

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 797**

51 Int. Cl.:

A61M 16/16	(2006.01)
A61M 16/14	(2006.01)
A61M 16/08	(2006.01)
B05B 1/06	(2006.01)
B05B 1/24	(2006.01)
A61M 16/10	(2006.01)
A61M 11/00	(2006.01)
B05B 12/10	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2015 PCT/EP2015/054240**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2015 WO15132172**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2015 E 15706836 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 3113823**

54 Título: **Humidificador para humedecer un aerosol**

30 Prioridad:

05.03.2014 EP 14157788

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

04.07.2018

73 Titular/es:

**FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN
FORSCHUNG E.V. (100.0%)
Hansastraße 27c
80686 München, DE**

72 Inventor/es:

**IWATSCHENKO, PETER y
POHLMANN, GERHARD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 674 797 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

Humidificador para humedecer un aerosol

Campo técnico

La presente invención versa sobre un humidificador configurado para humedecer un aerosol.

5 Antecedentes

10 En dispositivos para la pulverización en forma de aerosol de un material seco pulverizable en forma de aerosol, se actúa sobre el material pulverizable en forma de aerosol, por ejemplo, una sustancia farmacéutica en polvo, con un gas comprimido o un gas portador en una cámara proporcionada especialmente mediante el arrastre de las partículas en una corriente de gas, es convertido en el interior de esta cámara a un estado al que se denomina aerosol. Las partículas del material seco están presentes en todo el volumen del gas comprimido, preferentemente en una forma dispersada fina y uniformemente.

15 En un contexto farmacéutico, se utilizan tales dispositivos para la administración inhalativa de preparaciones farmacéuticas tanto para pacientes que respiran normalmente como para pacientes con ventilación mecánica y pacientes con soporte ventilatorio por igual. En el primer caso, ejemplos típicos de tales dispositivos son los inhaladores portátiles de polvo seco (DPI) y los inhaladores de dosis fija (MDI). En el caso de pacientes con ventilación mecánica o con soporte ventilatorio, el inhalador en sí debe estar integrado en el circuito ventilatorio, o fijado al mismo, que comprende el ventilador, los tubos desde el ventilador hasta la interfaz del paciente y de vuelta, y la interfaz del paciente que normalmente es una pieza bucal, una máscara de respiración, una cánula nasal o una cánula traqueal.

20 Como ya sugiere el nombre, las preparaciones farmacéuticas en forma de un polvo seco inhalable puede ser administrado por inhaladores de polvo seco (DPI). Una limitación de estos dispositivos es la cantidad que se ha de suministrada de una preparación farmacéutica. Los DPI conocidos en la actualidad son normalmente capaces de pulverizar en forma de aerosol cantidades de polvo seco del orden de miligramos. Aunque esto es suficiente para muchos medicamentos, hay preparaciones farmacéuticas que requieren la administración de cantidades significativamente mayores. Un ejemplo son las preparaciones de surfactantes pulmonares, que normalmente tiene que ser administrada en cantidades de hasta varios gramos. Utilizando dispositivos convencionales de inhalación de polvo seco, la administración de un gramo o más a un paciente de una preparación farmacéutica requeriría tiempos de inhalación inaceptablemente prolongados. Para solucionar este problema, se concibió el aparato de pulverización en forma de aerosol de polvo seco descrito en el documento WO 2006/108558 que permite la pulverización en forma de aerosol de varios gramos de sustancia en polvo en el transcurso de un par de minutos. Por lo tanto, este dispositivo es una buena elección cuando se han de administrar grandes cantidades, varios cientos de miligramos o más, de una preparación farmacéutica como un aerosol. Un problema adicional de los dispositivos conocidos en la técnica que proporcionan un aerosol es la reproducibilidad y la dosis de la cantidad de material pulverizado en forma de aerosol suministrado al paciente. Así sucede, en particular, cuando, durante el almacenamiento o incluso durante el uso del dispositivo, las partículas del material pulverizable en forma de aerosol se aglomeran con partículas grandes con un comportamiento aerodinámico diferente. Las partículas que tienen un diámetro aerodinámico (que es aprox. 1-5 μm) mayor que el óptimo tendrán una oportunidad mucho menor de alcanzar el objetivo, por ejemplo, los alveolos pulmonares, dado que tienden a depositarse en las vías aéreas superiores o en la garganta o incluso ya en algún lugar en el aparato de inhalación. Dado que tal deposición no deseada es casi imposible de cuantificar durante el tratamiento de un paciente, un grado demasiado elevado de deposición no deseada hace que sea imposible determinar la dosis exacta de la sustancia que ha de ser administrada que ha alcanzado el órgano diana.

45 En vertebrados, las superficies pulmonares internas implicadas en el intercambio de gas están cubiertas por una película delgada de una sustancia mixta denominada "surfactante pulmonar" o "surfactante de pulmón". Los componentes más importantes del surfactante pulmonar son fosfolípidos y las denominadas proteínas surfactantes, SP-A, SP-B, SP-C y SP-D. El surfactante pulmonar tiene propiedades activas de superficie y reduce la tensión superficial en los alveolos y las vías aéreas pequeñas hasta tal grado que se evita el colapso de los alveolos durante la exhalación. La tensión superficial es regulada dinámicamente, de forma que se evite el colapso de los alveolos y de las vías aéreas pequeñas a favor de las mayores, que cabe esperar según la ley de Laplace, mediante una adaptación apropiada de la tensión superficial. Por otra parte, la reducción de la tensión superficial en la región alveolar aumenta la adaptabilidad pulmonar, lo que significa que facilita la expansión del pulmón tras la respiración. La presencia de surfactante pulmonar tiene como resultado una estructura fisiológicamente estable y bien equilibrada del pulmón y es vital para la función normal de este órgano. Aunque, en el momento de nacer, los pulmones de los mamíferos contienen una cantidad suficiente de surfactante pulmonar endógeno para garantizar la funcionalidad no restringida de los pulmones a partir de la primera respiración, los pulmones de bebés nacidos de manera prematura (nacidos antes de las 32 semanas de gestación y especialmente nacidos antes de las 29 semanas de gestación) no son capaces, o no suficientemente, de producir surfactante pulmonar. Esto conlleva a una deficiencia potencialmente letal de captación de oxígeno (síndrome de deficiencia respiratoria neonatal, IRDS). El IRDS es la causa principal de muerte en bebés nacidos de manera prematura.

Se pueden obtener las preparaciones de surfactantes pulmonares útiles para tratar el síndrome de deficiencia respiratoria (RDS) tal como el IRDS de los pulmones de animales o pueden ser fabricadas utilizando los componentes individuales como material de partida. Por ejemplo, el documento WO 92/06703 describe la producción de preparaciones sintéticas de surfactantes pulmonares evaporando cloroformo de una solución que comprende fosfolípidos (tal como dipalmitoil-fosfatidilcolina (DPPC) y dioleifosfatidil-etanolamina (DOPE)) y colesterol utilizando un evaporador giratorio para obtener una película delgada que está resuspendida en un tampón, si se desea junto con proteínas adecuadas. El documento EP 0 877 602 divulga la preparación de un surfactante pulmonar sintético mediante el secado por pulverización de una solución de DPPC, palmitoiloleoilfosfatidilglicerol (POPG), ácido palmítico, cloruro de calcio y proteína de surfactante SPC.

Se ha descubierto que la inhalación de un aerosol formado por la pulverización en forma de aerosol de preparaciones de surfactantes pulmonares de polvo seco en aire seco tiende a dar lugar a la formación de deposiciones no deseadas, una vez hace contacto el aerosol con la superficie húmeda del tejido que recubre las vías aéreas. Tales depósitos formados en las vías aéreas pueden alcanzar un tamaño que amenace obstruir los bronquios, la tráquea, u otras partes de las vías aéreas, suponiendo, por lo tanto, un alto riesgo de asfixia para el paciente. Una vez ha comenzado la deposición, se observa una acumulación rápida de una obstrucción formada.

El documento WO 2012/025496 describe un sistema en el que se proporcionan partículas de una forma pulverizada en forma de aerosol, antes de la inhalación del paciente, pero tras la pulverización en forma de aerosol, son sometidas a una etapa de humidificación. Sorprendentemente, resultó que tras la inhalación de un aerosol que contenía partículas con suficiente agua en su superficie, se formaron muchos menos agregados que en un aerosol de partículas esencialmente secas. Sin embargo, el documento WO 2012/025496 guarda silencio con respecto a los detalles de humidificadores especialmente adaptados al procedimiento de generación de tales partículas humedecidas y, en particular, con respecto a las geometrías útiles de tales humidificadores.

El documento US 2011/0285038 A1 divulga un humidificador configurado para humedecer un aerosol, que comprende: compartimentos primero y segundo de agua que contienen agua utilizada para humedecer el aerosol; una cámara intermedia ubicada entre las cámaras primera y segunda de agua, comprendiendo la cámara intermedia una entrada del aerosol y una salida del aerosol y proporcionando primeras superficies limítrofes de un paso a través del cual pasa el aerosol; capas primera y segunda permeables al vapor de agua e impermeables al agua líquida, ubicadas respectivamente en el compartimento primero/segundo de agua y en la cámara intermedia, proporcionando una sección de las capas una segunda/tercera superficie limítrofe del paso.

El documento US 2011/0120468 A1 divulga un humidificador configurado para humedecer un aerosol, que comprende: compartimentos primero y segundo de agua que contienen agua utilizada para humedecer el aerosol; una cámara intermedia ubicada entre los compartimentos primero y segundo de agua, comprendiendo la cámara intermedia una entrada del aerosol y una salida del aerosol y proporcionando primeras superficies limítrofes de un paso a través del cual pasa el aerosol; capas primera y segunda permeables al vapor de agua e impermeables al agua líquida, ubicadas respectivamente en el compartimento primero/segundo de agua y en la cámara intermedia, proporcionando una sección de las capas proporciona una segunda/tercera superficie limítrofe del paso, en el que la cámara intermedia tiene una forma sustancialmente cilíndrica.

El documento US 2004/0254524 A1 divulga un humidificador estructuralmente similar al humidificador del documento US 2011/0120468 A1.

El documento EP 0397446 A2 divulga un humidificador adecuado para humedecer un aerosol, que comprende: compartimentos primero y segundo de agua que contienen agua, con una unidad de calentamiento para calentar el agua; una cámara intermedia entre los compartimentos primero y segundo de agua, que comprende una entrada y una salida y que proporciona primeras superficies limítrofes de un paso; capas primera y segunda permeables al vapor de agua e impermeables al agua líquida, ubicadas respectivamente entre el compartimento primero/segundo de agua y la cámara intermedia, proporcionando una sección de la primera/segunda capa superficies segunda/tercera limítrofes del paso.

El documento US 3871373 A divulga un humidificador adecuado para humedecer un aerosol, que comprende: compartimentos primero y segundo de agua que contienen agua; una cámara intermedia entre los compartimentos primero y segundo de agua, que comprende una entrada y una salida y que proporciona primeras superficies limítrofes de un paso; capas primera y segunda permeables al vapor de agua e impermeables al agua líquida, ubicadas respectivamente entre el compartimento primero/segundo de agua y la cámara intermedia, proporcionando una sección de la capa primera/segunda superficies segunda/tercera limítrofes del paso.

Sumario

En consecuencia, existe la necesidad de proporcionar un humidificador que sea capaz de humedecer eficazmente un aerosol. Según se utiliza en la presente memoria "aerosol" normalmente significará esencialmente partículas secas suspendidas en una fase de gas, por ejemplo, partículas de una preparación farmacéutica tal como, por ejemplo, surfactante pulmonar, suspendido en el aire. Sin embargo, como verá el experto en la técnica, las partículas de aerosol no es preciso que sean necesariamente sólidas, sino que también podrían ser líquidas. En tal

caso, el aerosol comprendería gotitas de una solución, una suspensión o una sustancia fundida suspendida en una fase gaseosa.

Se satisface la necesidad mencionada anteriormente mediante las características de la reivindicación independiente. Realizaciones adicionales están descritas en las reivindicaciones dependientes.

5 Según la invención, se proporciona un humidificador configurado para humedecer un aerosol, comprendiendo el humidificador un primer compartimento de agua que contiene agua utilizada para humedecer el aerosol y un segundo compartimento de agua que contiene agua utilizada para humedecer el aerosol. Una cámara intermedia (o "cámara central") está ubicada entre los compartimentos primero y segundo de agua y comprende una entrada del aerosol y una salida del aerosol, proporcionando adicionalmente la cámara intermedia, primeras superficies
10 limitrofes de un paso, a través del cual pasa el aerosol a humedecer. Además, el humidificador contiene una primera capa permeable al vapor de agua e impermeable al agua líquida (una capa "semipermeable") que está ubicada entre el primer compartimento de agua y la cámara intermedia. Una sección de esta primera capa proporciona una segunda superficie limitrofe (en forma de una pared semipermeable) del paso. El humidificador contiene una segunda capa permeable al vapor de agua e impermeable al agua líquida que está ubicada entre el segundo
15 compartimento de agua y la cámara intermedia. Una sección de la segunda capa proporciona una tercera superficie limitrofe (en forma de una pared semipermeable) del paso opuesta a la segunda superficie limitrofe.

Este humidificador con los dos compartimentos de agua y las dos capas proporciona un dispositivo eficaz para humedecer el aerosol. El vapor de agua puede pasar desde el compartimento de agua a través de la capa correspondiente al interior de la cámara intermedia en la que se humedece el aerosol. Además, controlando la
20 temperatura y, por lo tanto, la presión del vapor en el primer compartimento de agua y en el segundo compartimento de agua, se puede calentar el aerosol a humedecer en su paso a través de la cámara intermedia. Por el hecho de que la primera capa y la segunda capa constituyen una parte del paso, se proporciona una gran superficie en la que el vapor de agua y el aerosol hacen contacto entre sí. Además, con los compartimentos de agua en superficies laterales opuestas (en forma de paredes semipermeables) de la cámara intermedia, se obtiene una humidificación homogénea del aerosol, minimizando, por lo tanto, las pérdidas de partículas. Según la invención, la cámara intermedia tiene una forma sustancialmente cilíndrica y la entrada del aerosol y la salida del aerosol están ubicadas en una superficie lateral de la cámara intermedia. Esto significa que el aerosol no pasa a través de la cámara intermedia en una dirección axial de la cámara intermedia conformada de manera cilíndrica, pero se proporcionan la
25 entrada y la salida del aerosol en una superficie lateral y no en una superficie extrema axial del humidificador. Además, la entrada del aerosol y la salida del aerosol están ubicadas sustancialmente a la misma altura en la superficie lateral en la dirección axial. El paso delimitado por las primeras superficies limitrofes, la segunda superficie limitrofe y la tercera superficie limitrofe pueden estar ubicadas en la cámara intermedia, de tal forma que el aerosol que atraviesa el paso fluya principalmente perpendicular a una dirección axial definida por la forma sustancialmente cilíndrica de la cámara intermedia.

35 La segunda superficie limitrofe y la tercera superficie limitrofe, a través de las cuales se humedece el aerosol a humedecer por el vapor de agua que pasa a través de la correspondiente pared semipermeable de la superficie limitrofe están ubicadas paralelas entre sí en lados opuestos del paso. Según se explicará a continuación, esta disposición geométrica contribuye a evitar la deposición de partículas del aerosol en el paso. Cuando entra vapor de agua en el paso a través de la pared semipermeable, se transfiere un momento sobre las partículas contenidas en el
40 paso en la dirección en la que discurre el vapor de agua a través de la pared semipermeable. Por lo tanto, si solo se proporciona una única superficie limitrofe a través de la cual entra el vapor de agua en el paso, las partículas del aerosol se depositarían en la superficies lateral opuesta situada frente a la pared a través de la cual entra el vapor de agua en el paso. Sin embargo, en el presente caso, se evita tal deposición de partículas en la pared opuesta dado que el vapor de agua entra en el paso desde lados opuestos con el resultado de que la transferencia del momento eficaz es nula. El vapor de agua que entra en el paso desde el primer compartimento de agua y desde el segundo compartimento de agua tiene un momento opuesto, de forma que el momento eficaz aplicado al aerosol en el paso sea nulo. Como consecuencia, se puede evitar o reducir eficazmente una deposición de partículas en el paso.

Preferentemente, la entrada del aerosol, el paso, y la salida del aerosol están dispuestos, de tal forma que el aerosol que sale de la salida del aerosol tenga una dirección de flujo que es opuesta a la dirección de flujo del aerosol que entra por la entrada del aerosol. En otras palabras, esto significa que se proporcionan la entrada del aerosol y la salida del aerosol en la misma mitad de la superficie lateral. Preferentemente, la cámara está dispuesta, de tal forma que el eje de la cámara conformada de manera cilíndrica se extienda en la dirección horizontal. Esto tiene como resultado una superficie lateral superior y una superficie lateral inferior. Preferentemente, se proporcionan la entrada del aerosol y la salida del aerosol en la superficie lateral superior. Es especialmente beneficioso proporcionar la salida del aerosol en la superficie lateral superior para evitar que se transporte cualquier líquido condensado que pueda generarse en la cámara intermedia junto con el aerosol al paciente que lo inhala, dado que el líquido se acumulará naturalmente en una parte inferior de la superficie lateral de la cámara intermedia. Para la retirada de este líquido condensado el paso puede contener, además, una abertura que está ubicada también en la superficie lateral de la cámara intermedia. Preferentemente, se proporciona la abertura en parte de la superficie lateral que es opuesta a la parte de la superficie lateral en la que se proporcionan la entrada del aerosol y la salida del aerosol.
60

Con una orientación horizontal del eje de la cámara intermedia, se puede proporcionar la abertura en una parte inferior de la superficie lateral mientras que se proporcionan la entrada y la salida en una parte superior de la superficie lateral. Según la invención, la cámara intermedia comprende, además, al menos dos proyecciones que se proyectan desde la superficie lateral de la cámara intermedia hacia su interior. Estas al menos dos proyecciones son parte de las primeras superficies limítrofes y proporcionan una superficie de soporte para cada una de la primera capa y de la segunda capa. Las al menos dos proyecciones forman superficies (o paredes) adicionales de parte del paso y son parte de las primeras superficies limítrofes y se proyectan hacia el interior de la cámara intermedia, de tal forma que el paso siga un patrón serpenteante en el interior de la cámara intermedia entre las al menos dos proyecciones. Esto significa que las dos proyecciones pueden proyectarse desde partes opuestas de la superficie lateral interna hacia el interior.

La primera capa que descansa sobre una primera superficie de soporte de las proyecciones proporcionadas y la segunda capa que descansa sobre una segunda superficie de soporte de las proyecciones cierran de forma estanca entre sí las secciones colindantes del paso en una dirección axial de la cámara intermedia. Esto significa que el aerosol que fluye a través del paso tiene que fluir en torno a proyecciones diferentes, de forma que se proporciona un recorrido definido de flujo en el interior de la cámara intermedia.

El humidificador puede ser utilizado en conexión con un dispositivo de pulverización en forma de aerosol y se proporciona el aerosol humedecido a un paciente que bien es un paciente mecánicamente ventilado o bien es un paciente que respira activamente. Cuando se utiliza el humidificador en conexión con un paciente que respira activamente, la cámara intermedia puede tener, además, una segunda entrada en el paso configurada para la entrada adicional de aire respirable en el paso. Entonces, el gas respirable en el interior del paso puede ser humedecido y calentado si fuese necesario junto con el aerosol. Visto en una dirección de flujo del aerosol en el paso, esta segunda entrada puede estar ubicada después de la entrada del aerosol. Además, la segunda entrada puede estar dispuesta con un ángulo con respecto a la primera entrada, de forma que el aerosol y el aire respirable no entren en la cámara intermedia en dos flujos paralelos. Este ángulo de la segunda entrada con respecto a la primera entrada garantiza que el aire respirable pueda mezclarse con el aerosol. Según la invención cada uno de los compartimentos primero y segundo de agua comprende una unidad de calentamiento que es utilizada para calentar el agua en el compartimento correspondiente. En una realización, se puede proporcionar un circuito de agua que hace circular agua caliente a través de los compartimentos primero y segundo de agua. El circuito de agua puede tener una bomba para bombear el agua a través del circuito de agua y un intercambiador térmico que puede ser utilizado para calentar el agua.

Preferentemente, el agua en cada compartimento de agua debería tener una temperatura sustancialmente constante en el interior del compartimento de agua. Cada compartimento de agua puede comprender prolongaciones que guían el agua que circula en el correspondiente compartimento de agua y que contribuyen a que circule el agua en el interior del compartimento, de forma que se obtenga una temperatura sustancialmente uniforme en el interior del compartimento de agua. Las prolongaciones proporcionadas en cada uno de los compartimentos de agua, forman cada una, una superficie adicional de soporte para la primera o para la segunda capa. Preferentemente, la primera capa está dispuesta, además, sustancialmente paralela a la segunda capa. Con tal disposición, se puede obtener una disposición simétrica especular del humidificador.

Es posible, además, que se proporcione una boquilla en la entrada del aerosol a través de la cual entra el aerosol a humedecer en el paso. Entonces, tal boquilla tiene una sección transversal que aumenta en la dirección del flujo del aerosol y la boquilla comprende como paredes internas al menos una membrana excitable que está configurada para ser excitada por impulsos de presión. En una configuración preferente, el aerosol a humedecer por un humidificador según la presente invención es generado por un dispositivo según se divulga en el documento WO 2006/108558 o en el documento WO 2010/122103. En tales dispositivos, los impulsos de aire a presión son utilizados para aspirar material pulverizable en forma de aerosol fuera de un reservorio y para arrastrar el material en un flujo de aire, de manera que se forme un aerosol. Estos impulsos de presión introducidos en el recorrido del flujo del aerosol también pueden ser utilizados, entonces, para excitar la membrana excitable que forma las paredes internas de la boquilla, como se utilizan de manera muy similar en un dispositivo según el documento WO 2010/122103 para excitar las paredes internas del reservorio utilizado para almacenar el material pulverizable en forma de aerosol, las paredes internas del canal de pulverización en forma de aerosol y/o las paredes internas de un separador hueco. La membrana excitable en la boquilla contribuye a evitar que las partículas en el aerosol se adhieran a la entrada del aerosol y contribuye, así, a evitar la aglomeración de partículas en la entrada del aerosol. Preferentemente, la boquilla tiene una forma cónica y el ángulo de apertura de la boquilla puede ser entre 5° y 50°, preferentemente entre 7° y 11°, más preferentemente 8° y 10°, y aún más preferentemente 9°. Los impulsos de presión pueden ser los impulsos de presión que se utilizan para generar el aerosol del material pulverizable en forma de aerosol.

La invención será descrita con más detalle con referencia a los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra una vista despiezada de un humidificador configurado para humedecer un aerosol,

la Fig. 2 es una vista en perspectiva para un compartimento de agua que contiene agua utilizada para humedecer el aerosol,

la Fig. 3 muestra una vista en perspectiva de una cámara intermedia del humidificador a través de la que pasa el aerosol, estando humedecido el aerosol durante el paso a través de la cámara,

la Fig. 4 muestra la cámara de la Fig. 3, que incluye adicionalmente una entrada para aire respirable,

la Fig. 5 es una vista esquemática de una boquilla que puede ser proporcionada en una entrada del aerosol de la cámara mostrada en la Fig. 3,

la Fig. 6 es una vista esquemática de un circuito de agua utilizado para calentar el agua que pasa a través del compartimento de agua de la Fig. 2.

10 **Descripción detallada**

Con referencia a los dibujos, se explicará con más detalle un humidificador que puede ser utilizado para humedecer un aerosol.

El humidificador comprende un primer compartimento 100 de agua que contiene agua utilizada para humedecer un aerosol que fluye a través de una cámara intermedia 200. El humidificador contiene, además, un segundo compartimento 300 de agua, conteniendo también agua el segundo compartimento de agua utilizada para humedecer el aerosol. La cámara intermedia está intercalada entre el primer compartimento 100 de agua y el segundo compartimento 300 de agua. Entre el primer compartimento 100 de agua y la cámara intermedia 200 se proporciona una primera capa 10 que es permeable al vapor de agua, pero impermeable al agua líquida. Se proporciona una segunda capa 20 permeable al vapor de agua, pero impermeable al agua líquida entre la cámara 200 y el segundo compartimento 300 de agua.

Un aerosol a humedecer entra en la cámara intermedia por medio de una entrada 210 del aerosol. Se forma un paso 230 en la cámara intermedia según se muestra, entre otras, en la Fig. 3. El aerosol es humedecido en su desplazamiento a través del paso desde la entrada 210 del aerosol hasta una salida 220 del aerosol. Cuando el aerosol entra en la entrada 210 del aerosol, el aerosol es esencialmente seco (siempre y cuando el aerosol haya sido generado mediante la pulverización en forma de aerosol de un polvo esencialmente seco). En el presente contexto, "esencialmente seco" se refiere a un contenido de agua de las partículas contenidas en el aerosol en su forma almacenada típica de polvo seco que ha de ser pulverizado en forma de aerosol en dispositivos de pulverización disponibles comercialmente. Normalmente, el contenido de agua de tal polvo seco no es más del 5% p/p, no más de aproximadamente 3% p/p, no más de aproximadamente 2% p/p o incluso no más de aproximadamente 1% p/p. Las partículas esencialmente secas son partículas que son fácilmente pulverizables en forma de aerosol, en particular, utilizando un dispositivo de pulverización en forma de aerosol según se describe, entre otros, en el documento WO 2006/108558 o en el documento WO 2010/122103 A1. Antes de ser suspendidas en un gas portador en el dispositivo de pulverización en forma de aerosol, las partículas inhalables esencialmente secas forman un polvo. En el dispositivo de pulverización en forma de aerosol conocido en la técnica, este polvo seco es convertido en un aerosol suspendiendo las partículas secas en un gas portador. Este aerosol esencialmente seco entra en el humidificador a través de la entrada 210 del aerosol, en la que se añade el vapor de agua al aerosol para obtener un aerosol humedecido que tiene un contenido mayor de agua en la salida 220 del aerosol que en la entrada 210 del aerosol.

Las partículas pueden ser un polvo esencialmente seco según se menciona anteriormente. Para maximizar la fracción inhalable de partículas (es decir, la fracción de las partículas, que, tras la inhalación, son transportadas al pulmón profundo y depositadas en el mismo), el diámetro de la masa media aerodinámica (MMAD) de la partícula en el aerosol puede ser entre 0,1 y 10 μm , preferentemente, entre 1 y 5 μm o aproximadamente 3 μm . Las partículas contienen una sustancia terapéuticamente activa que puede ser cualquier sustancia que tenga un efecto terapéutico deseado tras la inhalación incluyendo lípidos, tales como fosfolípidos, fármacos de molécula pequeña, péptidos, proteínas tales como proteínas surfactantes o análogos sintéticos de los mismos, enzimas o anticuerpos, ácidos nucleicos tales como ARNip, etcétera. La sustancia terapéuticamente activa también puede ser cualquier mezcla de sustancias que tenga un efecto terapéutico deseado tras la inhalación, tal como un surfactante pulmonar natural o artificial. Por ejemplo, el efecto terapéutico de la sustancia terapéuticamente activa puede ser ejercido mediante una interacción física con el tejido pulmonar (como es el caso del surfactante pulmonar), mediante la unión de una molécula con un receptor, mediante la inhibición o activación de una enzima, mediante una acción enzimática *per se*, mediante la unión de un anticuerpo con un epitopo específico, mediante interferencia de ARN, mediante la interacción con un patógeno presente en las vías aéreas (incluyendo una interacción con la replicación del patógeno, la producción de toxinas y/o la secreción de toxinas), etcétera, con independencia de si el efecto terapéutico deseado ya tiene lugar en el pulmón (o en otras partes de las vías aéreas) o en otras ubicaciones del cuerpo que, subsiguientemente a la inhalación y a la captación, son alcanzadas por la sustancia terapéuticamente activa mediante el sistema vascular. Los ejemplos no limitantes para sustancias terapéuticamente activas que pueden ser utilizadas de manera ventajosa según la invención son agonistas beta-adrenocéptores de acción tanto corta como prolongada, glucocorticoides y otros esteroides (por ejemplo, Ciclesonida) inhibidores de fosfodiesterasa tales como, por ejemplo, inhibidores de la PDE4 (en particular, Roflumilast) o inhibidores de la PDE5 (por ejemplo, Sildenafil), anticolinérgicos, surfactante pulmonar natural o artificial, DNAsa (por ejemplo, Pulmozyme), insulina, antibióticos, compuestos citostáticos, compuestos antiinflamatorios, compuestos mucolíticos, y cualquier otra sustancia

terapéuticamente activa que pueda ser administrada de manera ventajosa a los pulmones de un paciente. En una realización preferente, la sustancia terapéuticamente activa es un surfactante pulmonar que ejerce su efecto terapéutico, al menos en parte, mediante una interacción física con el tejido pulmonar, en concreto, mediante una reducción de la tensión superficial en los alveolos. En otra realización preferente, la partícula según la invención comprende más de una sustancia terapéuticamente activa. En una realización particularmente preferente, la partícula según la invención comprende más de una sustancia terapéuticamente activa, siendo una de ellas el surfactante pulmonar.

“Surfactante de pulmón” (o “surfactante pulmonar”) significa cualquier sustancia o composición farmacéuticamente aceptable que es capaz de cumplir al menos parte de las funciones normales de los surfactantes pulmonares de los mamíferos (en particular, seres humanos). Se pueden obtener preparaciones de surfactantes pulmonares mediante su extracción de tejidos naturales (por ejemplo, pulmón bovino, ovino, o porcino) o pueden fabricarse a partir de ingredientes individuales tales como fosfolípidos, proteínas surfactantes pulmonares o derivados de los mismos (incluyendo proteínas surfactantes pulmonares artificiales, tales como el polipéptido KL4), ácidos grasos, sales y otros componentes. Los surfactantes pulmonares disponibles comercialmente comprenden Alveofact, Curosurf, Exosurf, Infasurf, Pumactant (ALEC), Surfaxin, y Survanta. Al menos un surfactante pulmonar adicional, Venticute, ha estado bajo investigación clínica. Ciertas composiciones de surfactantes pulmonares artificiales imitan al surfactante pulmonar natural mediante al contener fosfolípidos y al menos un derivado recombinante de proteína surfactante SP-C, tal como el mutante FF/I denominado “SP-Cr” (Lusupultida INN, conocido por el documento EP 0 764 172), que es un derivado del truncamiento de la SP-C humana que tiene tres mutaciones puntuales. En una aplicación particularmente preferente de la presente invención, la sustancia terapéuticamente activa (o una de las sustancias terapéuticamente activas, si las partículas comprenden más de una sustancia terapéuticamente activa) es un surfactante pulmonar que ha sido fabricado mediante secado por pulverización y comprende DPPC, POPG, SP-Cr, ácido palmítico, y cloruro cálcico. En una aplicación adicional particularmente preferente, la sustancia terapéuticamente activa es un surfactante pulmonar que ha sido fabricado según las enseñanzas del documento EP 0 877 602.

Un uso importante de los surfactantes pulmonares tiene como objetivo llevar a cabo al menos parte del papel del surfactante pulmonar endógeno natural. Esto puede ser particularmente importante cuando un paciente adolece de una deficiencia de surfactante pulmonar endógeno. El surfactante pulmonar puede ser administrado, entonces, a los pulmones del paciente para sustituir el surfactante endógeno ausente o dañado (por ejemplo, en caso de respiración del contenido gástrico, mediante la actividad proteolítica) (“terapia sustitutiva de surfactante”). Ejemplos en los que la función del surfactante pulmonar endógeno está inhabilitada son el síndrome de deficiencia respiratoria (ARDS), IRDS, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (en particular, exacerbaciones de EPOC), y bronquitis crónica. Un ejemplo adicional es la deficiencia del surfactante pulmonar de neonatos pretérmino (en particular, de neonatos nacidos antes de 32 semanas, o incluso por debajo de las 29 semanas, de gestación).

Con referencia de nuevo a las figuras 1, 2 y 3, se hace que el aerosol que contiene la sustancia activa que entra en la cámara 200 haga contacto con el vapor de agua proporcionado por los dos compartimentos opuestos 100 y 300 de agua.

El gas portador en el que se proporciona la sustancia terapéuticamente activa (y que junto con la sustancia terapéuticamente activa proporciona el aerosol) puede ser aire, por ejemplo, aire medicinal, y puede ser aire estandarizado disponible en cualquier hospital. Para evitar la adhesión de las partículas que han de ser pulverizadas en forma de aerosol durante el procedimiento de pulverización en forma de aerosol, la humedad relativa del gas portador utilizada para generar el aerosol es preferentemente del 20% o inferior. Aún más preferente, la humedad relativa del gas portador es inferior al 10%. Como consecuencia, el aerosol que entra en la entrada 210 del aerosol será bastante seco. La humedad relativa del aerosol (o más precisamente: del gas portador del aerosol) que pasa a través de la cámara 200 aumentará desde menos del 10% o el 20% hasta inmediatamente por debajo del 100% o más, en términos generales hasta un valor que es cercano al punto de condensación, haciendo que el aerosol haga contacto con el vapor de agua. Según se describirá con mayor detalle a continuación, se genera el vapor de agua mediante el primer compartimento 100 de agua y el segundo compartimento 300 de agua a través de los cuales pasa el agua calentada.

Los dos compartimentos 100, 300 de agua contienen agua que normalmente ha sido calentada hasta una temperatura elevada, por ejemplo, 50 - 60°C, para aumentar la presión del vapor de agua. El agua líquida contenida en el primer compartimento 100 de agua y en el segundo compartimento 300 de agua está separada de la cámara intermedia mediante la primera capa 10 y la segunda capa 20, respectivamente. Ambas capas proporcionan una barrera semipermeable que es permeable al vapor de agua, pero esencialmente impermeable al agua líquida. A modo de ejemplo, la barrera semipermeable es una membrana que está fabricada, normalmente, de un material sintético tal como, por ejemplo, Nafion, Goretex o Sympatex. La primera capa 10 y la segunda capa 20 pueden estar fabricadas de cualquier material que tenga las propiedades deseadas para permitir que entre el vapor de agua en el paso del aerosol mientras que retenga el agua líquida, y preferentemente están fabricadas de un material perforado de manera precisa.

En la realización de la Fig. 1, se muestra el humidificador en una orientación según puede ser instalado durante su uso. La cámara intermedia tiene una forma sustancialmente cilíndrica, teniendo el eje del cilindro una orientación horizontal. La entrada 210 del aerosol y la salida 220 del aerosol están proporcionadas en una superficie lateral de la cámara 200 conformada de manera cilíndrica. En la realización mostrada, la entrada 210 del aerosol y la salida 220 del aerosol están proporcionadas, de forma que el aerosol al entrar en la entrada del aerosol tenga una dirección de flujo que es opuesta a la dirección de flujo del aerosol que sale de la salida del aerosol. Cuando se ubica la cámara intermedia 200 conformada de manera cilíndrica según se muestra en la Fig. 1 con el eje del cilindro extendiéndose en la dirección horizontal, se garantiza que la salida del aerosol esté ubicada en una superficie lateral superior de la cámara intermedia. Fuera de la cámara intermedia 200, se proporciona un alojamiento 201, estando diseñado el alojamiento 201, de tal manera que se pueda colocar el humidificador sobre una superficie horizontal o se deje de alguna forma en una posición estable. Además, el alojamiento 201 contiene aberturas, a través de las cuales se puede conectar fijamente el alojamiento 201 de la cámara intermedia con la primera capa 10, con la segunda capa 20, con un alojamiento 101 del primer compartimento de agua y un alojamiento 301 del segundo compartimento de agua utilizando, por ejemplo, elementos de fijación. En la realización mostrada, los alojamientos 301, 201, y 101 tienen una forma sustancialmente cuadrada. Sin embargo, se debería entender que se puede utilizar cualquier forma. Las aberturas pueden ser orificios configurados para recibir elementos de fijación tales como tornillos.

Según se puede ver en la Fig. 1, todo el humidificador está diseñado, de tal forma que sea especularmente simétrico con respecto a un plano A que se muestra en la Fig. 1 y que pasa a través de la cámara intermedia. El plano A tiene una superficie normal paralela a la dirección axial de la cámara intermedia y está ubicado a la mitad de la anchura de la cámara cuando se mira en la dirección axial.

Como comprenderá con facilidad un experto en la técnica, en todo el humidificador según la presente invención, se conformará el paso de manera que reduzca o incluso evite que se produzca un flujo turbulento. Haciendo esto, se contribuirá a reducir la deposición de partículas pulverizadas en forma de aerosol a un mínimo. Una de las medidas que se ha de adoptar para reducir o evitar el flujo turbulento es evitar cualquier ángulo pronunciado o bordes a lo largo del recorrido de flujo del aerosol. Esto puede verse, por ejemplo, en las puntas de las proyecciones 240, 250 y 260, que son fabricadas redondas para acomodar un flujo laminar uniforme del aerosol en torno a las mismas.

En relación con la Fig. 2, se explica en más detalle un compartimento de agua que contiene agua utilizada para humedecer el aerosol. En relación con la Fig. 2, se divulga en más detalle el primer compartimento 100 de agua. Sin embargo, dado que se prefiere que el sistema tenga sea especularmente simétrico, la explicación dada a continuación también será aplicable al segundo compartimento 300 de agua.

El primer compartimento 100 de agua está ubicado en un alojamiento 101 y el compartimento de agua también está conformado de manera cilíndrica con una entrada 110 de agua para llenar el compartimento de agua con agua. Según la invención, se proporciona una unidad 130 de calentamiento en el compartimento de agua. Esta unidad 130 de calentamiento puede tener un cuerpo conformado de manera cilíndrica, por ejemplo, fabricado de metal, y puede incluir un elemento eléctrico de calentamiento para calentar el agua en el interior del compartimento de agua. Para controlar la temperatura del agua en el interior del compartimento de agua, se puede proporcionar un sensor 150 de temperatura. Cuando se llena el compartimento de agua con agua por primera vez, el aire proporcionado en el compartimento de agua puede escaparse del compartimento de agua a través de la ventilación 160. El compartimento 100 de agua comprende, además, prolongaciones 140 que están dispuestas en el interior del compartimento de agua, de tal manera que se proporciona un guiado al agua que circula en el compartimento de agua. Las prolongaciones contribuyen a obtener una distribución homogénea de la temperatura en el interior del compartimento de agua. Además, las prolongaciones 140 tienen una segunda función. El compartimento de agua está cerrado en un extremo del compartimento de agua mediante una superficie extrema axial 102. Las prolongaciones 140 se extienden desde esta superficie extrema axial 102 en la dirección axial del compartimento de agua, de tal manera que las superficies extremas 101 y 102 estén ubicadas a la misma altura axial que la superficie 103 del alojamiento 101 sobre la que se proporciona la primera capa. Las superficies 141 y 142 proporcionan un soporte para la capa 10 que es una membrana elástica. Las prolongaciones con superficies 141 y 142 de soporte contribuyen a evitar o reducir la deformación de la membrana. Según la invención, se calienta el agua en el interior del compartimento de agua utilizando la unidad 130 de calentamiento. En una realización, se puede proporcionar un circuito de agua en el que se calienta agua fuera del compartimento de agua y se la hace pasar a través del compartimento de agua. Tal realización será descrita más adelante con mayor detalle en relación con la Fig. 6.

Se puede calentar el agua en el compartimento de agua hasta una temperatura que normalmente varía entre 37°C y 100°C, preferentemente calentada a una temperatura entre 45°C y 75°C o una temperatura entre 50°C y 60°C. La cantidad de vapor de agua que pasa el límite de fase y que entra en la cámara intermedia 200 depende de la temperatura y el aumento de la temperatura, de la presión parcial del vapor de agua ya presente en la fase de gas y de la temperatura de la fase de gas. Dado que el vapor de agua tendrá la misma temperatura que el agua calentada, el vapor de agua que entra en la cámara intermedia 200 también contribuirá a calentar el aerosol que fluye en la cámara intermedia 200. El calentamiento del aerosol aumenta la capacidad del aerosol al vapor de agua, de forma que se pueda añadir una cantidad considerable de vapor de agua al aerosol. Cuando se ha absorbido la cantidad de vapor de agua deseada, normalmente, el contenido de agua de la fase de gas está cerca de la saturación. En la práctica, calentar el aerosol en su desplazamiento a través de la cámara intermedia a una temperatura en el

intervalo de 50°C - 60°C resultó ser muy ventajoso con respecto a la cantidad de agua disponible para la condensación en las partículas antes de su administración al paciente. Se debería entender que, antes de suministrar el aerosol humedecido al paciente, normalmente se aplicará una etapa de enfriamiento en la que se vuelve a enfriar el aerosol humedecido hasta una segunda temperatura en el intervalo de 15°C - 45°C, preferentemente hasta una segunda temperatura superior a 20°C y más preferentemente hasta una temperatura de aproximadamente 37°C. En este contexto, se hace referencia al documento WO 2012/025496, que describe en detalle el procedimiento para la preparación de aerosoles humedecidos de sustancias terapéuticas.

En relación con la Fig. 3, se explicará en más detalle la cámara intermedia a través de la que se guía el aerosol. El aerosol, según se ha explicado anteriormente, será calentado cuando pase a través de la cámara intermedia y será humedecido durante este desplazamiento. Se proporciona un alojamiento 201 que, en la superficie lateral, encierra la cámara intermedia 200. La cámara intermedia también está conformada de manera cilíndrica con la entrada 210 del aerosol proporcionada en la superficie lateral de la cámara y estando proporcionada la salida 220 del aerosol en la superficie lateral de la cámara intermedia. En el interior de la cámara 200, el aerosol fluye a lo largo de un paso 230 antes de salir de la cámara intermedia. La longitud del paso puede ser entre 10 y 30 cm. Sin embargo, también se pueden concebir otras longitudes y las longitudes dependen de la cantidad de vapor de agua que ha de ser añadida al aerosol en la cámara, de la velocidad de flujo del aerosol y del aumento deseado de temperatura del aerosol. Según se puede ver en la Fig. 1, se cierra el paso, en superficies extremas opuestas de la cámara, en la dirección axial mediante la primera capa 10 y la segunda capa 20, respectivamente. La cámara intermedia comprende varias proyecciones 240, 250, 260 que se proyectan desde la superficie lateral de la cámara hasta el interior de la cámara, creando, por lo tanto, primeras superficies limítrofes del paso. En la realización mostrada, se forma la primera sección del paso después de la entrada de aire en una dirección radial de la cámara mediante la superficie externa de la cámara y mediante una primera superficie 241 de la proyección 240. Las proyecciones se extienden en la dirección axial de la cámara por toda la extensión axial de la cámara. Además, las proyecciones contienen en la dirección axial superficies extremas 243. Estas superficies extremas proporcionan superficies de soporte para las capas primera y segunda 10, 20. Una de las superficies axiales extremas 243 proporciona una superficie de soporte para una de las dos capas 10 o 20, mientras que la otra superficie (opuesta) 243 de soporte en el otro extremo axial proporciona una superficie de soporte para la otra capa de las dos capas 10, 20. El aerosol que entra en la cámara a través de la entrada 210 del aerosol atraviesa el paso, que en la primera parte, está delimitado por la superficie 241 de la proyección 240, la superficie externa de la cámara y por las capas opuestas 10 y 20.

Según se muestra en la Fig. 3, la proyección colindante 250 se proyecta desde la superficie interna opuesta hasta el interior, de tal manera que se crea un paso con forma de U mediante las proyecciones 240 y 250. En la realización mostrada, se muestra una proyección adicional 260 que, de nuevo, se extiende desde la superficie lateral superior hasta el interior. Según se puede ver en la Fig. 3, las proyecciones colindantes se extienden desde secciones opuestas de la superficie lateral, de tal manera que el paso sigue un patrón serpenteante en el interior de la cámara entre las proyecciones. La proyección 250 comprende superficies 251, 252 y la proyección 260 comprende superficies 261, 262 que están orientadas hacia el paso. En consecuencia, las superficies 241, 242, 251, 252, 261 y 262 forman parte de las primeras superficies limítrofes del paso. Una sección de la primera capa 10 que está orientada hacia el paso y que delimita el paso en la dirección axial de la cámara intermedia crea una segunda superficie limítrofe del paso. De la misma manera, una sección de la segunda capa 20 que delimita el paso en la dirección axial de la cámara intermedia crea una tercera superficie limítrofe del paso. Además, las superficies internas de la cámara intermedia conformada de manera cilíndrica que están orientadas hacia el interior de la cámara y proporcionadas *inter alia* en el lado derecho después de la entrada 210 del aerosol en la dirección de flujo y en el lado izquierdo antes de la salida 220 del aerosol delimitan adicionalmente el paso. Por lo tanto, en el interior de la cámara intermedia el paso está delimitado por las primeras superficies limítrofes, la segunda superficie limítrofe, y la tercera superficie limítrofe, y las superficies internas de la cámara intermedia conformada de manera cilíndrica. Las superficies extremas 253 y 263 proporcionan, de nuevo, superficies de soporte para la primera capa y para la segunda capa. Según se puede ver en la Fig. 3, el paso está formado, principalmente, por la superficie interna de la pared lateral y por paredes de las proyecciones 240, 250, 260, es decir, paredes 241, 242, 251, 252 y paredes 261, 262. Dependiendo de la longitud deseada del paso, que, entre otros, puede elegirse según el flujo concebido del aerosol, la temperatura concebida del agua en los compartimentos de agua, el grado concebido de humidificación del aerosol, y otros factores, puede variar el número de proyecciones. Aunque en la realización mostrada se han seleccionado tres proyecciones, por supuesto son posibles realizaciones alternativas con números diferentes de proyecciones. Por ejemplo, el número de proyecciones podría ser 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o cualquier número mayor que 1. En casos en los que se desea que el flujo del aerosol al interior del humidificador (a través de la entrada 210 del aerosol) sea opuesto (antiparalelo) al flujo del aerosol que sale del humidificador (a través de la salida 220 del aerosol), el número de proyecciones es preferentemente impar (por ejemplo, 3 o 5). Por otra parte, en casos en los que se prevé que el flujo del aerosol al interior del humidificador tenga la misma dirección que el flujo del aerosol que sale del humidificador, es preferible un número par de proyecciones (por ejemplo, 2 o 4).

En la realización mostrada, se utilizan tres proyecciones, de forma que el interior del paso del aerosol 310 cambie la dirección a la dirección opuesta de flujo. Sin embargo, el número de proyecciones puede depender de la longitud del paso necesaria para humedecer el aerosol y para calentar el aerosol.

Según se puede ver en la Fig. 3, se hace pasar el aerosol directamente a lo largo de las dos capas 10, 20 que cierran el paso en la dirección axial de la cámara. Las dos capas 10, 20 cierran herméticamente el paso en la dirección axial y las dos membranas son empujadas contra las superficies de soporte de las superficies que sobresalen por la presión hidrostática del agua en las cámaras de agua. Se humedece el aerosol al pasar por las capas 10, 20.

Se proporciona tanto la entrada 210 del aerosol como la salida 220 del aerosol en las superficies laterales superiores. Opuesta a la salida 220 del aerosol, se proporciona una abertura 280 en una parte inferior del paso en la que el líquido condensado generado en el aerosol calentado puede ser acumulado y puede salir del paso. Se proporciona la salida del agua en una superficie lateral de la cámara intermedia, preferentemente, en una superficie lateral opuesta a la entrada y a la salida. Con una orientación del humidificador y de la cámara intermedia según se muestra en la Fig. 3, la entrada del aerosol y la salida del aerosol están ubicadas en una parte superior de la superficie lateral, mientras que la abertura para retirar el líquido condensado está proporcionada en la superficie lateral inferior.

En la realización mostrada en la Fig. 3, el paso comprende dos secciones en las que se podría proporcionar la abertura 280. Según se muestra en la Fig. 3, se proporciona en la sección inferior del paso que está más cerca de la salida 220.

Según se puede deducir de las Figuras 1 y 3, el vapor de agua que entra en el paso 230 entra en el paso en la dirección opuesta. El vapor de agua del primer compartimento 100 de agua entrará en el paso, principalmente, en una dirección axial de la cámara intermedia conformada de manera cilíndrica, mientras que el vapor de agua del segundo compartimento de agua también entrará en el paso, principalmente, en la dirección axial perpendicular al flujo. Sin embargo, el vapor de agua del primer compartimento 100 de agua y el del segundo compartimento 300 de agua tienen un momento dirigido en direcciones opuestas, de forma que el momento neto aplicado sobre el aerosol a humedecer en el paso sea cero. Como consecuencia, se evita la deposición de material pulverizable en forma de aerosol en una superficie opuesta a la primera capa o opuesta a una segunda capa.

En la Fig. 4, se muestra una realización adicional de la cámara intermedia 200. La realización mostrada en la Fig. 4 difiere de la realización de la Fig. 3 porque se proporciona una segunda entrada 270 en el paso configurada para la entrada de aire respirable en el paso. Según se ha expuesto en la parte introductoria de la descripción, el aerosol humedecido puede ser administrado tanto a pacientes que respiran espontáneamente como a pacientes con ventilación mecánica y pacientes con soporte ventilatorio. La realización mostrada en la Fig. 4, es particularmente adecuada para la administración de un aerosol a pacientes que respiran espontáneamente. Cuando se proporciona un aerosol humedecido a un paciente para su inhalación, es preferible que no solo se humedezca el aerosol, sino que también se humedezca el aire respirable, dado que, si no, mezclar el aerosol humedecido con aire respirable no humedecido conllevaría inevitablemente a un secado no deseado del aerosol humedecido. El aire respirable a humedecer entra en la cámara intermedia a través de la segunda entrada 270 que está ubicada debajo (o, cuando se ve en la dirección del flujo del aerosol, después) de la primera entrada 210. La entrada para el aire respirable no está ubicada paralela a la entrada del aerosol, sino que está inclinada con respecto a la entrada del aerosol, de forma que el aire respirable se mezcle de manera más eficaz con el aerosol que entra a través de la entrada 210. Un tubo está conectado con la entrada 270 a través de la cual puede entrar aire respirable a la cámara 200. Además, se puede proporcionar una válvula de retención en el tubo, garantizando la válvula de retención, cuando el paciente está exhalando, que el aerosol no salga de la cámara 200 en la dirección opuesta a la dirección de flujo del aerosol. Tras inspirar el paciente, se mezcla el aerosol con el aire respirable y ambos son humedecidos, según se ha explicado anteriormente en relación con las Figuras 1 - 3, y son suministrados a la salida del aerosol. Se proporciona un conector 290 de salida en la salida del aerosol. Este conector 290 de salida puede ser utilizado para conectar cables o dispositivos similares con la cámara intermedia 200 para guiar adicionalmente el aerosol humedecido.

En otra realización, es posible proporcionar un humidificador separado para el aire respirable. En tal realización, un sistema, según se muestra en la Fig. 1, puede ser utilizado por separado para el aire respirable para que el aerosol no entre en la entrada 210, sino solamente aire respirable. En esta realización, el sistema mostrado en la Fig. 1 puede proporcionarse por duplicado, uno para humedecer y calentar el aerosol y el otro para humedecer y calentar el aire respirable. Esta realización puede ser utilizada cuando el aire respirable no es compatible con el aerosol proporcionado. El resto de la cámara mostrada en la Fig. 4 se corresponde con la cámara mostrada en la Fig. 3 y no se vuelve a explicar en detalle.

Según se puede deducir de las Figuras 3 y 4, la cámara intermedia 200 con su forma sustancialmente cilíndrica, tiene una extensión radial mayor que una extensión longitudinal en una dirección de un eje longitudinal de la forma cilíndrica. En otras palabras, la forma cilíndrica de la cámara intermedia es tal que la forma tiene una extensión radial mayor que una extensión longitudinal.

Los compartimentos primero y segundo de agua encierran la cámara intermedia conformada de manera cilíndrica en la dirección axial, estando ubicadas la entrada del aerosol y la salida del aerosol en una superficie lateral de la cámara intermedia conformada de manera cilíndrica, de forma que el aerosol que atraviesa paso no tenga

sustancialmente ningún componente en la dirección axial de la cámara intermedia, sino solo componentes perpendiculares a la dirección axial.

En relación con la Fig. 5, se explica con más detalle una boquilla 500 que puede ser proporcionada en la entrada 210 del aerosol y a través de la cual entra, entonces, el aerosol a humedecer en el paso. El aerosol a humedecer entra en la boquilla 500 como se indica mediante la flecha en la Fig. 5 a través de la abertura 540 y sale del aerosol por la abertura 550. La boquilla 500 comprende un alojamiento 510 en el que se forma un paso para el aerosol a humedecer mediante una membrana excitable 520 que está diseñada de tal manera que la sección transversal del paso aumente en la dirección de flujo. La membrana puede ser excitada mediante impulsos de presión que son utilizados en el dispositivo de pulverización en forma de aerosol para generar el aerosol, y la excitación de la membrana puede contribuir a evitar que las partículas del aerosol se adhieran y acumulen en las paredes internas de la boquilla. El término "membrana" hace referencia a cualquier estructura similar a una lámina que es esencialmente impermeable al gas, al líquido, y al material pulverizable en forma de aerosol. La membrana excitable está diseñada para que se deforme elásticamente y oscile en respuesta a los impulsos de presión. Estos impulsos de presión pueden venir del gas portador suministrado al dispositivo de pulverización en forma de aerosol. Sin embargo, la boquilla puede comprender, además, una abertura 530 a través de la cual se puede conectar una fuente externa para la generación de impulsos de presión con el interior del alojamiento 510 para excitar la membrana.

Se ha descubierto que el aerosol que entra en el humidificador tiende a adherirse a la entrada del humidificador. Si se utilizan paredes rígidas en esta parte del humidificador, las partículas del aerosol pueden acumularse en las paredes laterales. Esto daría lugar a una abertura reducida de la entrada del aerosol que, a su vez, provocaría una velocidad aumentada de flujo e impediría el funcionamiento apropiado del humidificador. Sin embargo, modificar la entrada de la manera descrita (es decir, proporcionar una boquilla 500, cuyas paredes internas están formadas por una membrana excitable 520) permite la retirada (cuasi continua) de partículas depositadas de forma no deseable mediante la aplicación de impulsos de presión que, según se ha explicado anteriormente, pueden ser aplicados al sistema para generar el aerosol a humedecer. Preferentemente, la boquilla tiene una forma cónica con un ángulo definido de abertura. El ángulo de apertura de la boquilla varía entre 5° y 15°, preferentemente 7° y 11°, y más preferentemente 9°. La membrana excitable 520 puede ser una única membrana, pero también puede estar formada por dos membranas separadas que, conectadas entre sí, formen el paso para que el aerosol pase a través de la boquilla.

En relación con la Fig. 6, se divulga una realización con más detalle en la que se calienta el agua mediante un circuito de agua que hace circular agua a través de un compartimento de agua, tal como el compartimento 100 de agua. En la realización mostrada en la Fig. 6, el circuito 400 de agua permite que circule el agua a través del primer compartimento 100 de agua. Sin embargo, se debería entender que el mismo circuito 400 también puede hacer circular agua a través del segundo compartimento 300 de agua. En otra realización, se proporciona un circuito de agua para cada compartimento de agua.

El circuito 400 de agua comprende un intercambiador térmico 450 y un elemento 460 de calentamiento que calienta el agua que circula en el circuito de agua. El circuito de agua comprende un reservorio 410 de agua y una válvula 420 de retención, a través de la cual se puede suministrar agua al circuito de agua. En la unión 430, el agua, tras haber pasado por el compartimento 100 de agua, es suministrada de nuevo al circuito. Una bomba 440 para bombear el agua a través del circuito de agua transfiere el agua al elemento 460 de calentamiento y al intercambiador térmico 450. Entonces, se pasa el agua a través de la entrada 110 de agua, saliendo el agua del compartimento de agua por la salida 120 de agua. Dado que el compartimento de agua, para sus otras características funcionales, se corresponde con el compartimento de agua expuesto anteriormente con más detalle en relación con la Fig. 2, se evita una explicación más detallada del compartimento de agua. Se puede proporcionar una ventilación 470 a través de la cual puede salir el aire contenido en el circuito de agua, especialmente cuando se llena el circuito de agua por primera vez. Una segunda válvula 480 de retención garantiza el flujo direccional del agua en el circuito de agua. La bomba 440 está diseñada de tal manera que la velocidad de flujo del agua sea tal que se obtenga una temperatura deseada de agua en el interior de la cámara, por ejemplo, la temperatura del agua de 40° - 50°C en el interior de la cámara de agua, según se ha expuesto anteriormente. Para controlar la temperatura, se puede proporcionar un sensor de temperatura en el compartimento de agua, tal como el sensor 150 de temperatura.

El humidificador expuesto anteriormente proporciona un calentamiento y una humidificación eficaces de un aerosol, dado que hay intercalada una cámara intermedia que proporciona el paso para el aerosol a humedecer entre dos compartimentos de agua. Las capas primera y segunda proporcionan una gran superficie a lo largo de la cual pasará el aerosol en su desplazamiento a través de la cámara intermedia.

REIVINDICACIONES

1. Un humidificador configurado para humedecer un aerosol que comprende:
 - un primer compartimento (100) de agua que contiene agua utilizada para humedecer el aerosol,
 - un segundo compartimento (300) de agua que contiene agua utilizada para humedecer el aerosol,
 - comprendiendo cada uno del primer compartimento (100) de agua y del segundo compartimento (300) de agua una unidad (130, 330) de calentamiento para calentar el agua en el compartimento correspondiente,
 - una cámara intermedia (200) ubicada entre los compartimentos primero y segundo (100, 300) de agua, comprendiendo la cámara intermedia (200) una entrada (210) del aerosol y una salida (220) del aerosol y proporcionando primeras superficies limítrofes de un paso (230) a través del cual pasa el aerosol a humedecer,
 - una primera capa (10) permeable al vapor de agua e impermeable al agua líquida, que está ubicada entre el primer compartimento (100) de agua y la cámara intermedia (200), proporcionando una sección de la primera capa una segunda superficie limítrofe del paso,
 - una segunda capa (20) permeable al vapor de agua e impermeable al agua líquida, que está ubicada entre el segundo compartimento (300) de agua y la cámara intermedia (200), proporcionando una sección de la segunda capa una tercera superficie limítrofe del paso (230) opuesta a la segunda superficie limítrofe y en el que la cámara intermedia (200) tiene una forma sustancialmente cilíndrica, estando ubicadas la entrada (210) del aerosol y la salida (220) del aerosol en la superficie lateral de la cámara intermedia y en el que la cámara intermedia comprende al menos dos proyecciones (240, 250, 260), proyectándose cada una desde la superficie lateral de la cámara intermedia (200) hacia su interior, en el que las al menos dos proyecciones (240, 250, 260) son parte de las primeras superficies limítrofes, y se proyectan hacia el interior de la cámara intermedia (200) de tal manera que el paso (230) siga un patrón serpenteante en el interior de la cámara intermedia entre las al menos dos proyecciones.
2. El humidificador según la reivindicación 1, en el que el paso delimitado por las primeras superficies limítrofes, la segunda superficie limítrofe y la tercera superficie limítrofe está ubicado en la cámara intermedia de tal manera que el aerosol que atraviesa el paso fluye sustancialmente perpendicular a una dirección axial definida por la forma sustancialmente cilíndrica de la cámara intermedia.
3. El humidificador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la primera capa (10) está dispuesta sustancialmente paralela a la segunda capa (20).
4. El humidificador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la entrada (210) del aerosol, el paso (230) y la salida (220) del aerosol están dispuestos de tal manera que el aerosol que sale por la salida (220) del aerosol tenga una dirección de flujo que sea sustancialmente opuesta a la dirección de flujo del aerosol que entra en la entrada (210) del aerosol.
5. El humidificador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cámara intermedia (200) comprende una segunda entrada (270) en el paso configurada para una entrada de aire respirable al interior del paso.
6. El humidificador según la reivindicación 5, en el que la segunda entrada (270) está ubicada después de la entrada (210) del aerosol en una dirección del flujo del aerosol en el paso.
7. El humidificador según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende, además, un circuito (400) de agua que hace circular agua a través de los compartimentos primero y segundo (100, 300) de agua.
8. El humidificador según la reivindicación 7, en el que el circuito de agua comprende una bomba para bombear el agua a través del circuito de agua y un intercambiador térmico configurado para calentar el agua.
9. El humidificador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada compartimento (100, 300) de agua comprende prolongaciones (140, 340) que guían el agua que circula en el compartimento de agua correspondiente y crean una superficie adicional de soporte para las capas primera y segunda, respectivamente.
10. El humidificador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cámara intermedia (200) comprende, en el paso, una abertura (280) para la evacuación del líquido condensado, que está ubicada en la superficie lateral de la cámara intermedia.
11. El humidificador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se proporciona una boquilla (500) en la entrada del aerosol a través de la cual entra el aerosol a humedecer en el paso (230), teniendo la boquilla (500) una sección transversal que aumenta en la dirección de flujo del aerosol, comprendiendo la boquilla como paredes internas al menos una membrana excitable (520) que está configurada para ser excitada mediante impulsos de presión.

12. El humidificador según la reivindicación 11, en el que la boquilla tiene una forma cónica.
13. El humidificador según la reivindicación 12, en el que el ángulo de apertura de la boquilla (500) varía entre 5 y 15 grados, preferentemente entre 7 y 11 grados, más preferentemente entre 8 y 10 grados o aproximadamente 9 grados.
- 5 14. El humidificador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada uno de los compartimentos primero y segundo (100, 300) de agua tiene una forma sustancialmente cilíndrica, comprendiendo cada uno de los compartimentos primero y segundo (100, 300) de agua, en un lado de la superficie lateral, una entrada (110) de agua, y una salida (120) de agua en un lado opuesto de la superficie lateral.
- 10 15. El humidificador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por** una simetría especular con respecto a un plano (A) que es perpendicular a una dirección axial de la cámara intermedia conformada sustancialmente de manera cilíndrica.

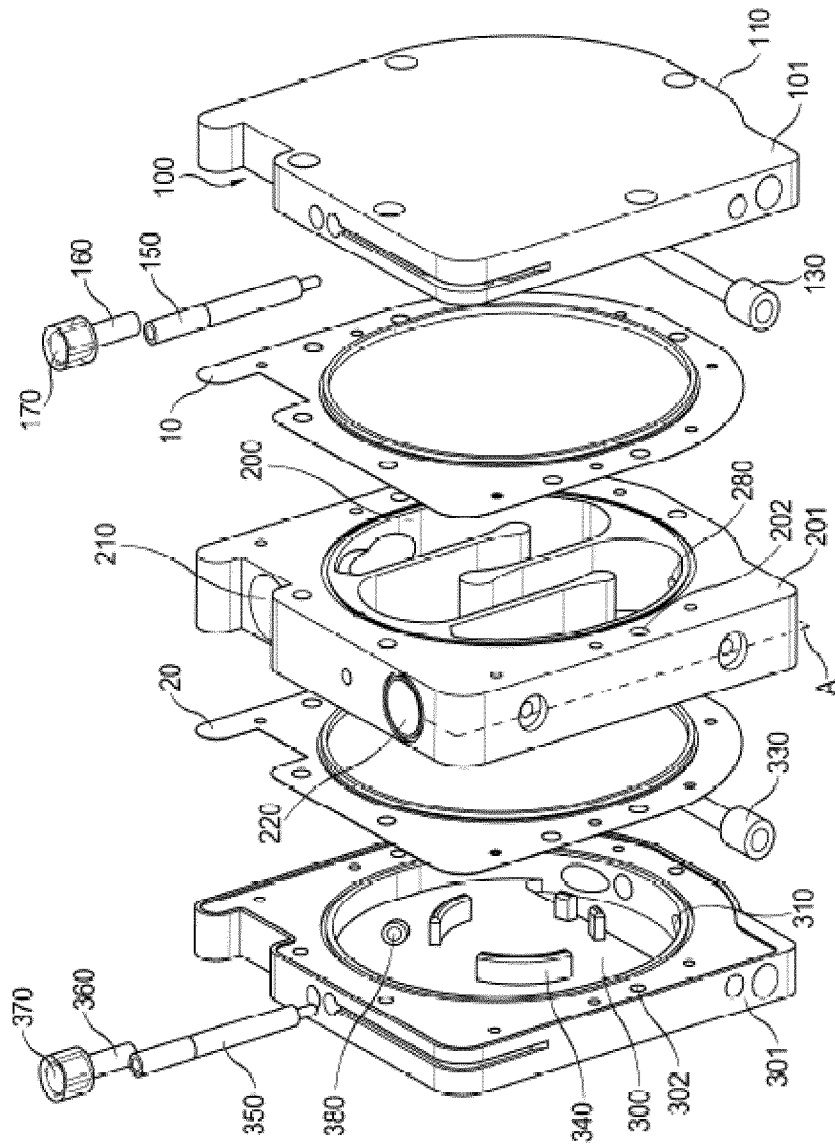
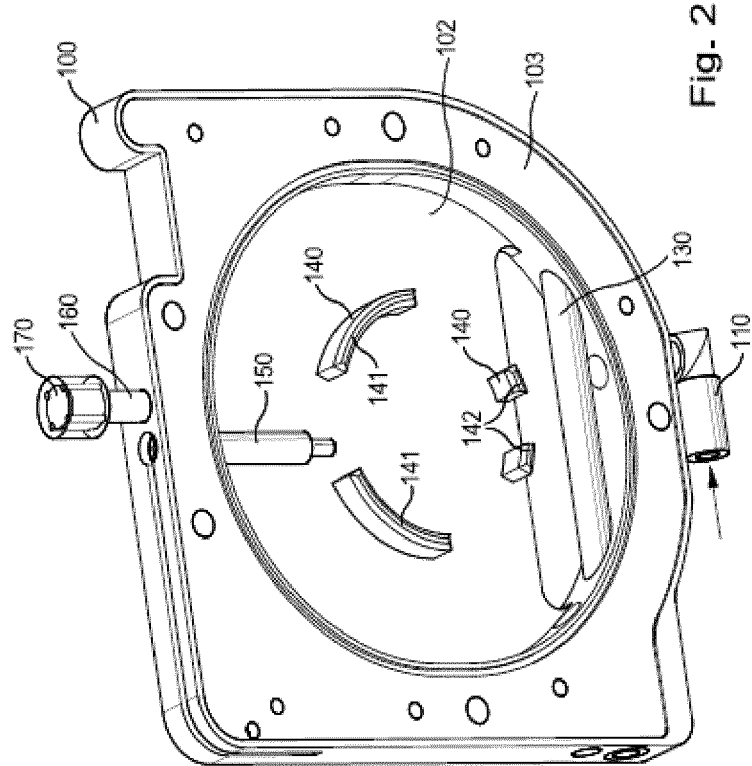


Fig. 1



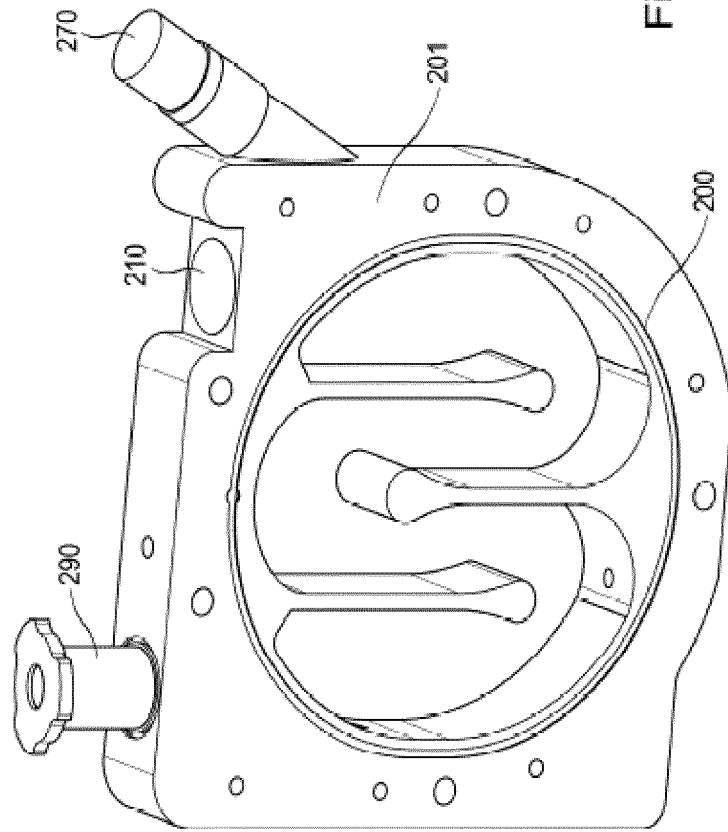


Fig. 4

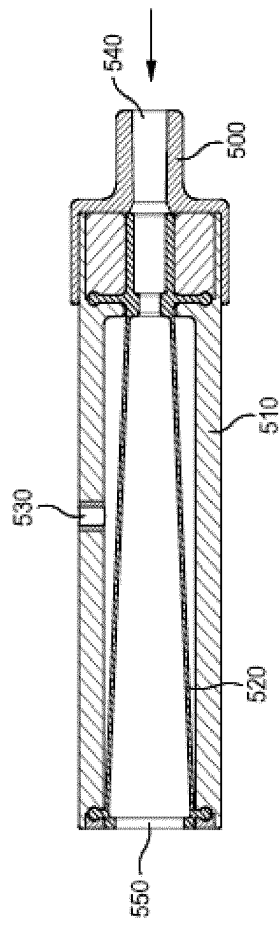


Fig. 5

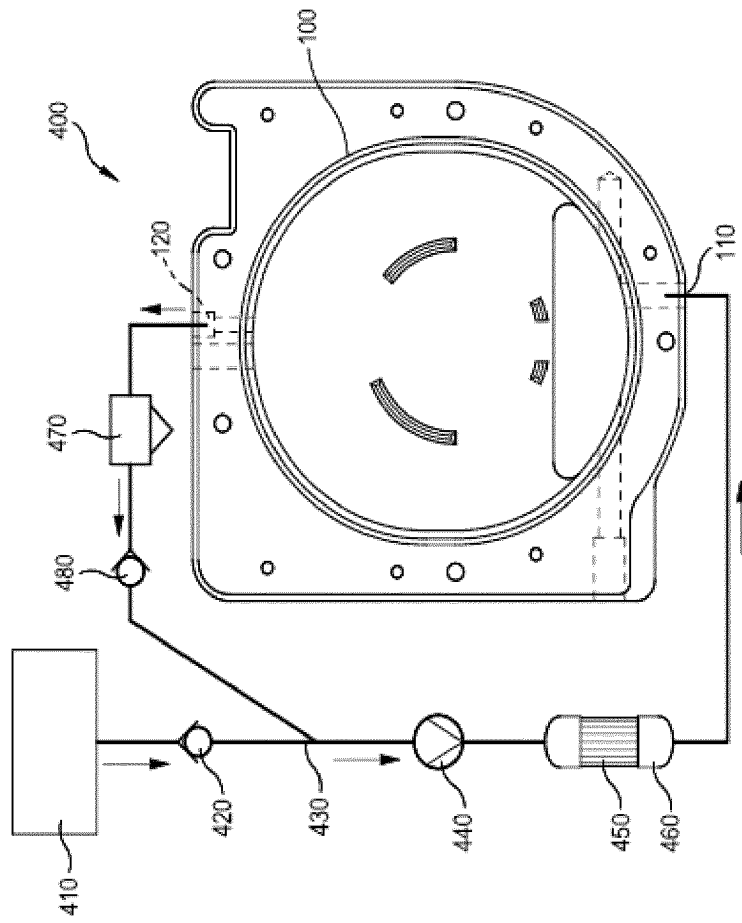


Fig. 6