

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 041**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 31/7036 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)
A61M 16/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2006 PCT/US2006/010278**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.09.2006 WO06102345**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2006 E 06739177 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 1868570**

54 Título: **Sistemas para operar un generador de aerosol**

30 Prioridad:
24.03.2005 US 90328

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2017

73 Titular/es:
**AEROGEN, INC. (100.0%)
150 INDUSTRIAL ROAD
SAN CARLOS, CA 94070, US**

72 Inventor/es:
**FINK, JAMES B.;
POWER, JOHN;
IVRI, EHUD;
SMITH, NIALL;
DUNNE, PAUL;
O'SULLIVAN, GAVAN;
MORAN, DECLAN y
GIBBONS, KEITH**

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 642 041 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 para operar un generador de aerosol

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a sistemas para la administración de medicamentos aerosolizados. Más específicamente, las realizaciones de la invención se refieren al acoplamiento de generadores de aerosol con circuitos de ventilación, permitiendo que un medicamento aerosolizado sea inhalado directamente por un paciente.

10

Antecedentes de la invención

Los medicamentos aerosolizados se utilizan para tratar a los pacientes que sufren varias dolencias respiratorias. Los medicamentos se pueden administrar directamente a los pulmones haciendo que el paciente inhale el aerosol a través de un tubo y/o boquilla acoplados al generador de aerosol. Inhalando el medicamento aerosolizado, el paciente puede recibir rápidamente una dosis de medicamento que se concentra en el lugar del tratamiento (por ejemplo, los pasos bronquiales y pulmones del paciente). En general, éste es un método más eficaz y eficiente para tratar las dolencias respiratorias que la administración inicial de un medicamento a través del sistema circulatorio del paciente (por ejemplo, la inyección intravenosa). Sin embargo, pueden existir problemas con la administración de medicamentos aerosolizados.

15

20

Los pacientes que no pueden respirar normalmente sin la ayuda de un ventilador sólo pueden recibir medicamentos en aerosol a través de un circuito de ventilación. Por lo tanto, el generador de aerosol debe adaptarse para administrar un aerosol a través del ventilador. Por desgracia, las eficiencias de administración de medicamentos de los sistemas combinados de nebulizador-ventilador son bastante bajas, cayendo a menudo por debajo del 20%. Los circuitos de ventilación normalmente obligan al aerosol a pasar a través de una serie de válvulas, conductos y filtros antes de llegar a la boca o nariz del paciente, y todas las superficies y obstáculos proporcionan una gran cantidad de oportunidades para que las partículas de aerosol se condensen de nuevo en la fase líquida.

25

Un problema es que la tecnología de aerosolización convencional no es adecuada para su incorporación a los circuitos de ventilador. Los nebulizadores de chorro y ultrasonidos convencionales requieren normalmente de 50 a 100 milisegundos para introducir el medicamento aerosolizado en el circuito. También tienden a producir aerosoles con grandes tamaños medios de gotitas y pobres cualidades aerodinámicas que hacen que las gotitas sean más propensas a formar condensados en las paredes y superficies del circuito.

30

35

Las eficiencias de administración también pueden verse afectadas cuando se suministran aerosoles cuando el paciente exhala en el ventilador. Los nebulizadores convencionales proporcionan flujos constantes de aerosol al circuito del ventilador, y el aerosol puede permanecer mucho tiempo o incluso escapar del circuito cuando el paciente no está inhalando. El aerosol persistente es más propenso a condensarse en el sistema, y eventualmente se hace salir del circuito sin impartir ningún beneficio al paciente.

40

El hecho de que no lleguen a paciente cantidades sustanciales de un medicamento aerosolizado puede ser problemático por varias razones. En primer lugar, la dosis de medicamento inhalado por el paciente puede ser significativamente inexacta porque la cantidad de medicamento que el paciente recibe en el sistema respiratorio del paciente puede variar con las fluctuaciones del patrón respiratorio del paciente. Además, una cantidad significativa de medicamento aerosolizado puede terminar siendo desperdiciado, y algunos medicamentos son bastante costosos, por lo que los costos de la atención sanitaria se incrementan.

45

Parte de la medicación no utilizada también puede escapar a la atmósfera circundante. Esto puede terminar medicando a las personas cercanas al paciente, poniéndolas en riesgo de efectos adversos para la salud. En un ambiente hospitalario, estas personas pueden ser quienes prestan servicios sanitarios, que podrían estar expuestos a tal contaminación del aire durante un período de tiempo prolongado, u otros pacientes, que pueden estar en una condición debilitada o ser sensibles a la exposición a medicamentos no prescritos, o a una sobredosis de un medicamento.

50

55

US 2004/0123974 describe un intercambiador de calor y humedad para conducir una corriente de aire producida por un ventilador a un medio humectante y para derivar internamente el medio humectante si se introduce un medicamento aerosolizado en la corriente incluyendo un alojamiento que tiene un orificio de lado del ventilador acoplado a una salida de un ventilador y una fuente de medicación aerosolizada. El alojamiento tiene un orificio del lado del paciente para acoplar a un paciente para proporcionar la ventilación que incluye aire o aire que lleva medicación aerosolizada. Un primer recorrido conduce el aire desde el orificio de lado del ventilador a través del medio humectante y el orificio de lado del paciente, y un segundo recorrido conduce el aire que transporta la medicación aerosolizada desde el orificio de lado del ventilador directamente al orificio de lado del paciente. Un mecanismo de válvula de dos vías en el alojamiento acopla selectivamente el orificio de lado del ventilador en comunicación de fluido con uno u otro de los dos recorridos.

60

65

US 3,066,669 describe un aparato médico para inhalar o aplicar internamente medicamentos, un cuerpo cilíndrico que tiene un par de paredes de extremo opuestas por las que definir una cámara receptora de medicamentos, estando internamente espaciadas dichas paredes de extremo de los correspondientes márgenes de extremo del cuerpo; un medio de suministro de aire acoplado a dicho cuerpo en un extremo del mismo y en comunicación con el mismo; un acoplamiento que une dicho medio de suministro de aire para dicho cuerpo, estando conectado dicho acoplamiento a un margen de extremo del cuerpo de tal manera que defina un espacio entre la pared de extremo del cuerpo correspondiente a dicho margen de extremo y una pared del acoplamiento; un medio de filtro dispuesto dentro de dicho espacio y en el recorrido de avance de aire de dicho medio de suministro a dicho cuerpo; un conducto de administración fijado al otro margen de extremo de dicho cuerpo y en comunicación con el interior del cuerpo; una boquilla soportada por dicho conducto y en comunicación con él; y un medio de atomización soportado por el cuerpo e incluyendo un tubo alargado de aire que se extiende a través del cuerpo y que tiene extremos de entrada de aire y de salida de aire dispuestos fuera de respectivas paredes de extremo del cuerpo, extendiéndose el extremo de entrada de aire a dicho espacio, y extendiéndose dicha salida de aire al conducto, y una pipeta de administración que se extiende a través de la pared de extremo del cuerpo adyacente al extremo de salida del tubo de aire, en comunicación con el interior de la cámara y dispuesta con su extremo de salida terminando dentro del recorrido de salida del extremo de salida del tubo de aire.

US 4.470.412 describe una válvula de inhalación para su uso con un cartucho y boquilla conocidos de medicación antiasmática. Un paso cilíndrico recibe la boquilla conocida y está provisto de un diafragma elastomérico que tiene una hendidura. Una araña situada hacia arriba refuerza el diafragma. Al inhalar, el diafragma se flexiona y estira abriendo la hendidura, y el diafragma sella los conductos de escape. Al exhalar, el diafragma vuelve contra la araña que sella la hendidura, alejándose el diafragma y abriendo los conductos de escape.

Por estas razones, es deseable aumentar la eficiencia de suministro de aerosol de los sistemas de nebulizador-ventilador. Las realizaciones de la presente invención se refieren a estos y otros problemas de los sistemas y métodos convencionales de tratar pacientes con medicamentos aerosolizados.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona dispositivos para mejorar un nivel de seguridad del paciente y para proporcionar una eficacia creciente de administración de un aerosol al paciente. Según un primer aspecto de la invención, se facilita un dispositivo nebulizador-filtro según la reivindicación 1. Según un segundo aspecto de la invención, se facilita un sistema para aerosolizar un medicamento, según la reivindicación 7.

También se describe un método de tratar a un paciente con una enfermedad pulmonar. El método incluye la administración intermitente de una dosis de medicamento aerosolizado a un circuito de ventilador acoplado al sistema respiratorio del paciente.

También se describe un método de tratar a un paciente con una enfermedad pulmonar administrando al paciente, a través de un circuito de ventilador, un aerosol nebulizado que comprende desde aproximadamente 100 µg hasta aproximadamente 500 mg de un medicamento. La eficiencia del método es tal que al menos 40% del aerosol nebulizado es administrado al paciente.

También se describe un método de tratar a un paciente con una enfermedad pulmonar desconectando el paciente de un ventilador y administrando al paciente un aerosol nebulizado que comprende desde aproximadamente 100 µg hasta aproximadamente 500 mg de un medicamento.

También se describen métodos de tratar una enfermedad pulmonar administrando a un paciente un medicamento que contenga un antibiótico disuelto en una solución acuosa que contenga cloruro de sodio y que se ajuste a un pH de entre 5,5 y 6,3. El medicamento se administra por nebulización utilizando un miembro vibrante con agujeros, estando configurado el miembro para producir 70% o más de partículas de aerosol con un diámetro aerodinámico de masa medio de aproximadamente 1 µm a 7 µm.

También se describe un método de tratar a un paciente con una enfermedad pulmonar mediante la administración de un medicamento aerosolizado al paciente y administrando al paciente, por vía intravenosa, un segundo medicamento que también trata la enfermedad pulmonar.

También se describe un medicamento aerosolizado para el tratamiento de una enfermedad pulmonar. El medicamento incluye amicacina mezclada con una solución acuosa con un pH ajustado de aproximadamente 5,5 a 6,3. El pH se ajusta añadiendo ácido clorhídrico e hidróxido de sodio a la solución acuosa.

También se describen métodos de nebulizar un líquido. El método consiste en tomar una o más respiraciones y medir las características de la respiración. Se toma otra respiración y se opera un generador de aerosol en base a las características medidas de una o más respiraciones medidas.

También se describen métodos para proporcionar un sistema nebulizador que incluye un alojamiento, un generador de aerosol, un controlador acoplado al generador de aerosol y un depósito en comunicación con el generador de aerosol.

5 También se describe un sistema nebulizador que comprende un alojamiento que define un paso adaptado para administrar un líquido aerosolizado a un usuario. Se ha colocado un generador de aerosol para suministrar un líquido aerosolizado al paso. Un controlador que tiene una memoria y una pluralidad de programas de operación de generador de aerosol que controlan la operación del generador de aerosol está acoplado al generador de aerosol.

10 También se describe un elemento de nebulización colocado para suministrar fluido nebulizado a un circuito respiratorio del ventilador para suministrar fluido nebulizado a un paciente que recibe aire de un ventilador. Se apreciará que un elemento nebulizador también puede denominarse aquí un elemento de aerosolización, y un ventilador también puede denominarse aquí un respirador.

15 También se describen secuencias operativas mediante las cuales el aerosol proporciona puntos predeterminados en un ciclo de respiración proporcionado por un ventilador. En un aspecto, se describe una secuencia operativa en la que la producción de aerosol comienza en un punto predeterminado dentro de una fase de inhalación, que también se puede denominar aquí fase inspiratoria, y se detiene en un segundo punto predeterminado dentro de la misma fase de inhalación. En otro aspecto, se describe una secuencia operativa, que puede denominarse programa

20 operativo, en la que la producción de aerosol comienza en un punto predeterminado de una fase de inhalación y se detiene en un punto después de que la fase de inhalación haya finalizado, es decir, en un punto determinado de la fase de exhalación. Se apreciará que la fase de exhalación también se puede denominar fase espiratoria, y que abarca todo el período de tiempo durante el cual no se está llevando a cabo ninguna fase de inhalación; en otras palabras, la fase de exhalación puede incluir no sólo la exhalación real del paciente, sino también cualquier pausa
25 que pueda producirse antes o después de la exhalación. En otro aspecto, se describe una secuencia operativa en la cual la aerosolización comienza en un punto predeterminado dentro de la fase de exhalación y se detiene dentro de esa fase de exhalación, o, alternativamente, comienza en un punto predeterminado dentro de una fase de exhalación y se detiene en un punto predeterminado en la fase de inhalación subsiguiente.

30 También se describe la selección de una secuencia operativa particular a partir de una pluralidad de secuencias operativas disponibles. Del mismo modo, se describen los modos de funcionamiento, que pueden incluir una o más secuencias operativas.

35 También se describen algoritmos para establecer secuencias operativas, selección de secuencias operativas o elección de modos de operación.

También se describe la consideración de la identidad de un fármaco a administrar al ejecutar un algoritmo, elegir un modo de operación o seleccionar o ejecutar una secuencia operativa.

40 También se describe la nebulización de determinados grupos de medicamentos o fármacos, como, por ejemplo, anticuerpos, como IgG o antibióticos, como aminoglucósidos, como amicacina.

45 También se describe un dispositivo de expulsión de gotas nebulizadas para su uso con un ventilador, en el que el dispositivo produce gotitas por medio de un elemento vibrante con agujeros durante un intervalo seleccionado de un ciclo de respiración.

También se describe la variación de la distribución del tamaño de partícula de una neblina nebulizada variando el diámetro de la abertura de salida de un elemento vibratorio de aerosolización con agujeros.

50 Se exponen realizaciones y características adicionales en parte en la descripción que sigue, y en parte serán evidentes para los expertos en la materia al examinar la memoria descriptiva o podrán conocerse por la puesta en práctica de la invención. Las características y ventajas de la invención pueden realizarse y lograrse por medio de las instrumentalidades, combinaciones y métodos descritos en la memoria descriptiva.

55 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1A ilustra los componentes de un sistema de administración pulmonar de medicamento.

60 La figura 1B muestra una realización de un dispositivo de unión que puede ser usado en un sistema de administración pulmonar de medicamento.

La figura 2 muestra una configuración en el ventilador de un sistema de administración pulmonar de medicamento.

65 La figura 3 es una vista en perspectiva esquemática de un nebulizador incorporado en un circuito respiratorio del ventilador.

Las figuras 4A-D muestran configuraciones de ventilador apagado de los sistemas de administración pulmonar de medicamento.

5 La figura 5 muestra un nebulizador acoplado a un adaptador en T para un circuito de ventilador.

La figura 6 muestra una vista despiezada de un nebulizador.

La figura 7 es una representación esquemática de una sección transversal de un generador de aerosol.

10 La figura 8 es un detalle esquemático de la sección transversal del generador de aerosol representado en la figura 6A.

La figura 9 muestra una vista despiezada de un nebulizador acoplado a un filtro según las realizaciones de la invención.

15 Las figuras 10A-B muestran el flujo de gases y medicamentos a través de un sistema nebulizador-filtro según las realizaciones de la invención.

20 Las figuras 11A-B muestran el flujo de gases a través de una cámara y un filtro.

Las figuras 12A-C muestran gráficas de varios modos de aerosolización en el curso de los ciclos respiratorios.

La figura 13 ilustra un método simplificado, aquí descrito con más detalle.

25 La figura 14 es una representación esquemática de los algoritmos de las secuencias operativas.

La figura 15 es una representación esquemática alternativa de los algoritmos de las secuencias operativas de la figura 14.

30 La figura 16 es otra representación esquemática de los algoritmos de las secuencias operativas que se muestran en la figura 15.

Y la figura 17 es una representación esquemática de un algoritmo mediante el cual se puede elegir una secuencia operativa basada en la combinación de una pluralidad de conjuntos de información independientes.

35

Descripción detallada de la invención

Visión general

40 Como se ha indicado anteriormente, los sistemas de nebulizador-ventilador convencionales tienen baja eficiencia de administración de medicamento (por ejemplo, inferior a 20%). Las realizaciones de la invención incluyen sistemas para incrementar las eficiencias de administración a al menos 40%, y en muchos casos a aproximadamente 70% o más. La mayor eficiencia de administración del medicamento aerosolizado puede ser atribuible, en parte, a una o más características que pueden implementarse en realizaciones de la invención. Estas características incluyen

45 sincronizar la generación de aerosol con una fase inspiratoria del ciclo de ventilador (por ejemplo, administración fásica). Las características también pueden incluir suministrar aire (por ejemplo, un "cazador de aire") después de la generación de aerosol, que puede despejar el tubo endotraqueal y reducir la cantidad de medicamento exhalado por el paciente. Las características pueden incluir además conectar la unidad de generación de aerosol directamente al cubo del tubo endotraqueal que está conectado al paciente. Otras características incluyen generar medicamento aerosolizado con tamaños de partícula más pequeños (por ejemplo, de aproximadamente 1 a 5 μm de diámetro medio). Las características adicionales también pueden incluir almacenar el medicamento en un depósito de forma cónica para minimizar el volumen de medicamento residual.

50 Las realizaciones de los sistemas son configurables para administrar medicamento aerosolizado a un paciente tanto con ventilador encendido como con ventilador apagado. Los métodos de tratamiento con ventilador encendido incluyen administrar el aerosol nebulizado a través de un circuito de ventilador al paciente. Las dosis de aerosol, conteniendo de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg de un medicamento, pueden administrarse a través del circuito de ventilador de forma fásica o no fásica. Los métodos de tratamiento con ventilador apagado pueden incluir quitar el ventilador del paciente antes de administrar el aerosol nebulizado. Una vez finalizada la sesión de

60 tratamiento, el paciente puede volver al ventilador, o puede respirar por sí mismo sin asistencia.

Las realizaciones de la invención proporcionan tratamientos para una variedad de dolencias usando una variedad de medicamentos aerosolizables. Las dolencias pueden incluir dolencias pulmonares tal como neumonía asociada con ventilador, neumonía adquirida en hospital, fibrosis quística, infección microbacteriana, bronquitis, infección por estafilococos, infecciones micóticas, infecciones virales, infecciones por protozoos, y exacerbación aguda de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, entre otros. Los medicamentos aerosolizables usados para tratar las

65

dolencias pueden incluir antibióticos, antioxidantes, broncodilatadores, corticoesteroides, leucotrienos, inhibidores de proteasa, y surfactantes, entre otros medicamentos.

Sistemas ejemplares de administración pulmonar de medicamento

5 La figura 1A representa una realización de un sistema de administración pulmonar por arrastre ("PDDS") 100. El PDDS 100 puede incluir un nebulizador 102 (también llamado un aerosolizador), que aerosoliza un medicamento líquido almacenado en el depósito 104. El aerosol que sale del nebulizador 102 puede entrar primero en el adaptador en T 106 que acopla el nebulizador 102 al circuito de ventilador. El adaptador en T 106 también está acoplado a la Y del circuito 108 que tiene miembros de ventilador en bifurcación 110 y 112.

15 A uno de los miembros de ventilador 110 o 112 puede estar acoplada una unidad de realimentación de presión de aire 114, que iguala la presión en el miembro con el tubo de realimentación de presión de aire 116 conectado al módulo de control 118. En la realización representada, la unidad de realimentación 114 tiene un extremo de conexión hembra (por ejemplo, un conector hembra ISO de 22 mm) operable para recibir el miembro de ventilador 112, y un extremo de conexión macho (por ejemplo, un conector macho ISO de 22 mm) opuesto y operable para introducción en el ventilador. La unidad de realimentación también puede operar para recibir un filtro 115 que puede atrapar particulados y bacterias que intentan avanzar entre el circuito de ventilador y el tubo 116.

20 El módulo de control 118 puede supervisar la presión en el miembro de ventilador mediante el tubo 116, y usar la información para controlar el nebulizador 102 a través del cable de sistema 120. En otras disposiciones (no representadas), el módulo de control 118 puede controlar la generación de aerosol transmitiendo señales inalámbricas a un módulo de control inalámbrico situado en el nebulizador 102.

25 Durante la fase de inhalación del ciclo respiratorio del paciente, el medicamento aerosolizado que entra en el adaptador en T 106 puede mezclarse con los gases de respiración procedentes del miembro inspiratorio 112 del ventilador que fluye a la nariz y/o los pulmones del paciente. En la realización representada, el aerosol y los gases de respiración fluyen a través de la pieza nasal 122 y a los pasos nasales del tracto respiratorio del paciente.

30 Otras disposiciones de la Y del circuito 108 representado en la figura 1A también se contemplan en disposiciones de la invención. Por ejemplo, una disposición alternativa de la Y 108 se ilustra en la figura 1B, que representa un dispositivo de unión 135, que puede estar configurado hacia abajo del nebulizador 102. En la configuración situada hacia abajo, el flujo de gas 150 conteniendo medicamento aerosolizado entra en el dispositivo de unión 135 en el primer extremo 143 y sale por el segundo extremo 144 del circuito respiratorio. El dispositivo de unión 135 incluye un elemento de cuerpo principal tubular 141 que tiene un lumen longitudinal recto 142 que conecta la abertura en un primer extremo 143 montable en el tubo inspiratorio 112 y una abertura en un segundo extremo 144 montable en una interfaz de paciente, tal como la pieza nasal 122. El dispositivo de unión 135 puede incluir además un elemento de bifurcación tubular 145 que tiene un lumen 146 que comunica con el lumen 142 en una abertura intermedia 147. El flujo de gas 150 contiene partículas de aerosol del medicamento emitido por el nebulizador 102 que pasan desde el tubo inspiratorio 112 al lumen 142 a través de la abertura en el primer extremo 143.

45 En contraposición a un dispositivo de unión en forma de "Y", el dispositivo de unión 135 hace que el flujo de gas 150 (conteniendo medicamento aerosolizado) siga un recorrido recto no obstruido a través del circuito respiratorio sin que ninguna porción se desvíe al elemento de bifurcación 145. En otros términos, no hay virtualmente ningún cambio en el ángulo del recorrido de flujo de gas 150. Como resultado, toda la cantidad de partículas de aerosol de medicamento contenidas en el flujo de gas 150 es administrada eficientemente a través del circuito respiratorio al paciente. Al esfuerzo espiratorio del paciente, el flujo de gas espiratorio 152 sigue un recorrido a través del lumen 142 al lumen 146 del elemento de bifurcación 145 y a través del tubo espiratorio 110 de nuevo al ventilador (no representado).

50 La figura 2 representa otra realización de un PDDS 200, donde la pieza nasal 122 ha sido sustituida por el tubo ET 222. En esta realización, durante la inhalación, el medicamento aerosolizado generado por el nebulizador 202 es transportado por el flujo de gases de respiración a través del tubo ET 222 y a los pasos bronquiales y los pulmones del paciente.

55 Con referencia a la figura 3, un nebulizador 85, que puede tener una porción superior 93 a través de la que se puede suministrar líquido, puede estar incorporado a un circuito de respiración de ventilador de un paciente ventilado. El circuito de respiración puede incluir 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 aire suministrado desde el ventilador 92 hacia el paciente. La porción de tubo endotraqueal 90 del conector en Y 88 lleva el aire entrante al tracto respiratorio del paciente; esta dirección se indica con la flecha "a". La porción de tubo endotraqueal 90 también lleva 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, indicado con la flecha "b", para sacar del sistema la exhalación del paciente. En el nebulizador 85 de la presente invención el elemento de aerosolización 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 fluya a través de la porción de entrada, en virtud del elemento de aerosolización, como se ha descrito

anteriormente, produciendo una neblina a baja velocidad. De esta manera, el aerosol que se genera cuando no se suministra aire de inhalación, no será transportado a través de la porción de salida 91 del conector en Y y se perderá en el entorno ambiente. Consiguientemente, una dosis de medicación aerosolizada puede precargarse, es decir, producirse y colocarse sustancialmente dentro de la porción de entrada 89 antes de que una fase de inhalación sea enviada por el ventilador 92. De esta manera, tal medicación puede llegar al sistema respiratorio del paciente en el mismo inicio del ciclo de inhalación. Esto puede ser especialmente beneficioso en el caso de pacientes neonatos y en otros casos en los que solamente la ráfaga inicial de la fase de inhalación llegará a la porción deseada del sistema respiratorio. En disposiciones alternativas, el ventilador puede generar un flujo de gas de empuje continuo a través del circuito de ventilador. El flujo de empuje puede empujar parte del medicamento aerosolizado a través de la porción de salida 91, pero todavía está el beneficio general de tener el medicamento aerosolizado precargado a través del circuito de ventilador.

Los sistemas PDDS como los descritos anteriormente en las figuras 1-3 pueden incluir equipo para la administración física de medicamentos aerosolizados. Este equipo puede incluir sensores de características de respiración, que pueden supervisar las características de respiración de un paciente usando el PDDS. Los sensores pueden enviar información de características de respiración al controlador de PDDS para que el controlador pueda seleccionar un ciclo de administración apropiado del líquido aerosolizado al paciente. Típicamente, se puede usar sensores de características de respiración para medir una configuración de respiración del paciente, el flujo máximo, la velocidad de respiración, parámetros de exhalación, regularidad de respiración, y análogos. Tales datos de características de respiración medidas serán suministrados al controlador por señales analógicas o digitales, y se someterán a un algoritmo de software para determinar una secuencia apropiada de administración con relación al ciclo de respiración medido del paciente.

Por ejemplo, una característica de respiración ejemplar que puede ser detectada por un sensor es el ciclo de un ventilador que suministra aire a un paciente; por ejemplo, el inicio de un ciclo de inhalación generado por el ventilador. El sensor también puede detectar otros parámetros, por ejemplo, puede ser un sensor acústico que se active por el paso del flujo respiratorio del paciente a través de una cámara acústica con el fin de producir un tono acústico, que es proporcional a la tasa de flujo inspiratorio. La frecuencia del tono acústico indica la tasa de flujo inspiratorio en cualquier instante del ciclo de respiración. La señal acústica puede ser detectada por el controlador de tal manera que la integración de la tasa de flujo con el tiempo produzca el volumen tidal. Tanto la tasa de flujo como el volumen tidal pueden ser usados entonces por el controlador para determinar cuándo el generador de aerosol genera las gotitas y a qué tasa de flujo másico de tal manera que se logre la máxima deposición de gotitas. Además, el tono acústico puede registrarse para producir un registro de la configuración de respiración del paciente que puede almacenarse en el microprocesador. Esta información puede ser usada posteriormente para sincronizar la expulsión de gotitas con respecto al mismo paciente. Tal información también puede emplearse más tarde para otros fines de diagnóstico. La Patente de Estados Unidos 5.758.637 contiene una descripción más completa de tales sensores.

En algunas disposiciones, los sensores pueden ser usados para supervisar las características de respiración del paciente durante el régimen de administración con el fin de asegurar que el aerosol sea administrado eficientemente durante todo el procedimiento de aerosolización. En tales disposiciones, el controlador puede ajustar la administración de aerosol en base a cualquier cambio medido en la configuración de respiración del paciente durante la aerosolización. Con esta supervisión y ajuste, los tiempos predeterminados para el inicio y el final de la aerosolización pueden resetearse en base a la respiración real del paciente. Sin embargo, en otras disposiciones, el sensor de respiración puede ser usado para determinar el ciclo de una respiración tidal y para elegir el ciclo de administración preprogramado apropiado que se almacena en la memoria del controlador. En otras disposiciones, el controlador puede estar configurado para proporcionar aerosol en base al tiempo. Por ejemplo, el controlador puede estar configurado para iniciar la producción de aerosol al inicio de una fase de inhalación de un ciclo de respiración y pararla en un punto en el que se ha producido 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 parar la aerosolización en un segundo punto en el que ha tenido lugar un segundo porcentaje predeterminado de dicha inhalación. Alternativamente, el aerosol puede empezar durante una fase de inhalación y finalizar durante la fase de exhalación posterior. Alternativamente, el controlador puede estar configurado para comenzar la producción de aerosol en un cierto punto durante la exhalación y pararla durante dicha exhalación o durante la inhalación posterior. Así, las disposiciones del PDDS pueden incluir un nebulizador que tiene un generador de aerosol y un controlador configurado para hacer que el controlador comience la aerosolización durante la exhalación y la pare durante la exhalación o en la inhalación posterior. En otras disposiciones, el controlador puede estar configurado para comenzar la producción de aerosol en un punto de inicio en el ciclo de respiración, y seguir generando aerosol durante un período de tiempo establecido independientemente de cuánto varíe un ciclo respiratorio del paciente. Al final del período de tiempo, la generación de aerosol se para hasta que el punto de inicio siguiente esté en el ciclo de respiración. En otras disposiciones, el controlador puede estar configurado para iniciar y parar la producción de aerosol durante períodos de tiempo preprogramados que son independientes del ciclo respiratorio del paciente.

El controlador puede operar para permitir una selección de modos de operación, por ejemplo, un modo en el que la aerosolización comienza una vez que se detecta una determinada característica de la respiración, como un nivel

suficiente de inhalación, y termina 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, como un nivel suficiente de inhalación, y termina en un tiempo predeterminado dentro del ciclo de inhalación, como, por ejemplo, antes de que el nivel de inhalación caiga por debajo del requerido para 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 comience la exhalación, o después de haber comenzado la exhalación.

El nivel de inhalación puede ser detectado por un sensor de presión. Tal transductor puede supervisar una caída en la presión del aire o un aumento en la presión del aire dentro de una cámara que está en comunicación de fluido con el circuito de 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 el que el ventilador proporciona ventilación asistida iniciada por el comienzo de inhalación del paciente. Igualmente, un aumento de presión puede ser detectado en un caso en el que el ventilador impulsa aire de inhalación al paciente sin que el paciente inicie la respiración. Otro modo en el que el controlador puede operar es un modo en el que la operación de encendido/apagado del generador de aerosol se dispara por tiempo, que puede ser conocido a partir de un dispositivo de reloj interno, tal como un reloj incorporado en un microprocesador, o a partir de una fuente externa. Otro modo en el que el controlador puede operar es aquel en el que la operación de encendido/apagado del aerosol es disparada por el controlador al recibir una señal externa, tal como una señal de un ventilador, que puede corresponder al punto en el ciclo del ventilador que es el inicio de una fase de inhalación en la que el ventilador comienza a impulsar aire inspiratorio al circuito de ventilador. El controlador puede operar entre tales modos, incluyendo un modo en el que la aerosolización comienza en un tiempo predeterminado en el ciclo de respiración y termina en un tiempo predeterminado en el ciclo de respiración. Los tiempos predeterminados primero y segundo en el tercer modo pueden ser durante la inhalación. Alternativamente, los tiempos predeterminados primero y segundo pueden ser durante la exhalación, o el primer tiempo predeterminado puede ser durante la exhalación y el segundo tiempo predeterminado puede ser durante la inhalación posterior. Estos tiempos pueden corresponder a que se alcancen ciertos porcentajes de la fase de inhalación, o cualesquiera otros puntos de referencia dentro de un ciclo de respiración.

Alternativamente, el primer tiempo predeterminado y el segundo tiempo predeterminado pueden designarse como cualquier punto dentro de un ciclo de respiración único, o alternativamente, el primer punto predeterminado puede estar en cualquier punto dentro de un ciclo de respiración y el segundo punto predeterminado puede estar en cualquier punto de un ciclo de respiración posterior. El controlador puede determinar cuándo comenzar y operar para comenzar la aerosolización, y puede determinar cuándo detener la aerosolización y hacer que se detenga la aerosolización. El controlador puede hacer tales determinaciones y tomar tales acciones basándose en el acceso a los algoritmos almacenados. El controlador puede recibir una señal del ventilador que establezca un punto de referencia; sin embargo, el controlador, haciendo las determinaciones y tomando las acciones basadas en algoritmos almacenados, y/o la información obtenida en cuanto a la identidad de un medicamento a administrar, puede hacer que la producción de aerosol comience y/o termine independientemente de la posición instantánea del ventilador con respecto al ciclo del ventilador.

Las disposiciones también incluyen un controlador operable para permitir un solo modo de operación, donde el único modo de operación puede ser cualquier modo, incluyendo, aunque sin limitación, los modos descritos anteriormente. Por ejemplo, un modo en el que la aerosolización comienza una vez que se detecta una cierta característica de la respiración, 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 de la respiración, 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 la aerosolización se inicia a partir de una señal del ventilador que indica la consecución de un punto determinado dentro del ciclo de salida de la ventilación o del 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 cuando un paciente está completamente pasivo y la única inhalación que se produce es por generación de aire a partir del ventilador durante la fase de salida del ciclo del ventilador). Dicho 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 elegirse para que coincida con un cierto nivel de salida del ventilador o en un cierto momento durante el ciclo de salida del ventilador. Tal punto predeterminado puede ser un punto específico dentro de la fase de salida del ciclo del ventilador, o un punto específico dentro de la fase de no salida del ciclo del ventilador, en base, por ejemplo, al tiempo de la fase de salida anterior o posterior del ventilador. En otro aspecto, se suministra un ventilador junto con el generador de aerosol y el controlador. En otro aspecto, un tiempo predeterminado puede basarse en el tiempo de un ventilador que suministra aire a un usuario. De esta manera, el controlador puede configurarse para que trabaje fuera del tiempo del ventilador en un modo, mientras que trabaja fuera del esfuerzo inspiratorio del paciente en otro modo, o un modo que permita una combinación del esfuerzo inspiratorio del paciente y el tiempo del ventilador, por ejemplo, cuando el ventilador está configurado para ayudar al paciente suministrando aire al esfuerzo del paciente o cuando el paciente no realiza un esfuerzo suficiente dentro de un período de tiempo predeterminado.

Configuraciones ejemplares con ventilador apagado

Con referencia ahora a las figuras 4A-D, se muestran realizaciones de las configuraciones con ventilador apagado de un PDDS. En la figura 4A, el PDDS de ventilador apagado 400 incluye una pieza de extremo 402 acoplada a un nebulizador 404 y a una Y 406. El nebulizador 404 puede incluir el depósito 408, que suministra el medicamento líquido que se aerosoliza al conector 410. El conector 410 puede proporcionar un conducto para que el medicamento aerosolizado y los gases vayan desde la Y 406 a la pieza final 402, y luego a la boca y/o nariz del paciente. El primer miembro en Y 412 puede conectarse a una bomba o fuente de gases respiratorios presurizados (no representada), que fluyen a través del miembro en Y 412 hasta la pieza final 402. También se puede colocar una válvula unidireccional 413 en el miembro 412 para evitar que los gases expulsados vuelvan a fluir hacia la bomba o la fuente de gas. El miembro 412 también puede incluir un orificio de retroalimentación de presión 414 que puede conectarse a una unidad de retroalimentación de presión de gas (no se representa). En la realización mostrada, un filtro de realimentación 416 puede estar acoplado entre el orificio 414 y la unidad de realimentación.

El PDDS 400 de ventilador apagado también puede incluir un segundo miembro en Y 420, que incluye un filtro 422 y una válvula unidireccional 424, a través de los cuales pueden pasar gases durante un ciclo de exhalación. El filtro 422 puede filtrar el medicamento aerosolizado y agentes infecciosos exhalados por el paciente para evitar que estos materiales escapen a la atmósfera circundante. La válvula unidireccional 424 puede evitar que el aire ambiente vuelva al PDDS 400.

La figura 4B muestra otra realización de un PDDS 450 de ventilador apagado, donde la pieza final es reemplazada por la boquilla 452, operable para enganchar herméticamente los labios del paciente. La boquilla 452 se puede fijar de forma extraíble al resto del PDDS de ventilador apagado 450 mediante un conector 454 acoplado a la pieza en T 456. El conector 454 puede estar hecho de un material elastomérico (por ejemplo, caucho, silicona, etc) que puede acoplar elásticamente la boquilla 452 a la pieza en T 456. En la realización mostrada, el PDDS 450 también incluye un orificio de entrada de gas 458 que puede acoplarse herméticamente a una fuente de gas adicional (no representada), tal como oxígeno, en un miembro inspiratorio 460 de la Y 462.

La figura 4C muestra otra realización de un PDDS de ventilador apagado 470, donde la pieza final es reemplazada por una mascarilla 472, operable para cubrir herméticamente la nariz y la boca del paciente. La mascarilla 472 puede tener un extremo de acoplamiento, que puede acoplar elásticamente la mascarilla al resto del PDDS 470. El extremo de acoplamiento puede ser continuo con el resto de la mascarilla 472 formando una sola pieza.

La figura 4D muestra otra realización de un PDDS de ventilador apagado 490, donde la pieza final, la pieza en T y la Y forman una sola pieza continua 492. Una entrada de gas puede estar formada de forma contigua en la pieza 492 para conectar una fuente de gas, como oxígeno. Una entrada de nebulizador para recibir de forma extraíble un nebulizador también puede formarse en la pieza 492. Además, un filtro 496 y una válvula unidireccional 498 pueden estar acoplados a un extremo ramificado de la pieza 492. Otro extremo ramificado de la pieza 492 también puede estar acoplado a una válvula unidireccional 499, operable para evitar que los gases vuelvan a fluir a una bomba u otra fuente de gas presurizado (no representada) acoplada al extremo ramificado.

Las configuraciones de ventilador encendido y apagado del PDDS permiten la continuidad del tratamiento cuando el paciente conmuta entre configuraciones de tratamiento con y sin ventilación. En ambas configuraciones, el paciente puede recibir el mismo medicamento aerosolizado al mismo nivel de dosis, obteniendo una continuidad del tratamiento cuando el paciente pasa del cuidado con ventilador al cuidado sin ventilador. Esto puede ser especialmente útil para regímenes de tratamiento prolongado, cuando el paciente recibe el medicamento aerosolizado durante varios días o semanas.

Nebulizadores ejemplares

En cuanto a los nebulizadores (es decir, generadores de aerosol), pueden ser del tipo, por ejemplo, donde un miembro vibrante vibra a frecuencias ultrasónicas para producir gotitas de líquido. Algunos ejemplos específicos, no limitantes, de tecnologías para producir gotitas de líquido fino son suministrar líquido a una placa perforada con una pluralidad de agujeros cónicos y hacer vibrar la placa perforada para expulsar gotitas de líquido a través de los agujeros. Tales técnicas se describen en general en las patentes de los Estados Unidos 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 al uso sólo con tales dispositivos.

Con referencia ahora a la figura 5, se muestra un nebulizador 502 acoplado a una pieza en T 504. El nebulizador 502 puede incluir un depósito 506 que está orientado en un ángulo no perpendicular a la pieza en T 504. Por ejemplo, el depósito 506 puede formarse en un ángulo de entre aproximadamente 10° y aproximadamente 75° con respecto a un eje que es colineal con el conducto de base de la pieza en T 504. El depósito 506 puede tener una tapa 508 que puede enganchar herméticamente una abertura en el depósito 506 para contener un medicamento líquido 509 en el cuerpo del depósito 510. La tapa 508 y la parte superior del depósito 506 pueden tener roscas o ranuras conjugadas que pueden engancharse herméticamente para cerrar el depósito. Alternativamente, la tapa 508 puede hacerse de un material elastomérico que puede sellarse elastoméricamente o saltar a posición alrededor de la

abertura en el depósito 506. El depósito 506 puede rellenarse retirando la tapa 508, añadiendo medicamento líquido al cuerpo del depósito 510 y sellando de nuevo la tapa 508 sobre el depósito 506. En la realización mostrada, el cuerpo del depósito 510 puede contener aproximadamente 4 ml de medicamento. En disposiciones adicionales, el volumen de medicamento almacenado puede variar de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml, y depósitos más grandes pueden contener 10 ml o más de medicamento.

El nebulizador 502 también puede incluir una entrada de potencia 512 que puede recibir un enchufe 514 que suministre energía eléctrica al nebulizador. Alternativamente, la entrada de alimentación 512 puede ser reemplazada o complementada por un cable de alimentación que termina con un enchufe que se puede conectar a una fuente de alimentación (no mostrada). La entrada 512 también puede recibir una señal de control electrónico que puede controlar el tiempo y la frecuencia a los que el nebulizador aerosoliza el medicamento a partir del depósito 506.

La figura 6 muestra una vista despiezada de un nebulizador 600 desacoplado de la pieza en T (no mostrada), según una realización de la invención. Una abertura 602 en el nebulizador 600 que se acopla a la pieza en T, o alguna otra entrada en el PDDS, puede incluir un elemento de aerosolización 604 fijado dentro de la abertura 602 mediante el elemento de retención 606. En la operación, el medicamento procedente del depósito 608 pasa por la salida 610 y es aerosolizado por el elemento de aerosolización 604. El medicamento aerosolizado puede desviarse entonces o fluir más allá del elemento de retención 606 y hacia el PDDS. Las disposiciones alternativas, no mostradas, pueden tener el elemento de aerosolización 604 fijado permanentemente o integral a la abertura 602, y puede no haber elemento de retención 606.

El elemento de aerosolización 604 puede tener un miembro vibrante que se mueve con respecto a una placa perforada para aerosolizar el medicamento líquido. Utilizando un generador de aerosol que produce aerosol mediante la alimentación eléctrica del miembro vibrante que hace que la placa perforada expulse líquido en una cara de la misma, a través de sus aberturas, como una neblina desde su otra cara, como se describe en general anteriormente (y como se describe en general en las Patentes de Estados Unidos números 5.164.740, 5.938.117, 5.586.550, 5.758.637, 6.085.740 y 6.235.177), el inicio y la parada de la generación de aerosol puede controlarse a un nivel de precisión de microsegundos o milisegundos, proporcionando así una dosificación precisa. La sincronización de la generación de aerosol se puede hacer basándose únicamente en una temporización predeterminada dentro de un ciclo respiratorio, en la sincronización junto con la duración de una respiración previa o porciones de la misma, en otras características respiratorias, en la administración de un medicamento en particular o en una combinación de cualquiera de estos criterios.

El elemento de aerosolización puede construirse a partir de varios materiales, que comprenden metales, los cuales pueden ser electroformados para crear agujeros cuando el elemento se forma, como se describe, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos número 6.235.177. Se cree que el paladio es particularmente útil para producir un elemento de aerosolización electroformado y de múltiples agujeros, así como en su operación para aerosolizar líquidos. Otros metales que se pueden utilizar son las aleaciones de paladio, como PdNi, por ejemplo, con 80 por ciento de paladio y 20 por ciento de níquel. Otros metales y materiales pueden ser utilizados sin apartarse de la presente invención.

Con referencia ahora a las figuras 7 y 8, un elemento de aerosolización 70 puede configurarse de modo que tenga una curvatura, por ejemplo, en forma de cúpula, que puede ser esférica, parabólica o cualquier otra curvatura. El elemento de aerosolización puede formarse de manera que tenga una porción de cúpula 73 en su mayor parte, y ésta puede ser concéntrica con el centro del elemento de aerosolización, dejando así una porción del elemento de aerosolización que es una porción anular periférica sustancialmente plana 75. El elemento de aerosolización tiene una primera cara 71, una segunda cara 72. Como se muestra en la figura 8, el elemento de aerosolización también puede tener una pluralidad de agujeros 74 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. Los agujeros pueden estar ahusados con 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, donde puede ser aspirado a la porción estrecha 76 de los agujeros 74 y salir a modo de neblina o nube aerosolizada 79 de la porción ancha 78 de los agujeros 74 en la segunda cara 72 del elemento de aerosolización 70.

El elemento de aerosolización puede montarse en un accionador de aerosol 80, que define una abertura 81 a su través. Esto puede hacerse de tal manera que la porción de cúpula del elemento de aerosolización sobresalga a través de la apertura 81 del accionador de aerosol 80 y la parte sustancialmente plana del anillo periférico 74, en la segunda cara 72 del elemento de aerosolización 70, contacte una primera cara 82 del accionador de aerosol 80. Puede preverse un elemento vibratorio 84, y puede montarse en la primera cara 82 del accionador de aerosol 80, o alternativamente puede montarse en una segunda cara 83 opuesta del accionador de aerosol 80. El elemento de aerosolización puede hacerse vibrar de tal manera que atraiga líquido a través de los agujeros 74 del elemento de aerosolización 70 desde la primera cara a la segunda cara, donde el líquido es expulsado por las aberturas como neblina nebulizada. El elemento de aerosolización puede hacerse vibrar por un elemento vibratorio 84, que puede ser un elemento piezoeléctrico. El elemento vibratorio puede montarse en el accionador de aerosol, de tal manera que la vibración del elemento vibratorio pueda ser transferida mecánicamente a través del accionador de aerosol al

elemento de aerosolización. El elemento vibratorio puede ser anular, y puede rodear la apertura del accionador de aerosol, por ejemplo, en una disposición coaxial.

5 Las disposiciones de la invención incluyen el elemento de aerosolización, o el generador de aerosol, comprendiendo el elemento de aerosolización 70, el accionador de aerosol 80 y el elemento vibratorio 86, puede ser reemplazado por un conjunto respectivo que tenga aberturas de un tamaño diferente, tal como un diámetro de salida diferente, para producir una neblina con un tamaño diferente de partícula de aerosol. Un circuito 86 puede suministrar energía desde una fuente de alimentación. La circuitería puede incluir un interruptor que puede ponerse en funcionamiento para hacer vibrar el elemento vibratorio y por ello el elemento de aerosolización, y la aerosolización llevada a cabo de esta manera puede lograrse en milisegundos de operación del interruptor. La circuitería puede incluir un controlador 87, por ejemplo, un microprocesador que puede proporcionar energía al elemento vibratorio 84 para producir aerosol a partir del elemento de aerosolización 70 dentro de milisegundos o fracciones de milisegundos de una señal para hacerlo. Por ejemplo, la producción de aerosol puede comenzar con aproximadamente de 0,02 a unos 50 milisegundos de dicha señal y puede detenerse a aproximadamente de 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 parar la pulverización. Del mismo modo, la producción de aerosol puede comenzar y terminar en aproximadamente de 0,02 milisegundos a aproximadamente 20 milisegundos de la señalización respectiva. Del mismo modo, la producción de aerosol puede comenzar y terminar en aproximadamente de 0,02 milisegundos a aproximadamente 2 milisegundos de dicha señalización respectiva. Además, esta forma de aerosolización proporciona una aerosolización completa, produciéndose un tamaño de partícula sustancialmente uniforme de la neblina de baja velocidad 79 de forma efectiva e instantánea con la operación del interruptor.

El interruptor, descrito anteriormente, puede ponerse en funcionamiento con un transductor de presión, el cual puede colocarse en la boquilla del nebulizador. El transductor de presión puede estar en comunicación eléctrica con la circuitería, y un microprocesador también puede estar en comunicación eléctrica con la circuitería, y el microprocesador puede interpretar señales eléctricas procedentes del transductor de presión, y también puede operar el interruptor para iniciar la aerosolización. De esta manera, la nebulización puede comenzar de forma instantánea con la inhalación de un usuario en la boquilla. Un ejemplo de este tipo de interruptor de sensor se puede ver en la Solicitud número de serie 09/705.063, cedida al mismo cesionario y en tramitación.

30 Puede usarse otro transductor para detectar la ausencia o presencia de líquido en el depósito, detectando, por ejemplo, una diferencia entre las características de vibración del elemento de aerosolización, como, por ejemplo, diferencias en la frecuencia o amplitud, entre vibración húmeda y vibración sustancialmente seca. De esta manera, la circuitería puede apagar, por ejemplo, a través del microprocesador, la vibración cuando no hay esencialmente más líquido para aerosolizar, es decir, cuando se ha alcanzado el final de la dosis, minimizando así el funcionamiento del elemento de aerosolización en estado seco. Del mismo modo, el interruptor puede evitar vibraciones antes de que se suministre una dosis posterior en el depósito. Un ejemplo de tal cambio se muestra en la Solicitud número de serie 09/805.498, cedida al mismo cesionario y en tramitación.

40 Configuraciones ejemplares de nebulizador-filtro

La figura 9 muestra una vista despiezada de un nebulizador 902 acoplado a un filtro 904 según realizaciones de la invención. Esta configuración del nebulizador 902 y del filtro 904 puede formar parte de un aparato sin ventilador para administrar el medicamento aerosolizado al paciente. El filtro 904 puede estar intercalado entre un primer elemento de retención 906, que tiene un orificio de nebulizador 908 para recibir el nebulizador 902, y un segundo elemento de retención 910, que tiene un orificio 912 para recibir una boquilla, mascarilla, tapones de nariz, etc. El primer elemento de retención 906 puede tener una o varias aberturas que permitan que los gases filtrados pasen a través del filtro 904 para escapar al entorno circundante. El elemento 906 también puede tener una entrada de gas 914 que puede enganchar herméticamente con una fuente de gas respiratorio comprimido (por ejemplo, oxígeno, aire, etc) o una bomba (no representada). El segundo elemento de sujeción 910 puede tener un orificio de presión 916 que puede enganchar herméticamente con un sensor de presión (no mostrado) que mide la presión del gas en el aparato.

55 Las figuras 10A-B muestran la configuración del nebulizador-filtro descrita anteriormente en funcionamiento durante las fases de inhalación (figura 10A) y exhalación (figura 10B) del ciclo respiratorio de un paciente. Durante la inhalación, el gas presurizado pasa a través de la entrada de gas 914 y el filtro 904 a un área donde los gases son mezclados con el medicamento aerosolizado generado por el nebulizador 902. La mezcla de aerosol y gas fluye a través del orificio 912 hacia los pulmones del paciente. En la fase de espiración, los gases que respira el paciente entran en el aparato a través de la conexión 912 y salen por las aberturas del elemento de retención 906 después de haber sido filtrados a través del filtro 904.

60 La presión en el aparato puede ser monitorizada a lo largo del ciclo respiratorio con un sensor de presión acoplado al orificio de presión 916. El sensor de presión (no mostrado) puede generar una señal electrónica analógica o digital que contenga información sobre el nivel de presión en el aparato. Esta señal se puede utilizar para controlar la cantidad de medicamento aerosolizado y/o los gases que entran en el aparato durante el ciclo respiratorio del paciente. Por ejemplo, cuando la presión en el aparato disminuye a medida que el paciente inhala, la señal de

presión puede hacer que el nebulizador 902 añada un medicamento aerosolizado al aparato, y/o que la fuente de gas o la bomba añada gas a través de la entrada 914. Entonces, cuando la presión en el aparato aumenta a medida que el paciente exhala, la señal de presión puede hacer que el nebulizador 902 deje de añadir medicamento aerosolizado al aparato, y/o hacer que la fuente de gas o la bomba dejen de añadir gas a través de la entrada 914.

5 El control del flujo de aerosol y/o gas basado en el ciclo respiratorio del paciente, es decir, la administración física de los gases y aerosoles, se describirá con más detalle a continuación.

Cámara de aerosol ejemplar

10 Las realizaciones de la invención pueden incluir una cámara 1102 que puede contener mezclas de gas y aerosol para administración a los pulmones del paciente. La cámara se puede utilizar tanto en configuraciones de ventilador encendido como de ventilador apagado. El volumen expandido dentro de la cámara reduce la relación de área superficial/volumen en el extremo de interfaz del paciente del sistema, que puede aumentar la eficiencia de la administración de aerosol. Las figuras 11A-B muestran una realización de tal cámara, con recorridos de flujo para los gases y aerosoles inhalados y exhalados por un paciente. La cámara 1102 puede incluir una pluralidad de orificios, incluyendo un orificio de entrada de gas 1104 que puede recibir gases de un ventilador, bomba, y/o fuente de gas comprimido (por ejemplo, un depósito de aire comprimido, oxígeno, etc). La cámara 1102 también puede incluir un segundo orificio 1106 que puede recibir un nebulizador (no se representa), y un tercer orificio 1108 que puede recibir una pieza final (por ejemplo, una boquilla, mascarilla, etc).

20 El orificio 1108 puede incluir una válvula 1110 que puede cambiar el flujo de fluido a través del orificio 1108 dependiendo de la fase del ciclo respiratorio del paciente. Por ejemplo, durante una fase de inhalación (figura 11A), la válvula 1100 puede ser alejada de la cámara 1102, canalizando los gases y aerosoles para que fluyan alrededor de los extremos de la válvula hacia la pieza final (no mostrada), y finalmente hacia los pulmones del paciente. A continuación, durante una fase de exhalación (figura 11B), la válvula 1110 es empujada por los gases de respiración del paciente para cerrar el orificio 1108, haciendo pasar los gases a través de las aberturas 1112 y los filtros 1116 antes de salir del alojamiento de filtro 1117 a la atmósfera circundante. El alojamiento del filtro 1117 puede incluir perforaciones que permitan la salida de gases exhalados y/o estar construido con materiales permeables a los gases a través de los cuales el gas exhalado puede difundirse.

30 Medicamentos ejemplares

35 Las realizaciones de la invención contemplan una variedad de medicamentos que pueden ser aerosolizados y administrados a los pulmones de un paciente. Estos medicamentos pueden incluir antibióticos como aminoglucósidos, β-lactamas y quinolinas, entre otros. Los aminoglucósidos pueden incluir amicacina, gentamicina, canamicina, estreptomina, neomicina, netilmicina y tobramicina, entre otros aminoglucósidos. También se pueden utilizar otros medicamentos, incluyendo antioxidantes, broncodilatadores, corticosteroides, leucotrienos, prostaciclina, inhibidores de la proteasa y surfactantes, entre otros medicamentos. La Tabla 1 enumera las clases de medicamentos y algunas dolencias que pueden ser usados para tratamiento en su estado aerosolizado.

40 Tabla 1: Clases de medicamentos aerosolizables

Clase de medicamento	Dolencias tratadas	Dosis	Duración del tratamiento
Antioxidantes	SDR, Prevención de DBP, LPA, SDRA	1-4 al día	Duración de la ventilación
Broncodilatadores	Asma, EPOC, SDRA, SDR	1-4 al día	Según sea necesario
Corticosteroides	Asma, EPOC, DBP	1-2 al día	Duración de la ventilación
Leucotrienos o agonistas relacionados	Inmunodeficiencia, EPOC, Tratamiento/prevención de neumonía o infección VSR	1-4 al día	5-14 días
Prostaciclina o análogos relacionados	HPPN, Hipertensión pulmonar secundaria, cirugía post-cardíaca, SDRA	Continua	A determinar
Inhibidores de proteasa	EAEPOC, SDRA, SDR, DBP	1-2 al día	5-14 días
Surfactantes	SDR, Prevención de DBP, SDRA	1-2 al día	A determinar
EAEPOC: Exacerbación aguda de la EPOC LPA: Lesión pulmonar aguda SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda DBP: Displasia broncopulmonar EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica HPPN: Hipertensión pulmonar persistente SDR: Síndrome de dificultad respiratoria (también conocido como síndrome de dificultad respiratoria infantil) VSR: Virus sincitial respiratorio			

45 Métodos ejemplares de administración física

Las figuras 12A-C muestran gráficas de varios modos de aerosolización en el transcurso de los ciclos respiratorios. La figura 12A muestra un modo de aerosolización continua donde el medicamento aerosolizado se genera a una velocidad constante a lo largo del ciclo respiratorio. Los modos de generación continua (es decir, afásica) tienen típicamente entre aproximadamente 10% y aproximadamente 15% de eficiencia en la administración de aerosoles. La figura 12B muestra un modo de administración fásica donde el medicamento aerosolizado se administra durante sustancialmente toda la fase de inhalación del ciclo respiratorio. Estos modos tienen típicamente entre aproximadamente 15% y aproximadamente 25% de eficiencia. La figura 12C muestra otro modo de administración fásica donde el medicamento aerosolizado se administra durante una porción predeterminada de la fase de inhalación que comienza, por ejemplo, al inicio de la inhalación. Se ha descubierto que estos modos tienen típicamente eficiencias de administración de entre aproximadamente 60% y aproximadamente 80%, en peso, de la cantidad total de medicamento que se aerosoliza.

Las realizaciones de la invención aprovechan este descubrimiento controlando la administración a un porcentaje predeterminado del ciclo de respiración, tal como un porcentaje predeterminado de la fase de inhalación del ciclo de respiración, para lograr una eficiencia de administración superior a la administración continua o la administración durante toda la fase de inhalación. Las realizaciones de la invención también aprovechan el descubrimiento sorprendente de que el porcentaje de aumento de eficiencia de administración durante dicha porción predeterminada de la fase de inhalación con respecto a la administración durante toda la fase de inhalación es más grande que el aumento de la eficiencia de administración durante la fase de inhalación en comparación con la administración afásica del aerosol.

Los métodos de administración fásica pueden incluir la medición de las características de la respiración inhalada de un paciente, típicamente una respiración tidal, y el uso de las mediciones para controlar la operación del generador de aerosol. La figura 13 muestra un diagrama de flujo simplificado que ilustra algunos de los pasos para la administración fásica de un medicamento aerosolizado. Los métodos de administración fásica pueden incluir hacer que un paciente pueda tomar una o varias respiraciones 1320, y medir las características de la respiración 1322. Las características respiratorias que se pueden medir incluyen, aunque sin limitación, un patrón de respiración, el caudal respiratorio máximo, la frecuencia respiratoria, los parámetros de exhalación, la regularidad de la respiración, el volumen tidal, y similares, y pueden estimar el volumen tidal de un usuario en base a dicha información.

El usuario puede tomar otra respiración tidal y el generador de aerosol puede operar en base a las características medidas de la respiración tidal 1324. Sin embargo, debe apreciarse que, en lugar de una respiración tidal, la persona puede tomar otros tipos de respiración. Alternativamente, el controlador puede basarse en el tiempo de funcionamiento del generador de aerosol para que el aerosol se genere en períodos de tiempo específicos dentro de un ciclo de respiración. Por ejemplo, el controlador puede operar el generador de aerosol durante el primer 50% de la inspiración. Alternativamente, el controlador puede hacer funcionar el generador de aerosol para generar aerosol después de que se haya producido una porción de inhalación y para dejar de producir aerosol después de que se haya producido otra porción de inhalación. Por ejemplo, el controlador puede hacer que el aerosol se genere a partir del 20% de la inspiración y que la producción de aerosol cese después de que haya tenido lugar el 70% de la inspiración. El controlador puede hacer que la producción de aerosol se inicie después, por ejemplo, de que se haya producido el 90% de la exhalación y, por ejemplo, que la producción de aerosol se detenga después de que se haya producido el 30% de la inspiración siguiente. Controlando el momento específico dentro del ciclo respiratorio en el que se suministra la medicación aerosolizada al circuito respiratorio, se puede lograr una mayor eficiencia en la administración de fármacos.

Dado que algunos fármacos que se van a aerosolizar pueden ser más eficaces cuando se administran cerca del inicio del ciclo respiratorio de un paciente, mientras que otros fármacos pueden ser más eficaces cuando se administran cerca del final del ciclo respiratorio del paciente, el momento de la generación del aerosol depende del tipo de medicamento administrado. Si se sabe qué tipo de medicamento o medicamento se está administrando, el controlador puede seleccionar el mejor momento durante el ciclo respiratorio del paciente para administrar el aerosol, basándose en un régimen predeterminado para ese medicamento que se almacena en la memoria. Como un beneficio adicional, se puede hacer una estimación de la edad y/o del sufrimiento del paciente, por ejemplo, midiendo el volumen tidal y la frecuencia respiratoria. Tales mediciones pueden influir en los requisitos de eficiencia de la dosis por respiración. Estas u otras variables pueden ser utilizadas para establecer varios regímenes de administración de aerosoles, en particular la administración al circuito respiratorio de un ventilador. Estos regímenes pueden ser almacenados en la memoria y luego el controlador puede acceder a ellos según sea apropiado para una condición dada del paciente.

Por ejemplo, para un broncodilatador, el mejor momento para la administración puede ser a la mitad de la fase de inhalación de una respiración cuando se reduzca la impacción, ya que los flujos de inhalación están disminuyendo. En el caso de los esteroides, puede ser mejor administrarlos hacia el final de la fase de inhalación de la respiración. Para los antibióticos, puede ser mejor pre-cargar ligeramente, por ejemplo, aplicar aerosol durante la fase de exhalación, o administrar justo al principio de la respiración. Por ejemplo, los antibióticos pueden administrarse al comienzo de una inhalación proporcionada por ventilador, y el suministro de aerosol puede interrumpirse después de que se haya suministrado un porcentaje predeterminado de la inhalación. Una clase de antibióticos que puede administrarse según la presente invención es la clase de antibióticos conocida como la clase de aminoglucósido.

Esta clase de antibióticos se ha administrado típicamente por vía intravenosa; sin embargo, tal administración puede tener a veces efectos secundarios no deseados, que pueden ser sistémicos. Las realizaciones de la invención permiten la administración de antibióticos, como aminoglucósidos, incluyendo amicacina, administrándolos en forma aerosolizada al circuito de respiración de un paciente con ventilador. De esta manera, la amicacina se puede utilizar para tratar las infecciones pulmonares que suelen presentarse cuando los pacientes son ventilados mecánicamente, y la amicacina, u otro aminoglucósido u otro antibiótico, se puede administrar directamente al objetivo del tratamiento, el tracto pulmonar, evitando los efectos secundarios que de otro modo podrían surgir de la administración intravenosa. Además, debido al gran costo de tales medicamentos, se logra una eficiencia mucho mayor a través de esta administración pulmonar. Como se mencionó anteriormente con referencia a la figura 12C, la administración de aerosol durante un porcentaje inicial de la fase de inhalación de un ciclo respiratorio puede dar como resultado una eficiencia de entre aproximadamente 60% y aproximadamente 80%, una eficacia significativamente mayor que la de la aerosolización continua, o la de la aerosolización para una fase de inhalación completa de un ciclo de inhalación.

Las realizaciones de la invención permiten llevar a cabo varios regímenes de aerosolización, dependiendo de la situación. Por ejemplo, en la figura 14 se muestra una selección entre un primer, un segundo y un tercer régimen. Un régimen puede seleccionarse manual o automáticamente, por ejemplo, mediante la aplicación de un algoritmo que selecciona un programa de operación en base a información introducida o almacenada. Para la selección manual, un usuario puede utilizar un interruptor mecánico para seleccionar un régimen, o puede introducir dicha selección en un dispositivo electrónico de entrada, como un teclado. Alternativamente, el controlador puede elegir automáticamente un régimen, como se ha descrito anteriormente, haciendo coincidir un código de medicamento en una neblina de medicamento con una librería de combinaciones de regímenes-medicamentos. (Debe notarse que en las figuras 14-17 se muestran diagramas esquemáticos de flujo de la secuencia operativa. Aunque sus elementos se denominarán pasos para facilitar la discusión, aquí se refieren más ampliamente a estados de operaciones o modalidades en los que un sistema puede estar o ciclar. Los pasos descritos en un rectángulo son esencialmente estados de funcionamiento, acciones o modalidades. Los pasos descritos en rombos indican una selección o la continuación del estado de funcionamiento, acción o modalidad anteriores hasta que se cumple una condición predeterminada. Dos rombos sucesivos se refieren al cumplimiento de una primera condición y de una segunda condición respectivamente, de las que la segunda puede ser un subconjunto de la primera.

En el paso 1400, se opta por seguir un régimen particular. En este caso, el régimen I es un régimen en el que se genera aerosol de forma continua (paso 1402). El régimen II realiza la generación de aerosol sólo durante la fase de inhalación (paso 1404). En este caso, en el paso 1406, la generación de aerosol se pone de modo que se inicie al inicio de la fase de inhalación y, en el paso 1408, la generación de aerosol se detiene cuando finaliza la fase de inhalación. En el paso 1410, la generación del aerosol comienza al inicio de la fase de inhalación. En el paso 1412, cuando finaliza la fase de inhalación, la generación del aerosol se detiene (paso 1414).

El régimen III prevé la inhalación durante un porcentaje predeterminado de la fase de inhalación (paso 1416). Un porcentaje predeterminado de una fase de inhalación (o exhalación) puede basarse en un tiempo medido a partir de un punto discreto en el ciclo del ventilador, tal como el comienzo instantáneo de la generación de aire inspiratorio por el ventilador. Alternativamente, tal porcentaje predeterminado puede basarse en el intervalo de tiempo entre puntos discretos sucesivos en el ventilador, como, por ejemplo, los inicios sucesivos de la generación de aire de inhalación sucesiva por el ventilador. Alternativamente, dichos porcentajes pueden basarse en la presión de aire en el circuito del ventilador o en cualquier otro parámetro. Con respecto al régimen III, en este caso, en el paso 1418, se establece un primer punto predeterminado que corresponde a la finalización de un primer porcentaje predeterminado de la inhalación. En el paso 1420, se establece un segundo punto predeterminado que corresponda a un segundo porcentaje predeterminado del porcentaje de inhalación que se esté completando. Por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, el primer punto predeterminado puede corresponder al 20% de la fase de inhalación que se esté completando, y el segundo punto predeterminado puede corresponder a un punto en el que se ha producido el 70% de la misma inhalación. En el paso 1422, la generación del aerosol comienza en el primer punto predeterminado de la fase de inhalación. En el paso 1424, cuando se alcanza el segundo punto predeterminado, el controlador realiza el paso 1414 y detiene la generación del aerosol.

De igual manera, como se ha señalado anteriormente, pueden seguirse otros regímenes, por ejemplo, en los que la generación de aerosol comienza durante la fase de inhalación y termina durante la fase de exhalación, o comienza durante la exhalación y termina durante esa exhalación, o comienza durante la exhalación y termina en el ciclo de respiración subsiguiente, por ejemplo, en un punto predeterminado de la fase de inhalación subsiguiente. En consecuencia, volviendo a la figura 15, en el paso 1430 se puede hacer una selección entre los regímenes II (paso 1432) y III (paso 1434) descritos anteriormente, y otro régimen, el régimen IV (pasos 1436-1442), que también puede seleccionarse. En el régimen IV, la generación de aerosol puede comenzar en un primer punto predeterminado (paso 1436), y este primer punto predeterminado puede tener lugar después de que se haya producido un porcentaje predeterminado de la fase de inhalación, o puede ser un punto predeterminado después de que se haya completado la fase de inhalación. Por ejemplo, este punto puede ser un punto predefinido después de que se haya producido un porcentaje predeterminado de la fase de exhalación, o puede ser un punto predeterminado antes del comienzo de la fase de inhalación posterior. La generación de aerosol puede detenerse durante la exhalación (régimen IVa, paso 1438), al finalizar la exhalación (régimen IVb, paso 1440), o la generación

de aerosol puede continuar en el ciclo respiratorio siguiente (régimen IVc, paso 1442), y detenerse, por ejemplo, después de un punto predeterminado durante la fase de inhalación posterior. En este ejemplo, pudiendo elegir el controlador entre las secuencias operativas correspondientes a los regímenes II, III e IV, la representación esquemática de las secuencias operativas se muestra en la figura 16. En el paso 1450, se selecciona un régimen. En el paso 1452, el controlador del generador de aerosol selecciona una secuencia operativa basada en el régimen seleccionado. En el paso 1454, 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 proporcionada por el ventilador, como se describió anteriormente, detectando un cambio de presión en el circuito de respiración. En el paso 1456, el controlador lleva a cabo la secuencia operativa seleccionada. En el caso del régimen II (paso 1458), el controlador enciende el generador de aerosol cuando se inicia la fase de inhalación proporcionada por el ventilador. El controlador continúa operando el generador de aerosol hasta que la fase de inhalación haya finalizado (paso 1460). En el paso 1462, el controlador apaga el generador de aerosol.

En el caso del régimen III, el controlador no realiza ninguna acción para iniciar la generación de aerosoles, hasta que se complete un punto predeterminado en la fase de inhalación, correspondiente a un porcentaje de la fase de inhalación (paso 1464). En el paso 1466, en un punto predeterminado de la fase de inhalación, el controlador enciende el generador de aerosol. En el paso 1468, la generación de aerosol continúa hasta una segunda fase de inhalación de punto predeterminado, correspondiente a un segundo punto porcentual de la finalización de la fase de inhalación. En este punto, el controlador realiza el paso 1462 y apaga el generador de aerosol. Con respecto al régimen IV, la generación de aerosol comienza después de un punto predeterminado de finalización de la fase de inhalación (paso 1464) y este punto puede determinarse que tenga lugar después de que se haya completado la fase de inhalación y haya comenzado la fase de exhalación (paso 1470). En el paso 1472, el controlador enciende el generador de aerosol para iniciar la aerosolización. Se pueden hacer variaciones en cuanto al punto en el que la generación de aerosol se apaga. Si se desea que la generación del aerosol se complete antes de la fase de exhalación (régimen IVa), la generación del aerosol puede continuar hasta un punto predeterminado antes de la inhalación posterior (paso 1476). Alternativamente, puede ser deseable continuar la aerosolización hasta el final de la exhalación, lo que puede corresponder al punto de inicio de la inhalación posterior, como en el régimen IVb (paso 1478). Alternativamente, puede ser deseable seguir un régimen como el régimen IVc, donde la generación de aerosol continúa en el ciclo respiratorio posterior (paso 1480), hasta que, por ejemplo, se haya completado un porcentaje predeterminado de la fase de inhalación posterior (paso 1482). En estos regímenes, la aerosolización continuará hasta que se cumplan estas condiciones (paso 1476 para el régimen IVa, paso 1478 para el régimen IVb o paso 1482 para el régimen IVc), momento en el que el controlador lleva a cabo el paso 1462 y detiene el generador de aerosol. El proceso puede continuar con la siguiente señal que indique que el ventilador ha comenzado a realizar una fase de inhalación, paso 1454.

Además, la elección de qué secuencia operativa seguir puede depender al menos en parte de la identidad de un medicamento a administrar, información que puede ser considerada por el controlador como se ha descrito anteriormente. Además, deberá apreciarse que pueden hacerse modificaciones en estos ejemplos sin apartarse de la presente invención. Por ejemplo, un sistema puede configurarse, o un método puede llevarse a cabo, para poder seleccionar más de tres regímenes iniciales a seguir. Por ejemplo, los regímenes I, II, III e IV descritos anteriormente pueden seleccionarse simultáneamente. Además, se pueden alterar varios pasos; por ejemplo, algunos pasos pueden no ser pasos discretos. Por lo tanto, el paso 1456 puede no ser un paso discreto, sino el seguimiento de una secuencia operativa según un régimen seleccionado. Del mismo modo, el orden de los pasos puede cambiarse, por ejemplo, cuando el controlador puede seleccionar una secuencia operativa (paso 1452) después de recibir una señal de que el ventilador ha comenzado a proporcionar una fase de inhalación (paso 1454). Los pasos también pueden combinarse, por ejemplo, en el régimen IV los pasos 1464 y 1470 pueden combinarse como un solo paso, ya que estos dos pasos representan criterios sucesivos para determinar que se ha cumplido un único punto predeterminado. Del mismo modo, el paso 1474 puede combinarse con los pasos 1476, 1478 o 1480, ya que el paso 1474 es el predicado para la prueba de condición especificada en cada uno de los otros ensayos sucesivos, pasos 1476, 1478 o 1480. Los ejemplos de algoritmo pueden ser alterados para formar otras secuencias operativas. Por ejemplo, una secuencia operativa puede requerir que el controlador inicie la generación de aerosol al comienzo del ciclo de inhalación proporcionado por el nebulizador, como en el régimen II, en el paso 1458, y apague el generador de aerosol en un punto en el que se haya completado un porcentaje predeterminado de la fase de inhalación, como en el régimen III, paso 1468 (y paso 1462). De manera similar, se pueden utilizar otros criterios para activar el encendido o apagado del generador de aerosol. Por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, el inicio de la aerosolización puede ser provocado por la detección de una presión particular o cambio de presión en el circuito del ventilador, y puede terminar siguiendo la secuencia de apagado de los regímenes III (pasos 1468 y 1462) o IV (pasos 1474, 1476, 1478 o 1480 y 1482, seguidos por el paso 1462, como se ha descrito anteriormente).

La figura 17 es una representación esquemática de un algoritmo mediante el cual se puede elegir una secuencia operativa, para suministrar un medicamento nebulizado a un paciente que recibe aire procedente de un ventilador, basándose en la combinación de una pluralidad de conjuntos independientes de información, en este caso, la identidad del medicamento y una señal procedente del ventilador. En el paso 1700, se ofrece una librería de regímenes de medicamentos, que se basa en varios medicamentos que pueden ser administrados. En el paso 1702,

se le suministra al sistema la identidad de un medicamento concreto, y esto lo puede proporcionar, como se describe anteriormente, un marcador en una neblina que contiene el medicamento, siendo leído el marcador por el sistema. En el paso 1704, el controlador busca un régimen en la librería de regimenes almacenados para seleccionar un régimen en base al medicamento concreto a administrar. En el paso 1706, el controlador recibe una señal del ventilador. En el paso 1708, el controlador elige entonces una secuencia operativa basada en parte en la identidad del medicamento y el régimen de medicamentos y en parte en la información independiente proporcionada por la señal procedente del ventilador. En el paso 1710, el controlador lleva a cabo la secuencia operativa, que puede estar produciendo aerosol a un intervalo predeterminado en el ciclo de ventilación en base al fármaco y el régimen previsto para el medicamento factorizado en el ciclo de inhalación del ventilador. Estas descripciones son ilustrativas, y consiguientemente, el orden de los pasos puede ser alterado, y se pueden hacer otras variaciones, adiciones y modificaciones, como se ha descrito anteriormente, según la presente invención.

Los métodos de administración física descritos anteriormente también se pueden poner en práctica con sistemas adicionales como los sistemas de presión positiva continua en las vías respiratorias ("CPAP"), como los descritos en la Solicitud de Patente de Estados Unidos número de serie 10/828.765, presentada el 20 de abril de 2004, la Solicitud de Patente de Estados Unidos número de serie 10/883.115, presentada el 30 de junio de 2004, y la Solicitud de Patente de Estados Unidos número de serie 10/957-321, presentada el 9 de septiembre de 2004.

Experimentos

Se realizaron pruebas de eficacia de administración con un PDDS con ventilador encendido que aerosolizaba una solución acuosa de sulfato de amicacina. La configuración del circuito de ventilación PDDS fue similar a la que se muestra y describe en la figura 2 anterior. Se administró una dosis de 400 mg de amicacina a través del PDDS. El PDDS fue configurado para administrar el medicamento aerosolizado por un régimen de administración física similar al que se muestra en la figura 12C. La dosis del medicamento se administró en el transcurso de unos 50 a 60 minutos.

La Tabla 2 presenta datos de eficiencia para la administración del medicamento aerosolizado a través de sistemas según las realizaciones de la invención. En la configuración experimental, las gotitas aerosolizadas depositadas en un filtro inspiratorio colocado en la interfaz final del paciente se pesan y se comparan con el peso total de la dosis de medicamento que fue aerosolizada. El porcentaje de una dosis depositada en el filtro inspiratorio representa la fracción de la dosis aerosolizada total que sería inhalada por un paciente, y cuantifica así la eficiencia del sistema.

Tabla 2 - Porcentaje de dosis depositada sobre el filtro inspiratorio

Pasada número	Porcentaje depositado en filtro	Media	Desviación estándar	%RSD
1	69%	71%	0,04	6%
2	75%			
3	75%			
4	77%			
5	69%			
6	66%			
7	68%			

La Tabla 2 muestra las eficiencias de 7 pasadas con un sistema según una realización de la invención con una eficiencia media de 71% ± 6%. Este nivel de eficiencia está muy por encima de los sistemas convencionales para la administración de medicamentos aerosolizados, donde los niveles de eficiencia son típicamente de 10% o menos.

Habiendo descrito varias realizaciones, los expertos en la materia reconocerán que se puede utilizar varias modificaciones, construcciones alternativas y equivalentes sin apartarse del alcance de la invención. Adicionalmente, un número de procesos y elementos conocidos no se han descrito para no oscurecer innecesariamente la presente invención. Por consiguiente, la descripción anterior no debe interpretarse como limitación del alcance de la invención.

Cuando se indica un rango de valores, se entiende que también se indica específicamente cada valor intermedio, hasta la decena de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre los límites superior e inferior de ese rango. Queda incluido cada rango más pequeño entre cualquier valor indicado o valor interviniente en un rango establecido y cualquier otro valor indicado o interviniente en ese rango indicado. Los límites superior e inferior de estos rangos más pequeños pueden ser incluidos o excluidos independientemente en el rango, y cada rango donde cualquiera de ellos, ninguno o ambos límites están incluidos en los rangos más pequeños también está incluido dentro de la invención, con sujeción a cualquier límite específicamente excluido en el rango indicado. Cuando el rango indicado incluye uno o ambos límites, también se incluyen los rangos que excluyen uno o ambos límites incluidos.

5 En el sentido en que se usa aquí y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un/uno/una” y “el/la” incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un proceso” incluye una pluralidad de tales procesos y la referencia a “el electrodo” incluye la referencia a uno o más electrodos, y así sucesivamente.

10 Asimismo, los términos “comprenden”, “comprendiendo”, “incluyen”, “incluyendo” e “incluye”, cuando se utilizan en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones siguientes se entienden especificando la presencia de características indicadas, números enteros, componentes o pasos, pero no excluyen la presencia o la adición de una o más características, números enteros, componentes, pasos, actos o grupos.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo nebulizador-filtro (902, 904) para administrar medicamento aerosolizado al sistema respiratorio de un paciente, incluyendo el dispositivo:
- 5 un filtro (904) sujetado en posición de forma sustituible acoplado conjuntamente elementos de sujeción primero y segundo opuestos (906, 910) teniendo el primer elemento de sujeción (906) una o más aberturas;
- 10 un primer orificio (908) formado en el primer elemento de sujeción (906) y un segundo orificio (912) formado en el segundo elemento de sujeción (910);
- un nebulizador (902) que genera el medicamento aerosolizado y que está acoplado de forma soltable al primer orificio (908); y
- 15 una interfaz respiratoria de paciente que está acoplada de forma soltable al segundo orificio (912),
- donde el medicamento aerosolizado avanza desde el nebulizador (902) al sistema respiratorio del paciente durante una fase de inhalación del paciente, y los gases respirados por el paciente, incluyendo medicamento aerosolizado residual, entran en el dispositivo nebulizador-filtro a través del segundo orificio (912) y el gas filtrado sale por la una
- 20 o varias aberturas en el primer elemento de sujeción (906), después de haber pasado a través del filtro (904), saliendo al entorno circundante durante una fase de exhalación del paciente.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, donde un orificio de ventilación está formado en el primer elemento de sujeción (906) y acoplado de forma soltable a un conducto que suministra aire desde un ventilador a la interfaz respiratoria de paciente.
- 25 3. El dispositivo de la reivindicación 2, donde el aire procedente del ventilador pasa a través del filtro (904) antes de llegar a la interfaz respiratoria de paciente.
- 30 4. El dispositivo de la reivindicación 1, donde la interfaz respiratoria de paciente incluye una boquilla, una mascarilla, o un obturador de nariz operables para acoplamiento al sistema respiratorio del paciente.
5. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el filtro (904) está conformado a modo de disco circular con una
- 35 abertura en el centro del disco.
6. El dispositivo de la reivindicación 5, donde el medicamento aerosolizado avanza desde el nebulizador (902) a la interfaz respiratoria de paciente a través de la abertura en el disco.
7. Un sistema para aerosolizar un medicamento incluyendo:
- 40 una cámara de aerosolización (1102) para mezclar gases de inhalación y medicamento aerosolizado;
- un primer orificio de entrada (1104) formado en la cámara (1102) y acoplado a un nebulizador, donde el nebulizador suministra el medicamento aerosolizado a la cámara (1102) a través del primer orificio de entrada (1104);
- 45 un segundo orificio de entrada (1106) formado en la cámara (1102) a través del que un gas de inhalación puede entrar en la cámara (1102);
- un orificio de salida (1108) formado en la cámara (1102) para suministrar la mezcla de gas de inhalación y medicamento aerosolizado a un sistema respiratorio de un paciente; y
- 50 un alojamiento de filtro (1117) acoplado y rodeando el orificio de salida (1108), donde el alojamiento de filtro (1117) contiene un filtro (1116) que reduce la cantidad del medicamento aerosolizado que escapa del sistema durante un ciclo de exhalación del paciente, y donde el alojamiento de filtro (1117) está configurado para permitir que los gases espirados salgan del sistema a la atmósfera circundante.
- 55 8. El sistema de la reivindicación 7, donde el orificio de salida (1108) incluye una válvula unidireccional (1110) que evita que los fluidos de exhalación del paciente entren en la cámara de aerosolización (1102).
- 60 9. El sistema de la reivindicación 8, donde el alojamiento de filtro (1117) incluye una pluralidad de aberturas (1112) que permiten que los fluidos de exhalación salgan del sistema.
10. El sistema de la reivindicación 9, donde los fluidos de exhalación pasan a través del filtro (1116) antes de salir a través de las aberturas (1112).
- 65

11. El sistema de la reivindicación 7, donde el segundo orificio de entrada (1106) está acoplado a una fuente de gas de inhalación, donde la fuente de gas de inhalación suministra los gases de inhalación a la cámara.
- 5 12. El sistema de la reivindicación 11, donde la fuente de gas de inhalación incluye un ventilador, una bomba o una fuente de gas comprimido.
13. El sistema de la reivindicación 7, donde el orificio de salida (1108) está acoplado a una interfaz respiratoria de paciente.
- 10 14. El sistema de la reivindicación 13, donde la interfaz respiratoria de paciente incluye una boquilla, una mascarilla, o un obturador de nariz operable para acoplamiento al sistema respiratorio del paciente.

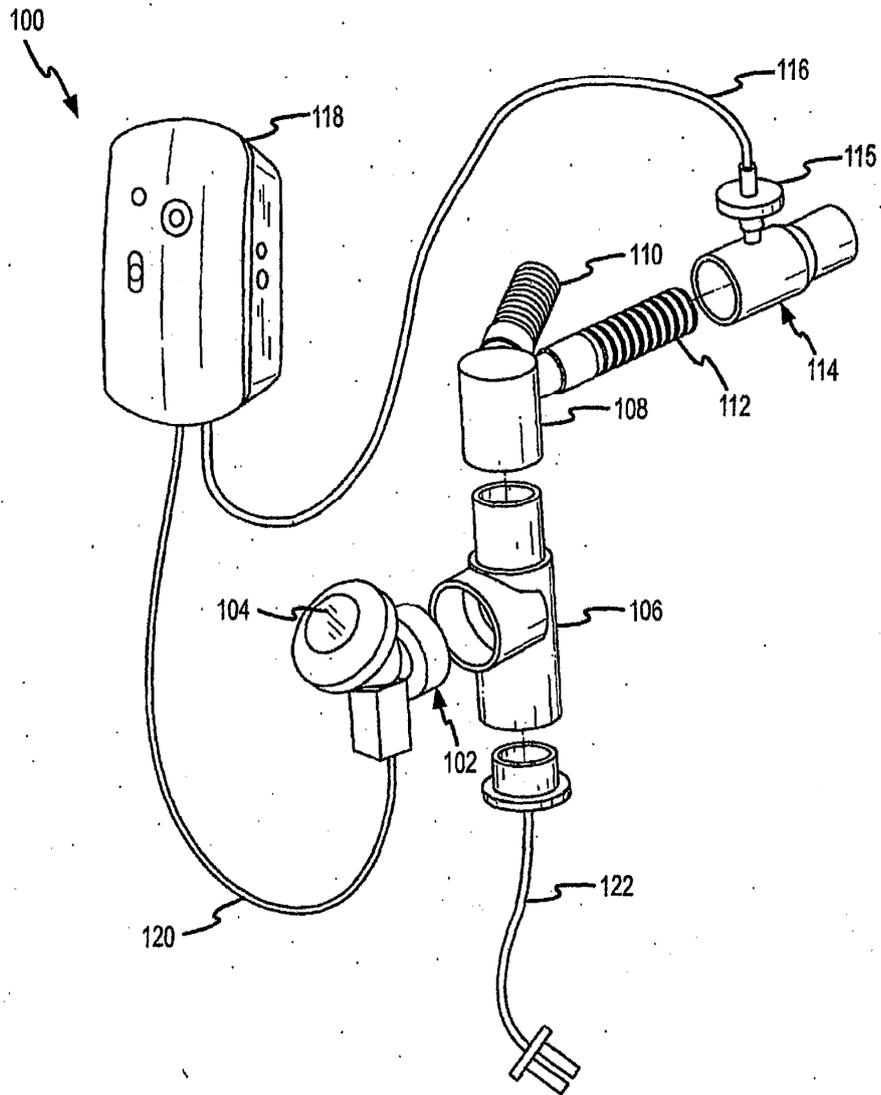


FIG.1A

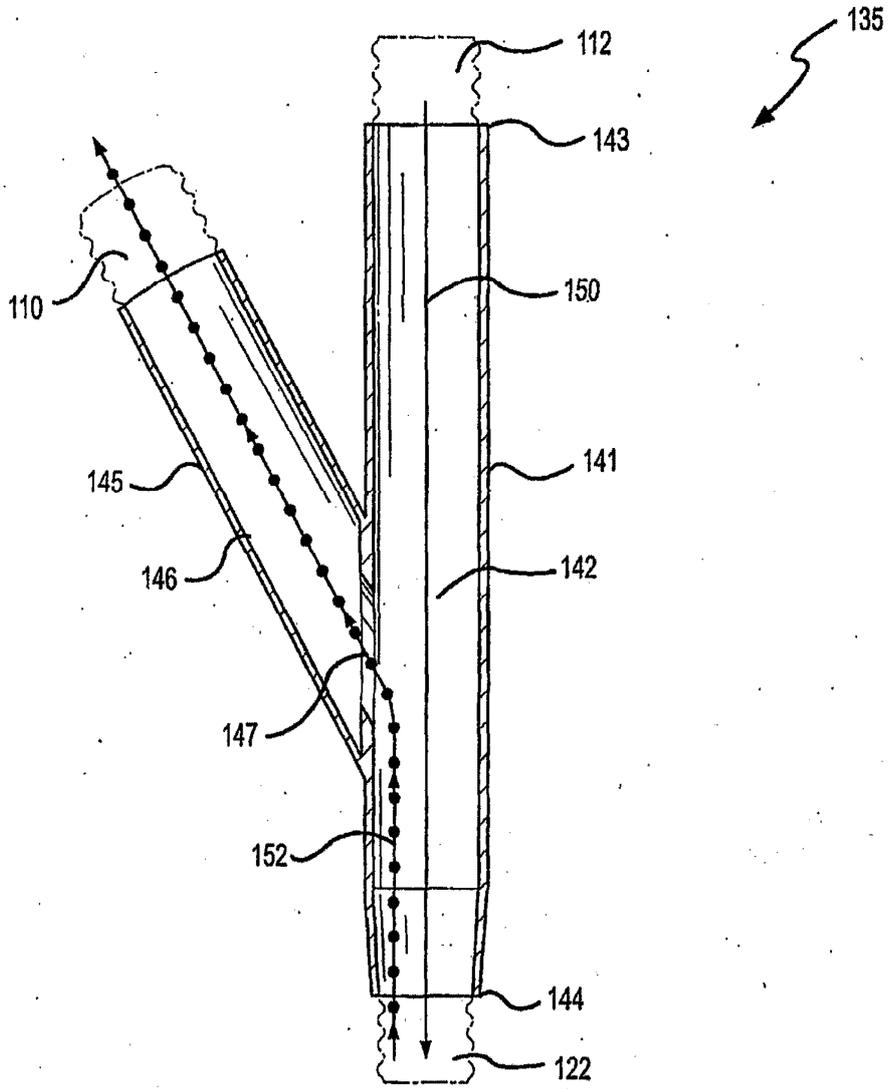


FIG.1B

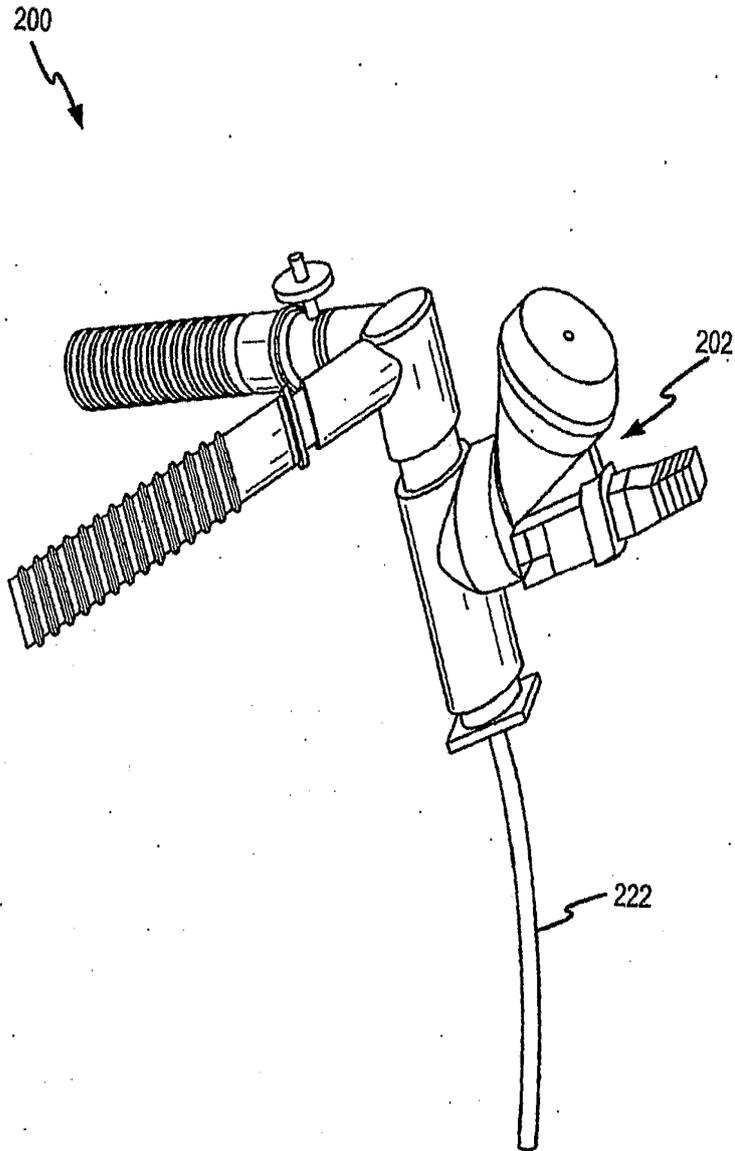


FIG.2

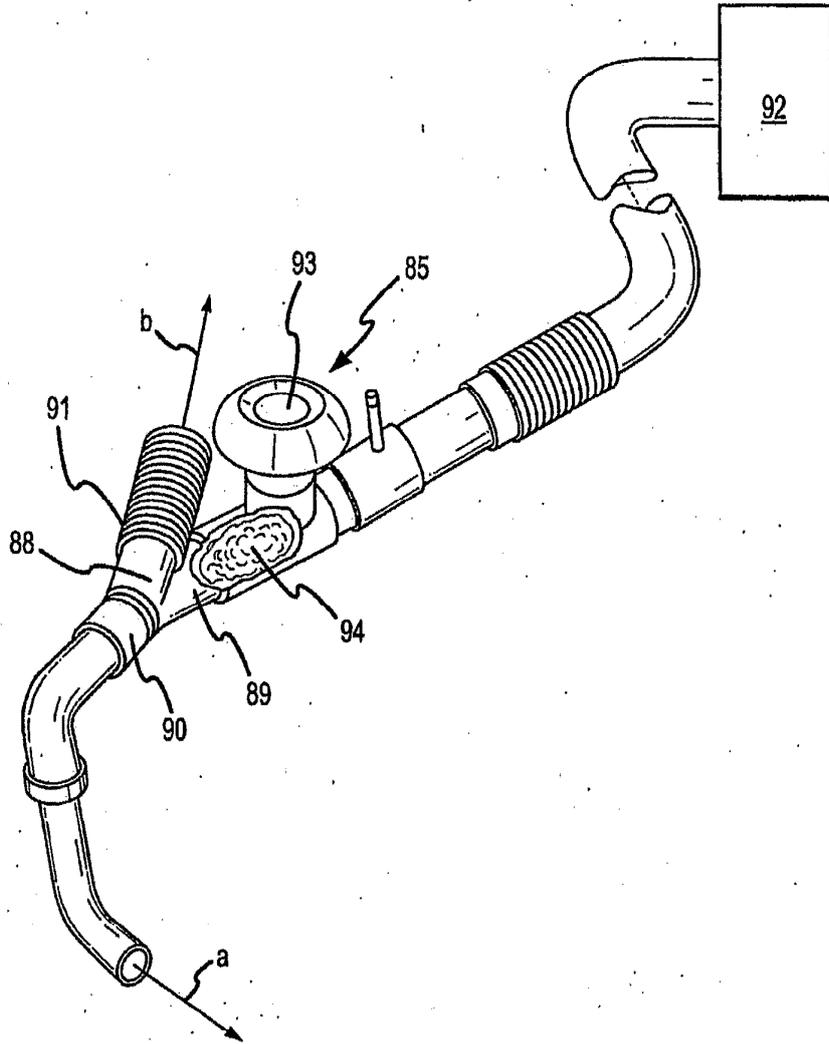


FIG.3

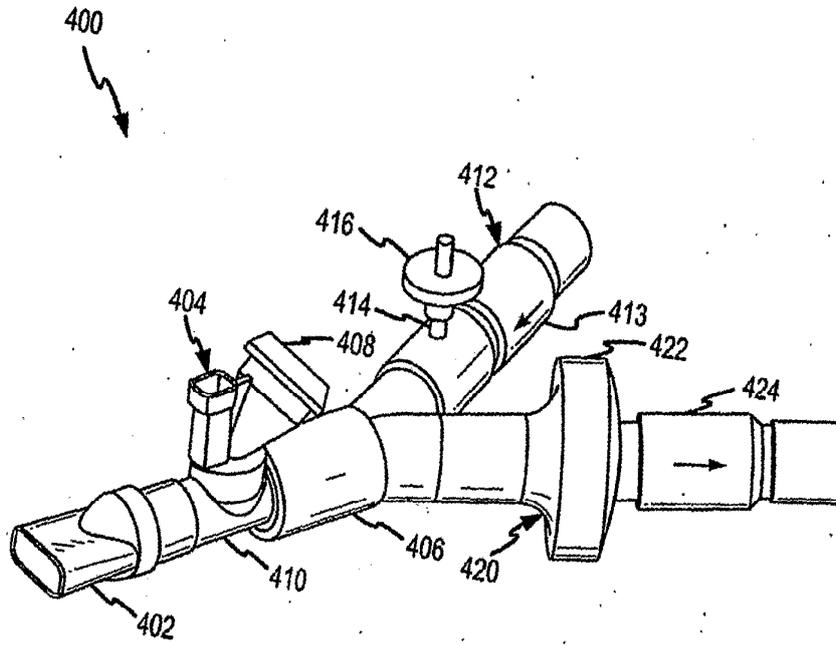


FIG.4A

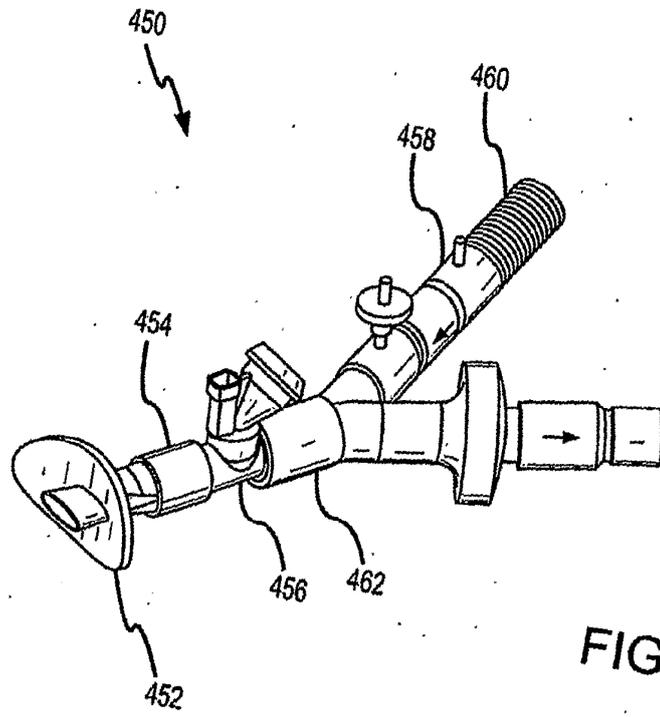


FIG. 4B

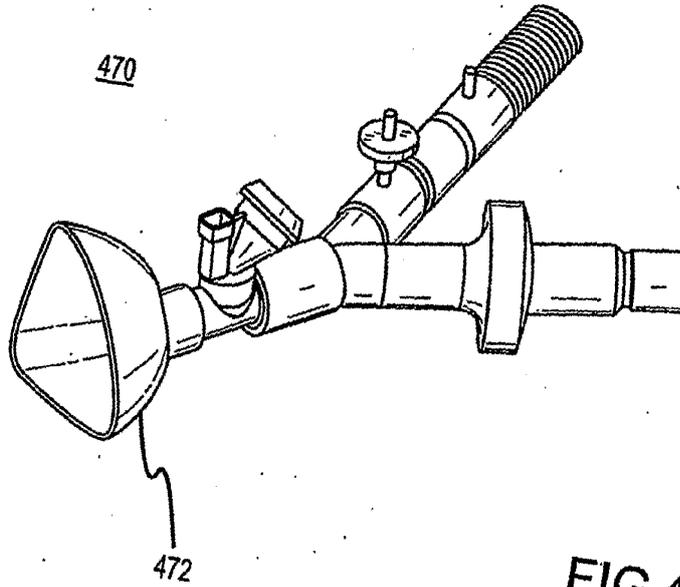


FIG. 4C

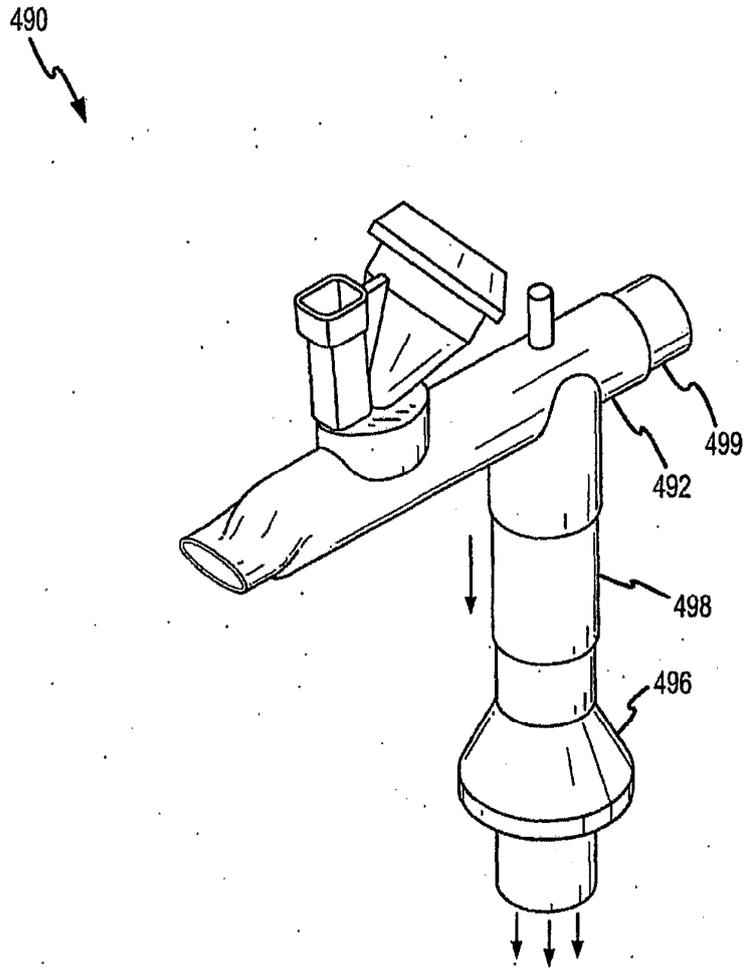


FIG.4D

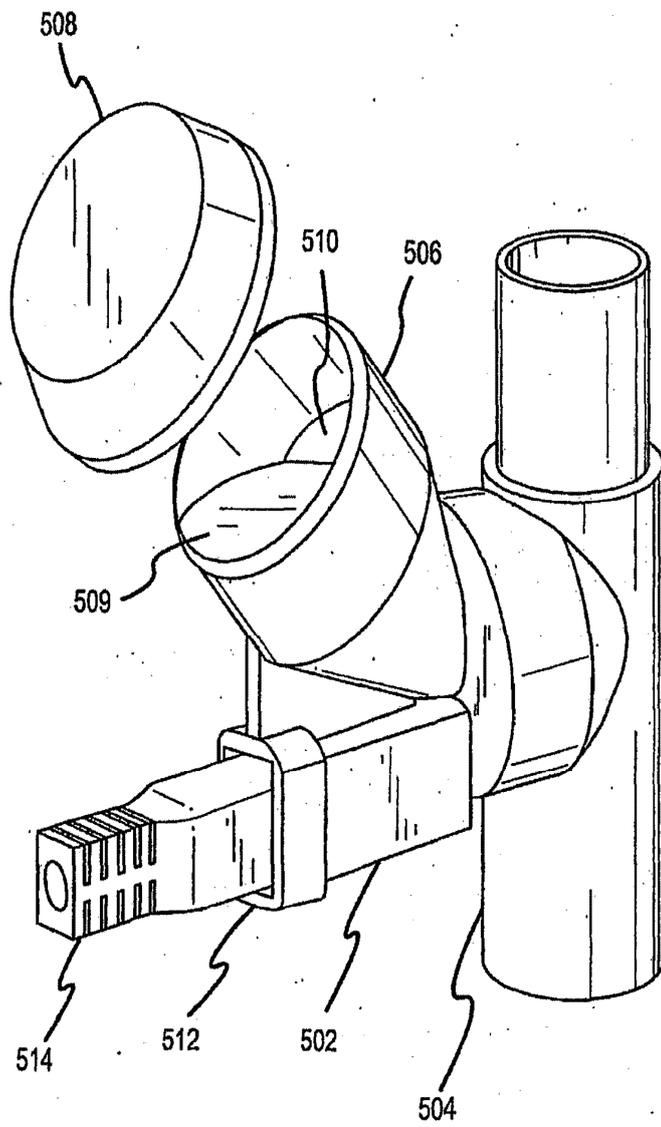


FIG.5

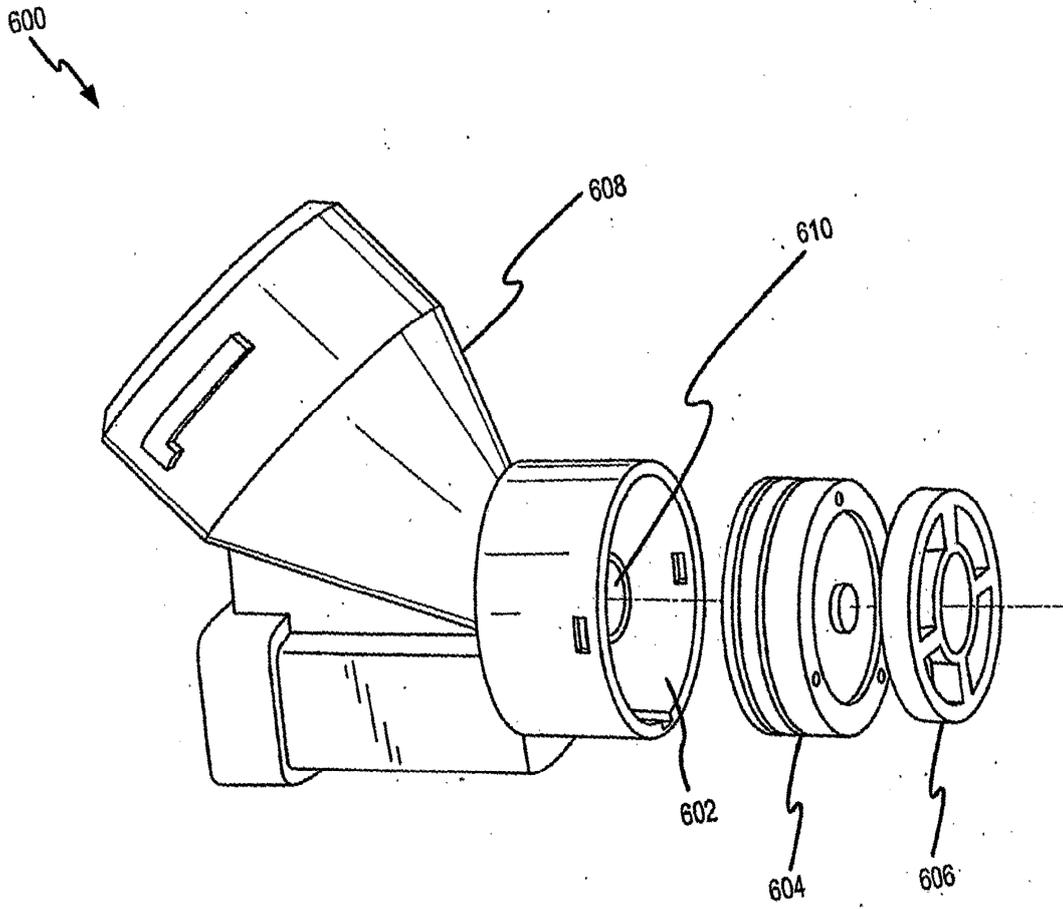


FIG.6

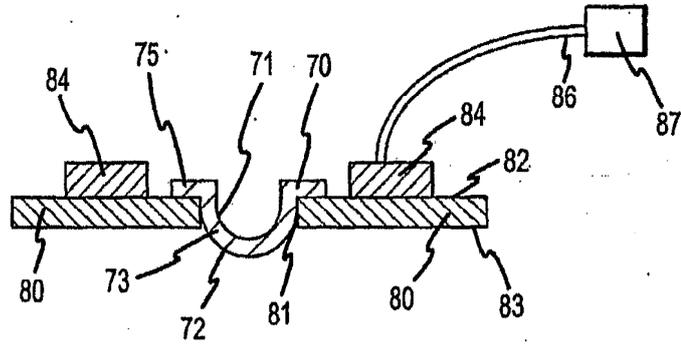


FIG. 7

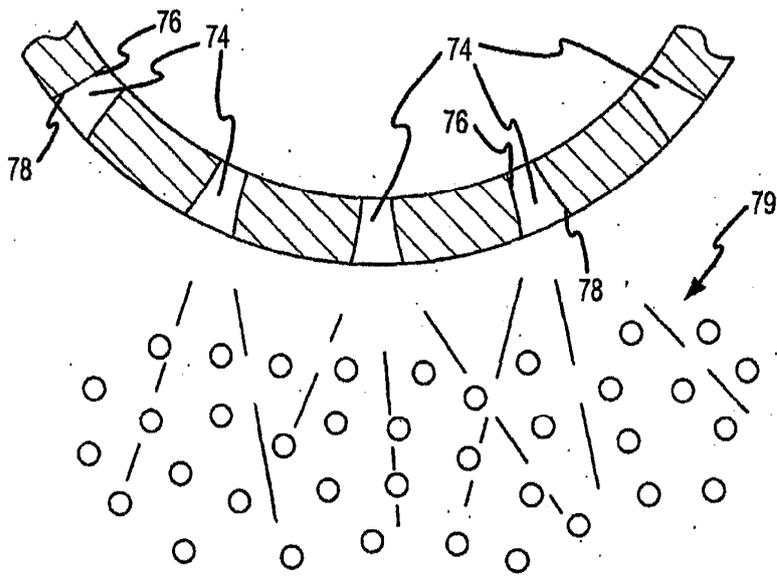


FIG. 8

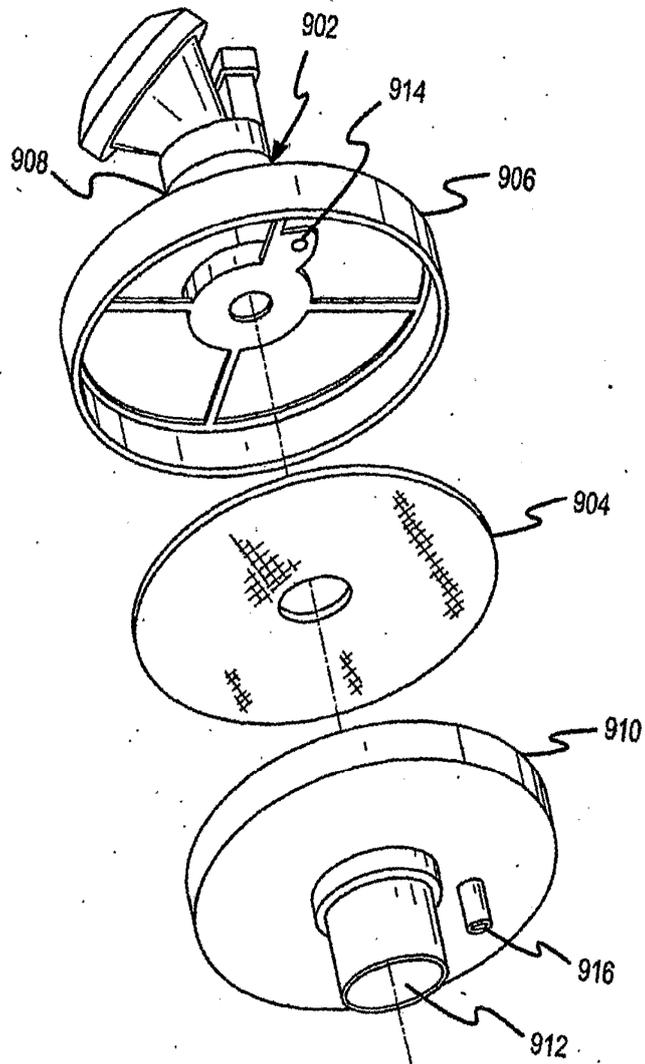


FIG.9

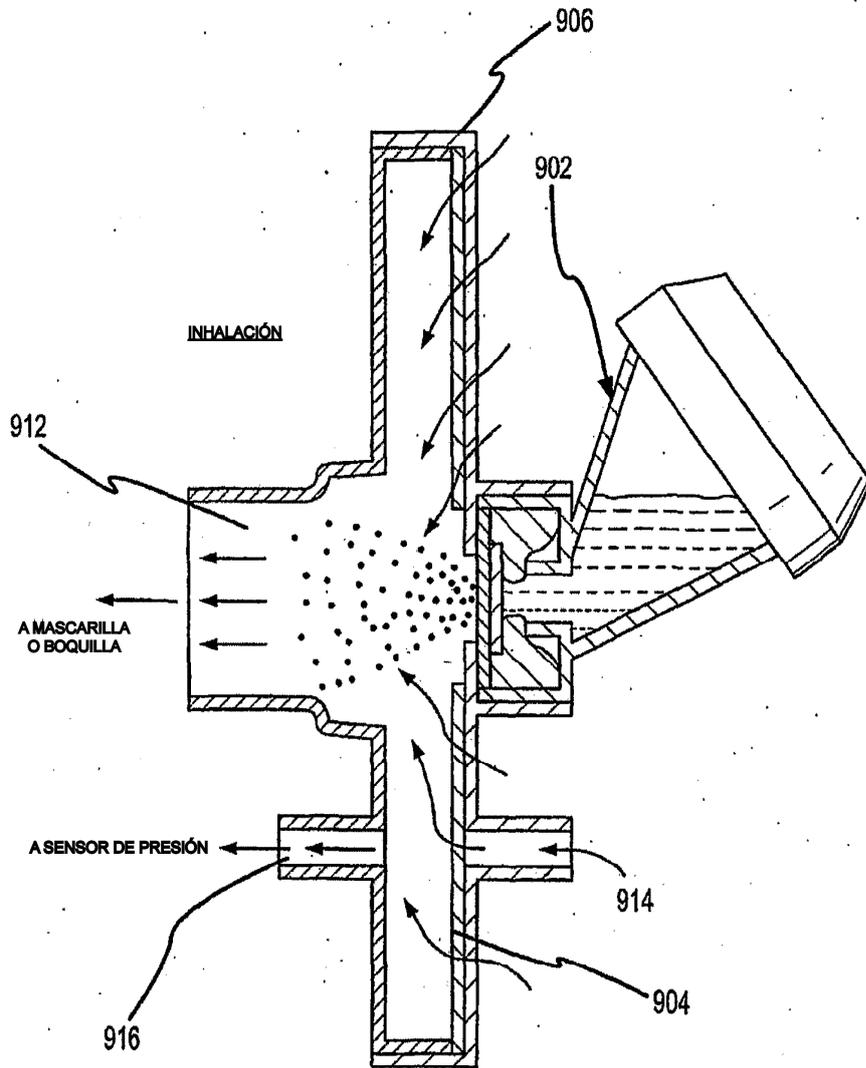


FIG.10A

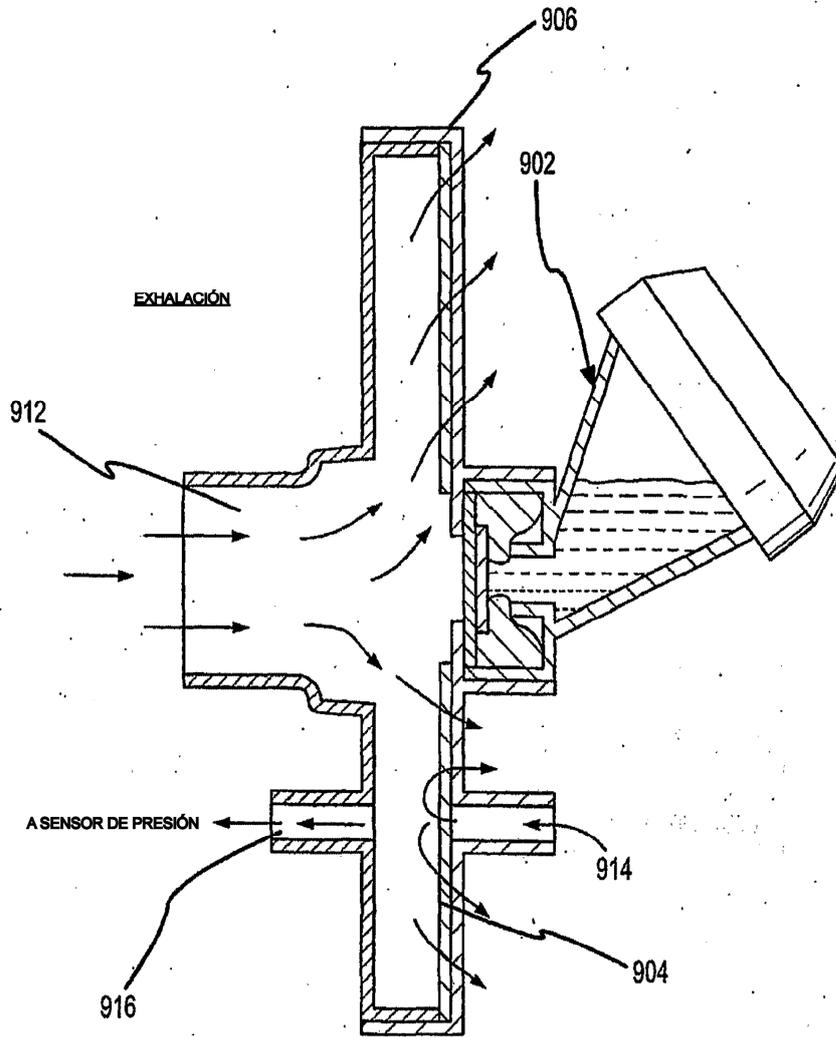


FIG.10B

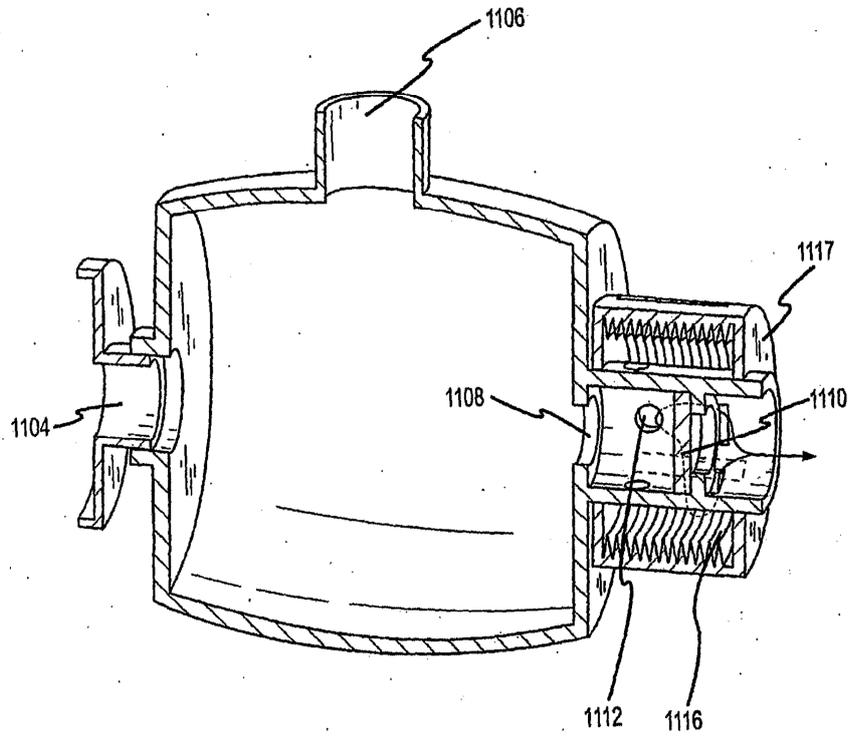


FIG.11A

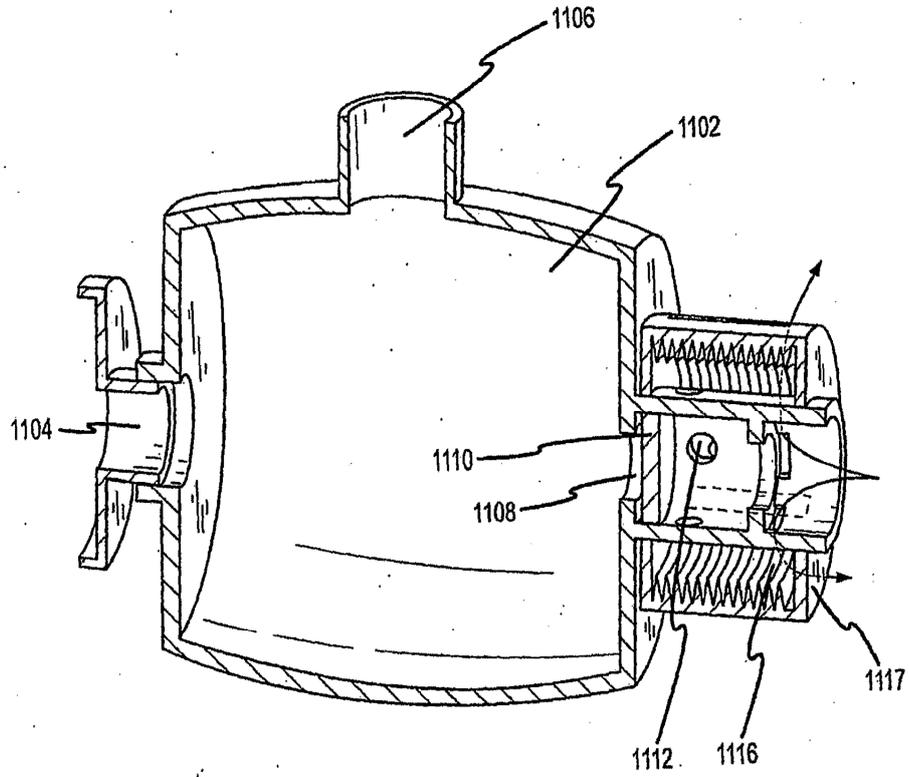


FIG.11B

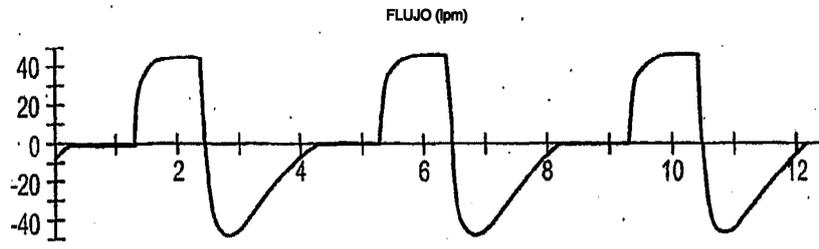


FIG.12A

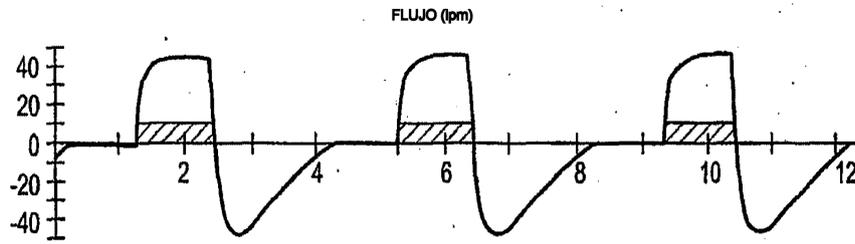


FIG.12B

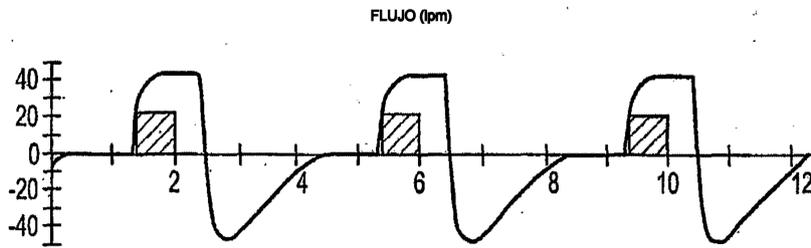


FIG.12C

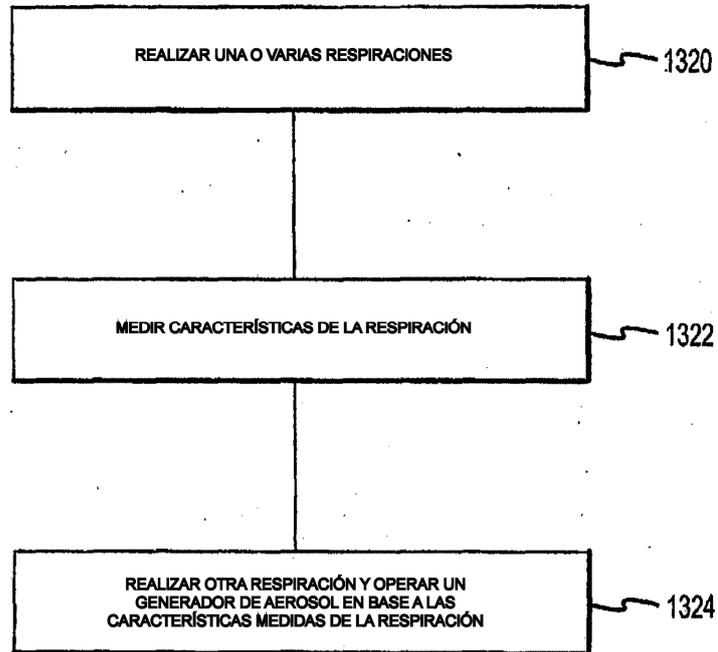


FIG.13

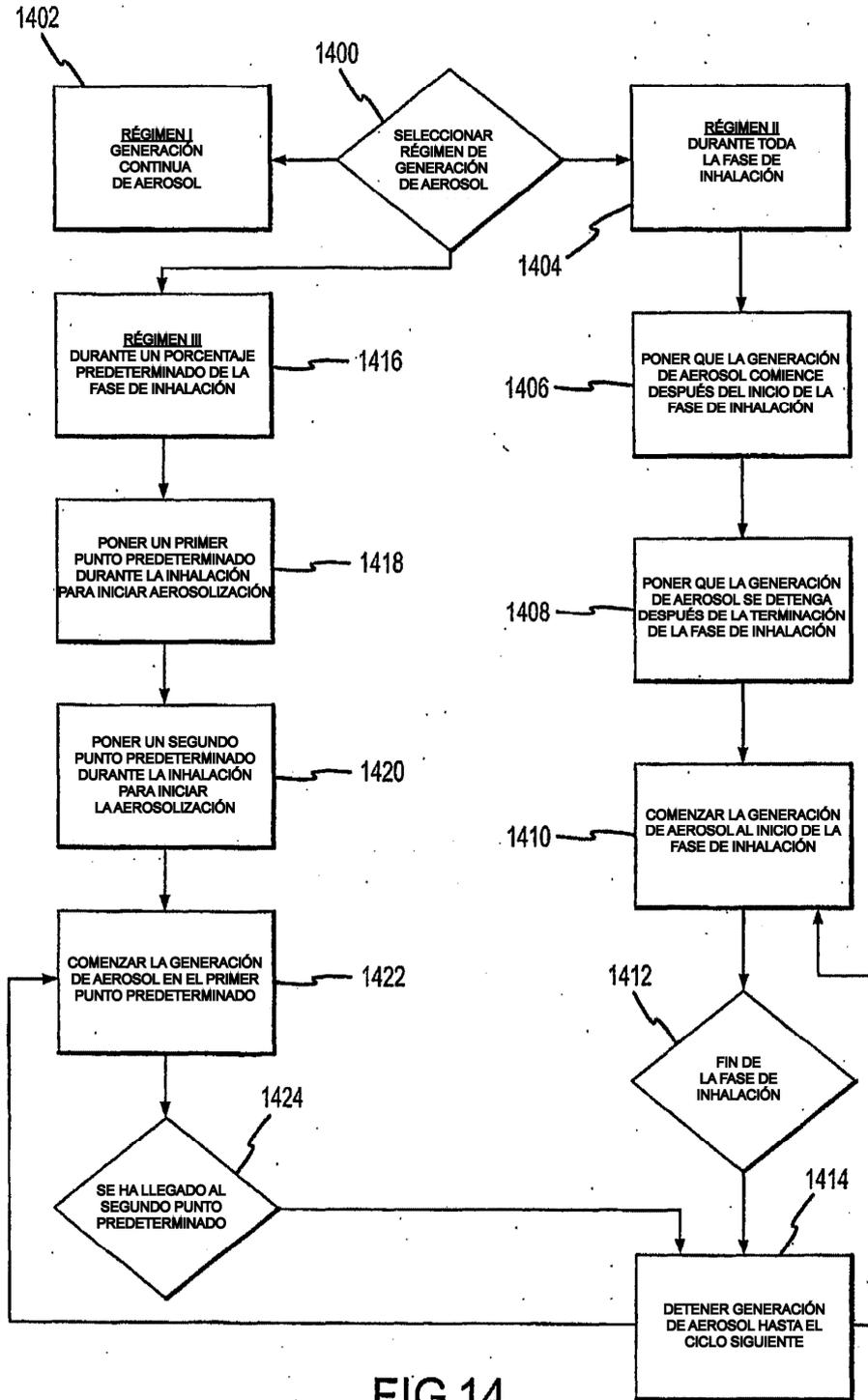


FIG. 14

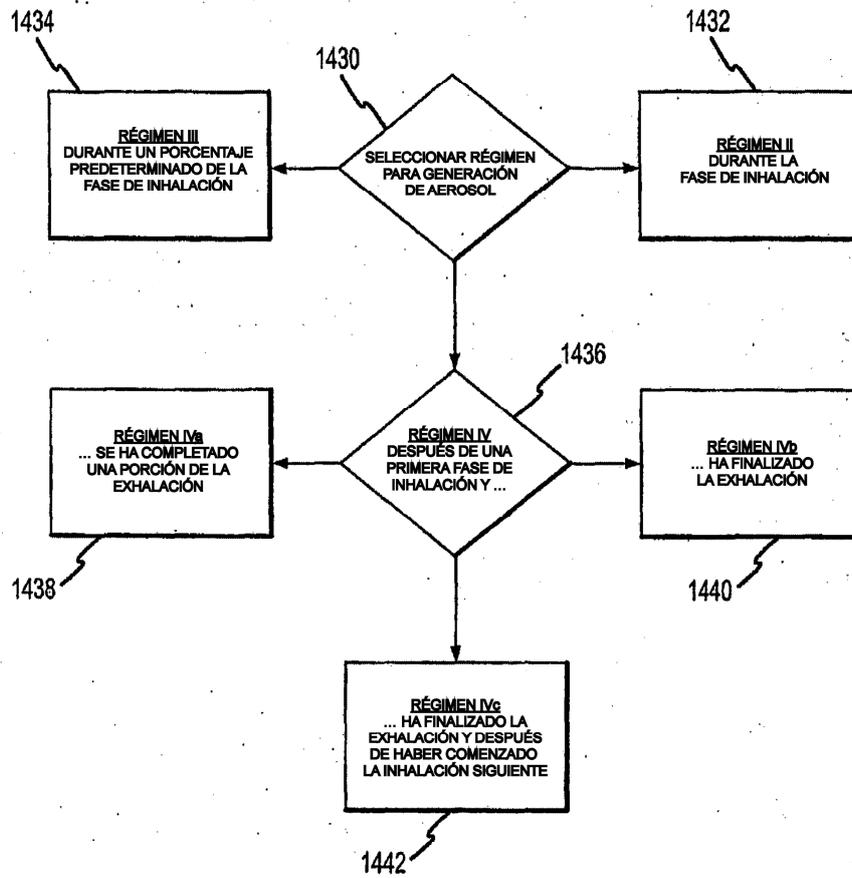


FIG.15

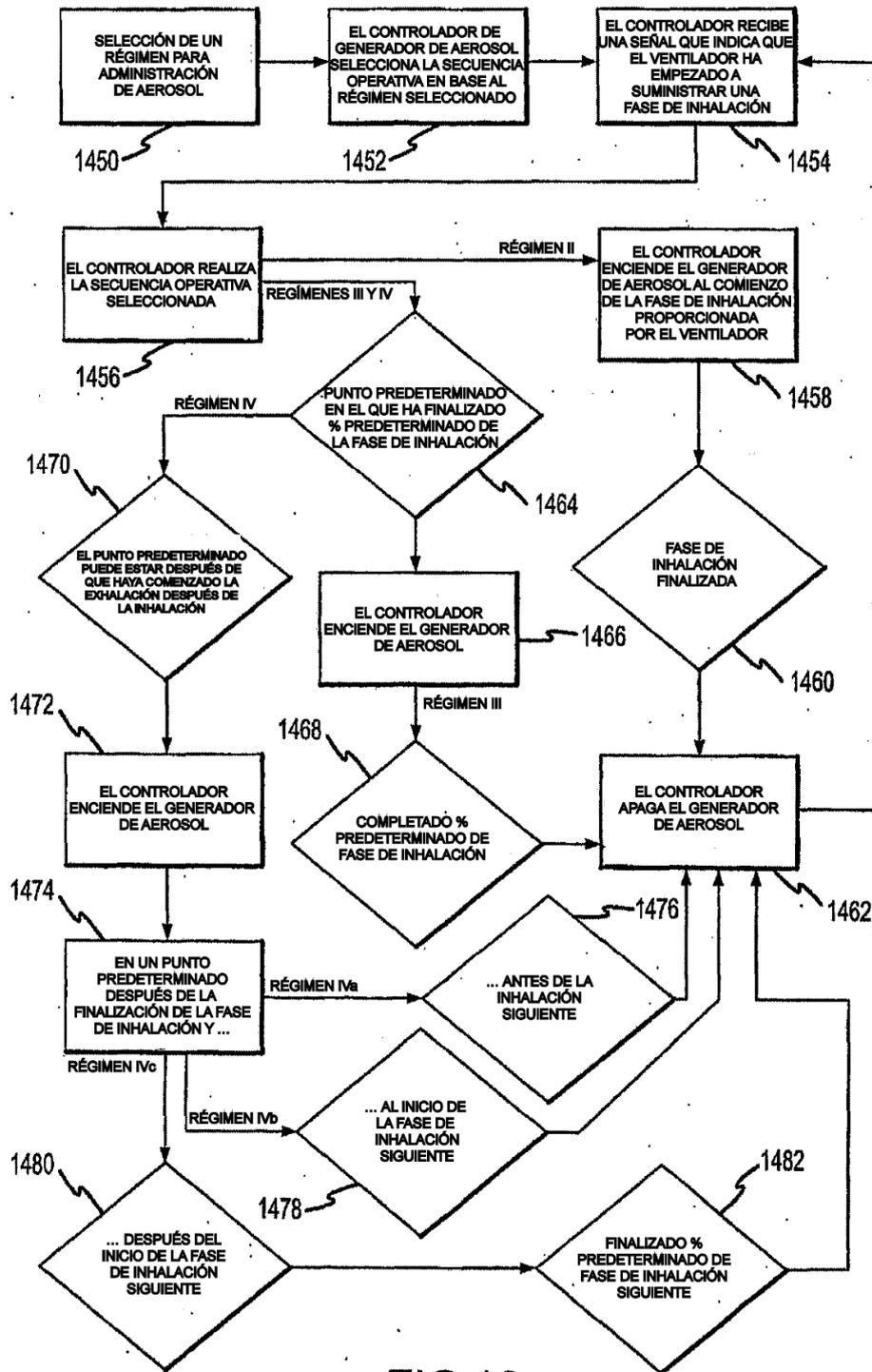


FIG.16

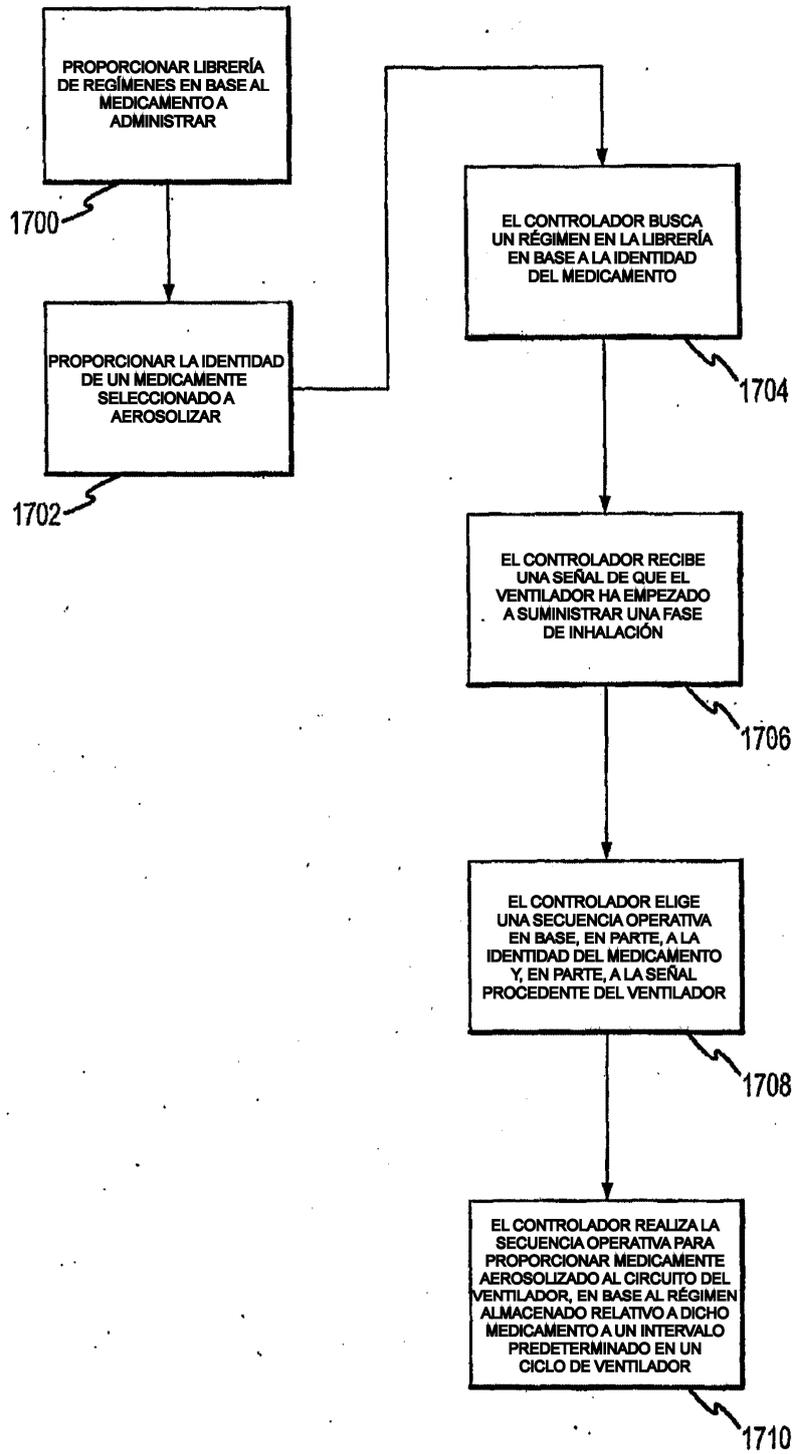


FIG.17