

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 369**

51 Int. Cl.:

A61M 11/00 (2006.01)

A61M 15/02 (2006.01)

A61M 16/10 (2006.01)

A61M 11/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2007 PCT/US2007/080219**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2008 WO08042912**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2007 E 07843691 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2083894**

54 Título: **Sistema de suministro de presión alta continua**

30 Prioridad:

02.10.2006 US 849038 P

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

10.07.2018

73 Titular/es:

**PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A. (100.0%)
QUAI JEANRENAUD 3
2000 NEUCHÂTEL, CH**

72 Inventor/es:

**SRINIVASAN, SUDARSAN;
AMMANN, DAVID;
BROOKMAN, DON;
MAHARAJH, NIRANJAN;
GROLLIMUND, GARY;
SPRINKEL, F., MURPHY y
MCRAE, DOUGLAS**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 675 369 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema de suministro de presión alta continua

5 Antecedentes

En la patente de Estados Unidos US 5 743 251 se han descrito la tecnología capilar de un aerosol y los generadores capilares de aerosol.

10 El documento FR 2 543 442 describe un dispositivo para suministrar vapor de agua para el tratamiento de la rinitis. El dispositivo incluye un generador de aire húmedo que incluye un cilindro de un líquido adecuado que puede presurizarse. El líquido sale del cilindro y pasa hacia un miembro de vaporización donde se calienta para vaporizarlo. El vapor generado de este modo pasa hacia un tubo mayor en el cual se arrastra en el aire inhalado por el usuario.

15 Resumen

De conformidad con la invención se proporciona un sistema de suministro de fármacos que comprende una unidad generadora de aerosol en donde una formulación líquida se vaporiza parcialmente para formar un aerosol, el generador de aerosol incluye un conducto capilar en el cual la formulación líquida se vaporiza al menos parcialmente, al menos un cuerpo del calentador que funciona para calentar el conducto capilar a un rango de temperaturas efectivas para volatilizar al menos parcialmente la formulación líquida en el conducto capilar, y al menos un conducto de aire dispuesto de manera que el aire se calienta por el cuerpo del calentador y el aire calentado se combina con aerosol producido por la unidad generadora de aerosol, el sistema comprende además una unidad de bombeo adaptada para suministrar una formulación líquida a la unidad generadora de aerosol, un conducto de flujo que tiene un extremo de entrada en comunicación continua con una salida de la unidad generadora de aerosol y una salida adaptada para su conexión a una interfaz del paciente que suministra ventilación a los pulmones del paciente, al menos un colector condensado se adapta para recoger el líquido condensado o líquido producido por la unidad generadora de aerosol, y un adaptador de transición del aerosol dispuesto para mezclar el aerosol producido por la unidad generadora de aerosol con aire calentado y dirigir el aerosol mezclado hacia el extremo de entrada del conducto de flujo.

Se describe además un método para suministrar un aerosol de un fármaco continuamente a una ubicación remota que comprende: generar un aerosol del fármaco con un capilar calentado; mezclar el aire calentado con el aerosol generado para producir un aerosol calentado con velocidad de flujo aumentada; y comunicar dicho aerosol calentado a lo largo de un conducto hacia dicha ubicación remota.

35 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es una vista en perspectiva de un sistema de suministro de fármacos de acuerdo con una modalidad que tiene un alojamiento de la unidad desechable en una posición abierta.

40 La Figura 2 es una vista en perspectiva del sistema de suministro de fármacos de la Figura 1 con el alojamiento de la unidad desechable en una posición cerrada. La Figura 3 es una vista despiezada del sistema de suministro de fármacos de las Figuras 1 y 2.

45 La Figura 4 es otra vista despiezada del sistema de suministro de fármacos.

La Figura 5 es una vista en perspectiva de una unidad desechable del sistema de suministro de fármacos de la Figura 1.

50 La Figura 6 es una vista lateral de la unidad desechable de la Figura 5.

La Figura 7 es una vista despiezada de la unidad desechable de la Figura 5.

55 La Figura 8A es una vista en perspectiva de la unidad de válvula de la unidad desechable de la Figura 5.

La Figura 8B es un diagrama esquemático de la unidad de válvula.

60 Las Figuras 8C-8E son diagramas esquemáticos de la unidad de válvula y las bombas de jeringa de acuerdo con una modalidad.

La Figura 9 es una gráfica que muestra el beneficio y efectividad de aumentar periódicamente la velocidad de flujo.

65 La Figura 10 es una vista en sección transversal de una de las válvulas de la unidad de válvula como se muestra en la Figura 8A.

La Figura 11 es una vista en perspectiva de un sistema de suministro de fármacos de acuerdo con otra modalidad.

La Figura 12 es una vista superior de la unidad base del sistema de suministro de fármacos de la Figura 11. La Figura 13 es una vista lateral de la unidad base del sistema de suministro de fármacos de la Figura 11. La Figura 14 es una vista en perspectiva del cuerpo del calentador o subunidad del sistema de suministro de fármacos de la Figura 11.

La Figura 15 es una vista en perspectiva de la unidad desechable del sistema de suministro de fármacos de la Figura 11.

La Figura 16 es una vista despiezada de la unidad desechable de la Figura 15.

La Figura 17 es un diagrama de bloque de un sistema de suministro de fármacos de acuerdo con una modalidad.

La Figura 18 es una gráfica de un sistema de suministro de fármacos que muestra la concentración de fármacos (miligramos por litro de aire) versus la velocidad de flujo (litro por minuto) de acuerdo con una modalidad.

Descripción detallada

Los aerosoles son útiles en una amplia variedad de aplicaciones. Por ejemplo, es a menudo conveniente tratar enfermedades respiratorias con fármacos, o suministrando fármacos por medio de, atomizadores de aerosol de partículas de líquido y/o sólido divididas de manera fina, *por ejemplo*, polvos, fármacos, etc., que se inhalan hacia dentro de los pulmones del usuario. Los aerosoles pueden generarse a partir de un generador de aerosol capilar calentado al suministrar una solución o suspensión en estado líquido a un capilar mientras que se calienta el capilar lo suficiente de manera que la solución (o la porción portadora de la suspensión) se volatiliza, de manera que después de la descarga desde el capilar calentado, la solución (o suspensión) tiene forma de un aerosol. La longitud del capilar puede depender de los requerimientos de calor establecidos por, entre otros factores, la composición del aerosol que se genera. Un problema potencial asociado con los generadores de aerosol capilares directamente calentados es la amplia variación de temperatura dentro del tubo capilar que puede llevar al sobrecalentamiento y a la formación de un aerosol de calidad inferior, lo que resulta en la obstrucción del tubo capilar y/o en la falla de un generador de aerosol capilar.

De acuerdo con una modalidad, el sistema generador de aerosol puede usarse para aspirar un material líquido o formulación desde una unidad desechable (*es decir*, un sistema de cierre de un recipiente), y dispensarlo a través de un generador de aerosol o subunidad de tubo capilar para suministrar una aerosolización completa.

De acuerdo con otra modalidad, un bloque calentador conductor térmico encierra un conducto capilar a través de un bloque, tal como un tubo capilar, de manera que el bloque calentador conductor térmico maximiza la transferencia de calor esencialmente equitativa y uniformemente desde el bloque calentador conductor térmico al tubo capilar. De acuerdo con una modalidad, el bloque calentador conductor térmico es preferentemente un bloque de acero inoxidable que tiene una mitad superior y una mitad inferior, que se adapta para recibir un generador de aerosol en la forma de un tubo capilar, y los cartuchos del calentador y las derivaciones eléctricas se unen a los cartuchos del calentador. Las derivaciones eléctricas se conectan a una fuente de energía. La fuente de energía se selecciona en vistas de las características de los componentes del generador de aerosol.

De acuerdo con una modalidad adicional, el sistema de suministro de fármacos es capaz de proporcionar un método de control del flujo de fluidos desde una fuente a una salida a alta presión y permitir el flujo de fluidos y detener el flujo bajo altas presiones (*es decir*, al menos 14 MPa (2000 psi)) en un sistema desechable y de bajo costo. Durante el funcionamiento, las derivaciones eléctricas transfieren la energía desde la fuente de energía hacia los cartuchos calentadores que se insertan dentro del bloque calentador conductor térmico, calentando de esta manera el bloque calentador conductor térmico. Cuando se calienta, el bloque calentador conductor térmico transfiere el calor al generador de aerosol o tubo capilar y por lo tanto esencialmente de manera equitativa y uniforme calienta el tubo capilar a una temperatura suficiente para volatilizar al menos parcialmente el material líquido o la formulación líquida que se introduce al tubo capilar calentado. Por ejemplo, el material líquido o formulación líquida volatilizada al menos parcialmente puede hacerse pasar a través de un resistor para atomizar el material líquido o formulación. El material volatilizado se mezcla con el aire suministrado por una fuente de aire caliente dentro de un miembro de confinamiento del aerosol en un extremo distal del bloque calentador y forma un aerosol.

El material líquido se introduce preferentemente dentro del tubo capilar a través de una entrada del tubo capilar conectada a una fuente del material líquido. El material volatilizado se lleva hacia fuera del tubo capilar a través de la salida del tubo capilar, *es decir*, la presión posterior del líquido desde la fuente del material líquido, lo que provoca que el líquido se expulse por la salida.

La corriente eléctrica que pasa directamente a través de un tubo capilar conductor puede proporcionar un calentamiento no uniforme a través de la longitud del tubo capilar, con variaciones de temperatura dentro del tubo capilar en el orden de aproximadamente 50 grados centígrados (°C) a 100 grados centígrados (°C). En contraste, un bloque calentador y el generador de aerosol capilar calentado proporcionan esencialmente un calentamiento equitativo y uniforme a través de la longitud calentada del tubo capilar. Debido a que el material conductor térmico del bloque

calentador tiene una masa que es preferentemente al menos aproximadamente diez veces la masa del tubo capilar y los cartuchos del calentador se posicionan preferentemente longitudinalmente dentro del bloque calentador, la temperatura dentro del tubo capilar preferentemente varía en menos de aproximadamente 5 °C. Además, al proporcionar energía eléctrica a los cartuchos del calentador de una manera controlada, la temperatura dentro del tubo capilar puede mantenerse con precisión.

Dado que el bloque calentador proporciona esencialmente una distribución del calor equitativa y uniforme a lo largo de la longitud del tubo capilar, el material líquido o material líquido volatilizado pueden calentarse a un rango de temperatura deseada sin sobrecalentar el líquido. El sobrecalentamiento puede alterar la formación de aerosol y/o resultar en la obstrucción del tubo capilar y/o en fallas de un generador de aerosol. De acuerdo con una modalidad, el sistema de suministro de fármacos incluye un generador de aerosol y un bloque calentador, en donde la temperatura del bloque calentador y el material conductor térmico se calientan y se mantienen a una temperatura de operación (es decir, una temperatura a la cual el material líquido en el tubo capilar se volatiliza), el cual está en el rango de aproximadamente 250 °C a 400 °C. En consecuencia, sería conveniente proporcionar una fuente de temperatura constante, uniforme para un sistema médico o de suministro de fármacos que tenga un generador de aerosol, y en donde una formulación líquida se vaporiza parcialmente para formar un aerosol para la inhalación.

La Figura 1 muestra una vista en perspectiva de un sistema de suministro de fármacos 10 (o sistema generador de aerosol) de acuerdo con una modalidad. Como se muestra en la Figura 1, el sistema de suministro de fármacos 10 comprende una unidad base 20, que se adapta para recibir una unidad desechable 40 en forma de un sistema de fluidos estéril desechable. La unidad base 20 está compuesta por un alojamiento 22, un alojamiento de la unidad desechable 30 adaptado para recibir la unidad desechable 40, una unidad controladora de entrada/salida (I/O) compacta reconfigurable 36 (Figura 3) y una interfaz de usuario 24. La interfaz de usuario 24 puede ser un panel de pantalla táctil como se muestra en la Figura 1, u otro sistema de interfaz adecuado para la entrada de información y la recepción de datos de operación desde el sistema 10.

El alojamiento de la unidad desechable 30 está compuesto preferentemente por un alojamiento tipo concha de almeja, que se adapta para recibir la unidad desechable 40. La unidad desechable 40 preferentemente incluye una subunidad del bloque calentador 90 con una unidad generadora de aerosol 50 (Figura 7) en el mismo. Como se muestra en la Figura 1, el alojamiento de la unidad desechable 30 en la unidad base 20 está comprendido por una primera mitad o mitad superior 32 y una segunda mitad o mitad inferior 34, que se adaptan para rodear la unidad desechable 40 en una configuración de concha de almeja, que incluye un mango para abrir y cerrar fácilmente el alojamiento 30. La unidad desechable 40 se ajusta dentro de la segunda mitad o mitad inferior del alojamiento 30, y asegura que los componentes de la unidad desechable 40 coincidan con sus conexiones respectivas dentro de la unidad base 20. Durante el uso, la subunidad del bloque calentador 90 tiene un bloque de calentamiento indirecto 150 (Figura 7), que encierra un generador de aerosol (o unidad generadora de aerosol) 50, para calentar un material líquido o formulación líquida, que se bombea a través de la unidad generadora de aerosol 50 a una velocidad constante y continua mediante una unidad de bombeo 260. De acuerdo con una modalidad, la unidad de bombeo 260 incluye dos bombas de jeringa 262, 264 y un conjunto o disposición de válvulas 60 que se hacen funcionar para suministrar la formulación líquida a una entrada de una bomba de jeringa 262, 264 durante el suministro de la formulación líquida a la unidad generadora de aerosol 50 mediante la otra bomba de jeringa 262, 264.

La Figura 2 muestra una vista en perspectiva del sistema de suministro de fármacos 10 de la Figura 1 con el alojamiento de la unidad desechable 30 en una posición cerrada. La unidad desechable 40 puede unirse a una fuente del material líquido o formulación líquida 136 (Figura 5), que se vaporiza parcialmente para formar un aerosol. Como se muestra en las Figuras 1 y 2, el alojamiento 22, el alojamiento de la unidad desechable 30, la unidad controladora de entrada/salida (I/O) compacta reconfigurable 36 y la interfaz de usuario 24 son preferentemente parte de y/o se incorporan en la unidad base 20 del sistema generador de aerosol 10. Puede apreciarse que dado que la unidad desechable 40 es desechable, el sistema generador de aerosol 10 es mucho más atractivo desde un punto de vista de costos, dado que el sistema 10 puede volver a usarse en una instalación de hospital.

De acuerdo con una modalidad, el sistema generador de aerosol capilar 10 se adapta para suministrar continuamente un material líquido o formulación líquida 136 como un aerosol, en donde el material líquido o formulación líquida 136 se calientan en un generador de aerosol 50 para vaporizar parcialmente al menos parte del material líquido o formulación líquida 136. De acuerdo con una modalidad preferida, el material líquido o formulación líquida 136 es Surfaxin® fabricada por Discovery Laboratories, Inc. En la formación de un aerosol, el material líquido o formulación líquida 136 se bombea a través de un generador de aerosol 50 preferentemente en la forma de un tubo capilar calentado. El sistema generador de aerosol 10 puede estar compuesto por una unidad base 20 y los componentes humedecidos incluyen un sistema de fluidos estéril desechable o unidad desechable 40. De acuerdo con una modalidad, la unidad base 20 preferentemente incluye un recinto o alojamiento 22, una unidad de bombeo 260 que tiene un par de bombas de jeringa 262, 264, una unidad de control de entrada/salida (I/O) compacta reconfigurable 36 y una interfaz de usuario 24.

El material líquido o formulación líquida 136 será preferentemente una formulación refrigerada tal como un surfactante, u otro material adecuado. El material líquido o formulación líquida 136 están contenidos preferentemente dentro de un paquete de dosis refrigerada 350 (Figura 17) que tiene una bolsa externa con láminas protectoras. El material líquido

o formulación líquida refrigerados 136 se calientan preferentemente usando una placa caliente/agitador 300 (Figura 17) u otro dispositivo de calentamiento adecuado para formar una formulación adecuada para el suministro a una unidad de jeringa 70. Puede apreciarse que estas formulaciones 136 son usualmente bastante viscosas, aunque estas comprenden en gran parte agua.

5 La Figura 3 muestra una vista despiezada del sistema de suministro de fármacos 10 de las Figuras 1 y 2. Como se muestra en la Figura 3, el sistema de suministro de fármacos 10, el alojamiento 22 está compuesto por una unidad de panel frontal 21, una unidad de panel lateral izquierdo 23, una unidad de panel lateral derecho 25, una unidad de panel base 27 y una unidad de panel trasero 29, una unidad de panel de ventilación 31, una unidad de control de entrada/salida (I/O) compacta reconfigurable 36 y una unidad de panel de pantalla táctil 24. La unidad base 20 se adapta para alojar los componentes eléctricos, placas de circuito impreso (PCB), fuente de energía, controladores de flujo, dispositivos termopares y controles, bobina de control de tensión, motores, ventiladores para enfriar la unidad, y otros dispositivos digitales y electrónicos relacionados para el funcionamiento del sistema de suministro de fármacos 10. El sistema 10 puede incluir además un controlador de flujo 41 que tiene una línea 43 hacia el controlador de flujo 41 desde una fuente de aire presurizado (tal como una línea de aire presurizado en la habitación de un hospital) y una línea 45 desde el controlador de flujo 41 a un lado inferior del alojamiento 30.

La Figura 4 muestra otra vista despiezada del sistema de suministro de fármacos 10. Como se muestra en la Figura 4, la unidad base 20 incluye además una unidad de panel superior 33 y una cubierta de la unidad de panel superior 35. La unidad base 20 incluye además preferentemente un sistema de control, tal como una unidad de control de entrada/salida (I/O) compacta reconfigurable 36, que se hace funcionar para activar la unidad generadora de aerosol 50 y la unidad de bombeo 260.

De acuerdo con una modalidad, la unidad de control de entrada/salida (I/O) compacta reconfigurable 36 efectúa un llenado inicial de las bombas de jeringa 262, 264 mediante retracción de un primer pistón 265 de la primera bomba de jeringa 262 y un segundo pistón 267 de la segunda bomba de jeringa 264 mientras mantiene la primera y tercera válvulas 116, 120 (Figura 6) en una posición abierta y la segunda y cuarta válvulas 118, 122 en una posición cerrada. La formulación líquida 136 se suministra a la unidad generadora de aerosol 50 mediante el avance del primer pistón 265 mientras mantiene la primera y cuarta válvulas 116, 122 en una posición cerrada, y activa la segunda bomba de jeringa 264 cerca del extremo de un ciclo de suministro de la primera bomba de jeringa 262 mediante el avance del segundo pistón 267 mientras mantiene la cuarta válvula 122 en una posición abierta y la tercera válvula 120 en una posición cerrada. El rellenado de la primera bomba de jeringa 262 se realiza mediante la retracción del primer pistón 265 mientras mantiene la primera válvula 116 en una posición abierta y la segunda válvula 118 en una posición cerrada, y activa la primera bomba de jeringa 262 cerca del extremo del ciclo de suministro de la segunda bomba de jeringa 264 mediante el avance del primer pistón 265 mientras mantiene la segunda válvula 118 en una posición abierta y la primera válvula 116 en una posición cerrada.

La Figura 5 muestra una vista en perspectiva de la unidad desechable 40 (o sistema de fluidos desechable estéril). Como se muestra en la Figura 5, la unidad desechable 40 preferentemente incluye una unidad de válvula 60, una unidad de jeringa 70, una unidad de tubo de fluidos de entrada 80, una unidad de bloque calentador 90, y una unidad de trampa de fluidos 100. De acuerdo con una modalidad preferida, la unidad desechable 40 incluye una combinación de partes desechables y reutilizables. Las partes reutilizables incluyen un tubo de fluido capilar 158 (Figura 7) a través del cual la formulación líquida 136 se expulsa como un aerosol, y las partes húmedas de la unidad de bombeo 260, que incluye un miembro de cribado (no se muestra) que se hace funcionar para atrapar las partículas en la formulación líquida 136 por encima de un tamaño predeterminado. De acuerdo con una modalidad preferida, el miembro de cribado se ubica aguas arriba de la entrada hacia la unidad generadora de aerosol 50.

Puede apreciarse que un elemento fluídico (no se muestra) puede posicionarse entre la unidad de válvula 70 y la unidad generadora de aerosol 50 para estabilizar la presión de funcionamiento nominal dentro del conducto capilar 158 de la unidad generadora de aerosol 50. El elemento fluídico aumenta la contrapresión umbral para la aerosolización (*es decir*, la presión mínima necesaria para mantener el flujo consistente y con el capilar húmedo) y reduce la oscilación de la presión dentro del sistema como un resultado de la conversión del material o formulación líquida 136 a vapor y partículas grandes dentro del material o formulación líquida.

Una interfaz del paciente en la forma de un adaptador del ventilador de presión de aire positivo continuo (*por ejemplo*, un protector para nariz o boquilla) (no se muestra) puede incluirse además con la unidad desechable 40. De acuerdo con una modalidad, el adaptador del ventilador de presión de aire positiva continua (*por ejemplo*, el protector para nariz o boquilla) incluye además un tubo faríngeo que coopera con un ventilador. Las boquillas para generadores de aerosol se han descrito en la patente de Estados Unidos US 6 701 922.

El sistema 10 incluye además al menos un colector condensado o unidad de trampa de fluidos 100 adaptada para recoger el líquido condensado o líquido producido por el generador de aerosol 50. El tubo de flujo 104 incluye un extremo de entrada 105 en comunicación continua con una salida 191 del generador de aerosol 50 y una salida (no se muestra) adaptada para la conexión a la interfaz de un paciente, que suministra ventilación a los pulmones del paciente.

La Figura 6 muestra una vista lateral de la unidad desechable 40 como se muestra en la Figura 5. Como se muestra en la Figura 6, la unidad desechable 40 incluye una unidad de 4 válvulas 60, una unidad de jeringa 70, una unidad de tubo de fluidos de entrada 80, una subunidad de bloque calentador 90, y una unidad de trampa de fluidos 100. Como se muestra en la Figura 6, la unidad desechable 40 incluye además un par de entradas de gas de recubrimiento 155 sobre una superficie inferior de la unidad de bloque calentador 90.

El al menos un colector condensado o unidad de trampa de fluidos 100 incluye un recipiente o trampa para fluidos 102, una parte superior del recipiente 103 para la trampa para fluidos 102, y un tubo de flujo o tubería 104. El tubo de flujo o tubería 104 puede unirse a una sección de tubería adicional (no se muestra), que puede unirse a la interfaz de un paciente en la forma de un adaptador CPAP, protector para nariz o boquilla.

La Figura 7 muestra una vista despiezada de la unidad desechable 40. Como se muestra en la Figura 7, el conjunto de válvulas 60 incluye una entrada 110 en la forma de un ajuste de punta de entrada, un par de adaptadores de tubería 112, 114, una pluralidad de válvulas 116, 118, 120, 122, y una salida o puerto de salida 124. El conjunto de válvulas 60 incluye además una pluralidad de soportes de canal de flujo de aire 113, 115, 117, que se unen al par de adaptadores de tubería 112, 114, la pluralidad de válvulas 116, 118, 120, 122, y la salida o puerto de salida 124. El conjunto de válvulas 60 se controlará preferentemente mecánicamente a través de una unidad de control de válvula o sistema de control. La disposición de válvulas o conjunto de válvulas 60 como se muestra en la Figura 7 incluye una entrada 110 que puede conectarse a una fuente de una formulación líquida 136, una primera y segunda trayectorias de flujo en comunicación continua con la entrada 110, una salida o puerto de salida 124 en comunicación continua con una entrada del generador de aerosol o unidad generadora de aerosol 50, la primera y segunda válvulas 116, 118 a lo largo de la primera trayectoria de flujo y una tercera y cuarta válvulas 120, 122 a lo largo de la segunda trayectoria de flujo, las válvulas 116, 118, 120, 122 se disponen de manera que la primera trayectoria de flujo suministra formulación líquida 136 a la primera bomba de jeringa 262 cuando la primera válvula 116 está abierta y la segunda válvula 118 está cerrada, la segunda trayectoria de flujo suministra formulación líquida a la segunda bomba de jeringa 264 cuando la tercera válvula 120 está abierta y la segunda válvula 118 está cerrada, la primera trayectoria de flujo suministra formulación líquida al generador de aerosol 50 cuando la primera válvula 116 está cerrada y la segunda válvula 118 está abierta, y la segunda trayectoria de flujo suministra formulación líquida al generador de aerosol 50 cuando la tercera válvula 120 está cerrada y la cuarta válvula 122 está abierta.

La unidad de jeringa 70 está compuesta por un par de jeringas 130, un par de anillos toroidales de jeringa 132 y un sujetador del bloque para dos jeringas 134. Las jeringas 130 incluyen un barril 131 y un pistón (o varilla) 133. El pistón o varilla 133 de las jeringas 130 se adapta para ajustarse dentro de las bombas de jeringa 262, 264 de la unidad de bombeo 260. De acuerdo con una modalidad, las jeringas 130 están compuestas preferentemente por dos jeringas de 1 ml, que se adaptan para aspirar y dispensar el material o formulación líquida 136 desde el sistema de cierre del recipiente 350. Sin embargo, puede apreciarse que pueden usarse jeringas de otros tamaños en dependencia de los diferentes componentes y usos del sistema 10.

La unidad de tubo de fluidos de entrada 80 está compuesta por un pico 140, un protector de picos o tubo 142, una unidad de tubería de picos 144, y una abrazadera de la tubería 146. Como se muestra en la Figura 5, la unidad de jeringa 70 incluye una línea de entrada 110 desde el sistema de cierre del recipiente 136 (Figura 7) y una línea de salida 124 hacia el tubo capilar, que está contenida dentro de la subunidad del bloque calentador 90. Después del primer ciclo de imprimación, en cualquier momento dado, una jeringa 130 se dispensará y la otra jeringa 130 se aspirará. Cada una de las jeringas 130 tendrá dos mitades, una para el sistema de cierre del recipiente 350 y la otra para el tubo capilar 158 o unidad generadora de aerosol 50.

Las bombas de jeringa 262, 264 (Figura 2) preferentemente incluyen trenes de accionamiento y circuitos electrónicos de control para permitir la operación simultánea de las dos jeringas 130 para dispensar el material líquido o formulación líquida 136 continuamente. El controlador de automatización programable generará además preferentemente las señales para abrir y cerrar de las válvulas 116, 118, 120, 122. Puede apreciarse que los parámetros de la bomba tales como la velocidad de dispensado, la velocidad de aspiración, los parámetros de iniciación, etc. estarán preferentemente locales al controlador de automatización y pueden cambiarse mediante una interfaz de usuario independiente tal como una computadora tipo laptop u otro dispositivo de entrada adecuado. Las funciones de imprimación, inicio, fin, y pausa de la unidad de bombeo 260 puede generarse además mediante la interfaz de usuario principal y se comunicarán a través de un controlador de automatización programable.

De acuerdo con una modalidad, la unidad de bombeo 260 debe soportar contrapresiones de hasta al menos 2000 psi, y con mayor preferencia hasta 3000 a 4000 psi. Además, las bombas de jeringa 262, 264 se montan preferentemente en un recinto resistente a los fluidos, y puede incluir un sensor de fuerza en cada soporte de montaje de la jeringa para monitorear la fuerza del émbolo durante el suministro de fluidos. Las jeringas 130 pueden instalarse a la bomba con un bloqueo mecánico mínimo, de manera que puede que las jeringas 130 no requieran conexiones por cable en el extremo de la jeringa de la bomba (donde se colocarán las válvulas mecánicas). Adicionalmente, el controlador de automatización programable puede incluir un medidor de flujo (no se muestra) dentro de las bombas de jeringa duales para controlar la velocidad de flujo de gas de recubrimiento antes que se deseche. La capacidad de bombeo de las bombas de jeringa 262, 264 facilita el manejo de formulaciones altamente viscosas 136 tales como Surfaxin®.

La subunidad de bloque calentador 90 incluye un bloque calentador 150 compuesto por una unidad superior 152 y una unidad inferior 154, un termopar 156, y una unidad generadora de aerosol 50 en forma de un tubo capilar 158. La unidad generadora de aerosol 50 incluye un conducto capilar en el cual la formulación líquida 136 se vaporiza al menos parcialmente, un cuerpo calentador o unidad de bloque 150 que se hace funcionar para calentar el conducto capilar a un rango de temperatura efectivo para volatilizar al menos parcialmente la formulación líquida en el conducto capilar o tubo 158, y al menos un conducto de aire dispuesto de manera que el aire se calienta por el cuerpo del calentador o bloque 150 y el aire calentado se combina con los aerosoles producidos por la unidad generadora de aerosol 50.

Como se muestra en la Figura 7, el cuerpo del calentador o bloque calentador 150 está compuesto por dos unidades (es decir, una unidad superior y una unidad inferior) 152, 154, que incluye al menos un agujero que se extiende longitudinalmente 165 y con mayor preferencia dos (2) agujeros que se extienden longitudinalmente 165 adaptados para recibir un elemento calentador 164. El elemento calentador 164 tiene preferentemente cartuchos del calentador de 30-watts; sin embargo, puede apreciarse que puede usarse cualquier cartucho del calentador de potencia adecuado. Puede apreciarse además que la subunidad del bloque calentador 90 puede incluir cualquier sistema de calentamiento adecuado que incluye bobinas y/o enrollados calentados. Las dos unidades 152, 154 se fabrican preferentemente de un material conductor térmico, tal como acero inoxidable u otro material adecuado. Durante el uso, el material conductor térmico que forma el cuerpo del calentador o bloque calentador 150 se calienta y se mantiene a una temperatura de funcionamiento para volatilizar al menos parte del material líquido en el mismo.

El termopar 156 se incorpora preferentemente en la unidad de bloque calentador 90. De acuerdo con una modalidad, el termopar 156 se incorpora preferentemente tanto en las unidades superior e inferior 152, 154, de manera que la colocación del termopar 156 asegura el monitoreo preciso de la temperatura. Usando el termopar 156 como un dispositivo de retroalimentación, un sistema de control de la temperatura de lazo cerrado puede usarse para controlar la temperatura del tubo capilar 158. El tubo capilar 158 puede incluir un extremo del tubo de alimentación o extremo proximal 160, y un extremo del capilar con forma de cúpula o extremo distal 162. El tubo capilar 158 preferentemente tiene un diámetro interior en el intervalo de aproximadamente 0,05 a 0,53 milímetros, y con mayor preferencia en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 0,2 milímetros. El extremo del tubo de alimentación 160 tiene sección transversal preferentemente circular con un extremo capilar en forma de cúpula 163 en el extremo distal 162 del tubo capilar 158. Un diámetro interior particularmente preferido del tubo capilar 158 es aproximadamente 0,1905 mm (o 0,0075 pulgadas). De acuerdo con una modalidad, el tubo capilar 158 tiene una longitud de aproximadamente 90 mm a 120 mm, y con mayor preferencia 100 mm a 110 mm. Sin embargo, puede apreciarse que la longitud del tubo capilar 158 está basada en la velocidad de flujo de la formulación líquida o material líquido 138 dentro del tubo capilar 158. De acuerdo con una modalidad, el tubo capilar 158 es un capilar con punta como se describe en la solicitud de patente de estados Unidos publicada núm. 20050235991. Como se describió en el documento US 20050235991, el tubo capilar 158 puede incluir una restricción en la forma de un extremo capilar con forma de cúpula o punta formada 163 en la salida o extremo distal 162 del conducto de flujo. De acuerdo con una modalidad preferida, el extremo distal 162 del conducto de flujo tiene una abertura en el rango de 1000 a 5000 micras cuadradas y con mayor preferencia la abertura está en el rango de 2000 a 3000 micras cuadradas.

Puede apreciarse que el extremo capilar con forma de cúpula o punta conformada 163 puede formarse mediante cualquier técnica adecuada. Por ejemplo, el extremo capilar con forma de cúpula o punta conformada 163 puede conformarse insertando un mandril, tal como un alambre cilíndrico, a una distancia deseada en el conducto de flujo, y después deformando el tubo capilar 158 alrededor del mandril, tal como por rizado. El mandril puede tener una forma de sección transversal y área de sección transversal deseadas que definen la forma y el tamaño deseados de la sección de flujo. En una modalidad alternativa, la punta 163 del tubo capilar 158 puede conformarse mediante el cierre por soldadura de un extremo del tubo capilar 158 para formar un recinto en forma de cúpula. Se hace después una abertura en el recinto en forma de cúpula mediante la perforación, corte láser, o maquinado con descarga eléctrica (EDM) de un agujero del diámetro deseado más pequeño. Alternativamente, un extremo capilar con punta o forma de cúpula o con punta conformada 163 puede conformarse mediante la unión de una tapa de metal a un extremo de un capilar mediante el encaje a presión de la tapa en el capilar o mediante la soldadura de la tapa en su lugar. Ya sea antes o después de unir la tapa al capilar, puede usarse un láser para perforar un orificio en la tapa de metal de un diámetro que es menor que el diámetro interno del capilar. Otro método para formar un capilar con punta mediante deposición electrolítica de las capas de metal dentro de un tubo capilar involucra sumergir una longitud deseada del tubo capilar en una solución de electrolito apropiada y la electrodeposición de la longitud sumergida con metal.

El tubo capilar 158 puede estar compuesto por un tubo metálico o no metálico, sin embargo, en una modalidad preferida; el tubo capilar 158 se fabrica preferentemente de una superaleación a base de níquel tal como Inconel(R). De acuerdo con otra modalidad, el tubo capilar 158 puede estar compuesto por acero inoxidable o vidrio. Alternativamente, el tubo o unidad capilar 158 puede comprender, por ejemplo, silicio fundido o cerámica de silicato de aluminio, u otros materiales esencialmente no reactivos capaces de soportar ciclos de calentamiento repetidos y presiones generadas y que tiene propiedades de conducción del calor adecuadas. Dado que el bloque calentador 150 está en contacto térmico con el tubo capilar 158, pueden usarse los tubos capilares 158 con baja o alta resistencia eléctrica. Si se desea o es necesario, una pared interior del tubo capilar 158 puede estar provista de un revestimiento para reducir la tendencia del material a pegarse a la pared del tubo capilar 158, lo que puede resultar en una obstrucción.

La subunidad del bloque calentador 90 puede incluir además un casquillo 172, un sello capilar 174, una manga de la vía de aire 176, un filtro de pico 178, un sujetador de filtros delantero 180, un sujetador de filtros posterior 182, un conector eléctrico 184, un sujetador del calentador inferior 186, un sujetador del calentador superior 188, un miembro o adaptador de transición de confinamiento del aerosol 190, una unidad de tubo de drenaje 192. La unidad de tubo de drenaje 192 puede incluir tuberías de bolsa de drenaje 194 para la bolsa de drenaje (no se muestra), un conector macho 196 y un conector hembra 198. El conector macho 198 puede acoplarse a un lecho de drenaje para el condensado, que se ha recogido por el adaptador de transición 190. El sujetador del calentador inferior 186 puede incluir además un par de entradas 187, que se adaptan para acoplarse de manera liberable a la mitad inferior del alojamiento 30 y comunica las líneas de aire de salida 45 del controlador de flujo de aire 41 con un canal anular o abertura, que se define entre el bloque calentador 150 y el sujetador del calentador 186, 188. El bloque calentador 150 y el sujetador del calentador 186, 188 se separan mediante un canal anular o abertura de aproximadamente 0,317 mm a 13 mm (0,0125 a 0,50 pulgadas), y con mayor preferencia un canal anular o abertura de aproximadamente 1,59 mm (0,0625 pulgadas).

En una modalidad, el miembro de confinamiento de aerosol 190 captura los aerosoles producidos por el tubo capilar 158 del generador de aerosol 50 y dirige el aerosol hacia el extremo de entrada 105 del tubo de flujo 104. El miembro de confinamiento del aerosol 190 se sella preferentemente al tubo capilar 158 de la unidad generadora de aerosol 50, y permite que el aire calentado suministrado al adaptador de transición 190 se mezcle con el aerosol producido por el tubo capilar 158 de la unidad generadora de aerosol 50. El miembro de confinamiento del aerosol 190 puede incluir al menos un deflector y/o un puerto de drenaje 193 en un extremo inferior adaptado para unirse a un dispositivo de recogida de condensados o unidad de tubo de drenaje 192.

De acuerdo con otra modalidad, el miembro de confinamiento de aerosol 190 puede adaptarse para recibir un suministro de aire calentado en la funda recibido desde la subunidad de bloque calentador 90. La subunidad de bloque calentador 90 preferentemente incluye al menos una entrada 155 en un extremo proximal de la subunidad de bloque calentador 90, que recibe un suministro de aire ventilado o para hospitales, que se inserta en la subunidad de bloque calentador 90 y se calienta mediante el bloque calentador 150 formando un anillo circunferencial o cono de aire calentado, que se mezcla con la formulación líquida vaporizada o volatizada en el extremo distal de la subunidad de bloque calentador 90 dentro del miembro de confinamiento de aerosol 190. La mezcla del aire calentado o caliente con el aerosol reduce la condensación de la formulación. Puede apreciarse que dado que la formulación líquida 136 está compuesta principalmente por agua (hasta 90 % o más; *por ejemplo*, la formulación para niños puede ser aproximadamente 99 % de agua), el aire calentado o caliente reduce la cantidad de condensación producida después de la vaporización o volatilización de la formulación líquida 136. La mezcla de aire calentado en el adaptador de transición 190 permite que el aire más caliente contenga más agua y mueva el sistema humedecido con agua lejos de las condiciones saturadas, y además la velocidad de flujo adicional del aire mueve además el sistema húmedo lejos de las condiciones saturadas. De este modo la condensación en y alrededor de la descarga capilar se minimiza, de manera que el aumento del condensado se minimiza y las condiciones de velocidad de flujo contribuyen al suministro remoto tal como mediante el tubo de aerosol o tubo de flujo 104. Puede apreciarse que el aire suministrado se calienta preferentemente a aproximadamente 125 a 145 grados centígrados y con mayor preferencia aproximadamente 135 grados centígrados.

De acuerdo con una modalidad, el bloque calentador 150 se calienta preferentemente a aproximadamente 250 °C a 300 °C, y con mayor preferencia aproximadamente 275 °C. El flujo de aire para hospitales puede calentarse además dejando pasar aire a lo largo de los bloques calentadores 152, 154, u otros métodos de calentamiento adecuados que incluyen calentar el flujo de aire con un calentador discreto que es remoto del tubo capilar 158, en lugar de o adicional al uso del calor generado en o alrededor del tubo capilar 158. Puede apreciarse que en una modalidad alternativa, el suministro de aire de la funda puede suministrarse sin su calentamiento.

De acuerdo con una modalidad, la fuente de aire presurizado conectada al miembro de confinamiento de aerosol 190 se suministra preferentemente mediante una bomba medidora que acciona una corriente de aire a lo largo del bloque calentador 150 a una velocidad de flujo predeterminada en el rango de aproximadamente 1 L/min a 6 L/min (litros por minuto).

Puede apreciarse que para proporcionar aire de la funda para arrastrar el aerosol emitido eficientemente y llevarlo a un adaptador de presión de la vía de aire positiva continua (CPAP) ubicado en el paciente. Típicamente, un ventilador CPAP, tal como el InfantStar 950 fabricado por Puritan-Bennett de Carlsbad, California, crea una contrapresión de aproximadamente 1.5 MPa a 2.5 MPa (6 a 10 pulgadas H₂O (agua)), al adaptador de presión de la vía de aire positiva continua (CPAP). Esta contrapresión en el adaptador requiere que la fuente de aire de la funda se selle para proporcionar control de la velocidad de flujo de aire de la funda, que puede afectar las eficiencias del suministro de aerosol. En consecuencia, de acuerdo con una modalidad, la subunidad de bloque calentador 90 preferentemente se moldea por inyección para reducir los costos y se inserta en la unidad generadora de aerosol 50 con una bomba como se muestra en las Figuras 1 y 2. Puede apreciarse que adicionando la subunidad de bloque calentador 90, una manga de aire de la funda puede formarse sobre una periferia externa del bloque calentador 150, de manera que la manga de aire de la funda puede usarse para ayudar a distribuir el aire más uniformemente alrededor del alojamiento de la unidad desechable 30 a medida que el aire se calienta a medida que el aire fluye sobre el alojamiento de la unidad desechable 30.

Puede apreciarse que el conjunto de válvulas 60 incluirá una unidad de control de válvula, que se ubicará preferentemente dentro de la unidad de bombeo de dos jeringas 260, de manera que la unidad de bombeo de dos jeringas 260 y la unidad de control de válvula preferentemente se alinean mecánicamente. La unidad de control de válvula contendrá la parte del sistema de desecho de fluidos o unidad desechable 40 que contiene la unidad de bloque de válvula desechable 60 y la subunidad capilar 90. El controlador de automatización programable realizará el control del medidor de flujo. Una caja de control de válvula ubicada dentro de la unidad base 20 incluirá preferentemente una puerta de acceso adaptada para mantener los desechos encerrados durante la operación, y para proporcionar un medio de soporte mecánico para mantener los desechos en su lugar dentro de la caja. Cuando los desechos se instalan en la caja de válvula, una conexión mecánica segura puede hacerse entre un anillo capilar ubicado en los desechos y la caja de control de válvula. Una conexión eléctrica puede hacerse a partir de una placa de circuito impreso (PCB) en los desechos.

La caja de control de válvula contendrá preferentemente una pluralidad de trenes de accionamiento o accionadores lineales, circuitos electrónicos de válvula de control, un medidor de flujo y un controlador. Los trenes de accionamiento o accionadores lineales serán preferentemente cuatro (4), en donde cada uno de los trenes de accionamiento se usa para controlar la abertura y cerrar las válvulas 116, 118, 120, 122 en la unidad de válvula desechable 40. Durante el funcionamiento, las señales para abrir y cerrar las válvulas 116, 118, 120, 122 vendrán preferentemente de la bomba. Los circuitos electrónicos de la válvula de control consistirán en cuatro accionadores lineales, cuatro placas de circuito impreso (PCBs), y un accionamiento de pasos, que puede accionarse a partir de un suministro de energía de 15V o 24V. Durante el funcionamiento, la bomba generará preferentemente velocidad, dirección, y una señal de habilitación para cada accionamiento de pasos. El sistema 10 incluirá además una conexión eléctrica entre los accionamientos de pasos y cada accionador. El medidor de flujo y un controlador pueden usarse para tomar el aire desde una fuente exterior y controlarlo antes de entrar a la unidad de válvula desechable. El sistema 10 puede incluir además al menos dos sensores LED de fluidos para monitorear el flujo en las líneas de salida sobre la unidad de válvula desechable 60. Una placa de circuito impreso (PCB) para controlar los LED. El sistema 10 incluye además preferentemente un dispositivo de seguridad para asegurar y monitorear el cierre de la puerta, y un dispositivo de seguridad para asegurar y monitorear la conexión del tubo de aerosol al extremo del capilar. El calentamiento del tubo capilar 158 se controlará por cualquier microprocesador o controlador de automatización programable (PAC), tal como CompactRIO vendido por National Instruments®.

La Figura 8A muestra una vista en perspectiva del conjunto de válvulas 60. Como se muestra en la Figura 8, el conjunto de válvulas 60 está compuesto por una entrada 110 en la forma de un ajuste de punta, un par de adaptadores de tubería 112, 114, una pluralidad de válvulas 116, 118, 120, 122, y una salida o puerto de salida 124. El conjunto de válvulas 60 incluye además una pluralidad de soportes de canal de flujo de aire 113, 115, 117, que se unen al par de adaptadores de tubería 112, 114, la pluralidad de válvulas 116, 118, 120, 122, y la salida o puerto de salida 124.

La Figura 8B muestra un diagrama esquemático de una unidad de bombeo y de un conjunto de válvulas 60. La disposición de válvulas o conjunto de válvulas 70 incluye una entrada 110, que puede conectarse a una fuente de formulación líquida 136, una primera y segunda trayectorias de flujo 121, 123 en comunicación continua con la entrada 110, y una salida 124 en comunicación continua con una entrada de la unidad generadora de aerosol 50. Como se muestra en la Figura 8B, la primera y segunda válvulas 116, 120 se localizan a lo largo de la primera trayectoria de flujo 121, y la tercera y cuarta válvulas 118, 122, se localizan a lo largo de la segunda trayectoria de flujo 123. De conformidad con una modalidad, las válvulas 116, 118, 120, 122 se disponen de manera que la primera trayectoria de flujo 121 suministra una formulación líquida 136 a la primera bomba de jeringa cuando se abre la primera válvula 116 y se cierra la segunda válvula 118, mientras la segunda trayectoria de flujo 123 suministra formulación líquida 136 a la segunda bomba de jeringa cuando se abre la tercera válvula 120 y se cierra la cuarta válvula 122. La primera trayectoria de flujo 121 suministra una formulación líquida 136 a la unidad generadora de aerosol 50 cuando se cierra la primera válvula 116 y se abre la segunda válvula 118. Además, la segunda trayectoria de flujo 123 suministra una formulación líquida a la unidad generadora de aerosol 50 cuando se cierra la tercera válvula 120 y se abre la cuarta válvula 122.

Más particularmente, con referencia ahora a las Figuras 8C, 8D y 8E, la primera y segunda bombas de jeringa 130a y 130b se comunican alternativamente con el capilar 158 del sistema generador de aerosol 50 durante sus respectivas carreras de suministro y se comunican alternativamente con la fuente de fluidos (formulación) 136 durante sus respectivas carreras de aspiración (admisión), donde todas estas acciones se llevan a cabo en cooperación con las válvulas 116, 118, 120, 122.

Con referencia específicamente a la Figura 8C, cuando la primera bomba de jeringa 130a se descarga, su salida se dirige a lo largo de una trayectoria de flujo "x1" desde la primera bomba de jeringa 130a al capilar 158. La trayectoria de flujo x1 se establece por el cierre de la válvula 116 y la apertura de la válvula 118. Al mismo tiempo, la segunda bomba de jeringa 130b se lleva a cabo su carrera de aspiración para aspirar el fluido desde la fuente 136 a través del canal 144 y la entrada 110 a lo largo de una trayectoria designada "x2" en la Figura 8C. Para establecer esta trayectoria de flujo x2, la válvula 120 se abre y la válvula 122 se cierra.

Con referencia a la Figura 8D, el sistema se aproxima al final de la carrera de descarga de la primera bomba de jeringa 130a; y de conformidad con los parámetros de iniciación, el sistema se ejecuta al mismo tiempo por una iniciación

simultánea de un breve período de una nueva carrera de descarga en una bomba de jeringa 130b. En este modo, la salida de la primera jeringa 130a se dirige a lo largo de la primera trayectoria de flujo “y1” hacia el capilar 158 que se establece mediante el cierre de la válvula 116 y la apertura de la válvula 118. De igual manera, la salida de la segunda bomba de jeringa 130b se dirige a lo largo de una trayectoria “y2” hacia el capilar 158 *por medio* del cierre de la válvula 20 y de la apertura de la válvula 122.

Con referencia ahora a la Figura 8E, la primera bomba de jeringa 130a lleva a cabo su carrera de aspiración en donde la formulación se aspira desde la fuente de fluidos 136 a lo largo de una trayectoria “z1” la cual se establece mediante la apertura de la válvula 116 y del cierre de la válvula 118. Al mismo tiempo la segunda jeringa 130b continúa llevando a cabo su carrera de descarga para suministrar la formulación a lo largo de una trayectoria “z2” hacia el capilar 158 por medio del cierre de válvula 120 y de la apertura de la válvula 122.

Debe entenderse que a medida que la segunda bomba de jeringa 130b completa su carrera de descarga, la primera bomba de jeringa 130a habrá completado su carrera de aspiración y habrá iniciado su carrera de descarga de conformidad con los parámetros de iniciación. En ese punto el flujo a través del sistema se asemejará al mostrado en la Figura 8D, excepto que la primera bomba de jeringa 130a estará iniciando su carrera de descarga y la segunda bomba de jeringa 130b estará completando su carrera de descarga.

Puede apreciarse que cuando se dispensan ciertos líquidos a través del conducto capilar, con o sin el propósito de aerosolizar, las propiedades del líquido o de la formulación líquida pueden provocar que se forme en el interior del tubo capilar un revestimiento, una aglomeración, o depósitos 158. Además, la acumulación de tal material dentro del capilar o tubo capilar puede conllevar además a obstruir el capilar o tubo capilar. En consecuencia, sería conveniente tener un sistema y un método para modular o cambiar periódicamente el flujo de la formulación líquida para permitir una limpieza o irrigación de cualquier material potencial en el sistema. La modulación o cambio del flujo de la formulación líquida puede mantener además una presión de operación nominal estable para el sistema y proporcionar un aerosol fiable de calidad consistente.

De conformidad con una modalidad, puede obtenerse un sistema de aerosolización o un sistema de suministro de fármacos 10 que tiene una fiabilidad mejorada y la fortaleza de un sistema generador de aerosol capilar, mediante la modulación o cambio del flujo de la formulación líquida o acuosa 50 por una corta duración para permitir la limpieza o irrigación de cualquier material potencial en el conducto capilar o tubo capilar 158. En un sistema de aerosolización o sistema de suministro de fármacos 10 como se muestra en la Figura 7, se calientan el conducto capilar y/o el tubo capilar 158. Cuando se genera el aerosol, el sistema 10 puede generar una contrapresión significativa en el orden de 7.6 MPa a 8.3 MPa (1100 a 1200), debido a la vaporización de la formulación líquida o acuosa 136 y al bombeo del vapor/formulación líquida 136 a través de un orificio reducido o capilar con punta a la salida de la unidad generadora de aerosol 50. Las partículas grandes en la formulación líquida o acuosa 136, y la vaporización subóptima pueden provocar además un aumento gradual de la presión en el sistema hasta 20 MPa a 24 MPa (3000 a 3500 psi), en cuyo punto el material (o partículas de obstrucción) se expulsa del tubo capilar o bien obstruye de manera irreversible el conducto capilar o tubo capilar 158.

De conformidad con una modalidad, un método de dispensado de una formulación líquida en un sistema de suministro de fármacos hacia una unidad generadora de aerosol 50, incluye las etapas de dispensar una formulación líquida 136 hacia una unidad de bombeo 260; suministrar la formulación líquida 136 desde la unidad de bombeo 260 hacia un tubo capilar 158 de una unidad generadora de aerosol 50 a una primera velocidad de flujo; vaporizar al menos una porción de la formulación líquida 136 dentro del tubo capilar 158 de la unidad generadora de aerosol 50; y aumentar periódicamente la velocidad de flujo desde una primera velocidad de flujo hasta una segunda velocidad de flujo. La velocidad de flujo regresa a la primera velocidad de flujo después de cada una de estas cortas duraciones de flujo aumentado. De conformidad con una modalidad preferida, la segunda velocidad de flujo es preferentemente al menos el doble de la primera velocidad de flujo. Puede apreciarse además que al aumentar la velocidad de flujo en el sistema 10, el sistema 10 experimenta un aumento en la presión de operación dentro del tubo capilar de la unidad generadora de aerosol 50.

Durante el uso del sistema 10 como se muestra en la Figura 7, un ejemplo de un sistema y/o método de dispensado de una formulación líquida 136 para mantener un capilar libre de obstrucciones puede lograrse al aumentar periódicamente la velocidad de flujo de una unidad de bombeo 260 hacia una unidad generadora de aerosol 50 con un ciclo de bombeo definido. De conformidad con una modalidad, puede lograrse un conducto capilar libre de obstrucciones mediante la limpieza o irrigación de cualquier material potencial dentro del capilar o conducto capilar al aumentar la velocidad de flujo (*es decir*, a la primera velocidad de flujo, *por ejemplo*, 20 microlitros por segundo) desde el conjunto o disposición de válvulas 60 a una segunda velocidad de flujo. De conformidad con una modalidad, la segunda velocidad de flujo es al menos dos veces la primera velocidad de flujo (*es decir*, aproximadamente 40 microlitros por segundo). Además, la velocidad de flujo aumentada es preferentemente por una corta duración (*es decir*, dos (2) a cuatro (4) segundos para un ciclo de bombeo de aproximadamente 50 segundos).

En una modalidad preferida, el aumento periódico de la velocidad de flujo dentro del capilar o tubo capilar no incluye ninguna reducción de la presión dentro del capilar. Puede apreciarse que una reducción de la presión dentro del capilar puede conllevar a una obstrucción del capilar. En consecuencia, el aumento en la velocidad de flujo coincide

preferentemente con el mantenimiento de la presión dentro del capilar y/o con un aumento de la presión dentro del tubo capilar 158.

5 Por ejemplo, de conformidad con una modalidad, la unidad de bombeo 260 dispensa la formulación líquida 136 a aproximadamente 20 microlitros por segundo ($\mu\text{L/s}$) hacia un conjunto de válvulas 60 para su suministro al conducto capilar o tubo capilar 158. El conjunto de válvulas 60 incluye un par de jeringas 130, en donde una jeringa dispensa durante cincuenta segundos, después de los cuales se rellena y la otra jeringa dispensa durante cincuenta (50) segundos. Por tanto, el inicio natural periódico entre jeringas cada cincuenta (50) segundos puede tomar ventaja de una oportunidad conveniente para aumentar la velocidad de flujo de la formulación líquida 136 desde 20 a 40 microlitros por segundo ($\mu\text{L/s}$) durante una corta duración.

15 De conformidad con otra modalidad, el aumento de la velocidad de flujo puede lograrse mediante el dispensado desde la segunda jeringa mientras la primera jeringa está aún dispensando. En particular, puede ocurrir un solapamiento o un aumento de la velocidad de flujo entre dos (2) a cuatro (4) segundos. Además de aumentar o duplicar la velocidad de flujo, el sistema 10 presuriza además preferentemente la formulación líquida o de fluidos 136 en la jeringa a un valor cerca de la presión de operación antes que la jeringa comience a dispensar la formulación líquida 136 hacia el generador de aerosol 50.

20 En una modalidad alternativa, puede usarse una única unidad de bombeo de jeringa 130, en donde la velocidad de flujo aumenta como parte del ciclo de suministro. De conformidad con un sistema de una única bomba de jeringa, el sistema 10 tiene un ciclo de llenado definido, después del cual una pequeña ráfaga o aumento periódico de la velocidad de flujo aumenta la presión de operación y expulsa cualquier material que pueda acumularse dentro del capilar o tubo capilar.

25 Puede apreciarse que el ritmo del aumento periódico del flujo puede ser una función de las propiedades o de la concentración del material o formulación líquida 136, de la velocidad de flujo, y de los parámetros de aerosolización. Por ejemplo, un material o formulación líquida 136 que tiene una concentración superior (de fármacos u otros materiales) requerirá preferentemente más aumentos frecuentes de la velocidad de flujo (*es decir*, irrigaciones) que una formulación líquida 136 que tiene una menor concentración.

30 De conformidad con otra modalidad, la modulación o cambio de la primera velocidad de flujo a una segunda velocidad de flujo puede realizarse en una pluralidad de ráfagas cortas, en donde cada una de la pluralidad de ráfagas cortas ocurre por menos de un segundo a una frecuencia de una ráfaga cada 10 segundos o menos. Además, puede apreciarse que al aumentar la velocidad de flujo, puede lograrse un aumento de 10 al 20 por ciento en la presión de operación dentro del sistema, lo que puede evitar el desarrollo de cualquier cantidad significativa de una gran acumulación dentro del tubo capilar 158.

35 Un ejemplo del beneficio y la efectividad de un aumento periódico de la velocidad de flujo en un sistema de aerosolización se muestra en la Figura 9. El primer trazo 81 muestra el comportamiento típico de la presión del capilar sin ningún cambio en la velocidad de flujo. Debido a cualquier número de modos de fallo, tales como un tamaño de partícula de la formulación, una aerosolización subóptima, *etc.*, puede observarse que la presión dentro del tubo capilar 158 se eleva por un período de unos pocos segundos. De conformidad con una modalidad, la obstrucción dentro del tubo capilar 158 se expulsa desde el capilar o resulta en una obstrucción irreversible. El segundo trazo 83 muestra el comportamiento cuando la velocidad de flujo se duplica cada 50 segundos. El duplicado de la velocidad de flujo por dos (2) a cuatro (4) segundos resulta en un aumento del 10 al 20 por ciento en la presión de operación de la formulación líquida, lo que mantiene la obstrucción capilar libre al evitar que se desarrolle cualquier cantidad significativa de partículas grandes dentro del capilar. El aumento periódico en la velocidad de flujo no solamente ayuda a mantener un capilar libre de obstrucciones, sino que además puede proporcionar una presión de operación nominal estable y producir aerosoles de calidad consistente.

50 La Figura 10 muestra una vista en sección transversal de una de la pluralidad de válvulas 116, 118, 120, 122. Como se muestra en la Figura 10, la pluralidad de válvulas 116, 118, 120, 122 están compuestas preferentemente de una membrana flexible 220 que pueden presionarse hacia abajo para rellenar una cavidad interna o vacía 222 dentro de un pasaje de fluidos 224. La acción de apretar conecta ambos un puerto de entrada 226 y el puerto de salida 228 del pasaje 224. Adicionalmente, manteniendo pequeña el área de la sección transversal de los puertos de entrada y salida 226, 228, las fuerzas necesarias para mantener cerrada la membrana flexible 220 y detener el flujo de fluidos son relativamente pequeñas. Los pequeños puertos 226, 228 reducen además el volumen muerto, lo que mejora la función del sistema minimizando las bolsas de aire y reduciendo el tiempo de imprimación.

60 Dado que la membrana flexible 220 es considerablemente mayor que los puertos de entrada y salida 226, 228 se observarán esencialmente fuerzas mayores. Se apreciará que la membrana flexible 220 debe frenarse mecánicamente permitiendo aún el movimiento para llenar la cavidad estriada (después del cierre). Como se muestra, la membrana 220 se captura dentro de un alojamiento 230 que aprieta un anillo exterior haciendo un sello contra la fuga de fluidos. La cavidad interna 222 tiene un conducto tal que un empujador 238 puede accionar la membrana 220. Un resorte (no se muestra) puede incluirse para asegurar que la membrana 220 esté siempre abierta cuando no exista presión (o vacío) en las líneas de fluidos. El resorte presiona contra el empujador 238, el cual se incorpora dentro de la membrana

220 para mantener la membrana 220 en una posición abierta. Puede apreciarse que cualquier número de conjuntos de válvulas pueden usarse en un sistema para controlar el flujo de fluidos en diferentes puntos en el sistema 10. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 8A, el sistema 10 incluye una unidad de cuatro válvulas junto con una bomba de dos jeringas para bombear el fluido a una velocidad constante a alta presión.

La Figura 11 es una vista en perspectiva de un sistema de suministro de fármacos 10 de acuerdo con otra modalidad. Como se muestra en la Figura 11, el sistema de suministro de fármacos 10 incluye una unidad base 20, que se adapta para recibir una unidad desechable 40 en la forma de un sistema estéril de fluidos desechable. La unidad base 20 está compuesta por una unidad inferior o base 500 y una unidad superior o cubierta abatible 502 (*es decir*, unidad superior de bomba). La unidad base 500 y la unidad superior o cubierta abatible 502 incluyen preferentemente un mecanismo o sistema de cierre 506, que permite que la unidad superior o cubierta abatible 502 se asegure a la base 500 durante el uso.

La unidad base 20 incluye un cuerpo del calentador o subunidad 400 compuesta por una subunidad de calentamiento inferior 410, una subunidad de calentamiento superior 420, una subunidad de aire de la funda inferior 430 y una subunidad de aire de la funda superior 440. De acuerdo con una modalidad, la subunidad inferior 410 y la subunidad de aire de la funda inferior 430 se alojan en la base 500 de la unidad base 20. La subunidad de calentamiento superior 420 y la subunidad de aire de la funda superior 440 se alojan en la unidad superior o cubierta abatible 502.

Como se muestra en la Figura 11, la subunidad de calentamiento inferior 410 incluye un núcleo calentador con forma de V 412 que tiene un canal o ranura 413 adaptados para recibir el tubo capilar 158 de la unidad desechable 40. La subunidad de calentamiento inferior 410 incluye además preferentemente una subunidad de núcleo de aislamiento 414, que está compuesta preferentemente por una subunidad de núcleo de aislamiento de dos piezas 414 que tiene una primera mitad 416 y una segunda mitad 418, al menos un calentador de cartucho o unidad de calentamiento (no se muestra), y un termopar (no se muestra). El al menos un calentador de cartucho o unidad de calentamiento está compuesto preferentemente por al menos dos, y con mayor preferencia tres calentadores de cartucho, que se posicionan dentro de la subunidad de núcleo de aislamiento 414. El al menos un calentador de cartucho y el termopar se extienden preferentemente longitudinalmente dentro de la subunidad de núcleo de aislamiento 414. Puede apreciarse que de acuerdo con una modalidad alternativa, la unidad de calentamiento son bobinas y/o alambres calentados.

La subunidad de aire de la funda inferior 430 está compuesta preferentemente por un aislante de aire de la funda o miembro aislante 432 que tiene una ranura o canal con forma de V 434, que recibe la subunidad de tubo de gas de funda 530 (Figura 15) de la unidad desechable 40. Al menos un calentador de cartucho o unidad de calentamiento (no se muestra), y al menos un termopar (no se muestra) se posicionan preferentemente longitudinalmente dentro de la subunidad de aire de la funda inferior 430. La subunidad de calentamiento 400 incluye además una cubierta de unidad de calentamiento 441 y una cubierta de unidad de funda 443 para evitar la disipación de calor de la subunidad de calentamiento 400 a otras partes del sistema 10. La subunidad de calentamiento superior 420 está compuesta preferentemente por un núcleo tipo cuña 422 que tiene una porción con forma de V sobresaliente 424, y un miembro aislante de calentador superior 426. La unidad de funda superior 440 está compuesta por un núcleo tipo cuña de la funda 442 con un canal o ranura que se extiende longitudinalmente 444, y un aislante de funda superior o miembro aislante 446. Después de cerrar la unidad superior o cubierta abatible 502, la porción con forma de V 424 de la subunidad de calentamiento superior 420, y el canal o ranura 444 del núcleo tipo cuña de la funda 424 están en contacto físico (*es decir*, preferentemente metal a metal) con la unidad generadora de aerosol 50 y la subunidad de tubo de gas de la funda 530 de la unidad desechable 40, respectivamente.

De acuerdo con una modalidad preferida, solamente la subunidad de calentamiento inferior 410 y la subunidad de aire de la funda inferior 430 incluye calentadores de cartuchos o unidades de calentamiento y termopares, de manera que solamente la subunidad de calentamiento inferior 410 y la subunidad de aire inferior 430 se calientan. Alternativamente, la subunidad de calentamiento superior 420 y la subunidad de aire de la funda superior 440 pueden incluir además cartuchos del calentador o unidades de calentamiento, y termopares para proporcionar calor a la subunidad de calentamiento superior 420 y la subunidad de aire de la funda superior 440.

El cuerpo del calentador o subunidad 400 se fabrica preferentemente de un material conductor térmico, tal como acero inoxidable u otro material adecuado. Durante el uso, el material conductor térmico que forma la subunidad o cuerpo del calentador 400 se calienta y se mantiene a una temperatura de operación para volatilizar al menos parte del material líquido dentro del tubo capilar 158 y/o calentar el ventilador o suministro de aire de hospital dentro de la subunidad de tubo de gas de la funda 530.

La unidad inferior o base 500 y la unidad superior o cubierta abatible 502 incluye además un alojamiento de la unidad desechable 30, que se adapta para recibir la unidad desechable 40. El alojamiento de la unidad desechable 30 está compuesto por una primera mitad o superior 32, y una segunda mitad o inferior 34. Durante el uso, la unidad desechable 40 se ajusta dentro de la segunda mitad 34 o mitad inferior del alojamiento de la unidad desechable 30 para asegurar que los componentes de la unidad desechable 40 coincidan con sus conexiones respectivas dentro del alojamiento de la unidad desechable 30. La unidad inferior o base 500 está compuesta por un alojamiento 22, que aloja la unidad de control de entrada/salida (I/O) compacta reconfigurable (no se muestra) y una interfaz de usuario

externa 24. El alojamiento 22 aloja además preferentemente los componentes eléctricos, placas de circuito impreso (PCB), fuente de energía, controladores de flujo, dispositivos termopares y controles, bobina de control de tensión, motores, ventiladores para enfriar la unidad, y otros dispositivos digitales y electrónicos relacionados para la operación del sistema de suministro de fármacos 10. De acuerdo con una modalidad, la interfaz de usuario 24 puede incluir un teclado y pantalla digital como se muestra en la Figura 11, una pantalla táctil como se muestra en la Figura 1, u otro sistema de interfaz adecuado para la entrada de información y la recepción de datos operacionales del sistema 10.

La Figura 12 es una vista superior de la unidad base 20 de la Figura 11 con la unidad superior o cubierta abatible 502 en una posición abierta. De acuerdo con una modalidad, el alojamiento de la unidad desechable 30 en la unidad base 20 está compuesto por una primera mitad o superior 32 y una segunda mitad o inferior 34, que se adapta para rodear la unidad desechable 40 en una configuración de concha de almeja. La unidad desechable 40 se ajusta dentro de la segunda mitad o mitad inferior del alojamiento 30, y asegura que los componentes del conjunto desechable 40 coincidan con sus conexiones respectivas dentro de la unidad base 20. De acuerdo con una modalidad, el alojamiento 30 incluye un par de guías de válvula o asientos 450, 452.

La porción inferior 32 del alojamiento de la unidad desechable 30 incluye además un sistema de control (no se muestra), que activa la unidad de bombeo 260. Como se muestra en la Figura 12, la unidad de bombeo 260 incluye una bomba de jeringa 262, que se aloja en el alojamiento de la unidad desechable 30. Puede apreciarse que los parámetros de la bomba tales como una velocidad de dispensado, la velocidad de aspiración, los parámetros de iniciación, etc. estarán preferentemente locales a la bomba y pueden cambiarse mediante una interfaz de usuario independiente tal como una computadora tipo laptop u otro dispositivo de entrada adecuado. Durante el uso, la unidad de calentamiento 400 encierra el generador de aerosol (o unidad generadora de aerosol) 50 y la subunidad de tubo de gas de la funda 530, para calentar un material líquido o formulación líquida 136, que se bombea a través de la unidad generadora de aerosol 50 mediante la unidad de bombeo 260, y calentar un ventilador o suministro de aire de hospital, respectivamente.

La Figura 13 es una vista lateral de la unidad base 20 del sistema de suministro de fármacos de la Figura 11. Como se muestra en la Figura 13, la unidad base 20 incluye una base 500 y una cubierta abatible 502, que se unen entre sí mediante al menos una bisagra 504, y con mayor preferencia un par de bisagras 504, un mecanismo de cierre 506 y el cuerpo del calentador o subunidad 400. La Figura 14 es una vista en perspectiva del cuerpo del calentador o subunidad 400 del sistema de suministro de fármacos de la Figura 11. Como se muestra en la Figura 14, el cuerpo del calentador o subunidad 400 incluye una subunidad de calentamiento inferior 410, una subunidad de calentamiento superior 420, una subunidad de aire de la funda inferior 430 y una subunidad de aire de la funda superior 440. La subunidad de calentamiento inferior 410 incluye un núcleo calentador con forma de V 412 que tiene un canal o ranura 413 adaptados para recibir el tubo capilar 158 dentro de la unidad desechable 40. El aire de la subunidad de funda 430 incluye un aislante de aire de la funda o miembro aislante 432 que tiene una ranura cilíndrica o canal 434, un calentador de cartucho (no se muestra), y un termopar (no se muestra). La subunidad de calentamiento 400 incluye además una cubierta de la unidad de calentamiento 441 y una cubierta de la unidad de funda 443, que evita la disipación de calor de la subunidad de calentamiento 400 a otras partes del sistema 10. La subunidad de calentamiento superior 420 está compuesta por un núcleo con forma de V o núcleo tipo cuña 422 que tiene una porción con forma de V 424, y un miembro calentador superior aislante 426. La unidad de funda superior 440 está compuesta de un núcleo tipo cuña de la funda 442 con una ranura o canal cilíndrico que se extiende longitudinalmente 444, y un miembro aislante de la funda superior 446. Los canales o ranuras cilíndricas 434, 444 se configuran para acoplarse con la superficie cilíndrica del tubo de aire de la funda 532 (Figura 16).

La Figura 15 es una vista en perspectiva de una unidad desechable 40 del sistema de suministro de fármacos de la Figura 11. Como se muestra en la Figura 14, la unidad desechable 40 incluye una unidad de jeringa 70 compuesta por una jeringa 130, una disposición de válvulas o conjunto de válvulas 60 compuesto por un par de válvulas 120, 122, una unidad generadora de aerosol 50 que tiene un tubo capilar 158, una subunidad de tubo de gas de la funda 530, y un miembro de confinamiento de aerosol o adaptador de transición 190. La unidad desechable 40 incluye además un par de miembros de soporte 560, 562, que se unen en un extremo a la unidad de jeringa 70 / conjunto de válvulas 60 y en el otro extremo al miembro de confinamiento de aerosol o adaptador de transición 190. El miembro de confinamiento de aerosol o adaptador de transición 190 se une preferentemente a al menos un colector de condensados o unidad de trampa de fluidos 100 como se muestra en la Figura 7, que incluye un recipiente o trampa de fluidos 102, un recipiente superior 103 para la trampa de fluidos 102, y una tubería o tubo de flujo 104. La tubería o tubo de flujo 104 puede unirse a una sección de tubería adicional (no se muestra), que puede unirse a la interfaz de un paciente en la forma de un adaptador CPAP, protector para nariz o boquilla.

De acuerdo con una modalidad, como se muestra en la Figura 15, la unidad desechable 40 preferentemente incluye una unidad de jeringa 70 compuesta por una única (es decir, una) jeringa 130, y un conjunto de válvulas compuesto por un par de válvulas 120, 122, que se hacen funcionar para suministrar una formulación líquida 136 (Figura 5) hacia un extremo del tubo de alimentación o extremo proximal 160 del tubo capilar 158 de la unidad generadora de aerosol 50. Como se muestra en la Figura 15, el par de válvulas 120, 122 se localiza preferentemente perpendicular a la jeringa 130 y al tubo capilar 158.

De acuerdo con una modalidad, la unidad de bombeo 260 debe ser capaz de soportar contrapresiones de hasta al menos 14MPa (2000 psi), y con mayor preferencia hasta 21 MPa a 28 MPa (3000 a 4000 psi). De acuerdo con una modalidad, el pistón o varilla 580 de la jeringa 130 se adapta para caber dentro de la bomba de jeringa 262 de la unidad de bombeo 260. Además, las bombas de jeringa 262 se montan preferentemente en un recinto resistente a los fluidos, y puede incluir un sensor de fuerza en cada soporte de montaje de la jeringa para monitorear la fuerza del émbolo durante el suministro de fluidos.

De acuerdo con una modalidad, la unidad de jeringa 70 preferentemente está compuesta por un tubo o cuerpo de la jeringa 588 (Figura 16) capaz de dispensar aproximadamente 100 microlitros a 2000 microlitros de material líquido o formulación líquida 136 por ciclo de bomba desde un sistema de cierre del recipiente 350, y con mayor preferencia aproximadamente 500 microlitros a 1000 microlitros de material líquido o formulación líquida 136. Puede apreciarse que la única unidad de jeringa 70 como se muestra en las Figuras 11-16 proporciona un sistema de suministro de fármacos de alta presión 10 con un suministro casi continuo. De acuerdo con una modalidad, la única jeringa 130 dispensa un volumen de aproximadamente 500 microlitros a 1000 microlitros por ciclo de bomba con un tiempo de aspiración de menos del 5 % del ciclo de bomba total.

La unidad desechable 40 incluye además una entrada 536 adaptada para recibir un suministro de aire ventilado o de hospital, que se suministra hacia la subunidad de tubo de gas de funda 530. El suministro de aire ventilado o de hospital se calienta mediante la subunidad de aire de la funda 430, que se mezcla con la formulación líquida vaporizada o volatizada (*es decir*, aerosol generado) en el extremo distal 162 del tubo capilar 158 dentro del confinamiento del aerosol o adaptador de transición 190.

La Figura 16 es una vista despiezada de la unidad desechable 40 de la Figura 15. Como se muestra en la Figura 16, la unidad desechable 40 incluye una unidad de jeringa 70 que tiene una única jeringa 130, un conjunto de válvulas 60 que tiene un par de válvulas 120, 122, una unidad generadora de aerosol 50, y un adaptador de transición o de confinamiento de aerosol 190.

La unidad de jeringa 70 está compuesta preferentemente por una única jeringa 130 compuesta por un pistón 580, una tapa de prueba 582, un miembro de alineación 584, un sello del pistón 586, y un cuerpo de jeringa 588 que tiene un par de asientos de válvula 589. Cada válvula 120, 122 incluye una membrana de válvula desechable 592, un tapón de membrana roscada 590, y un empujador de la membrana 540. En un extremo distal del cuerpo de la jeringa 588, la unidad de jeringa 70 incluye un filtro 542 (preferentemente acero inoxidable), que es adyacente a una unidad de caída de presión compuesta por un miembro de alojamiento aguas arriba 544, un miembro de alojamiento aguas abajo 548 y un disco de caída de presión 546 posicionado en el mismo. La unidad desechable 40 incluye además una tuerca de control del aire 550, un miembro base controlador del aire 552, un casquillo 554, una tuerca del tubo de alimentación 556, un tubo capilar con forma de cúpula 158, un miembro de extremo del capilar 570, un sujetador de extremo de dos piezas 572, 574, y un adaptador de transición o de confinamiento de aerosol 190. Un par de miembros de soporte 560, 562 se unen en un extremo a la unidad de jeringa 70 / conjunto de válvulas 60 y en el otro extremo al miembro de confinamiento de aerosol o adaptador de transición 190. Además de proporcionar estructura a la unidad de jeringa 70, el tubo capilar 158, la subunidad de tubo de aire de la funda 530, y el confinamiento de aerosol o adaptador de transición 190, los miembros de soporte 560, 562 aseguran además que los componentes de la unidad desechable 40 se acoplen a sus conexiones respectivas dentro de la unidad base 20.

La unidad desechable 40 incluye además una subunidad de tubo de aire de la funda 530 compuesta por un tubo de aire de la funda 532 que tiene una entrada 534 y una salida 536, y una unidad de turbina 538. La unidad de turbina 538 controla la cantidad de flujo de suministro de aire ventilado o de hospital al confinamiento de aerosol o adaptador de transición 190 a través de una unidad de válvula (no se muestra). De acuerdo con una modalidad, la unidad de turbina 538 regula la velocidad de flujo del suministro de aire ventilado o de hospital transmitiendo la velocidad de rotación de la unidad de turbina 538 en revoluciones por minuto (RPM) a la unidad de controlador 36, abriendo, cerrando u obstruyendo al menos parcialmente el conducto dentro de la unidad de válvula para aumentar o disminuir la velocidad de flujo y/o suministrar el aire ventilado o de hospital a la subunidad de tubo de aire de la funda 530.

De acuerdo con una modalidad, el tubo capilar 158 es un tubo capilar con forma de cúpula, que incluye un extremo de tubo de alimentación o extremo proximal 160, y un extremo capilar con forma de cúpula o extremo distal 162. El tubo capilar 158 de acuerdo con una modalidad, tiene preferentemente un diámetro interno en el rango de aproximadamente 0,05 a 0,53 milímetros, y con mayor preferencia en el rango de aproximadamente 0,1 a 0,2 milímetros. El extremo del tubo de alimentación 160 tiene sección transversal preferentemente circular con un extremo capilar en forma de cúpula 163 en el extremo distal 162 del tubo capilar 158. Un diámetro interior particularmente preferido del tubo capilar 158 es aproximadamente 0,1905 mm (o 0,0075 pulgadas). De acuerdo con una modalidad, el tubo capilar 158 es un capilar con punta como se describe en el documento US 20050235991.

La Figura 17 muestra un diagrama del sistema de suministro de fármacos 10. Como se muestra en la Figura 17, el sistema de suministro de fármacos comprende una formulación o paquete de dosis 350 (o sistema de cierre cerrado), una placa caliente/agitador 300, una unidad de bombeo 260, una unidad de jeringa 70, un conjunto de válvulas 60, una unidad generadora de aerosol 50 que tiene un bloque calentador 150 y un tubo capilar 158 en el mismo, un adaptador de transición 190, y una trampa de condensados 100. El sistema 10 puede incluir además un adaptador CPAP 310

para suministrar un aerosol a un paciente, un filtro de aire 330 (tal como un filtro HEPA), una fuente de aire (CPAP) 320, y una unidad de control 340. La fuente de aire 320 es preferentemente una línea de aire comprimido de un hospital o una fuente de aire presurizado, tal como un tanque de aire comprimido con una disposición de válvulas adecuada para lograr un flujo de aire conveniente.

5 De acuerdo con una modalidad, un material líquido o formulación líquida 136, tal como Surfaxin®, que está contenido dentro de una formulación o el paquete de dosis 350 se prepara para suministrarse a un paciente calentando inicialmente el paquete 350 sobre la placa caliente/agitador 300 para licuar la formulación hasta una viscosidad deseada (*es decir*, una formulación altamente viscosa) para suministrarse a la unidad de bombeo 260. La unidad de bombeo 260 y el conjunto de válvulas 60 suministran la formulación 136 desde el paquete de dosis 350 a una velocidad constante y continua a la unidad generadora de aerosol 50, que incluye un conducto capilar en el que la formulación líquida 136 se vaporiza al menos parcialmente. El bloque calentador 150 calienta el conducto capilar hasta un intervalo de temperatura efectivo para volatilizar al menos parcialmente la formulación líquida 136 en el tubo o conducto capilar 158 hacia un aerosol.

15 La unidad generadora de aerosol 50 incluye preferentemente además al menos un conducto de aire dispuesto de manera que la fuente de aire 320 se calienta mediante el bloque o cuerpo calentador 150, y en donde el aire calentado o caliente se mezcla con el aerosol producido por la unidad generadora de aerosol 50. Puede apreciarse que el sistema 10 puede incluir un calentador de aire separado 312 en forma de un calentador de aire discreto que es remoto con respecto al tubo capilar 158, en lugar de o además del uso del calor generado en o alrededor del tubo capilar 158.

20 El adaptador de transición o miembro de confinamiento del aerosol 190 captura el aerosol producido por la unidad generadora de aerosol 50 y el tubo capilar 158 y dirige el aerosol hacia dentro de un tubo de flujo 104 para suministrarse al paciente mediante un adaptador CPAP 310. El adaptador CPAP 310 suministra preferentemente aerosol al paciente a aproximadamente 38 °C a 42 °C y con mayor preferencia aproximadamente 40 °C para niños. Puede apreciarse que variando la longitud de un tubo o manguera de suministro 104, la temperatura de suministro del aerosol puede suministrarse a una temperatura adecuada o conveniente. El miembro de confinamiento del aerosol 190 se sella preferentemente a la unidad generadora de aerosol 50 o tubo capilar 158, que evita que el aire ambiente (a diferencia del aire caliente suministrado al adaptador de transición) se mezcle con el aerosol producido por la unidad generadora de aerosol o tubo capilar 158. El adaptador de transición o miembro de confinamiento del aerosol 190 puede incluir una trampa de condensados 100 que tiene dentro al menos un deflector y/o un puerto de drenaje en un extremo inferior adaptado para unirse a un dispositivo de recogida de condensados o unidad de tubo de drenaje. La mezcla del aire calentado o caliente con el aerosol producido por la formulación reduce la cantidad de condensación proveniente del tubo capilar 158 que es capaz de suministrar un aerosol al paciente localizado en una localización remota del sistema 10 y de la unidad generadora de aerosol 50.

25 De acuerdo con otra modalidad, un suministro de aire frío desde un ventilador u otro dispositivo de enfriamiento adecuado 370 puede usarse para enfriar el tubo de flujo 104 unido al adaptador de presión de la vía de aire positiva continua (CPAP) 310 u otro dispositivo adecuado. El ventilador u otro dispositivo de enfriamiento adecuado 370 se localiza preferentemente debajo del adaptador de transición 190. Un termopar o dispositivo de monitoreo de la temperatura (no se muestra) localizado dentro del dispositivo de interfaz del paciente o adaptador CPAP 310 monitorea la temperatura de la mezcla de aire calentado o caliente con el aerosol generado. La temperatura de la mezcla de aire calentado y el aerosol generado se suministra luego a un controlador de temperatura (no se muestra) localizado fuera de la unidad base 20, o alternativamente a un controlador de temperatura localizado dentro y el cual es una parte integral de la unidad base 20. Durante el funcionamiento del sistema, el controlador de temperatura controla el ventilador u otro dispositivo de enfriamiento adecuado 370 para iniciar el enfriamiento o una reducción de la temperatura de la mezcla del aire calentado y el aerosol generado en respuesta a la temperatura del aire calentado y del aerosol generado en el dispositivo de interfaz del paciente o adaptador CPAP 310. De acuerdo con una modalidad, el enfriamiento del aire calentado y del aerosol generado desde la unidad generadora de aerosol 50 puede realizarse aumentando la velocidad del ventilador.

30 El sistema 10 preferentemente en aplicaciones de suministro de fármacos se adapta para proporcionar un aerosol que tiene diámetros medios de partículas de masa promedio de menos de 3 micras, y con mayor preferencia un diámetro medio de partícula de masa promedio de 2 micras para facilitar la penetración profunda en los pulmones. De acuerdo con una modalidad preferida, el aerosol tiene un diámetro medio de partículas de masa promedio de entre aproximadamente 0,2 a 2 micras y con mayor preferencia un diámetro medio de partículas de masa promedio de aproximadamente 0,5 a 1,0 micras. Es además conveniente, en ciertas aplicaciones de suministro de un fármaco, suministrar los medicamentos a altas velocidades de flujo, *por ejemplo*, por encima de 1 miligramo por segundo. Puede apreciarse que la fuente de la formulación líquida preferentemente contiene un surfactante pulmonar adaptado para suministrarse como un aerosol hacia los pulmones de un niño. Por ejemplo, de acuerdo con una modalidad, la formulación líquida es un medicamento para tratar el Síndrome de Aflicción Respiratoria (RDS) en niños. De acuerdo con una modalidad, el sistema 10 es preferentemente capaz de suministrar un aerosol con una concentración del fármaco de 2,3 miligramos por litro de aire de una formulación líquida con una concentración del fármaco de 10 miligramos por mililitro (mg/ml) y proporcionalmente concentraciones de aerosol más altas de formulaciones con concentraciones más altas. Adicionalmente, es considerable que el generador de aerosol y/o el sistema 10 como se muestra logra una concentración de aerosol especialmente alta para una formulación líquida inicial dada. Por ejemplo,

- 5 como se muestra en la Figura 18, que es representativa de los resultados esperados, que pudieran variar, de acuerdo con una modalidad, de una concentración del fármaco de 30 miligramos de fármaco por mililitro de formulación (mg/ml), se puede lograr una concentración de aerosol del fármaco suministrado de 7 miligramos de aerosol de fármaco por litro de aire (mg/1) a una velocidad de flujo de aire de la funda de 3 litros por minuto (L/min). Puede apreciarse que la eficiencia del sistema como se muestra en la Figura 18, es la relación de la masa o medicamento activo medido aguas arriba del adaptador CPAP dividido por la masa del medicamento activo bombeado hacia el sistema.
- 10 Aunque se han descrito varias modalidades, debe entenderse que puede recurrirse a varias modificaciones, variaciones como resultará evidente para los expertos en la técnica. Tales variaciones y modificaciones deben considerarse dentro del ámbito y el alcance de las reivindicaciones adjuntas a la presente. Por ejemplo, un fluido supercalentado pudiera mantenerse en una condición de líquido supercalentado hasta que se descarga desde el capilar, hasta que ocurre una vaporización rápida.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de suministro de fármacos (10) que comprende:
una unidad generadora de aerosol (50) en donde una formulación líquida se vaporiza parcialmente para formar un aerosol, el generador de aerosol (50) incluye:
un conducto capilar (158) en el que la formulación líquida (136) se vaporiza al menos parcialmente;
al menos un cuerpo calentador (150)(412) que funciona para calentar el conducto capilar (158) hasta un intervalo de temperatura efectivo para vaporizar al menos parcialmente la formulación líquida en el conducto capilar; y
al menos un conducto de aire dispuesto de manera que el aire se calienta por el cuerpo del calentador (150) y el aire calentado se combina con el aerosol producido por la unidad generadora de aerosol (50), el sistema (10)(100) comprende además:
una unidad de bombeo (260) adaptada para suministrar una formulación líquida (136) a la unidad generadora de aerosol;
un conducto de flujo (104) que tiene un extremo de entrada (105) en comunicación continua con una salida (191) de la unidad generadora de aerosol y una salida adaptada para conectarse a la interfaz de un paciente que suministra ventilación a los pulmones de un paciente;
al menos un colector de condensados (100) adaptado para recoger el líquido condensado o líquido producido por la unidad generadora de aerosol; y
un aerosol adaptador de transición (190) dispuesto para mezclar el aerosol producido por la unidad generadora de aerosol con el aire calentado y dirigir el aerosol mezclado hacia el extremo de entrada del conducto de flujo.

2. Un sistema de suministro de fármacos (10) de conformidad con la reivindicación 1 en donde la unidad de bombeo (260) incluye una bomba de jeringa (130) y un par de válvulas (120, 122) que funcionan para suministrar la formulación líquida hacia una entrada de la unidad generadora de aerosol (50).

3. Un sistema de suministro de fármacos (10) de conformidad con la reivindicación 1 en donde la unidad de bombeo (260) incluye dos bombas de jeringa (130) y una disposición de válvulas (60) que se hacen funcionar para suministrar la formulación líquida hacia una entrada de una bomba de jeringa durante el suministro de la formulación líquida a la unidad generadora de aerosol (50) mediante la otra bomba de jeringa.

4. Un sistema de suministro de fármacos (10) de conformidad con la reivindicación 3 en donde la disposición de válvulas (60) incluye:
una entrada (110) que puede conectarse a una fuente de una formulación líquida (136);
una primera y segunda trayectorias de flujo en comunicación continua con la entrada;
una salida (124) en comunicación continua con una entrada de la unidad generadora de aerosol (50); y
una primera (116) y segunda (118) válvulas a lo largo de la primera trayectoria de flujo y una tercera (120) y cuarta (122) válvulas a lo largo de la segunda trayectoria de flujo, las válvulas se disponen de manera que la primera trayectoria de flujo suministra formulación líquida a la primera bomba de jeringa cuando la primera válvula está abierta y la segunda válvula está cerrada, la segunda trayectoria de flujo suministra formulación líquida a la segunda bomba de jeringa cuando la tercera válvula está abierta y la cuarta válvula está cerrada, la primera trayectoria de flujo suministra formulación líquida a la unidad generadora de aerosol cuando la primera válvula está cerrada y la segunda válvula está abierta, y la segunda trayectoria de flujo suministra formulación líquida a la unidad generadora de aerosol cuando la tercera válvula está cerrada y la cuarta válvula está abierta.

5. Un sistema de suministro de fármacos (10) de conformidad con la reivindicación 4 que comprende además un sistema de control (36) que se hace funcionar para activar la unidad generadora de aerosol (50) y la unidad de bombeo (260), el sistema de control efectúa el llenado inicial de las bombas de jeringa (130) mediante la retracción de un primer pistón (133) de la primera bomba de jeringa y un segundo pistón (133) de la segunda bomba de jeringa (130) mientras mantiene la primera (116) y tercera (120) válvulas abiertas y la segunda (118) y cuarta (122) válvulas cerradas, suministrando la formulación líquida (136) a la unidad generadora de aerosol haciendo avanzar el primer pistón (133) mientras mantiene la primera y cuarta válvulas cerradas, activando la segunda bomba de jeringa cerca del extremo de un ciclo de suministro de la primera bomba de jeringa haciendo avanzar el segundo pistón mientras mantiene la cuarta válvula abierta y la tercera válvula cerrada, llenando la primera bomba de jeringa mediante la retracción del primer pistón mientras mantiene la primera válvula abierta y la segunda válvula cerrada, activando la primera bomba de jeringa cerca del extremo del ciclo de suministro de la segunda bomba de jeringa haciendo avanzar el primer pistón mientras mantiene la segunda válvula abierta y la primera válvula cerrada.

6. Un sistema de suministro de fármacos de conformidad con cualquier reivindicación anterior en donde el conducto capilar (158) es un tubo capilar adaptado para caber dentro del cuerpo del calentador (150)(412) y en donde el al menos un conducto de aire es un miembro tubular adaptado para caber dentro de una subunidad de aire de la funda (430, 440) dispuesta de manera que el aire se calienta mediante la subunidad de aire de la funda.

- 5
7. Un sistema de suministro de fármacos (10) de conformidad con cualquier reivindicación anterior en donde el adaptador de transición del aerosol (190) incluye al menos un deflector en el mismo y/o un puerto de drenaje (193) en un extremo inferior del mismo adaptado para unirse a un dispositivo de recogida de condensados (192).
- 10
8. Un sistema de suministro de fármacos (10) de conformidad con cualquier reivindicación anterior en donde la unidad de bombeo (260) y la unidad generadora de aerosol (50) incluyen partes desechables y partes reusables, las partes desechables incluyen un tubo de flujo capilar (158) a través del cual se expulsa la formulación líquida como un aerosol y las partes húmedas de la unidad de bombeo, las partes húmedas incluyen un miembro de cribado que funciona para atrapar las partículas en la formulación líquida por encima de un tamaño predeterminado, el miembro de cribado se localiza aguas arriba de la entrada a la unidad generadora de aerosol (50).
- 15
9. Un sistema de suministro de fármacos (10) de conformidad con cualquier reivindicación anterior que comprende además una fuente (350) de la formulación líquida (136) que contiene un surfactante pulmonar adaptado para suministrarse como un aerosol a los pulmones de un niño.
- 20
10. Un sistema de suministro de fármacos (10) de conformidad con cualquier reivindicación anterior que comprende además una fuente de aire presurizado conectada al adaptador de transición del aerosol, la fuente de aire presurizado suministra aire a una velocidad de flujo de aproximadamente 1 a 6 L/min (litros por minuto).
- 25
11. Un sistema de suministro de fármacos (10) de conformidad con cualquier reivindicación anterior en donde la unidad generadora de aerosol (50) es una unidad desechable (40), la unidad desechable comprende: un tubo capilar (158) adaptado para formar un aerosol cuando una formulación líquida (136) en el tubo capilar se calienta para volatilizar al menos parte del material líquido en el mismo; una unidad de jeringa compuesta por una jeringa (130) y un par de válvulas (120, 122) que se hacen funcionar para suministrar la formulación líquida a una entrada (160) del tubo capilar; una subunidad de tubo de aire de la funda (430, 440) compuesta por un tubo de aire de la funda (532) que se hace funcionar para recibir un suministro de aire ventilado o de hospital; y
- 30
- el adaptador de transición del aerosol (190).
- 35
12. Un sistema de suministro de fármacos (10) de conformidad con la reivindicación 11 en donde la subunidad de tubo de aire de la funda (430, 440) incluye un tubo de aire de la funda (532) y una unidad de turbina (538), en donde la unidad de turbina controla el flujo de suministro de aire ventilado o de hospital al adaptador de transición del aerosol (190).
- 40
13. Un sistema de suministro de fármacos de conformidad con la reivindicación 11 o 12 que comprende además un alojamiento de la unidad desechable (30) adaptado para recibir la unidad desechable (40), el alojamiento de la unidad desechable comprende: un cuerpo del calentador (412), el cuerpo del calentador comprende: una subunidad de calentamiento inferior (410) que tiene un canal (413) adaptado para recibir el tubo capilar y al menos una unidad de calentamiento posicionada longitudinalmente dentro de la subunidad de calentamiento inferior;
- 45
- una subunidad de calentamiento superior (420); una subunidad de aire de la funda inferior (430) que tiene un canal que se hace funcionar para recibir el tubo de aire de la funda y al menos una unidad de calentamiento posicionada dentro de la subunidad de aire de la funda inferior; y
- 50
- una subunidad de aire de la funda superior (440).
14. Un sistema de suministro de fármacos de conformidad con la reivindicación 13 en donde el alojamiento de la unidad desechable (30) incluye además una bomba de jeringa (70) que se hace funcionar para suministrar la formulación líquida a la entrada (160) del tubo capilar (158).

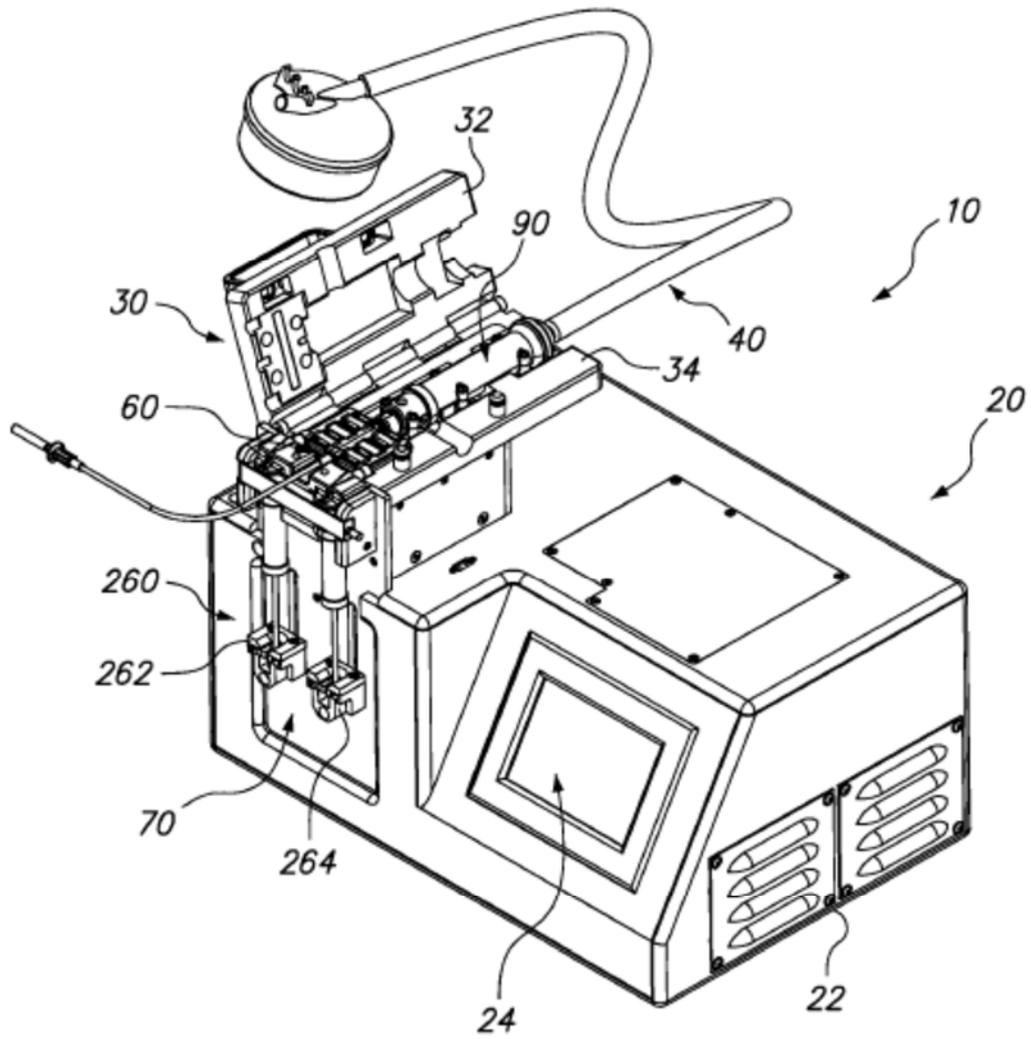


Figura 1

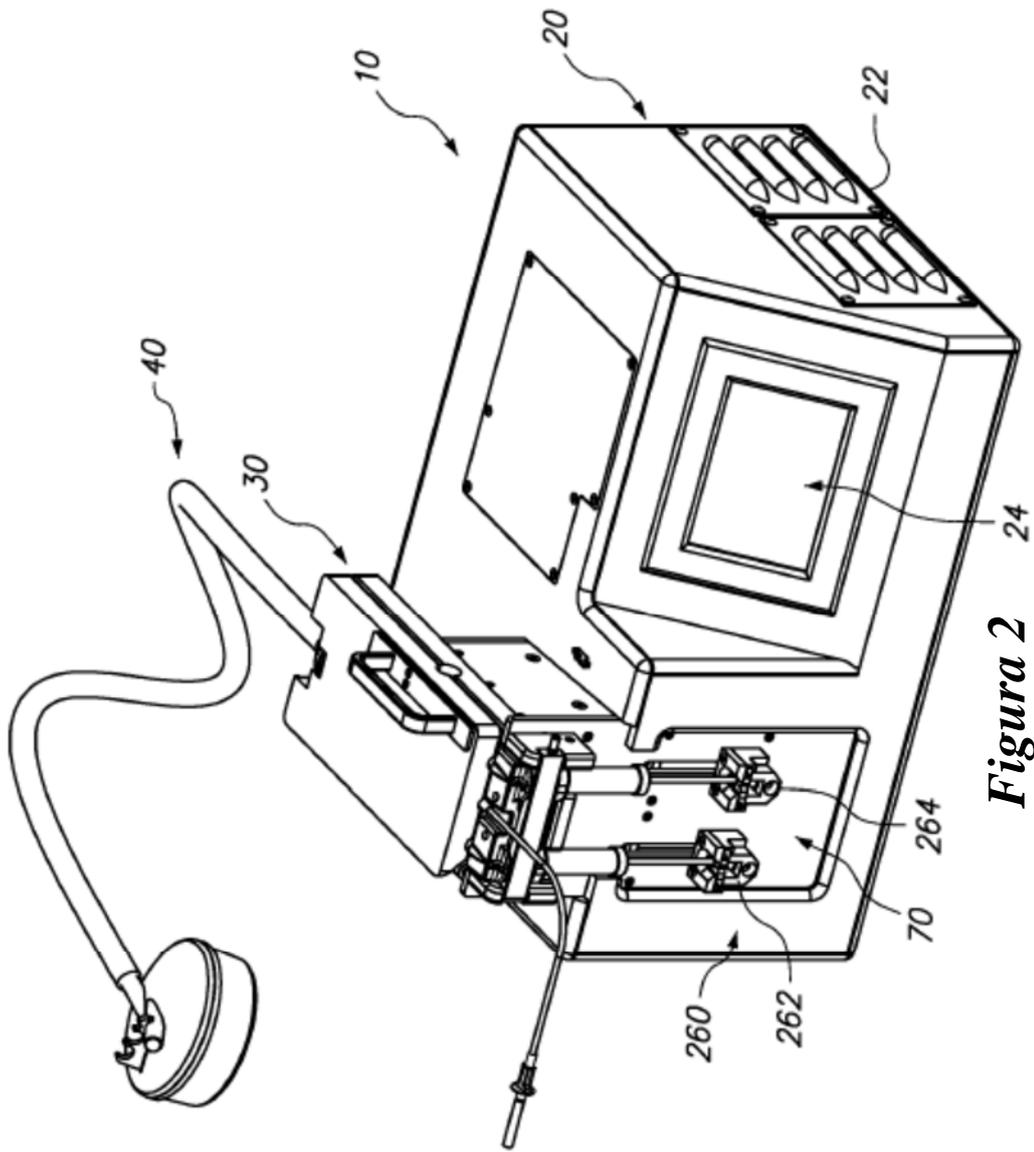


Figure 2

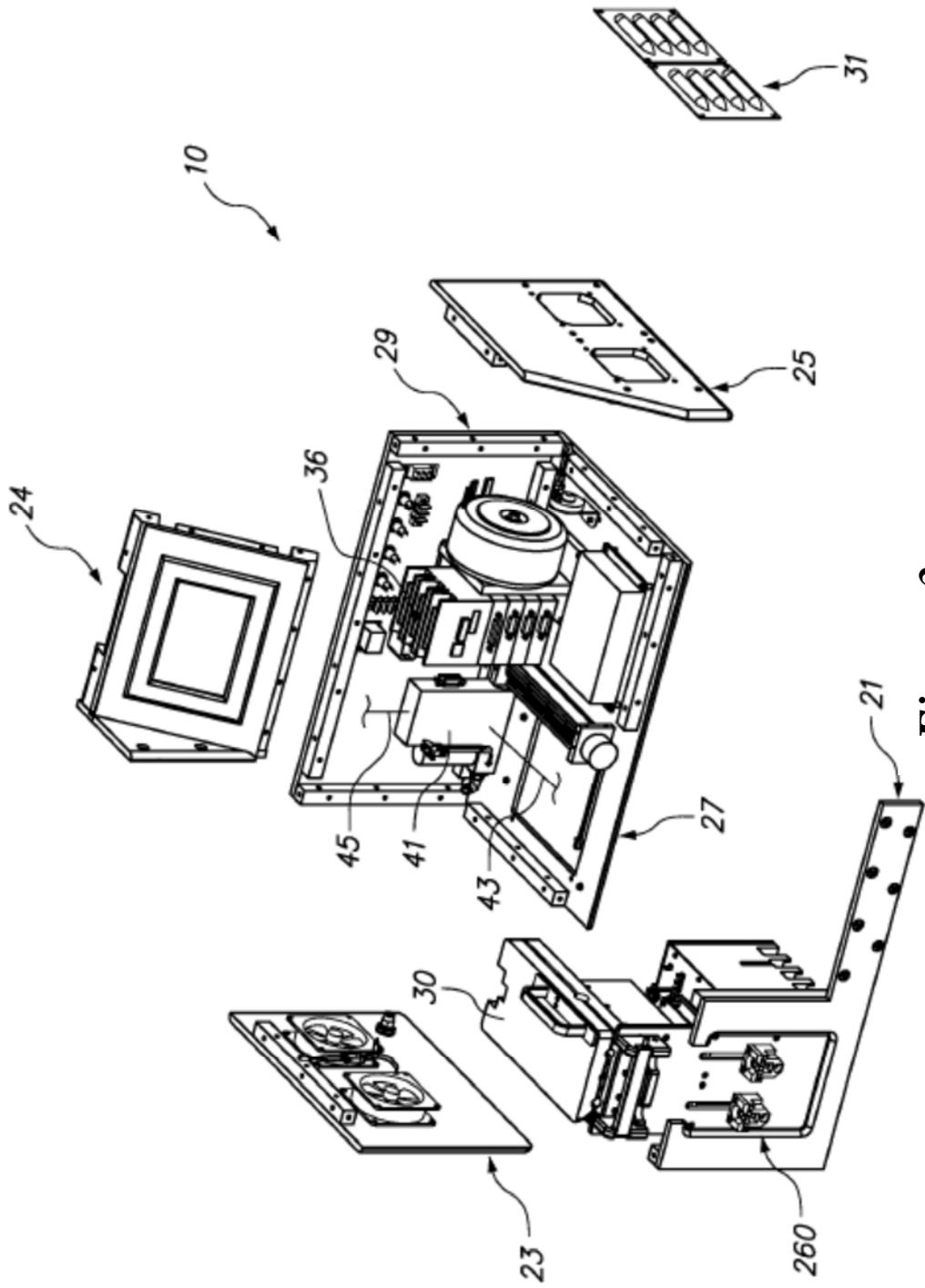


Figure 3

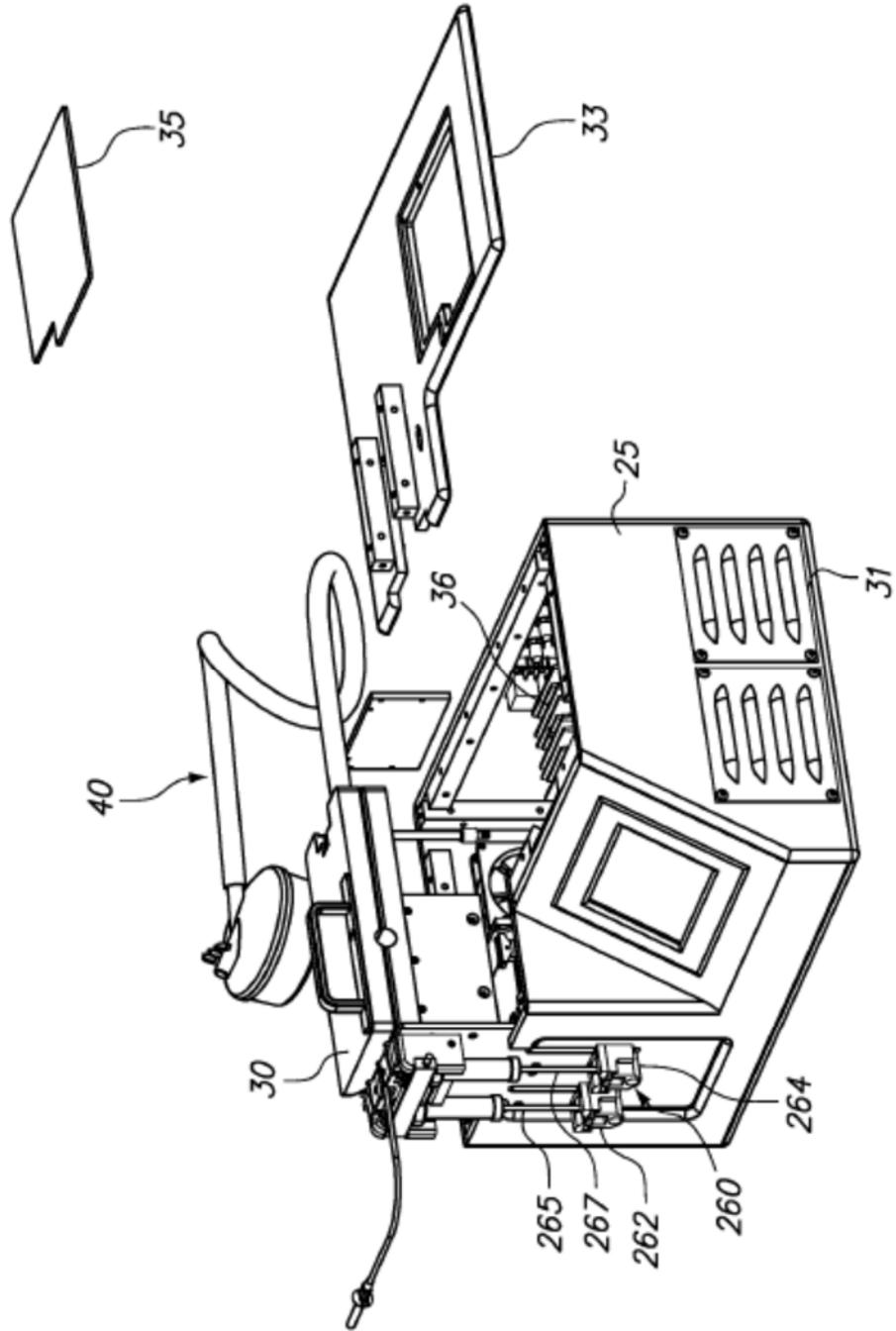


Figura 4

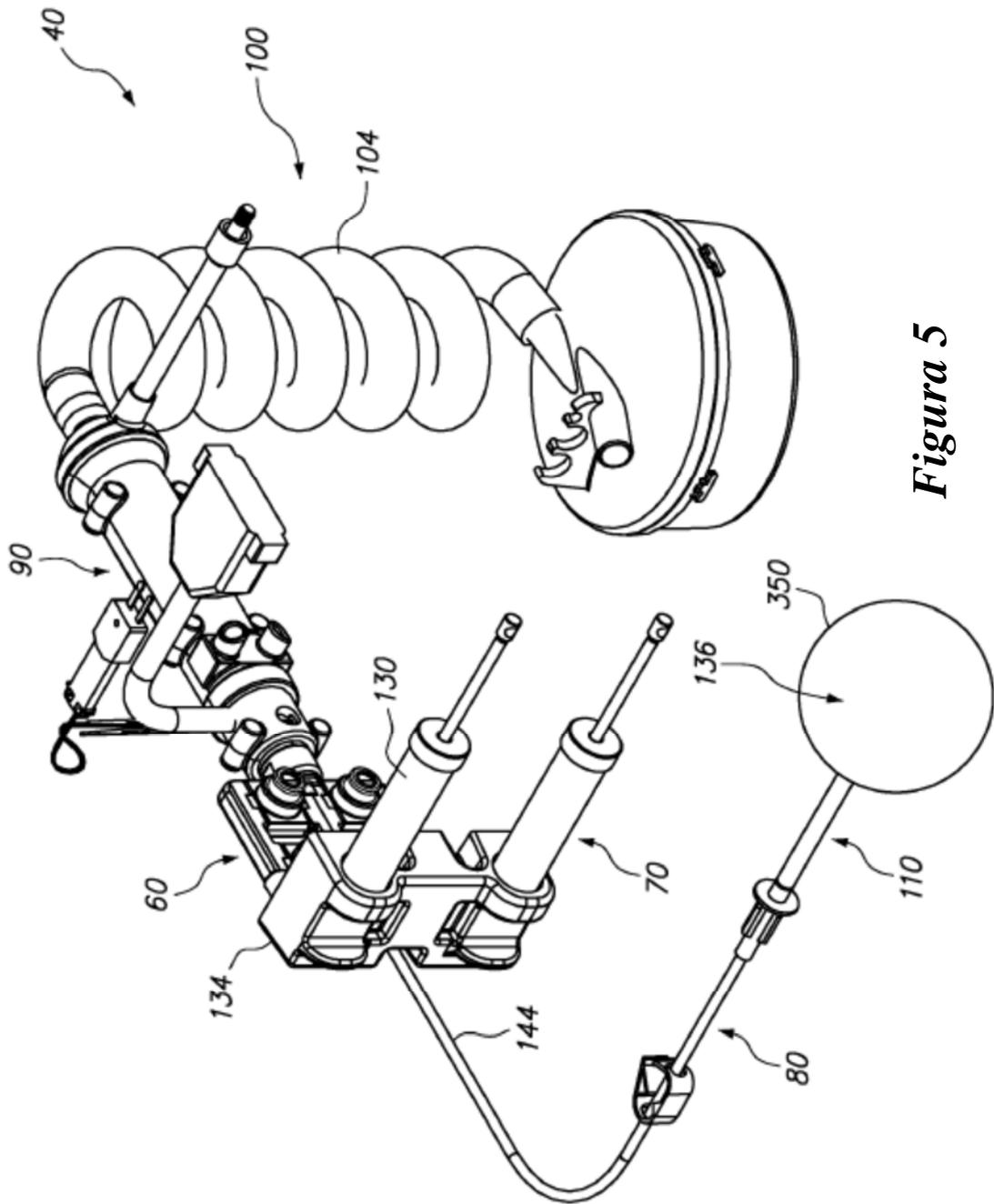


Figura 5

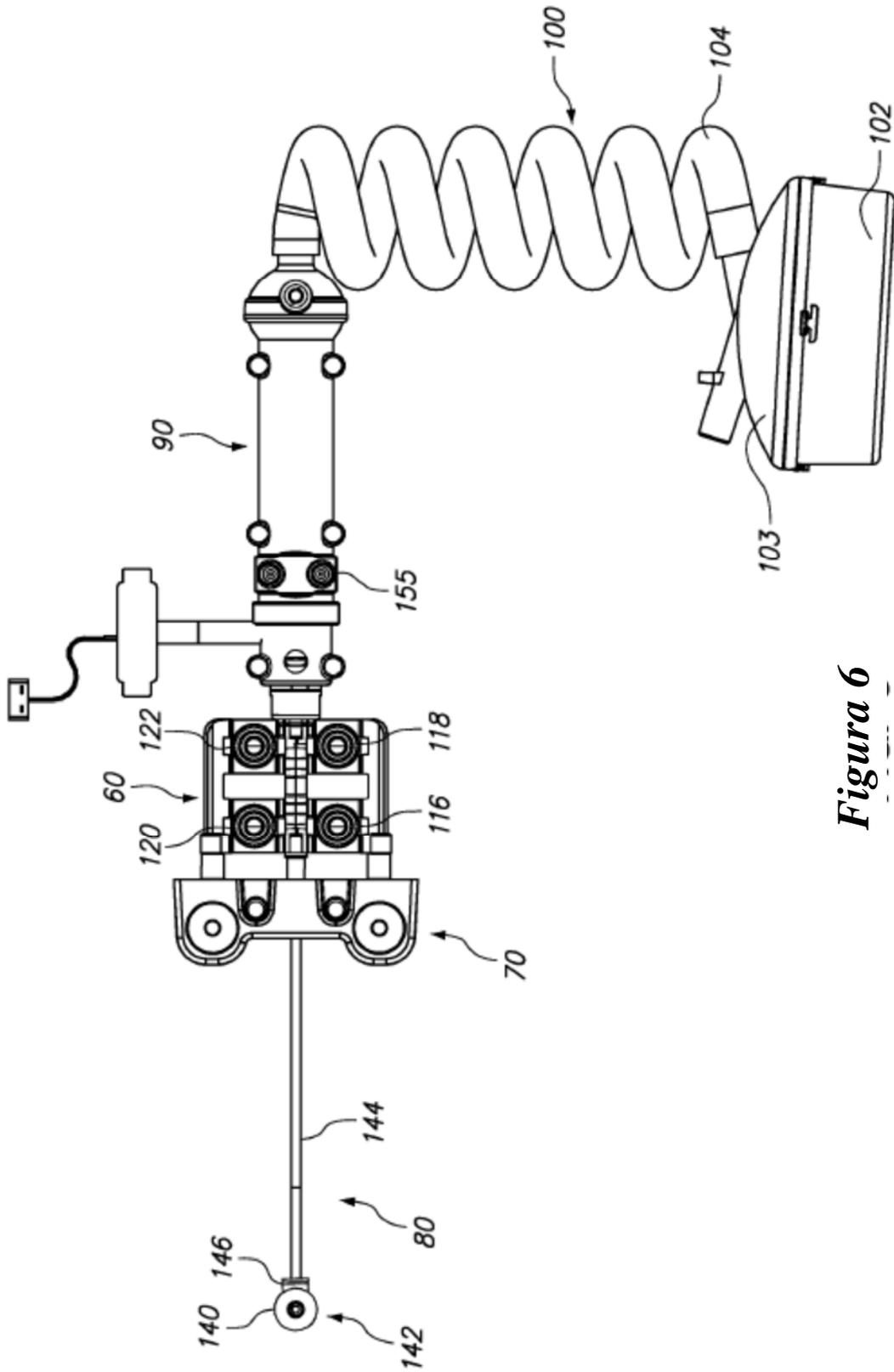


Figura 6

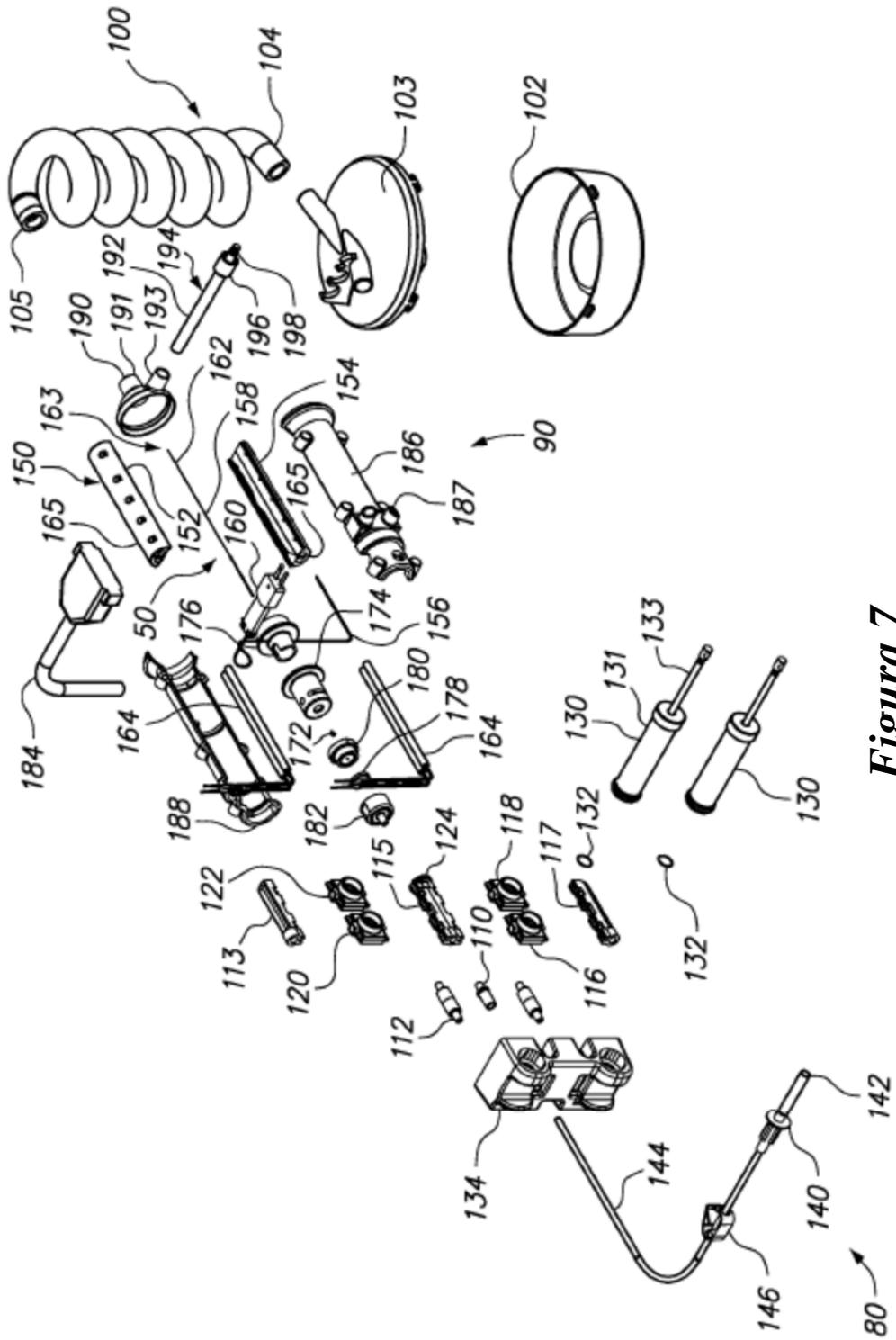


Figura 7

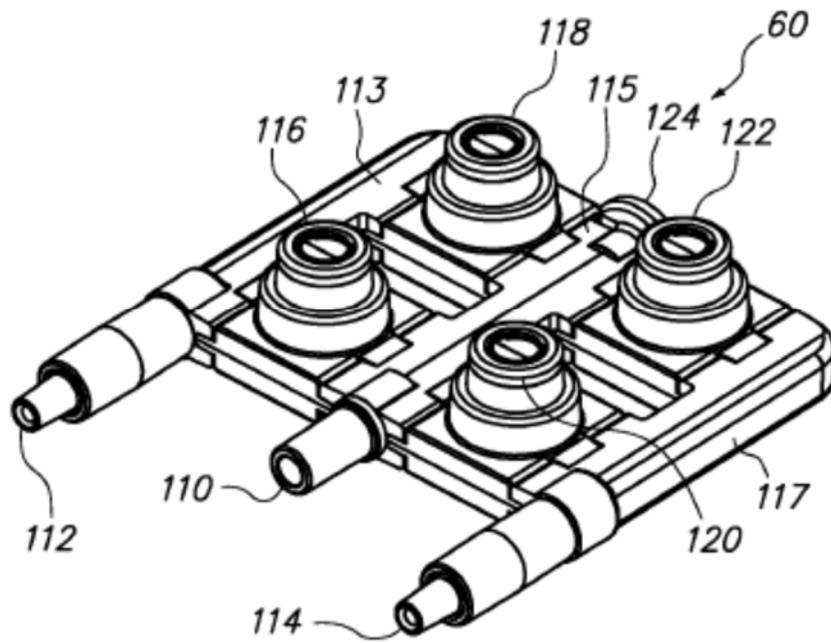


Figura 8A

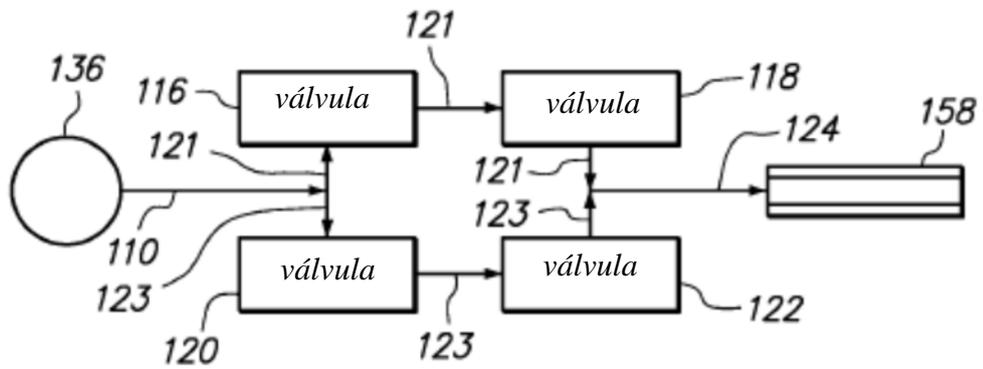


Figura 8B

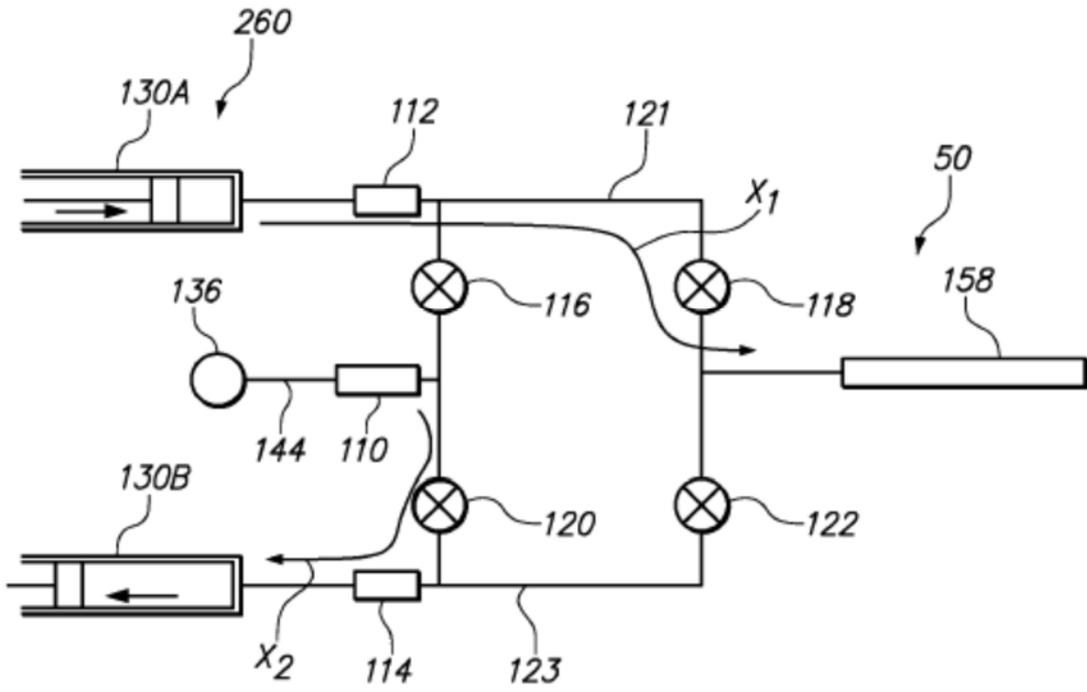


Figura 8C

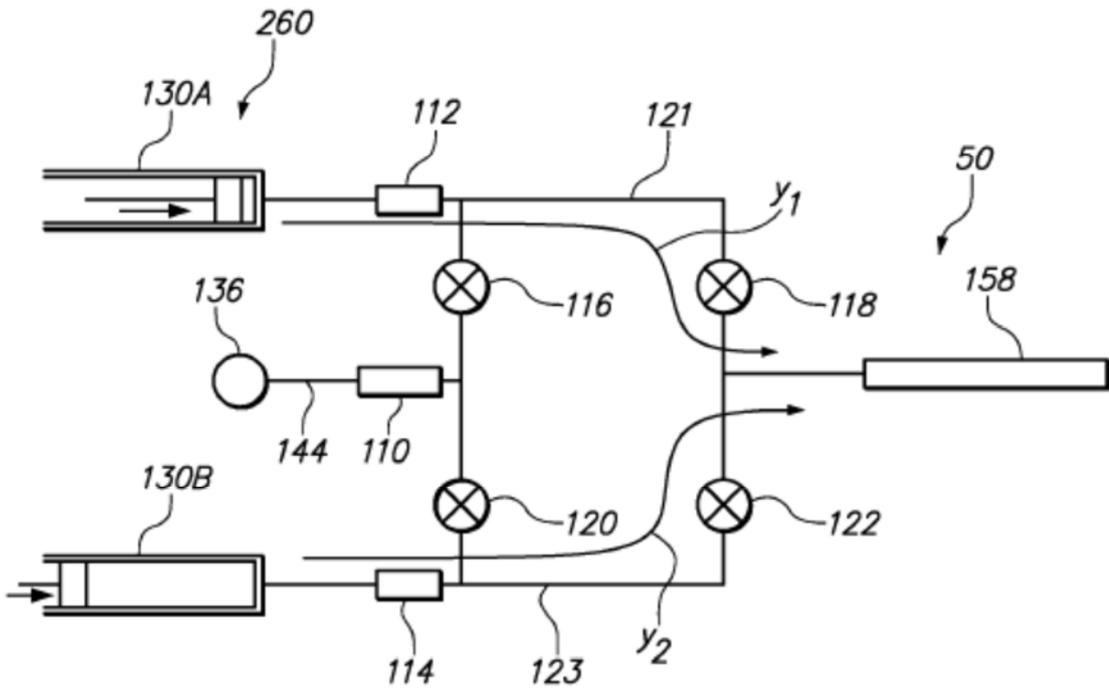


Figura 8D

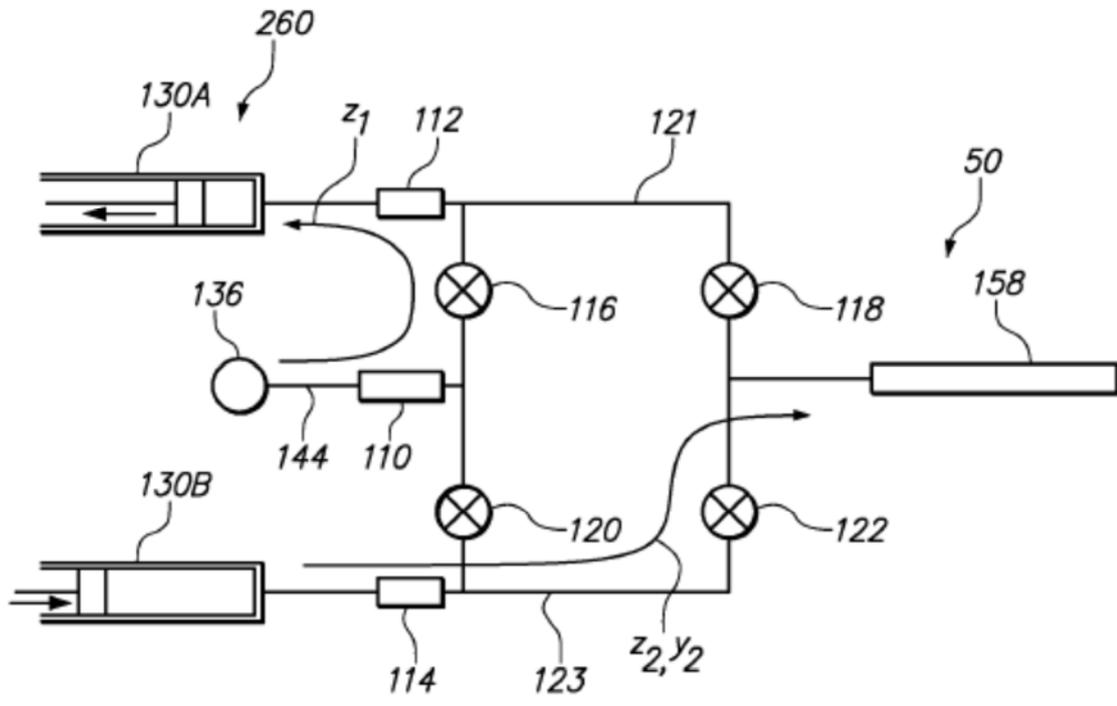


Figura 8E

Efecto del Aumento Periódico del Flujo en la Obstrucción Capilar

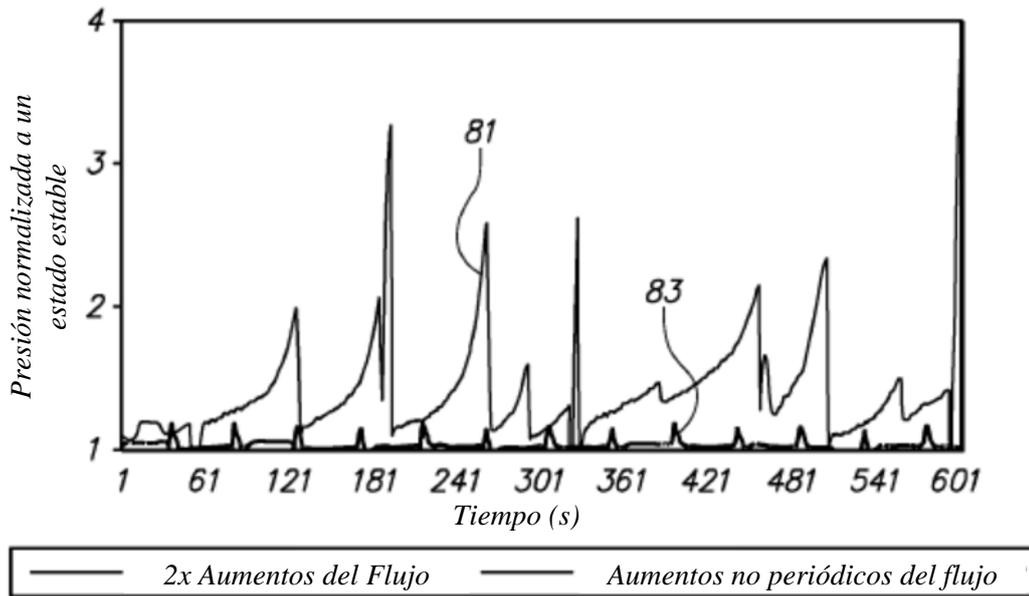


Figura 9

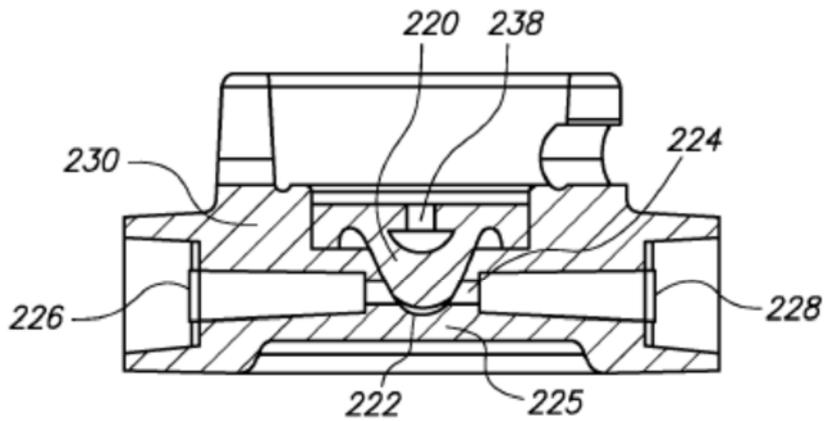


Figura 10

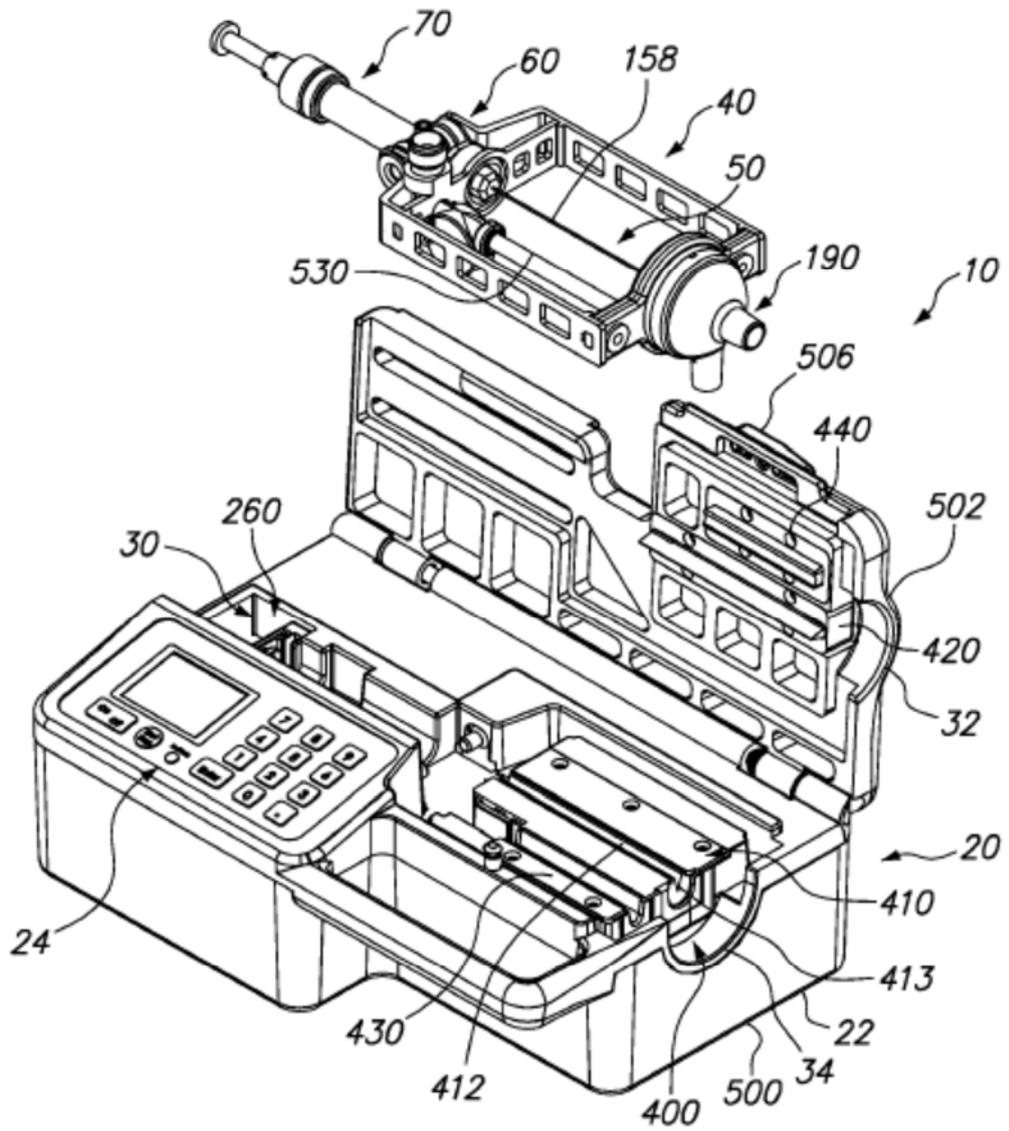


Figura 11

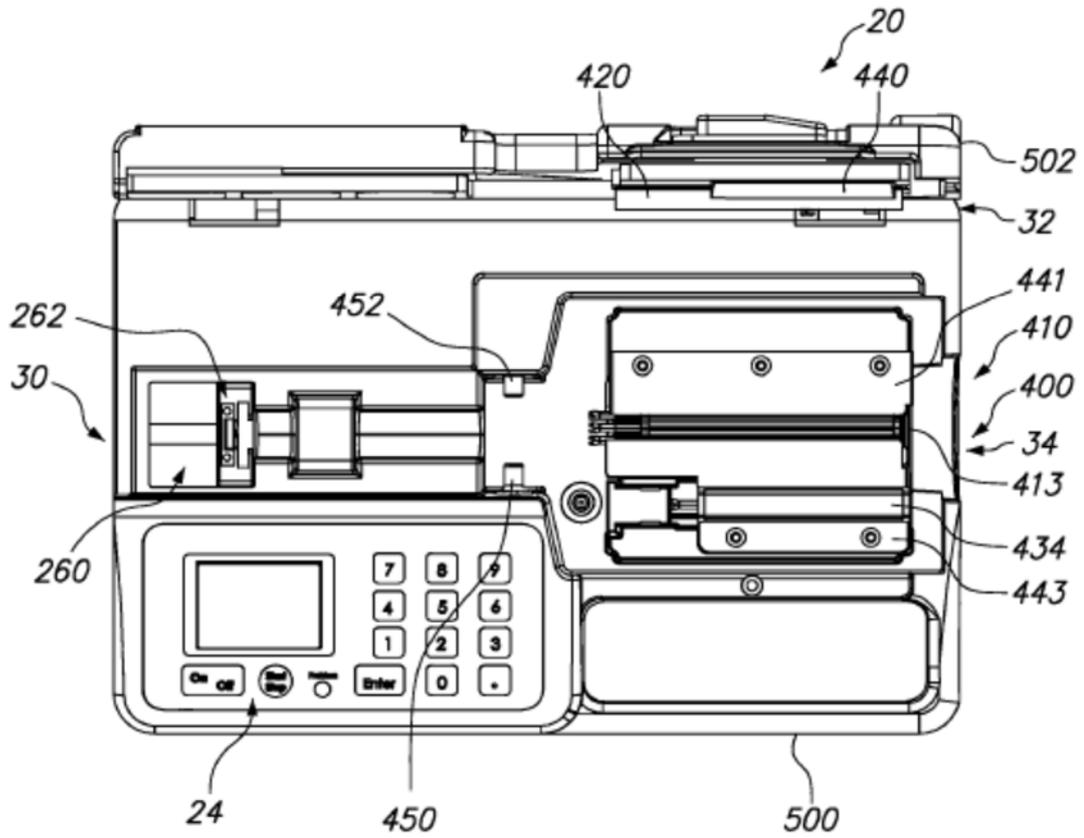


Figura 12

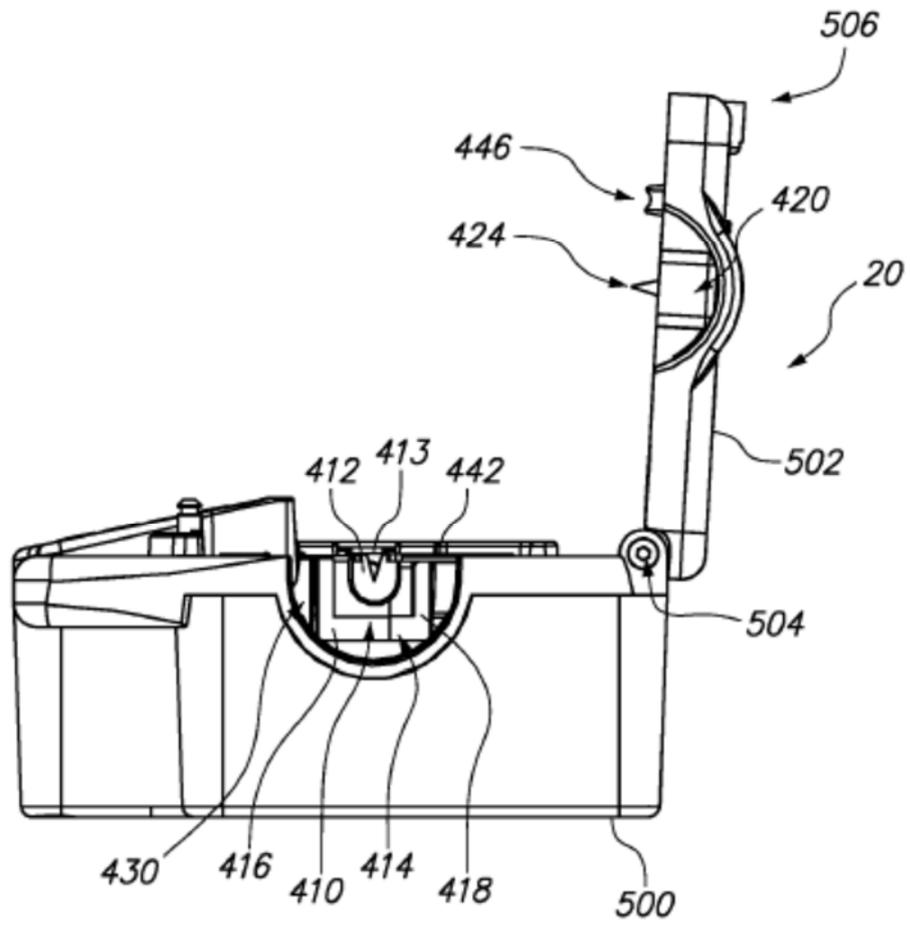


Figura 13

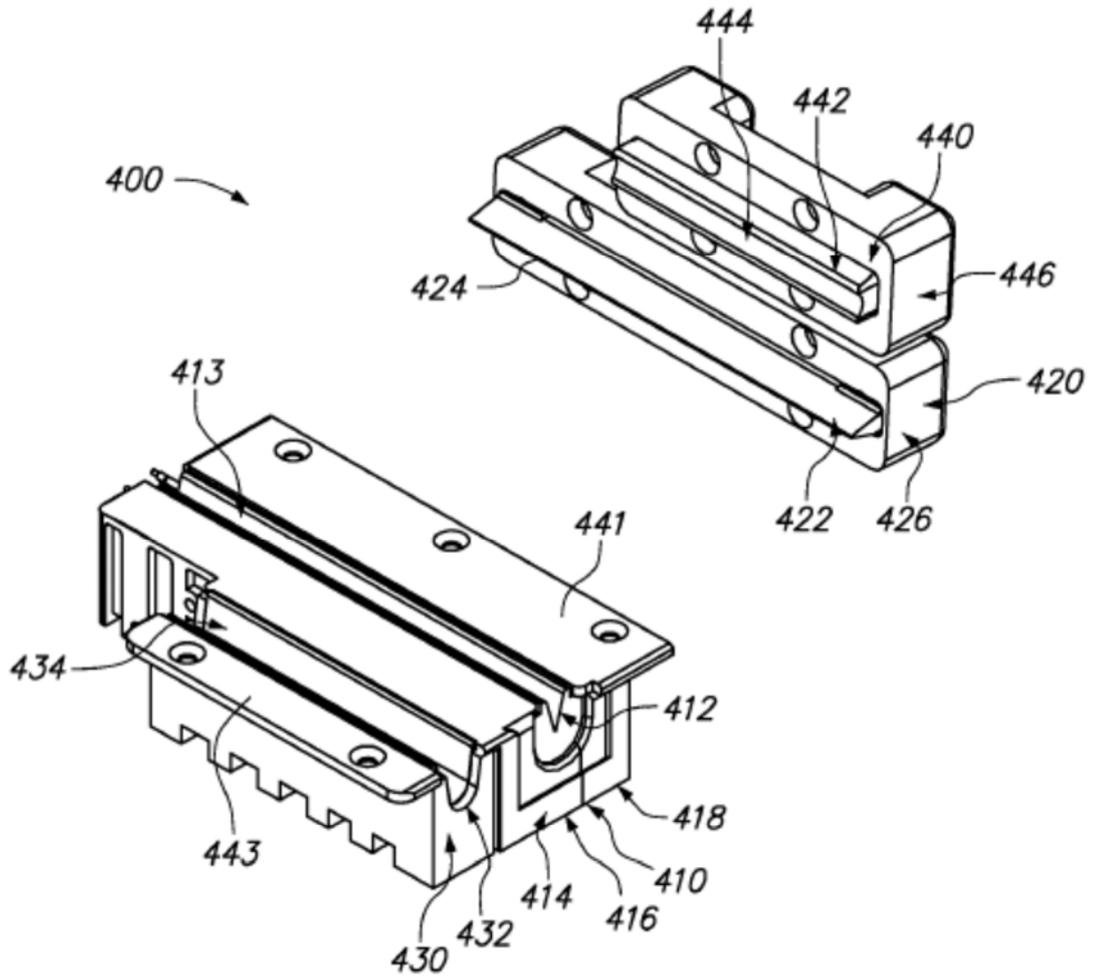


Figura 14

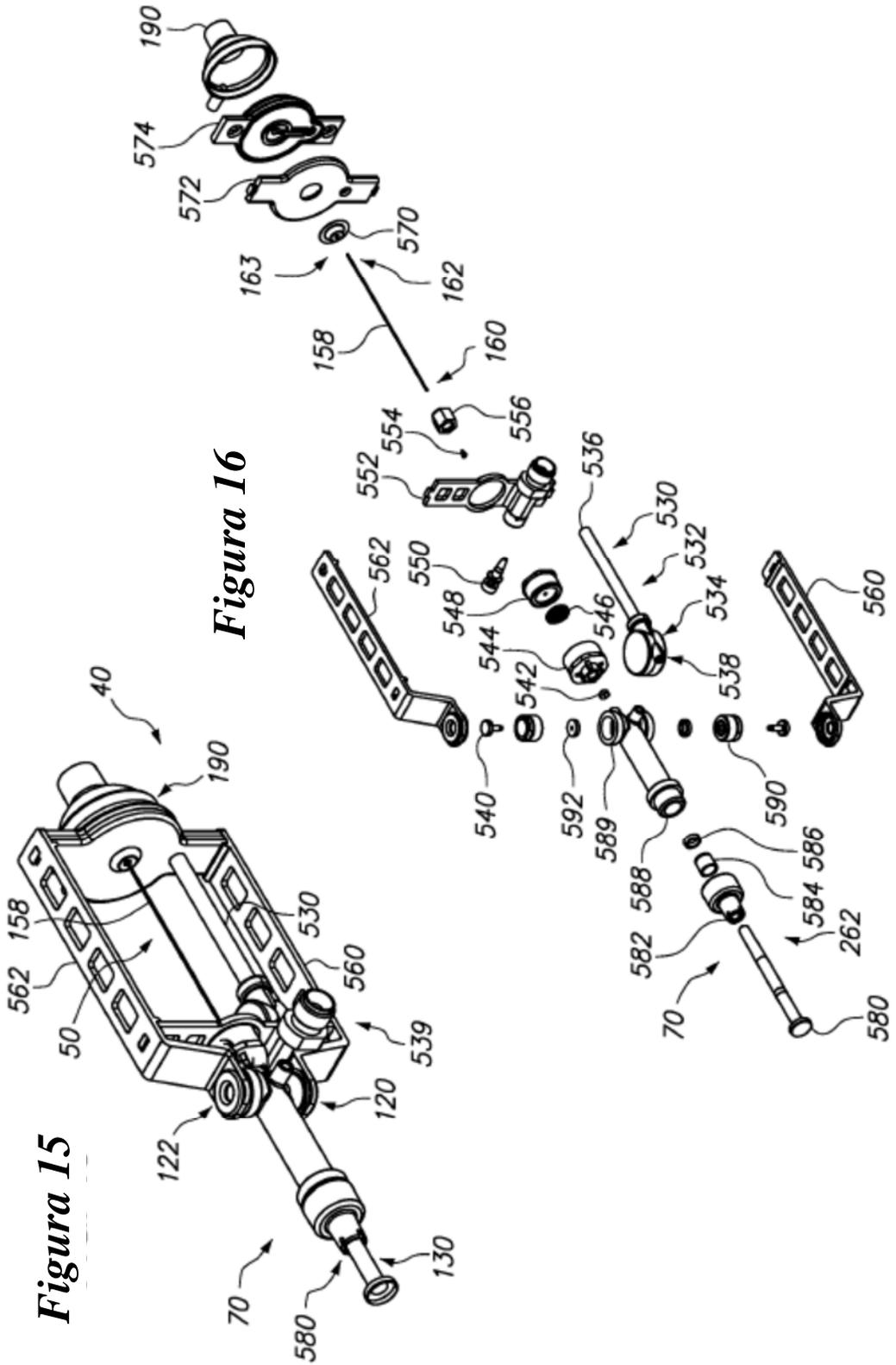


Figura 15

Figura 16

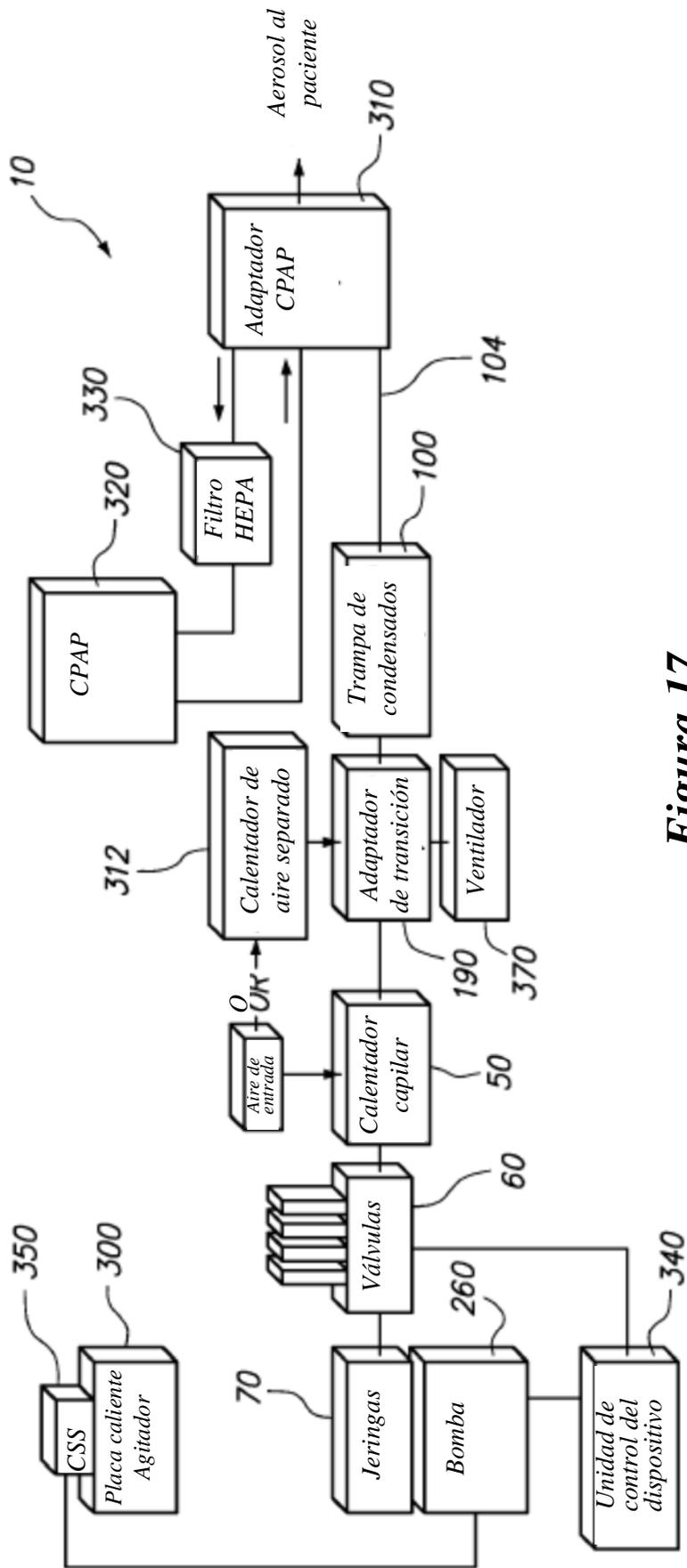


Figura 17

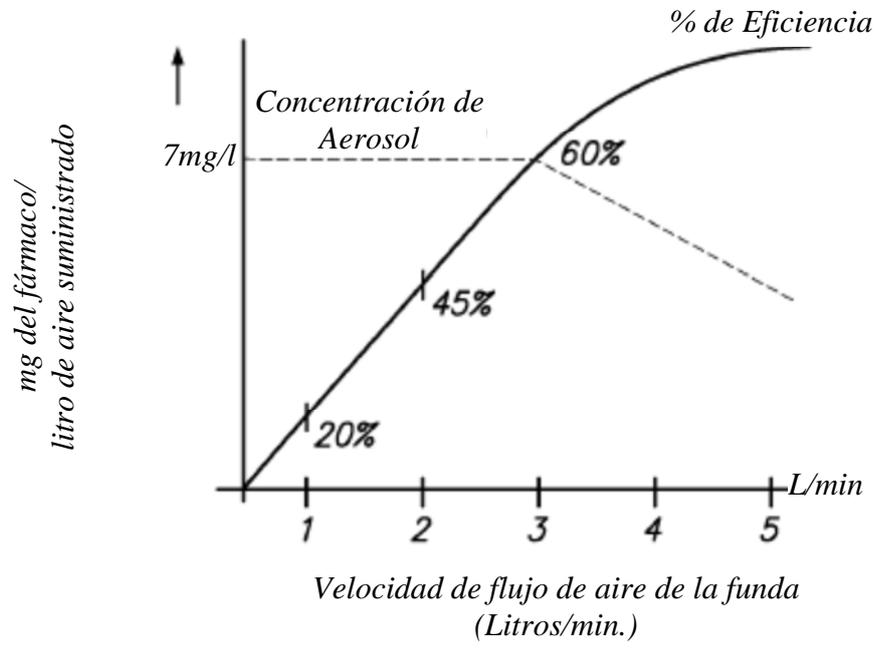


Figura 18