancia continúa aumentando, el voltaje será mantenido por el perfil 250 de voltaje a un nivel mínimo. En algunas realizaciones del perfil 250 de

voltaje, la salida de señal al amplificador 230 se determina basándose en un cálculo utilizando la frecuencia de resonancia suministrada por el de frecuencia de resonancia 220.

5 El perfil de voltaje puede necesitar ser modificado o ajustado para acomodar las características (tales como el voltaje superficial) de diferentes líquidos dentro del depósito de fármaco del nebulizador. En algunas realizaciones, se usa un fármaco líquido, tal como Amicasina. En otras realizaciones, se usa un medicamento o líquido diferente. En algunas realizaciones, los perfiles de voltaje necesarios para un número de líquidos o fármacos líquidos pueden ser suficientemente similares para que solo se necesite un perfil de voltaje para múltiples líquidos o fármacos líquidos. Modificar o reemplazar el perfil 250 de voltaje puede implicar seleccionar un líquido diferente a través de un interfaz de usuario en el accionador 210 o carga de software, firmware y/o hardware diferentes en el accionador 210.

10 El rastreador 220 de frecuencia de resonancia puede transmitir una forma de onda en o cerca de la frecuencia de resonancia determinada por corriente del elemento nebulizador al amplificador 230. El perfil 250 de voltaje puede transmitir una señal que indica la amplitud de voltaje deseada para ser emitida por el amplificador 230 al amplificador 230. El perfil de voltaje 230 puede servir para controlar la ganancia del amplificador 230. Basándose en la forma de onda de entrada del rastreador 220 de frecuencia de resonancia y la amplitud de voltaje deseada recibida del perfil 15 250 de voltaje, el amplificador 230 genera una señal eléctrica de salida que se puede usar para accionar una abertura del nebulizador. El amplificador 230 puede ser un amplificador de potencia lineal de ganancia variable. En algunas realizaciones, se puede usar un amplificador de potencia de ganancia fija junto con un amplificador de ganancia variable o un potenciómetro. Además, pueden utilizarse otros diversos amplificadores o circuitos basados en amplificadores para generar la señal eléctrica de salida para accionar el nebulizador 260.

20 El detector 240 de cambio de fase de corriente puede crear un bucle de realimentación al rastreador 220 de frecuencia de resonancia. El detector 240 de cambio de fase de corriente puede determinar el desplazamiento de fase de la corriente que sale del amplificador 230. Dicho desplazamiento de fase puede transmitirse al rastreador 220 de frecuencia de resonancia, permitiendo que el rastreador 220 de frecuencia de resonancia mantenga la misma señal de frecuencia (si la fase no se ha desplazado), incrementa la frecuencia o disminuye la frecuencia de la señal de salida 25 en respuesta a la frecuencia de resonancia del elemento nebulizador cambiando a medida que la presión de desplazamiento cambia dentro del sello del depósito de medicamento. El detector 240 de cambio de fase de corriente de realimentación puede permitir al accionador 210 periódicamente ajustar continuamente la magnitud y frecuencia de la salida de señal eléctrica al elemento nebulizador mientras se está atomizando el líquido. Esto puede permitir que cualquier cambio en la presión de desplazamiento en el depósito de líquido sea ajustado continuamente por el 30 accionador.

Un accionador, tal como el accionador 210 de la figura 2, puede accionar un elemento nebulizador de acuerdo con un método, tal como el método 300 de la figura 3. Alternativamente, el método 300 puede realizarse usando algún otro controlador. El método 300 puede emplear diversos nebulizadores diferentes, tales como los nebulizadores de las 35 figuras 1A-1D, y la figura 2. En el bloque 310, el accionador puede accionar un elemento (también denominado abertura) de un nebulizador con una señal eléctrica. Esta señal eléctrica puede ser una forma de onda a una frecuencia y magnitud particulares.

En el bloque 320, se puede medir el desplazamiento de fase entre el voltaje de la salida de señal eléctrica al nebulizador y la corriente de la señal eléctrica. Usando este cambio de fase, en el bloque 330, se puede determinar la frecuencia de resonancia del elemento nebulizador. Como se ha indicado anteriormente, esta frecuencia de resonancia 40 puede desplazarse cuando la presión de desplazamiento negativa dentro del depósito de líquido del nebulizador cambia. A partir de la frecuencia de resonancia, la presión de desplazamiento dentro del depósito de líquido se puede determinar en el bloque 340. En algunas realizaciones, no se determina la presión de desplazamiento negativa.

En el bloque 350, se puede determinar la magnitud de el voltaje de la señal eléctrica utilizada para accionar el elemento nebulizador. La magnitud puede determinarse usando la frecuencia de resonancia determinada en el bloque 330 y/o 45 la presión de desplazamiento negativa determinada en el bloque 340. La frecuencia de resonancia y/o la presión de desplazamiento negativa pueden usarse para consultar una tabla de valores. Esta tabla de valores puede especificar la magnitud apropiada de el voltaje que se utilizará para la señal eléctrica que acciona el elemento nebulizador. Alternativamente, la frecuencia de resonancia y/o la presión de desplazamiento negativa pueden usarse para calcular la magnitud de voltaje apropiada para accionar el elemento nebulizador. La magnitud apropiada puede corresponder 50 a una magnitud que mantiene una velocidad de dosificación constante y el tamaño de las gotitas del líquido que se dispensa desde el nebulizador. Los cálculos o la tabla pueden variar dependiendo de las propiedades del líquido que se dispensa.

En el bloque 360, la señal de forma de onda eléctrica que acciona el elemento nebulizador puede ajustarse según la frecuencia determinada en el bloque 330 y/o la magnitud determinada en el bloque 350. Si la frecuencia de resonancia 55 del elemento nebulizador no ha cambiado, la frecuencia y/o la magnitud de la señal eléctrica que impulsa el elemento nebulizador puede no cambiar. El método 300 puede repetirse mientras el elemento nebulizador esté siendo accionado por el accionador.

- Un rastreador de frecuencia de resonancia, tal como el rastreador 220 de frecuencia de resonancia de la figura 2, puede seguir varios métodos para determinar y mantener una salida en o cerca de la frecuencia de resonancia de un elemento nebulizador, tal como el elemento nebulizador 260 de la figura 2. La figura 4 ilustra un diagrama de flujo simplificado de un perfil 400 de desintegración para determinar inicialmente la frecuencia de resonancia del elemento nebulizador y ajustar la señal eléctrica de salida que acciona el elemento nebulizador basado en el desplazamiento de fase entre el voltaje y la corriente de la señal eléctrica que acciona el elemento nebulizador desviado por el detector de desplazamiento de fase actual. El método 300 de la figura 3 puede ser implementado usando el rastreador 220 de frecuencia de resonancia de la figura 2, o se puede implementar usando algún otro rastreador de frecuencia de resonancia, ya sea implementado en software, firmware y/o hardware.
- 5
- 10 Si la frecuencia de resonancia no ha sido determinada o "vista" por un rastreador de frecuencia de resonancia, un rastreador de frecuencia de resonancia puede ejecutar el método 400. El rastreador de frecuencia de resonancia puede no estar bloqueado en la frecuencia de resonancia si, por ejemplo, el accionador sólo se ha encendido o activado, se ha conectado un nebulizador nuevo a la unidad de accionamiento, se ha interferido con el elemento nebulizador o se ha dañado el elemento nebulizador.
- 15 En el bloque 411, la frecuencia de resonancia, el rastreador puede aplicar un filtro de respuesta de impulso infinito ("filtro IIR") a la señal de fase recibida del detector de desplazamiento de fase actual. El filtro IIR puede implementarse utilizando componentes analógicos y/o digitales. A partir de esto, se puede obtener un valor de fase de filtro.
- Mediante el valor de fase del filtro se puede determinar el error entre la fase filtrada y el punto de consigna de la fase deseada en el bloque 412. El punto de consigna de fase deseado puede indicar la fase necesaria para hacer que el elemento nebulizador vibre a una frecuencia de resonancia. Este valor de error determinado se puede utilizar entonces para determinar si el error ha sido un valor menor que el punto de consigna durante más de un segundo en el bloque 413. En algunas realizaciones, se utiliza una longitud de tiempo diferente.
- 20
- Si el error ha sido menor que el punto de consigna durante más de un segundo, la frecuencia actual de la salida de señal al nebulizador se almacena en el bloque 414. Además, puede ajustarse un indicador para indicar que la frecuencia de resonancia ha sido bloqueado por el rastreador de frecuencia de resonancia en el bloque 415. Volviendo al bloque 413, si el error no ha sido menor que el punto de consigna durante más de un segundo, el proceso pasa al bloque 430.
- 25
- En el bloque 430, si la corriente media es menor que un cierto valor de corriente de umbral, el voltaje de salida puede ajustarse a un voltaje de arranque en el bloque 432. En el bloque 434, la frecuencia de resonancia determinada por el rastreador de frecuencia de resonancia puede volver a un valor inicial valor. Si la corriente media no es menor que un valor de corriente de umbral, los bloques 432 y 434 pueden no ser realizados. El método 400 puede repetirse hasta que el indicador que indica la frecuencia de resonancia del elemento nebulizador se ha bloqueado.
- 30
- Una vez que se ha determinado y bloqueado la frecuencia de resonancia, que puede implicar que el indicador 414 de frecuencia de resonancia del bloque esté ajustado, se puede seguir un segundo método. El método 500 representa un método para ajustar la frecuencia usando un rastreador de frecuencia de resonancia para mantener el elemento nebulizador vibrando a su frecuencia de resonancia actual. El error entre la frecuencia actual y la frecuencia de resonancia puede determinarse en el bloque 521. A partir de esto, puede obtenerse un valor de error.
- 35
- Una determinación de si la frecuencia real de la señal que está siendo generada por el rastreador de frecuencia de resonancia es mayor que la frecuencia de resonancia del elemento nebulizador puede hacerse en el bloque 522. Si es así, en el bloque 523, el voltaje de salida puede ser escalada por un decaimiento multiplicada por la tasa de error determinada en el bloque 521, y el voltaje de salida puede estar limitada a el voltaje final en el bloque 524. Esto puede impedir que el voltaje de salida exceda un cierto valor de umbral máximo y/o mínimo. A continuación, el proceso pasa al bloque 530. Si no se determina la frecuencia real que sea mayor que la frecuencia de resonancia en el bloque 522, el voltaje de salida se ajusta a un voltaje de inicio en el bloque 525 y el procedimiento pasa al bloque 530.
- 40
- En el bloque 530, se realiza una determinación si la corriente es menor que un valor de corriente de umbral. Si es así, el voltaje de salida se ajusta a el voltaje de arranque en el bloque 532 y se restablece la frecuencia de resonancia en el bloque 534.
- 45
- Aunque una gran variedad de fármacos, líquidos, fármacos líquidos y fármacos disueltos en un líquido pueden ser convertidos en aerosol, a continuación se proporcionan ejemplos extensos de lo que puede ser convertido en aerosol. Se proporcionan ejemplos adicionales en la Solicitud de los Estados Unidos No. 12/341.780. Puede usarse casi cualquier antibiótico anti-gram-negativo, anti-gram-positivo, o combinaciones de los mismos. Adicionalmente, los antibióticos pueden comprender aquellos que tienen una eficacia de espectro amplio, o eficacia de espectro mixto. Los antifúngicos, tales como materiales de polieno, en particular, anfotericina B, son también adecuados para su uso en la presente invención. Ejemplos de antibióticos anti-gram-negativos o sales de los mismos incluyen, pero no se limitan a, aminoglucósidos o sales de los mismos. Ejemplos de aminoglucósidos o sales de los mismos incluyen
- 50
- 55

gentamicina, amicacina, kanamicina, estreptomycin, neomicina, netilmicina, paramecina, tobramicina, sales de los mismos y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el sulfato de gentamicina es la sal de sulfato, o una mezcla de tales sales, de las sustancias antibióticas producidas por el crecimiento de *Micromonospora purpurea*. El sulfato de gentamicina, USP, se puede obtener de Fujian Fukang Pharmaceutical Co., LTD, Fuzhou, China. La amicacina se suministra típicamente como una sal de sulfato, y se puede obtener, por ejemplo, de Bristol-Myers Squibb. La amicacina puede incluir sustancias relacionadas tales como kanamicina.

Ejemplos de antibióticos anti-gram-positivos o sales de los mismos incluyen, pero no se limitan a, macrólidos o sales de los mismos. Ejemplos de macrólidos o sales de los mismos incluyen, pero no se limitan a vancomicina, eritromicina, claritromicina, azitromicina, sales de los mismos y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el clorhidrato de vancomicina es una sal de hidrocloreto de vancomicina, un antibiótico producido por ciertas cepas de *Amycolatopsis orientalis*, previamente designadas *Streptomyces orientalis*. El clorhidrato de vancomicina es una mezcla de sustancias relacionadas que consiste principalmente del monohidrocloreto de vancomicina B. Como todos los antibióticos glicopéptidos, el clorhidrato de vancomicina contiene un heptapéptido del núcleo central, clorhidrato de vancomicina, USP, que puede obtenerse de Alparma, Copenhague, Dinamarca.

En algunas realizaciones, la composición comprende un antibiótico y uno o más agentes activos adicionales. El agente activo adicional descrito en la presente memoria incluye un agente, fármaco o compuesto, que proporciona algún efecto farmacológico, a menudo beneficioso. Esto incluye alimentos, suplementos alimenticios, nutrientes, medicamentos, vacunas, vitaminas y otros agentes beneficiosos. Como se usa en el presente documento, los términos incluyen además cualquier sustancia fisiológica o farmacológicamente activa que produzca un efecto localizado o sistémico en un paciente. Un agente activo para incorporación en la formulación farmacéutica descrita aquí puede ser un compuesto inorgánico u orgánico, incluyendo, sin limitación, fármacos que actúan sobre: los nervios periféricos, los receptores adrenérgicos, los receptores colinérgicos, los músculos esqueléticos, el sistema cardiovascular, los músculos lisos, el sistema circulatorio sanguíneo, los sitios sinópticos, los sitios de unión neuroefectora, los sistemas endocrino y hormonal, el sistema inmunológico, el sistema reproductivo, el sistema esquelético, los sistemas autacoides, los sistemas alimenticio y excretor, el sistema histamínico y el sistema nervioso central.

Ejemplos de agentes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, agentes antiinflamatorios, broncodilatadores y combinaciones de los mismos.

Ejemplos de broncodilatadores incluyen, pero no se limitan a, beta-agonistas, agentes antimuscarínicos, esteroides y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el esteroide puede comprender albuterol, tal como sulfato de albuterol.

Los agentes activos pueden comprender, por ejemplo, hipnóticos y sedantes, energizantes psíquicos, tranquilizantes, fármacos respiratorios, anticonvulsivos, relajantes musculares, agentes antiparkinsonianos (antagonistas de la dopamina), analgésicos, antiinflamatorios, fármacos anti ansiedad (ansiolíticos), supresores del apetito, agentes antimigrañosos, contractores musculares, antiinfecciosos adicionales (antivirales, antifúngicos, vacunas) antiartríticos, antimaláricos, antieméticos, anepilépticos, citoquinas, factores de crecimiento, agentes anticancerígenos, agentes antitrombóticos, antihipertensivos, fármacos cardiovasculares, antiarrítmicos, antioxidantes, agentes antiasmáticos, agentes anti-hormonales, incluyendo anticonceptivos, simpaticomiméticos, diuréticos, agentes reguladores de los lípidos, agentes anti-androgénicos, antiparasitarios, anticoagulantes, neopistíficos, antineoplásicos, hipoglucémicos, agentes y suplementos nutricionales, suplementos de crecimiento, agentes antienteritis, vacunas, anticuerpos, agentes de diagnóstico y agentes de contraste. El agente activo, cuando se administra por inhalación, puede actuar local o sistemáticamente.

El agente activo puede caer en una de varias clases estructurales, incluyendo, pero sin limitación, moléculas pequeñas, péptidos, polipéptidos, proteínas, polisacáridos, esteroides, proteínas capaces de provocar efectos fisiológicos, nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, grasas, electrolitos y similares.

Ejemplos de agentes activos adecuados para uso en esta invención incluyen, pero no se limitan a, uno o más de calcitonina, anfotericina B, eritropoyetina (EPO), Factor VIII, Factor IX, ceredasa, cerezima, ciclosporina, factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), trombopoyetina (TPO), inhibidor de alfa-1 proteinasa, elcatonina, de granulocitos y macrófagos factor estimulante de colonias (GM-CSF), hormona del crecimiento, hormona de crecimiento humano (HGH), hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), heparina, heparina de bajo peso molecular (LMWH), interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina-1, interleucina-2, interleucina-3, interleucina-4, interleucina-6, hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), factor IX, insulina, pro-insulina, análogos de insulina (por ejemplo, insulina mono-acilada como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 5.922.675), amilina, C-péptido, somatostatina, análogos de somatostatina incluyendo octreótido, vasopresina, hormona folículo estimulante (FSH), factor de crecimiento similar a insulina (IGF), insulintropina, factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), factor de crecimiento de nervios (NGF), factores de crecimiento de tejido, factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), factor de crecimiento glial (GGF), factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento endotelial (FNT), la hormona paratiroidea (PTH), péptido similar al glucagón timosina alfa 1, inhibidor de IIb/IIIa, alfa-1 antitripsina, compuestos de fosfodiesterasa (PDE), inhibidores de VLA-4, bisfosfonatos, anticuerpo del virus sincicial respiratorio, regulador de transmembrana de fibrosis quística (CFTR), desoxirribonucleasa (ADNasa),

bactericida/aumentadora de la permeabilidad de proteínas (BPI), anticuerpo anti-CMV, ácido 1 3-cis retinoico, oleandomicina, troleandomicina, roxitromicina, claritromicina, davercin, azitromicina, fluritromicina, diritromicina, josamicina, espiromicina, midecamicina, leucomicina, miocamicina, rokitamicina, andazitromicina y swinolida A; fluoroquinolonas como ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, trovafloxacina, alatrofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, enoxacina, grepafloxacina, gatifloxacina, lomefloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, pefloxacina, amifloxacina, fleroxacina, tosufloxacina, prulifloxacina, irloxacina, pazufloxacina, clinafloxacina, y sitafloxacina, teicoplanina, rampolanina, mideplanina, colistina, daptomicina, gramicidina, colistimetato, polimixinas tales como polimixina B, capreomicina, bacitracina, penems; penicilinas que incluyen agentes sensibles a la penicilinasas como penicilina G, penicilina V, agentes resistentes a la penicilinasas tales como meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, floxacilina, nafcilina; microorganismos gran-negativos agentes activos como ampicilina, amoxicilina, hetacilina, cillina y galampicilina; penicilinas antipseudomonales como carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina y piperacilina; cefalosporinas como cefpodoxima, cefprozil, ceftbuten, ceftizoxima, ceftriaxona, cefalotina, cefapirina, cefalexina, cefradrina, cefoxitina, cefamandol, cefazolina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxilo, cefaloglicina, cefuroxima, ceforanida, cefotaxima, cefatrizina, cefacetil, cefepima, cefixima, cefonicida, cefoperazona, cefotetan, cefinetazole, ceftazidima, loracarbef y moxalactam, monobactamas como aztreonam; y carbapenems tales como imipenem, meropenem, isetiouato pentamidina, lidocaína, sulfato de metaproterenol, diprepiolate de beclometasona, acetamida de triamcinolona, acetónido de budesonida, fluticasona, bromuro de ipratropio, flunisolida, cromolina sódica, tartrato de ergotamina y cuando sea aplicable, análogos, agonistas, antagonistas, inhibidores, farmacéuticamente aceptables de las anteriores. En referencia a péptidos y proteínas, la invención pretende abarcar formas pegiladas sintéticas, nativas, glicosiladas, no glicosiladas, y fragmentos, derivados y análogos biológicamente activos de los mismos.

Los agentes activos para usar en la invención incluyen además ácidos nucleicos, como moléculas de ácido nucleico puras, vectores, partículas virales asociadas, ADN o ARN plasmídico u otras construcciones de ácido nucleico de un tipo adecuado para transfección o transformación de células, es decir, adecuadas para terapia génica incluyendo antisentido. Además, un agente activo puede comprender virus vivos atenuados o muertos adecuados para su uso como vacunas. Otros fármacos útiles incluyen los enumerados en la Physician's Desk Reference (edición más reciente).

La cantidad de antibiótico u otro agente activo en la formulación farmacéutica será la cantidad necesaria para administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva del agente activo por dosis unitaria para conseguir el resultado deseado. En la práctica, esto variará ampliamente dependiendo del agente particular, su actividad, la gravedad de la afección por tratar, la población de pacientes, los requerimientos de dosificación y el efecto terapéutico deseado. La composición contendrá generalmente cualquier parte de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 99% en peso, tal como de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 95% en peso, o de aproximadamente 5% en peso a 85% en peso, del agente activo, y también dependen de las cantidades relativas de aditivos contenidos en la composición. Las composiciones de la invención son particularmente útiles para agentes activos que se administran en dosis de 0,001 mg/día a 100 mg/día, como en dosis de 0,01 mg/día a 75 mg/día, o en dosis de 0,10 mg/día a 50 mg/día. Debe entenderse que se puede incorporar más de un agente activo en las formulaciones descritas en la presente memoria y que el uso del término agente no excluye en modo alguno el uso de dos o más de tales agentes.

Generalmente, las composiciones están exentas de excipientes excesivos. En una o más realizaciones, la composición acuosa consiste esencialmente en el antibiótico anti-gramnegativo, tal como ampicacina, o gentamicina o ambos, y/o sus sales y agua.

Además, en una o más realizaciones, la composición acuosa no contiene conservantes. A este respecto, la composición acuosa puede ser libre de metilparabeno y/o libre de propilparabeno. Además, la composición acuosa puede estar exenta de solución salina.

En una o más realizaciones, las composiciones comprenden un anti-infeccioso y un excipiente. Las composiciones pueden comprender un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable que puede ser tomado en los pulmones sin efectos toxicológicos adversos significativos para el sujeto, y particularmente a los pulmones del sujeto. Además del agente activo, una formulación farmacéutica puede incluir opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos que son adecuados para la administración pulmonar. Estos excipientes, si están presentes, están generalmente presentes en la composición en cantidades suficientes para realizar la función deseada, tal como estabilidad, modificación de la superficie, mejora de la eficacia o suministro de la composición o similares. Por lo tanto, si está presente, el excipiente puede variar desde aproximadamente 0,01% en peso hasta aproximadamente 95% en peso, tal como desde aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 80% en peso, desde aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 60% en peso. Preferiblemente, tales excipientes servirán para mejorar adicionalmente las características de la composición de agente activo, por ejemplo proporcionando un suministro más eficaz y reproducible del agente activo y/o facilitando la fabricación. También se pueden proporcionar uno o más excipientes para servir como agentes de carga cuando se desea reducir la concentración de agente activo en la formulación.

Por ejemplo, las composiciones pueden incluir uno o más reguladores de osmolalidad, tales como cloruro de sodio. Por ejemplo, se puede añadir cloruro de sodio a soluciones de clorhidrato de vancomicina para ajustar la osmolalidad

de la solución. En una o más realizaciones, una composición acuosa consiste esencialmente en el antibiótico anti-gram-positivo, tal como clorhidrato de vancomicina, el ajustador de osmolalidad y agua.

5 Los excipientes farmacéuticos y aditivos útiles en la presente formulación farmacéutica incluyen pero no se limitan a aminoácidos, péptidos, proteínas, polímeros no biológicos, polímeros biológicos, carbohidratos, tales como azúcares, azúcares derivados tales como alditoles, ácidos aldónicos, azúcares y polímeros de azúcar, que pueden estar presentes solos o en combinación.

10 Ejemplos de excipientes de proteínas incluyen albúminas tales como albúmina de suero humano (HSA), albúmina humana recombinante (rHA), gelatina, caseína, hemoglobina y similares. Convenientemente, los aminoácidos (fuera de los dileucil-péptidos de la invención), que también pueden funcionar para la regulación, incluyen alanina, glicina, arginina, betaína, histidina, ácido glutámico, ácido aspártico, cisteína, lisina, leucina, isoleucina, valina, metionina, fenilalanina, aspartame, tirosina, triptófano y similares. Se refieren aminoácidos y polipéptidos que funcionan como agentes dispersantes. Los aminoácidos que caen dentro de esta categoría incluyen aminoácidos hidrófobos tales como leucina, valina, isoleucina, triptófano, alanina, metionina, fenilalanina, tirosina, histidina y prolina.

15 Los excipientes tipo carbohidrato adecuados para uso en la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa y similares; disacáridos, tales como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa, y similares; polisacáridos, tales como rafinosa, melezitosa, maltodextrinas, dextranos, almidones y similares; y alditoles, tales como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol sorbitol (glucitol), piranosil sorbitol, mioinositol y similares.

20 La formulación farmacéutica puede comprender también un regulador o un agente de ajuste del pH, típicamente una sal preparada a partir de un ácido o base orgánicos. Los reguladores representativos comprenden sales de ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético o ácido ftálico, Tris, clorhidrato de trometamina o reguladores de fosfato.

25 La formulación farmacéutica también puede incluir excipientes/aditivos poliméricos, por ejemplo polivinilpirrolidonas, celulosas y celulosas derivadas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, Ficoles (un azúcar polimérico), hidroxietilalmidón, dextratos (por ejemplo, ciclodextrinas, tales como 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina y sulfobutil-éter-beta-ciclodextrina), polietilenglicoles y pectina.

30 La formulación farmacéutica puede incluir además agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, sales inorgánicas (por ejemplo cloruro de sodio), agentes antimicrobianos (por ejemplo cloruro de benzalconio), edulcorantes, antioxidantes, agentes antiestáticos, tensioactivos (por ejemplo polisorbatos tales como "TWEEN 20", ésteres de sorbitán, lípidos (por ejemplo fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas), ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (por ejemplo colesterol) y agentes quelantes (por ejemplo EDTA, zinc y otros cationes similares adecuados). Otros excipientes farmacéuticos y/o aditivos adecuados para uso en las composiciones de acuerdo con la invención se enumeran en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19.sup.th ed., Williams & Williams, (1995) y en la "Physician's Desk Reference", 52. ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998).

40 Debe observarse que los métodos, sistemas y dispositivos discutidos anteriormente están destinados meramente a ser ejemplos. Debe hacerse hincapié en que diversas realizaciones pueden omitir, sustituir o añadir diversos procedimientos o componentes según sea apropiado. Por ejemplo, debe apreciarse que, en realizaciones alternativas, los métodos pueden realizarse en un orden diferente del descrito, y que pueden añadirse, omitirse o combinarse diversas etapas. También, las características descritas con respecto a ciertas realizaciones pueden combinarse en diversas otras realizaciones. Diferentes aspectos y elementos de las realizaciones pueden combinarse de una manera similar. Además, debe enfatizarse que la tecnología evoluciona y, por lo tanto, muchos de los elementos son ejemplos y no deben ser interpretados para limitar el alcance de la invención.

45 En la descripción se proporcionan detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de las realizaciones. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que las realizaciones se pueden practicar sin estos detalles específicos. Por ejemplo, se han mostrado procesos, algoritmos, estructuras y técnicas bien conocidos sin detalles innecesarios para evitar oscurecer las realizaciones. Esta descripción proporciona ejemplos de realización solamente, y no pretende limitar el alcance, aplicabilidad o configuración de la invención. Más bien, la descripción anterior de las realizaciones proporcionará a los expertos en la técnica una descripción que habilita implementar realizaciones de la invención. Pueden hacerse diversos cambios en la función y disposición de los elementos sin apartarse del alcance de la invención.

50 Además, la descripción anterior detalla en general la conversión de fármacos líquidos a aerosol. Sin embargo, debe entenderse que los líquidos además de los fármacos líquidos pueden ser convertidos en aerosol usando dispositivos y métodos similares.

También se observa que las realizaciones pueden describirse como un proceso que se representa como un diagrama de flujo o un diagrama de bloques. Aunque cada uno puede describir las operaciones como un proceso secuencial, muchas de las operaciones pueden realizarse en paralelo o simultáneamente. Además, el orden de las operaciones puede ser redispuesto. Un proceso puede tener pasos adicionales no incluidos en la figura.

5

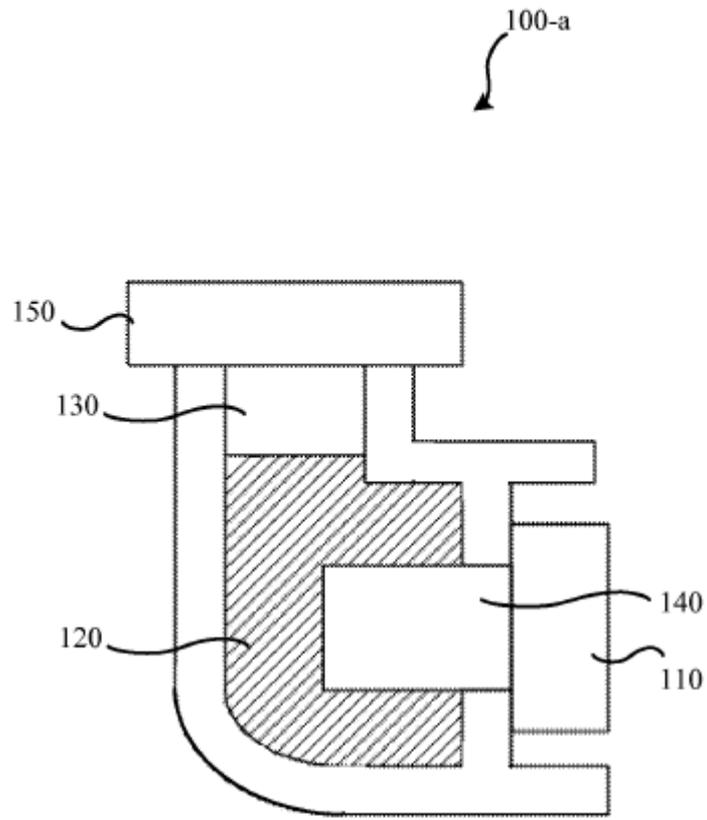
**REIVINDICACIONES**

1. Un método para controlar la vibración de un elemento (110) de un nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260) que tiene un depósito (120, 186) de medicamento líquido sellado desplazado negativamente por una señal eléctrica suministrada por un accionador (152, 172, 210), comprendiendo el método:
- 5 accionar, mediante el accionador (152, 172, 210), el elemento (110) del nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260) utilizando la señal eléctrica, lo que hace que el elemento (110) del dispositivo nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260) vibre y atomice el líquido almacenado en el depósito (120, 186) de líquido desplazado negativamente, comprendiendo la señal eléctrica una corriente y un voltaje;
- caracterizado por
- 10 medir, mediante un detector (240) de desplazamiento de fase del accionador (152, 172, 210), un desplazamiento de fase entre el voltaje y la corriente de la señal eléctrica que acciona el nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260);
- con base en al menos en parte en el desplazamiento de fase de la señal eléctrica que acciona el elemento (110) del nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260) medido por el detector (240) de desplazamiento de fase, determinar, mediante un rastreador (220) de frecuencia de resonancia del controlador (152, 172, 210), una frecuencia de resonancia del elemento (110) del nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260)
- 15 ajustar mediante el accionador (152, 172, 210) la frecuencia de la señal eléctrica al nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260), en el que se mantiene un desplazamiento de fase casi constante entre el voltaje y la corriente de la señal eléctrica y la frecuencia de resonancia del elemento del nebulizador cambia a medida que el líquido es atomizado y la presión de desplazamiento negativa dentro del depósito (120, 186) de fármaco sellado cambia; y
- 20 con base en al menos en parte en la frecuencia de resonancia del nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260) determinada por el rastreador (220) de frecuencia de resonancia del accionador (152, 172, 210), determinar, usando un perfil (250) de voltaje del accionador (152, 172, 210), una magnitud de voltaje para la señal eléctrica a una frecuencia de resonancia particular para mantener un tamaño de gotas consistente y una dosificación del líquido atomizado.
- 25 2. El método de la reivindicación 1, en el que el depósito (120, 186) de líquido desplazado negativamente hace que la frecuencia de resonancia del elemento (110) del nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260) varíe a medida que el líquido es drenado desde el depósito (120, 186) de líquido desplazado negativamente.
3. El método de la reivindicación 1, que comprende además, con base al menos en parte en la frecuencia de resonancia del nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260) determinada por el accionador (152, 172, 210), determinar mediante el accionador (152, 172, 210) una presión de desplazamiento negativa dentro del depósito (120, 186) de líquido desplazado negativamente del nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260).
- 30 4. El método de la reivindicación 1, en el que la magnitud de voltaje se determina usando un conjunto almacenado de valores y el conjunto almacenado de valores varía dependiendo de un líquido en el depósito (120, 186) de líquido desplazado negativamente.
- 35 5. Un dispositivo para accionar un elemento (110) de un nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260) de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo el dispositivo:
- un amplificador (230), configurado para generar una señal de forma de onda de salida, comprendiendo la señal de forma de onda de salida una frecuencia de salida, una corriente de salida y un voltaje de salida, en la que la señal de forma de onda de salida acciona el elemento (110), del nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260) a la frecuencia de salida;
- 40 un detector (240) de cambio de fase, configurado para determinar un desplazamiento de fase entre la corriente de salida y el voltaje de salida de la señal de forma de onda de salida;
- un rastreador (220) de frecuencia de resonancia, configurado para generar una señal de forma de onda de una frecuencia variable que es introducida en el amplificador (230), en la que:
- 45 la señal de forma de onda controla la frecuencia de salida,
- la frecuencia variable se ajusta en función del desplazamiento de fase de la señal de forma de onda de salida determinada por el módulo detector de desplazamiento de fase; y

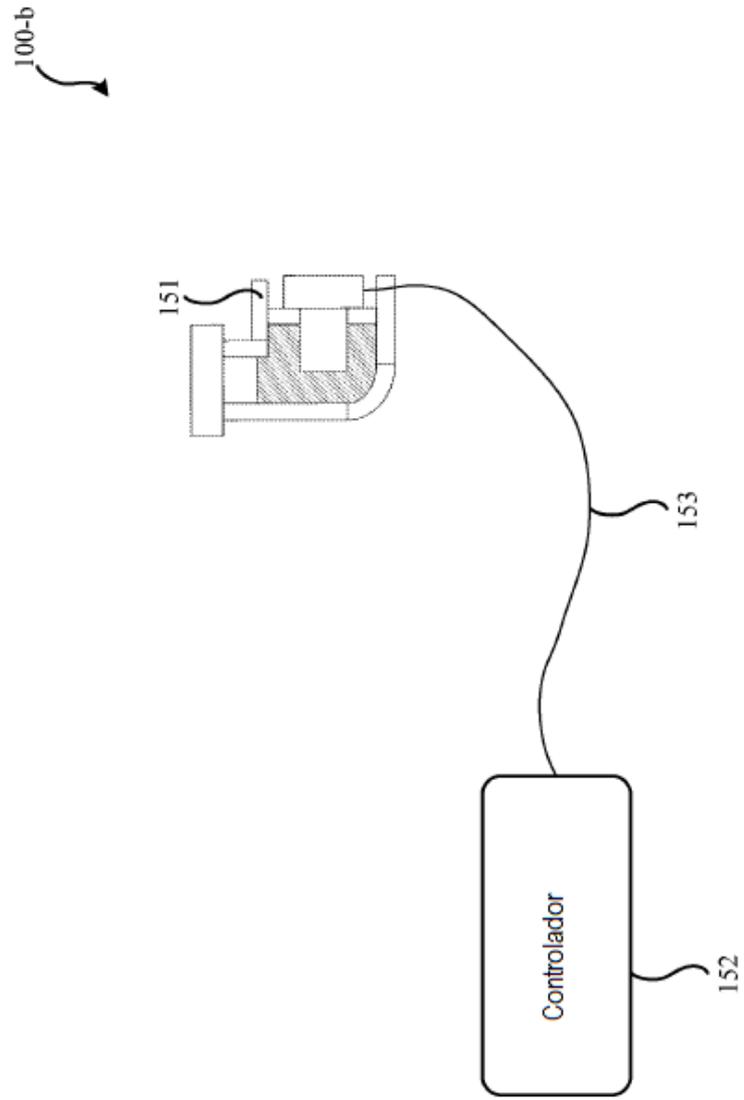
- un perfil de voltaje (250), configurado para ajustar el voltaje de salida de la salida de señal de forma de onda de salida por el amplificador (230) en base a la frecuencia de la señal de forma de onda generada por el rastreador (220) de frecuencia de resonancia.
- 5 6. El dispositivo de la reivindicación 5, en el que el nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260) tiene un depósito (120, 186) de líquido desplazado negativamente que causa la frecuencia de resonancia del elemento (110) del nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260) para variar a medida que el líquido es drenado desde el depósito de líquido desplazado negativamente (120, 186).
- 10 7. El dispositivo de accionamiento de la reivindicación 5, en el que el voltaje de salida del amplificador (230) se determina usando un conjunto de valores almacenado, y el conjunto de valores almacenado varía dependiendo de un líquido almacenado en el depósito (120, 186) de líquido desplazado negativamente.
8. El dispositivo de accionamiento de la reivindicación 6, en el que el líquido almacenado en el depósito (120, 186) de líquido desplazado negativamente es un fármaco.
9. El dispositivo de accionamiento de la reivindicación 5, en el que el dispositivo de accionamiento está acoplado con el nebulizador (100-c) en una unidad de mano.
- 15 10. Un sistema para controlar la vibración de un elemento de un nebulizador para atomizar líquido, comprendiendo el sistema:
- un depósito (120, 186) de líquido que está adaptado para contener un líquido que ha de ser atomizado;
- un nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260), que comprende un elemento (110) que tiene una pluralidad de aberturas, en el que:
- 20 el elemento (110) está configurado para vibrar para atomizar el líquido drenado desde el depósito (120, 186) de líquido en el que el elemento es accionado por una señal de forma de onda de salida eléctrica;
- una presión de desplazamiento negativa del depósito (120, 186) de líquido cambia a medida que el líquido almacenado en el depósito de líquido es drenado; y
- 25 el depósito (120, 186) de líquido está sellado de manera que el aire procedente del entorno ambiente no penetre sustancialmente en el depósito (120, 186) de líquido a medida que se drena el líquido almacenado en el depósito (120, 186) de líquido; y
- un accionador (152, 172, 210),
- caracterizado porque el accionador (152, 172, 210) comprende:
- un amplificador (230) para emitir la señal de forma de onda de salida eléctrica,
- 30 un detector (240) de cambio de fase, configurado para determinar un desplazamiento de fase entre una corriente de la señal de forma de onda de salida y un voltaje de la señal de forma de onda de salida;
- un rastreador (220) de frecuencia de resonancia, configurado para generar una forma de onda que se emite al amplificador (230), ajustando la forma de onda la frecuencia de la señal de forma de onda de salida, en la que la frecuencia se ajusta basándose en el desplazamiento de fase determinado por el detector (240) de cambio de fase de modo que el amplificador (230) emita la señal de forma de onda de salida con un desplazamiento de fase casi constante entre el voltaje y la corriente de la señal de forma de onda de salida y la frecuencia de resonancia del elemento (110) del nebulizador (100-a, 100-c, 151, 178, 260) cambia a medida que el líquido es atomizado y la presión de desplazamiento en el depósito del fármaco cambia (120, 186); y un perfil (250) de voltaje, configurado para ajustar el voltaje de la señal de forma de onda de salida sobre la base de la frecuencia de la forma de onda generada por el rastreador de frecuencia de resonancia (220).
- 40 11. El sistema de la reivindicación 10, en el que el nebulizador (178) está configurado para acoplarse con un ventilador.
12. El sistema de la reivindicación 10, en el que el accionador está acoplado con el nebulizador (100-c) en una unidad portátil.
- 45 13. El sistema de la reivindicación 10, en el que el amplificador (230) está configurado para generar la señal de forma de onda de salida usando señales desde el rastreador (220) de frecuencia de resonancia y el perfil (250) de voltaje.

14. El sistema de la reivindicación 10, en el que el voltaje de salida del amplificador (230) se determina usando un conjunto almacenado de valores, y el conjunto almacenado de valores varía dependiendo del líquido almacenado en el depósito (120, 186) de líquido.

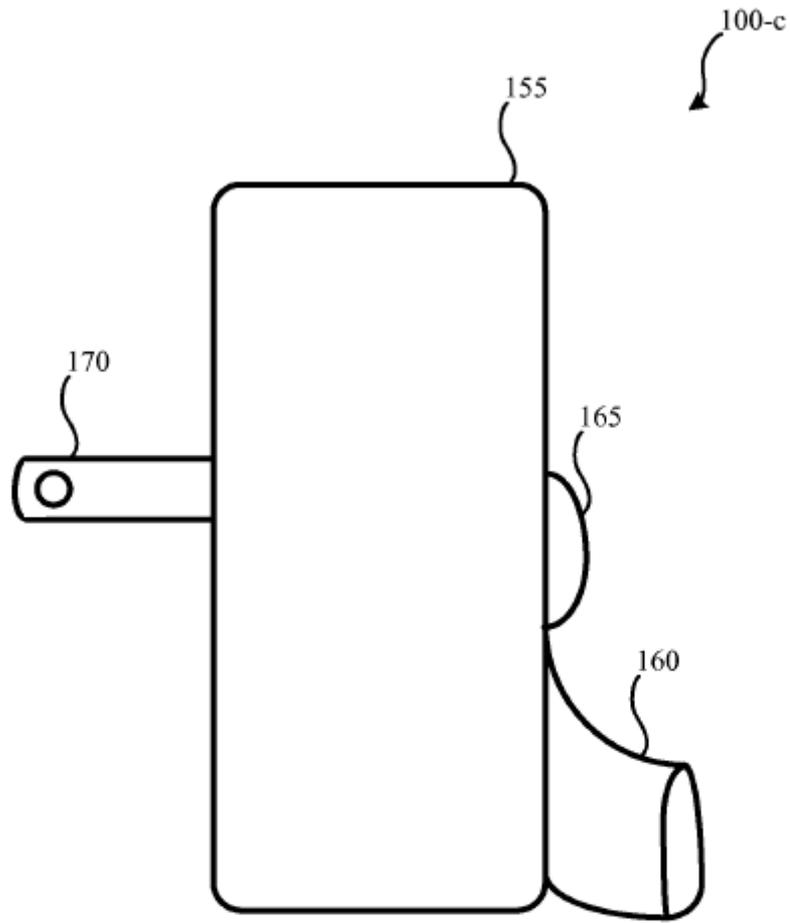
15. El sistema de la reivindicación 14, en el que el líquido es un fármaco.



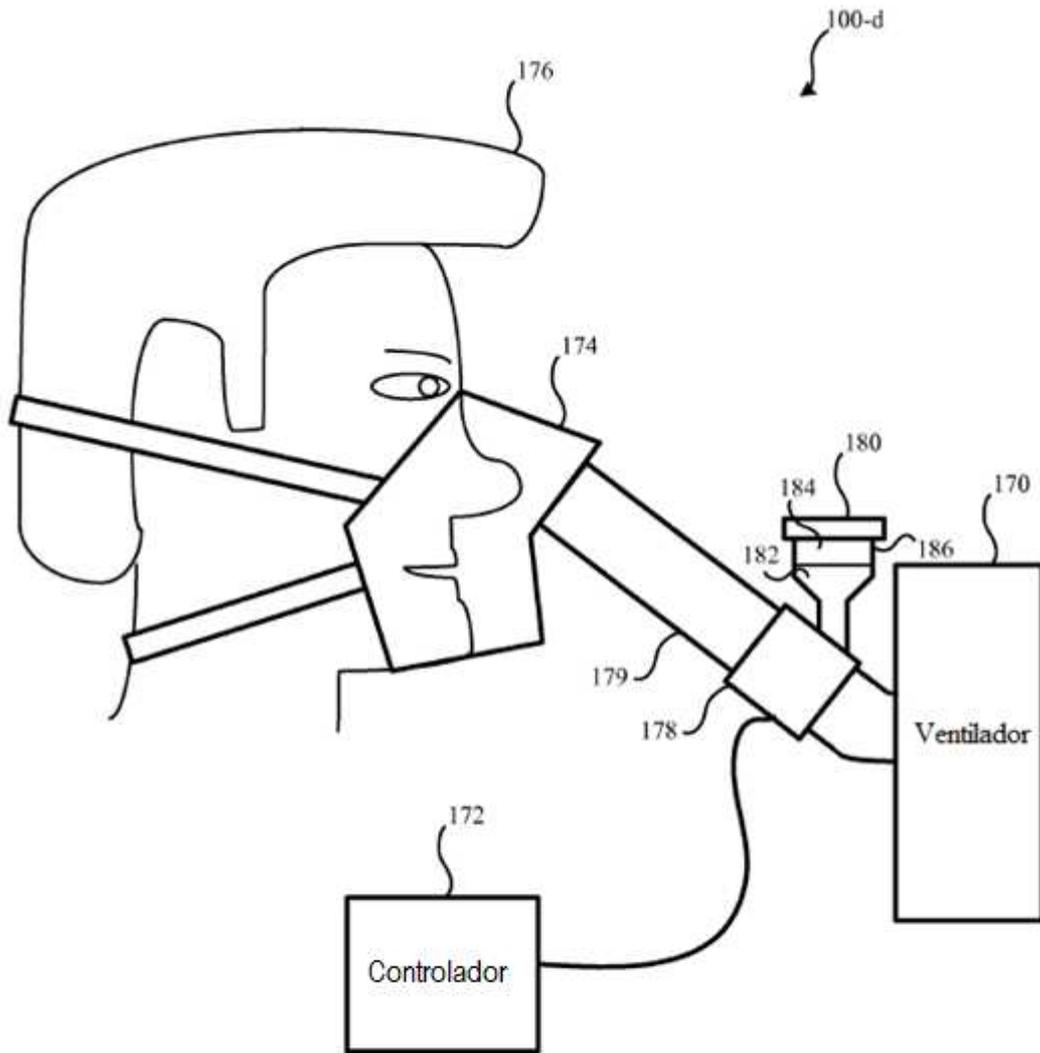
**FIG. 1A**



**FIG. 1b**



**FIG. 1C**



**FIG. 1D**

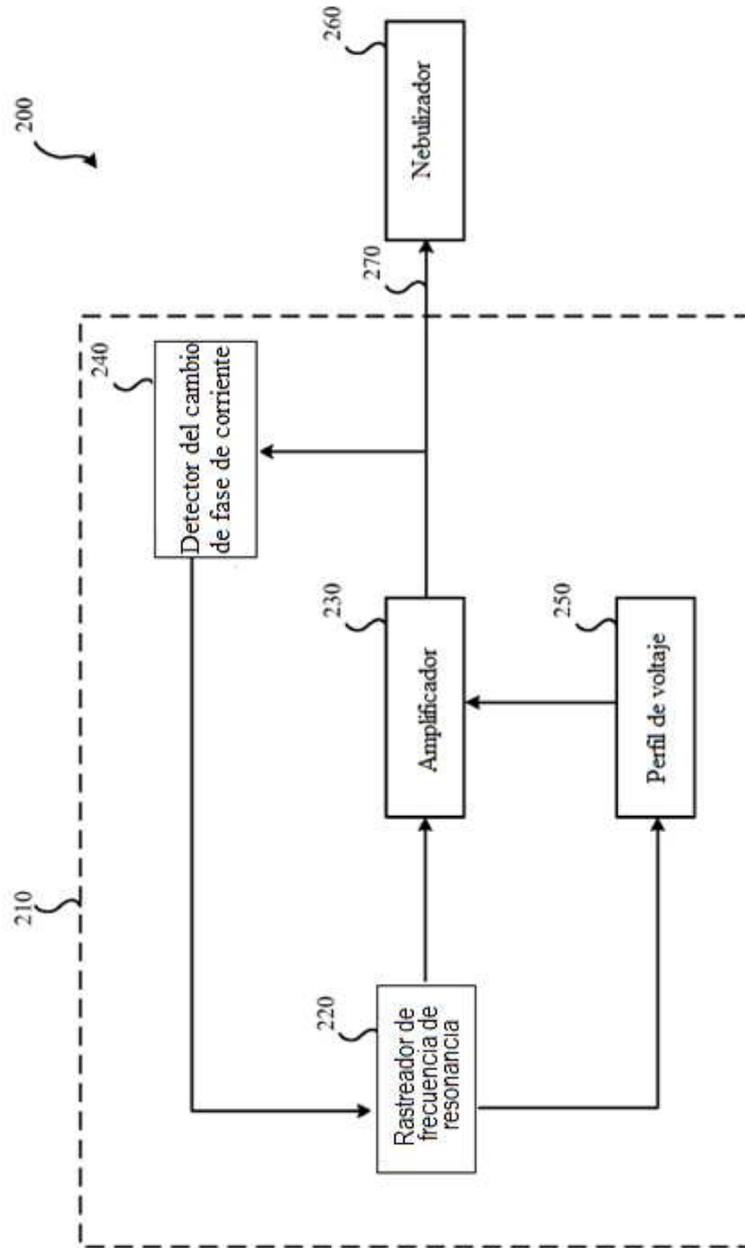
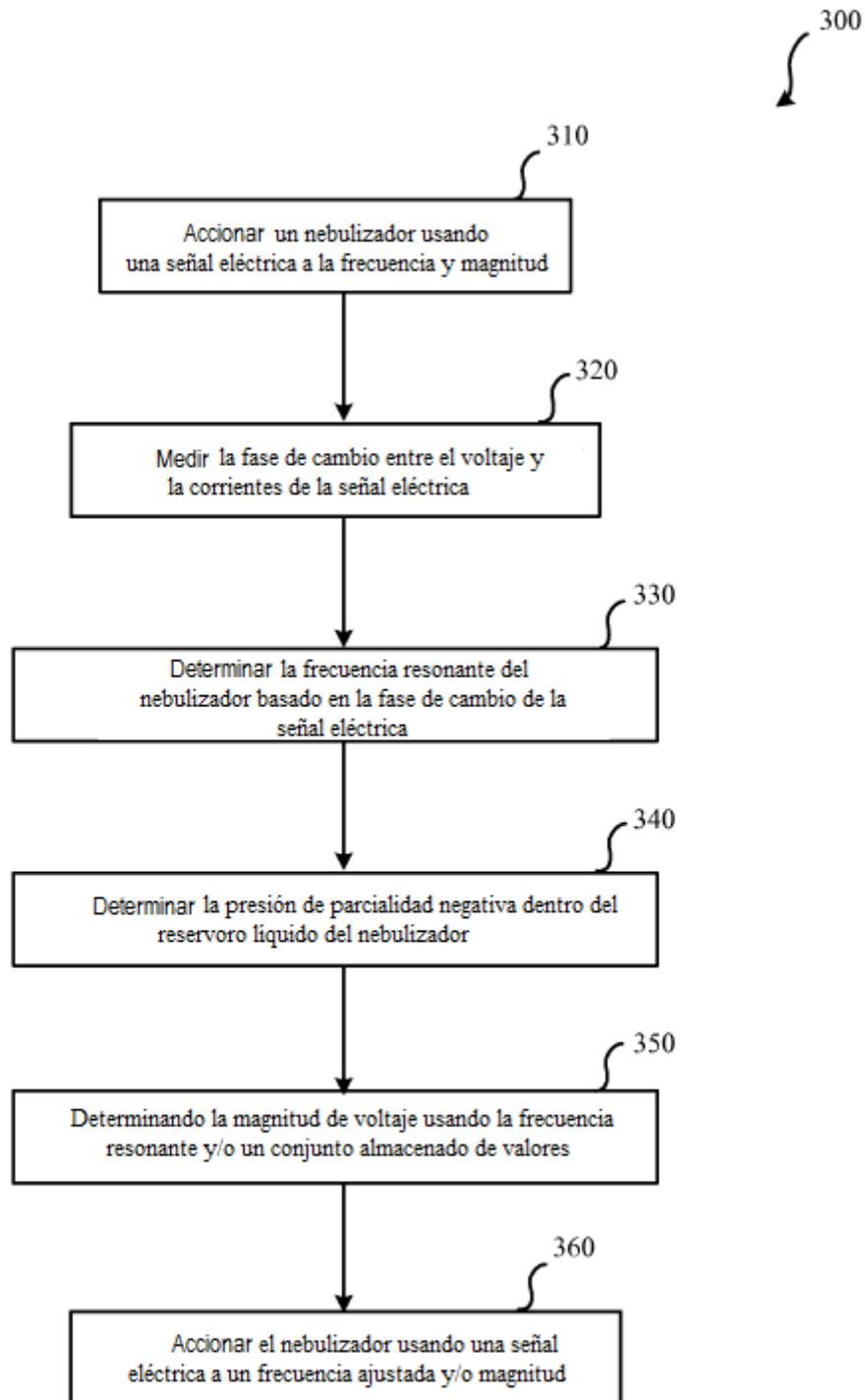


FIG. 2



**FIG. 3**

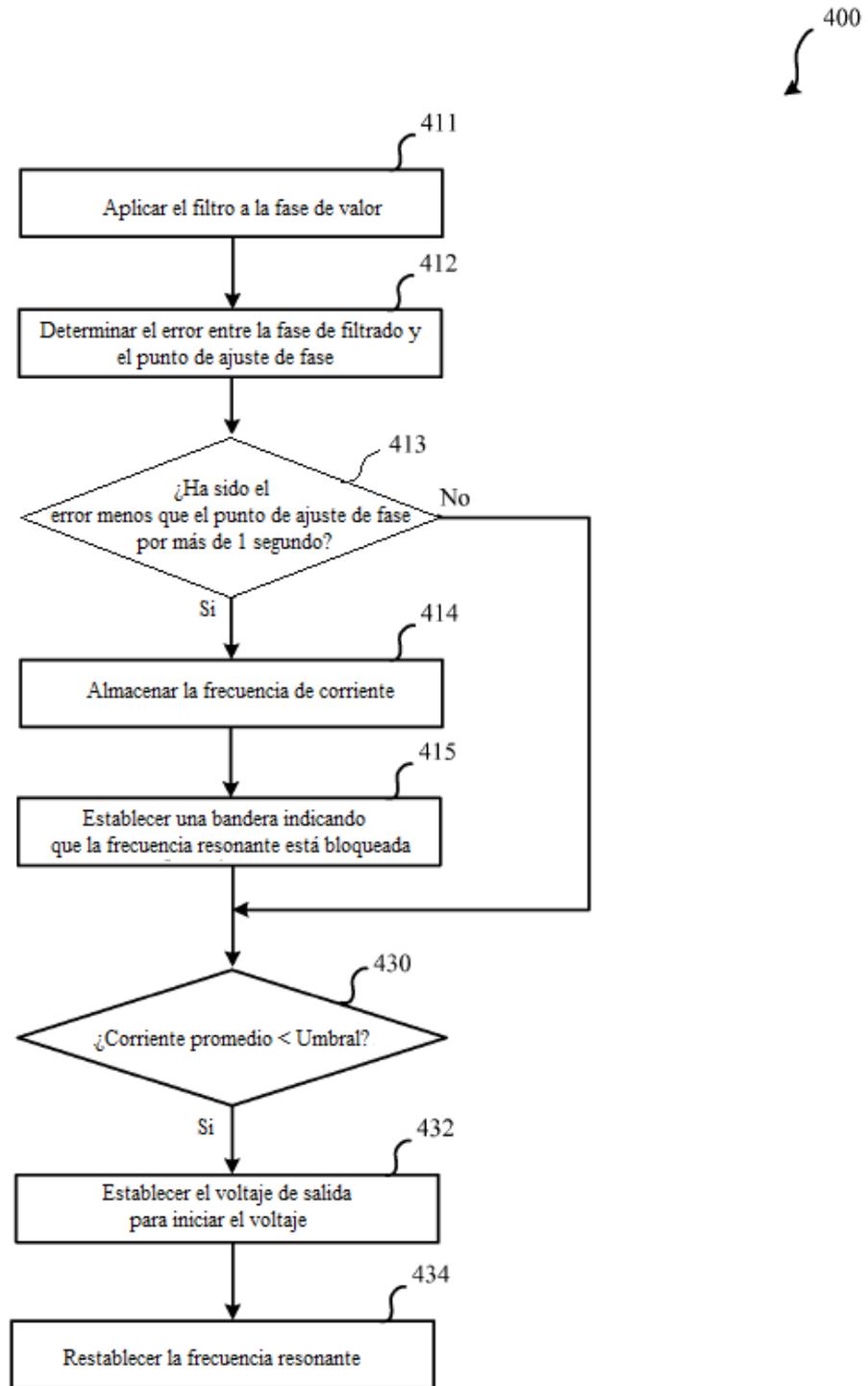


FIG. 4

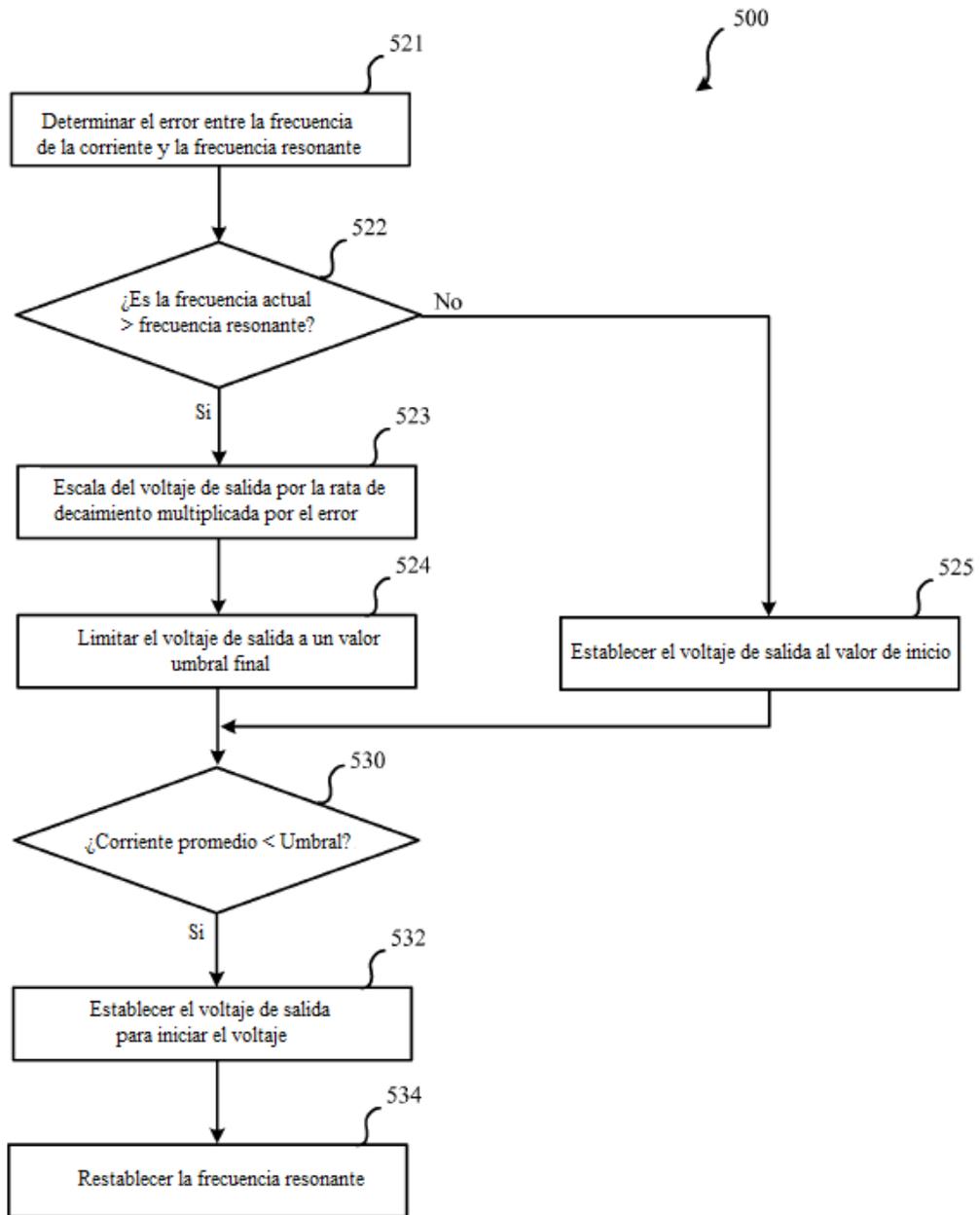


FIG. 5