



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0609725-1 B1



(22) Data do Depósito: 22/03/2006

(45) Data de Concessão: 16/06/2020

(54) Título: DISPOSITIVO DE FILTRO DE NEBULIZADOR E SISTEMA PARA AEROSSOLIZAÇÃO DE UM MEDICAMENTO

(51) Int.Cl.: A61K 9/12; A61K 9/72; A61K 47/02; A61K 31/7036; A61M 15/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 24/03/2005 US 11/090.328.

(73) Titular(es): AEROGEN, INC.

(72) Inventor(es): JOHN POWER; EHUD IVRI; PAUL DUNNE; GAVAN O'SULLIVAN; DECLAN MORAN; KEITH GIBBONS; JAMES FINK; NIAL SMITH.

(86) Pedido PCT: PCT US2006010278 de 22/03/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/102345 de 28/09/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/09/2007

(57) Resumo: MÉTODOS E SISTEMAS PARA OPERAÇÃO DE UM GERADOR DE AEROSSOL. Um método de tratamento de um paciente com uma doença pulmonar, onde o método inclui o envio de uma dose de medicamento em aerossol de forma intermitente para um circuito de ventilador acoplado ao sistema respiratório do paciente. Também, um método de tratamento de um paciente com uma doença pulmonar, onde o método inclui a retirada do paciente de um ventilador, e a administração ao paciente de um aerossol nebulizado compreendendo a partir de em torno de 100109>g a em torno de 500mg de um medicamento. Adicionalmente, um medicamento em aerossol para o tratamento de uma doença pulmonar, onde o medicamento inclui amicacina misturada com uma solução aquosa tendo um pH ajustado a partir de em torno de 5,5 a em torno de 6,3. o pH é ajustado pela adição de ácido clorídrico e hidróxido de sódio à solução aquosa.

**DISPOSITIVO DE FILTRO DE NEBULIZADOR E SISTEMA PARA
AEROSSOLIZAÇÃO DE UM MEDICAMENTO**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere geralmente a sistemas e métodos para o envio de medicamentos aerossolizados. Mais especificamente, as modalidades da invenção se referem ao acoplamento de geradores de aerossol a circuitos de ventilador, permitindo que um medicamento aerossolizado seja inalado diretamente por um paciente.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os medicamentos aerossolizados são usados para o tratamento de pacientes que sofrem de uma variedade de doenças respiratórias. Os medicamentos podem ser enviados diretamente para os pulmões ao se ter o paciente inalando o aerossol através de um tubo e/ou de um bocal acoplado ao gerador de aerossol. Pela inalação do medicamento aerossolizado, o paciente pode receber rapidamente uma dose de medicamento que é concentrado no local de tratamento (por exemplo, passagens brônquicas e pulmões do paciente). Geralmente, este é um método mais efetivo e eficiente de tratamento de doenças respiratórias do que primeiramente administrar um medicamento através do sistema circulatório do paciente (por exemplo, uma injeção intravenosa). Contudo, podem existir problemas, ainda, com o envio de medicamentos aerossolizados.

Os pacientes que não podem respirar normalmente sem a ajuda de um ventilador podem apenas ser capazes de receberem medicamentos aerossolizados através de um circuito de ventilador. O gerador de aerossol deve ser adaptado, portanto, para enviar um aerossol através do

ventilador. Infelizmente, as eficiências de envio de medicamento para sistemas de nebulizador / ventilador de combinação são bastante baixas, freqüentemente caindo abaixo de 20%. Os circuitos de ventilador tipicamente
5 forçam o aerossol a viajar através de várias válvulas, condutos e filtros, antes de atingir a boca ou o nariz do paciente, e todas as superfícies e obstáculos provêem uma grande oportunidade para que as partículas de aerossol se condensem de volta para a fase líquida.

10 Um problema é que a tecnologia de aerossolização convencional não é bem adequada para incorporação em circuitos de ventilação. Os nebulizadores convencionais de jato e ultra-sônicos normalmente requerem de 50 a 100 milissegundos para a introdução do medicamento
15 aerossolizado no circuito. Eles também tendem a produzir aerossóis com grandes tamanhos médios de gotícula e qualidades aerodinâmicas ruins que tornam as gotículas mais propensas a formarem condensados nas paredes e nas superfícies do circuito.

20 As eficiências de envio também podem sofrer quando os aerossóis estão sendo enviados conforme o paciente exala no ventilador. Os nebulizadores convencionais enviam fluxos constantes de aerossol para o circuito de ventilador, e o aerossol pode demorar ou mesmo escapar do circuito, quando
25 o paciente não estiver inalando. O aerossol demorando é mais propenso a condensar no sistema, e eventualmente ser forçado para fora do circuito, sem imprimir qualquer benefício ao paciente.

A falha de quantidades substanciais de um medicamento
30 aerossolizado em atingir um paciente pode ser problemática

por várias razões. Em primeiro lugar, a dosagem de droga realmente inalada pelo paciente pode ser significativamente não acurada porque a quantidade de medicamento que o paciente realmente recebe no sistema respiratório do
5 paciente pode variar com flutuações do padrão respiratório do paciente. Ainda, uma quantidade significativa de droga que é aerossolizada pode terminar sendo perdida, e certas medicações são bastante dispendiosas, desse modo os custos de cuidados com a saúde sendo aumentados.

10 Parte da medicação não usada também pode escapar para a atmosfera circundante. Isto pode terminar medicando indivíduos próximos ao paciente, colocando-os em risco quanto a efeitos adversos na saúde. Em um ambiente hospitalar, estes indivíduos podem ser os provedores de
15 cuidados com a saúde, que poderiam ser expostos à poluição do ar por um período de tempo prolongado, ou outros pacientes, que podem estar em uma condição enfraquecida ou ser sensíveis de outra forma a uma exposição a medicações não prescritas, ou uma overdose de uma medicação.

20 Por estas razões, é desejável aumentar as eficiências de envio de aerossol de sistemas de nebulizador - ventilador. As modalidades da presente invenção se dirigem a estes e outros problemas com sistemas e métodos convencionais de tratamento de pacientes com medicamentos
25 aerossolizados.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece dispositivos e métodos para a melhoria de um nível de segurança para o paciente e para a provisão de uma eficiência aumentada de envio de um
30 aerossol para o paciente.

As modalidades da invenção incluem um método de tratamento de um paciente com uma doença pulmonar. O método inclui o envio de uma dose de um medicamento aerossolizado de forma intermitente para um circuito de ventilador
5 acoplado ao sistema respirador do paciente.

As modalidades da invenção também incluem um método de tratamento de um paciente com uma doença pulmonar pela administração ao paciente, através de um circuito de ventilador de um aerossol nebulizado compreendendo a partir
10 de em torno de 100 µg a em torno de 500 mg de um medicamento. A eficiência do método é tal que pelo menos 50% do aerossol nebulizado sejam enviados para o paciente.

As modalidades da invenção também incluem um método de tratamento de um paciente com uma doença pulmonar pela
15 retirada do paciente de um ventilador e pela administração ao paciente de um aerossol nebulizado compreendendo a partir de em torno de 100 µg a em torno de 500 mg de um medicamento.

As modalidades da invenção ainda incluem métodos de
20 tratamento de uma doença pulmonar pela administração a um paciente de um medicamento compreendendo um antibiótico dissolvido em uma solução aquosa compreendendo cloreto de sódio que é ajustada para um pH entre 5,5 e 6,3. O medicamento é administrado por nebulização usando-se um
25 membro vibratório com aberturas, o membro configurado para produzir 70% ou mais de partículas de aerossol com diâmetros aerodinâmicos médios em massa a partir de em torno de 1 µm a em torno de 7 µm.

As modalidades da invenção adicionalmente incluem um
30 método de tratamento de um paciente com uma doença pulmonar

pela administração de um medicamento aerossolizado ao paciente, e pela administração de forma intravenosa de um segundo medicamento ao paciente, de modo a tratar também a doença pulmonar.

5 As modalidades da invenção ainda incluem, adicionalmente, um medicamento aerossolizado para o tratamento de uma doença pulmonar. O medicamento inclui amicacina misturada com uma solução aquosa que tem um pH ajustado a partir de em torno de 5,5 a em torno de 6,3. O
10 pH é ajustado pela adição de ácido clorídrico e hidróxido de sódio à solução aquosa.

 As modalidades também incluem métodos de nebulização de um líquido. O método compreende a feitura de uma ou mais respirações e a medição das características da respiração.
15 Uma outra respiração é feita e o gerador de aerossol é operado com base nas características medidas de uma ou mais respirações medidas.

 Ainda outras modalidades da invenção incluem métodos de provisão de um sistema de nebulizador que compreende um
20 alojamento, um gerador de aerossol, um controlador acoplado ao gerador de aerossol e um reservatório em comunicação com o gerador de aerossol.

 Ainda em mais modalidades, a presente invenção fornece um sistema de nebulizador que compreende um alojamento que
25 define uma passagem que é adaptada para enviar um líquido aerossolizado para um usuário. Um gerador de aerossol é posicionado para prover um líquido aerossolizado para a passagem. Um controlador tendo uma memória e uma pluralidade de programas de operação de gerador de aerossol
30 que controlam a operação do gerador de aerossol é acoplado

ao gerador de aerossol.

Ainda em mais modalidades, a presente invenção fornece um elemento de nebulização posicionado para prover o fluido nebulizado para um circuito de respiração de ventilador para a provisão do fluido nebulizado para um paciente recebendo ar a partir de um ventilador. Será apreciado que um elemento de nebulização também pode ser referido aqui como um elemento de aerossolização, e um ventilador também pode ser referido aqui como um respirador.

As modalidades da invenção também provêem seqüências de operação pelas quais um aerossol é provido em pontos predeterminados em um ciclo de respiração provido por um ventilador. Em um aspecto, a presente invenção fornece uma seqüência de operação na qual uma produção de aerossol começa em um ponto predeterminado em uma fase de inalação, a qual também pode ser referida aqui como uma fase de inspiração, e pára em um segundo ponto predeterminado dentro da mesma fase de inalação. Em um outro aspecto, a presente invenção fornece uma seqüência de operação, a qual pode ser referida como um programa de operação, no qual uma produção de aerossol começa em um ponto predeterminado em uma fase de inalação e pára em um ponto após a fase de inalação ter terminado, isto é, em um certo ponto na fase de exalação. Será apreciado que a fase de exalação também pode ser referida como a fase de expiração, e pode englobar o período de tempo inteiro durante o qual nenhuma fase de inalação está ocorrendo; em outras palavras, a fase de exalação pode incluir não apenas a exalação real do aplicativo de cliente, mas também qualquer pausa que possa ocorrer antes ou depois da exalação. Em um outro aspecto, a

presente invenção fornece uma seqüência de operação na qual uma aerossolização começa em um ponto predeterminado na fase de exalação e pára dentro daquela fase de exalação ou, alternativamente, começa em um ponto predeterminado em uma fase de exalação e pára em um ponto predeterminado na fase de inalação sucessiva.

As modalidades da invenção também provêem a seleção de uma seqüência de operação em particular a partir de uma pluralidade de seqüências de operação disponíveis. De modo similar, a presente invenção fornece modos de operação, cujos modos podem incluir uma ou mais seqüências de operação.

As modalidades adicionalmente provêem algoritmos para o estabelecimento de seqüências de operação, escolha de seqüências de operação ou escolha de modos de operação.

As modalidades também provêem uma consideração da identidade de uma droga a ser administrada na execução de um algoritmo, a escolha do modo de operação ou a seleção ou a rodada de uma seqüência de operação.

As modalidades da invenção também provêem uma nebulização de um grupo de drogas em particular ou drogas, tais como, por exemplo, anticorpos, tais como IgG ou antibióticos, tais como aminoglicosídeos, tal como amicacina.

As modalidades, mais ainda, provêem um dispositivo de ejeção de gotícula nebulizada para uso com um ventilador, onde o dispositivo produz gotículas por um elemento com abertura vibratório durante um intervalo selecionado de um ciclo de respiração.

As modalidades adicionalmente provêem aparelhos e

métodos para a variação da distribuição de tamanho de partículas de uma névoa nebulizada pela variação do diâmetro de saída de um elemento de aerossolização vibratório com abertura.

5 As modalidades adicionais e os recursos são estabelecidos em parte na descrição que se segue e, em parte, tornar-se-ão evidentes para aqueles versados na técnica mediante o exame do relatório descritivo, ou podem ser aprendidos pela prática da invenção. Os recursos e
10 vantagens da invenção podem ser realizados e obtidos por meio das instrumentalidades, das combinações e dos métodos descritos no relatório descritivo.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1A ilustra componentes de um sistema de envio
15 de droga pulmonar de acordo com as modalidades da invenção;

a Figura 1B mostra uma modalidade de um dispositivo de junção que pode ser usado em um sistema de envio de droga pulmonar de acordo com as modalidades da invenção;

a Figura 2 mostra uma configuração de ventilador
20 ligado de um sistema de envio de droga pulmonar de acordo com as modalidades da invenção;

a Figura 3 é uma vista em perspectiva esquemática de um nebulizador incorporado em um circuito de respiração de ventilador de acordo com a presente invenção;

25 as Figuras 4A a D mostram configurações de ventilador desligado de sistemas de envio de droga pulmonar de acordo com as modalidades da invenção;

a Figura 5 mostra um nebulizador acoplado a um adaptador em T para um circuito de ventilador de acordo com
30 as modalidades da invenção;

a Figura 6 mostra uma vista explodida de um nebulizador de acordo com as modalidades da invenção;

a Figura 7 é uma representação em seção transversal esquemática de um gerador de aerossol de acordo com a
5 presente invenção;

a Figura 8 é um detalhe em seção transversal em corte esquemático do gerador de aerossol representado na Figura 6A;

a Figura 9 mostra uma vista explodida de um
10 nebulizador acoplado a um filtro de acordo com as modalidades da invenção;

as Figuras 10A a B mostram o fluxo de gases e medicamentos através de um sistema de nebulizador - filtro de acordo com as modalidades da invenção;

15 as Figuras 11A a B mostram o fluxo de gases através de uma câmara e de um filtro de acordo com as modalidades da invenção;

as Figuras 12A a C mostram gráficos de vários modos de aerossolização no decorrer dos ciclos respiratórios;

20 a Figura 13 ilustra um método simplificado da presente invenção;

a Figura 14 é uma representação esquemática de algoritmos de seqüências de operação de acordo com a presente invenção;

25 a Figura 15 é uma representação esquemática alternativa dos algoritmos de seqüências de operação da Figura 14;

a Figura 16 é uma representação esquemática adicional de aglomerações de seqüências de operação mostradas na
30 Figura 15, de acordo com a presente invenção; e

a Figura 17 é uma representação esquemática de um algoritmo pelo qual uma seqüência de operação pode ser escolhida, com base na combinação de uma pluralidade de conjuntos independentes de informação.

5 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Visão Geral

Conforme citado acima, os sistemas convencionais de nebulizador - ventilador têm baixa eficiência de envio de medicamento (por exemplo, menos de 20%). As modalidades da
10 invenção incluem métodos e sistemas para aumento das eficiências de envio para pelo menos 40% e, em muitos casos, para em torno de 70% ou mais. A eficiência aumentada para envio do medicamento aerossolizado pode ser atribuível, em parte, a um ou mais recursos que podem ser
15 implementados em modalidades da invenção. Estes recursos incluem a sincronização da geração de aerossol com uma fase de inspiração do ciclo de ventilador (por exemplo, envio em fase). Os recursos também podem incluir o suprimento de ar (por exemplo, um "captador de ar") seguindo-se a uma
20 geração de aerossol, o que pode limpar o tubo endotraqueal e reduzir a quantidade de medicamento exalada pelo paciente. Os recursos ainda podem incluir a conexão da unidade de geração de aerossol diretamente ao cubo do tubo endotraqueal que é conectado ao paciente. Ainda outros
25 recursos incluem a geração de um medicamento aerossolizado com tamanhos de partícula menores (por exemplo, de em torno de 1 a 5 μm de diâmetro médio). Os recursos adicionais também podem incluir o armazenamento do medicamento em um reservatório de formato cônico para minimização do volume
30 de medicamento residual.

As modalidades dos sistemas são configuráveis para a administração de um medicamento aerossolizado a um paciente em um ventilador ligado e um ventilador desligado. Os métodos de tratamento de ventilador ligado incluem a administração do aerossol nebulizado através de um circuito de ventilador para o paciente. Doses de aerossol, contendo de em torno de 1 a em torno de 500 mg de um medicamento, podem ser enviadas através do circuito de ventilador de uma maneira em fase ou não em fase. Os métodos de tratamento de ventilador desligado podem incluir a retirada do paciente do ventilador, antes da administração do aerossol nebulizado. Uma vez que a sessão de tratamento seja completada, o paciente pode ser colocado de volta no ventilador, ou pode respirar por si mesmo, sem assistência.

As modalidades da invenção provêem tratamentos para uma variedade de doenças usando-se uma variedade de medicamentos aerossolizáveis. As doenças podem incluir doenças pulmonares, tais como pneumonia associada a ventilador, pneumonia adquirida em hospital, fibrose cística, infecção micobacteriana, bronquite, infecção por estafilococo, infecções fúngicas, infecções virais, infecções protozoários, e exacerbação aguda de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, dentre outras. Os medicamentos aerossolizáveis usados para o tratamento das doenças podem incluir antibióticos, antioxidantes, broncodilatadores, corticosteróides, leucotrienos, inibidores de protease e tensoativos, dentre outros medicamentos.

Sistemas de Envio de Droga Pulmonar de Exemplo

A Fig. 1A mostra uma modalidade de um sistema de envio de droga pulmonar ("PDDS") 100 de acordo com a invenção. O

PDDS 100 pode incluir um nebulizador 102 (também chamado um aerossolizador), o qual aerossoliza um medicamento líquido armazenado em um reservatório 104. O aerossol saindo do nebulizador 102 pode entrar, primeiramente, em um adaptador em T 106 que acopla o nebulizador 102 ao circuito de ventilador. O adaptador em T 106 também é acoplado ao circuito y 108 que tem membros de ventilador de ramificação 110 e 112.

Pode ser acoplada a um dos membros de ventilador 110 ou 112 uma unidade de retorno de pressão de ar 114, a qual equaliza a pressão no membro com a tubulação de retorno de pressão de ar 116 conectada ao módulo de controle 118. Na modalidade mostrada, a unidade de retorno 114 tem uma extremidade de conexão fêmea (por exemplo, uma conexão fêmea ISO de 22 mm) operável para receber um membro de ventilador 112, e uma extremidade de conexão macho (por exemplo, uma conexão macho ISO de 22 mm) voltada oposta, e operável para ser inserida no ventilador. A unidade de retorno também pode ser operável para receber um filtro 115 que pode aprisionar partículas e bactérias tentando viajar entre o circuito de ventilador e a tubulação 116.

O módulo de controle 118 pode monitorar a pressão no membro de ventilador através da tubulação 116 e usar a informação para controle do nebulizador 102 através de um cabo do sistema 120. Em outras modalidades (não mostradas), o módulo de controle 118 pode controlar a geração de aerossol pela transmissão de sinais sem fio para um módulo de controle sem fio no nebulizador 102.

Durante a fase de inalação do ciclo respiratório do paciente, um medicamento aerossolizado entrando no

adaptador em T 106 pode ser misturado com os gases respiratórios a partir do membro de ventilador inspiratório 112 fluindo para o nariz e/ou os pulmões do paciente. Na modalidade mostrada, o aerossol e os gases respiratórios fluem através da peça de nariz 122 e para as passagens nasais do trato respiratório do paciente.

Outras modalidades do circuito y 108 mostrado na Fig. 1A também são contempladas em modalidades da invenção. Por exemplo, uma modalidade alternativa do y 108 é ilustrada na Fig. 1B, a qual mostra um dispositivo de junção 135, o qual pode ser configurado a jusante do nebulizador 102. Na configuração a jusante, o fluxo de gás 150 contendo um motor de controle (M1) entra no dispositivo de junção 135 em uma primeira extremidade 143 e sai em uma segunda extremidade 144 do circuito respiratório. O dispositivo de junção 135 inclui um membro de corpo principal tubular 141 que tem um lúmen longitudinal reto 142 conectando a abertura em uma primeira extremidade 143 afixável ao tubo inspiratório 112 e uma abertura em uma segunda extremidade 144 afixável a uma interface de paciente, tal como uma peça de nariz 122. O dispositivo de junção 135 ainda pode compreender um membro de ramificação tubular 145 tendo um lúmen 146 que se comunica com o lúmen 142 em uma abertura intermediária 147. O fluxo de gás 150 contém partículas de aerossol de medicamento emitidas pelo nebulizador 102 que passam a partir do tubo inspiratório 112 para o lúmen 142 através da abertura na primeira extremidade 143.

Em contraste com um dispositivo de junção em formato de "Y", o dispositivo de junção 135 fornece um fluxo de gás 150 (contendo um medicamento aerossolizado) para seguir um

percurso desobstruído reto através do circuito respiratório sem qualquer porção ser desviada para o membro de ramificação 145. Em outras palavras, não há virtualmente nenhuma mudança no ângulo do percurso de fluxo de gás 150.

5 Como resultado, a plena quantidade de partículas de aerossol de medicamento contidas no fluxo de gás 150 é eficientemente enviada através do circuito respiratório para o paciente. Mediante um esforço expiratório pelo paciente, o fluxo de gás expiratório 152 segue um percurso
10 através do lúmen 142 para o lúmen 146 de membro de ramificação 145 e através do tubo expiratório 110 de volta para o ventilador (não mostrado).

A Fig. 2 mostra uma outra modalidade de um PDDS 200, onde a peça de nariz 122 foi substituída por um tubo ET
15 222. Nesta modalidade, durante uma inalação, o medicamento aerossolizado gerado pelo nebulizador 202 é portado pelo fluxo de gases respiratórios através do tubo ET 222 e para as passagens brônquicas e os pulmões do paciente.

Com referência à Fig. 3, um nebulizador 85, o qual
20 pode ter uma porção de topo 93 através da qual um líquido pode ser provido, pode ser incorporado em um circuito respiratório de ventilador de um paciente ventilado. O circuito respiratório pode compreender um conector em "Y"
88, o qual por sua vez pode ter uma porção de entrada 89,
25 uma porção de tubo endotraqueal 90 e uma porção de saída 91. A porção de entrada 89 transporta o ar provido a partir do ventilador 92 em direção ao paciente. A porção de tubo endotraqueal 90 do conector em Y 88 transporta o ar que chega ao trato respiratório do paciente; esta direção é
30 representada pela seta "a". A porção de tubo endotraqueal

90 também transporta a exalação do paciente para a porção de saída 91 do conector em Y 88, e a porção de saída pode levar a uma exaustão representada pela seta "b" para a remoção da exalação do paciente do sistema. O nebulizador 5 85 do elemento de aerossolização da presente invenção gera uma nuvem de aerossol 94, que permanece substancialmente na porção de entrada 89 do conector em Y 88, quando não houver um fluxo inspiratório fluindo através da porção de entrada, em virtude do elemento de aerossolização, conforme descrito 10 acima, produzindo uma névoa de baixa velocidade. Desta maneira, o aerossol que é gerado quando não há um ar de inalação sendo provido não será levado para fora através da porção de saída 91 do conector em Y e perdido para o meio ambiente. Assim sendo, uma dose de medicação aerossolizada 15 pode ser pré-carregada, isto é, produzida e posta substancialmente na porção de entrada 89, antes de uma fase de inalação ser enviada pelo ventilador 92. Desta maneira, essa medicação pode ser varrida para o sistema respiratório de um paciente bem no começo do ciclo de inalação. Isto 20 pode ser de benefício em particular no caso de pacientes neonatais e em outros casos nos quais apenas o jato inicial de fase de inalação atingirá a porção alvo do sistema respiratório. Em modalidades alternativas, o ventilador pode gerar um fluxo de orientação contínuo de gás através 25 do circuito de ventilador. O fluxo de orientação pode empurrar parte do medicamento aerossolizado através da porção de saída 91, mas ainda há um benefício geral de se ter o medicamento aerossolizado pré-carregado através do circuito de ventilador.

30 Os sistemas de PDDS como os descritos acima nas Fig. 1

a 3 podem incluir um equipamento para envio em fase de medicamentos aerossolizados. Este equipamento pode incluir sensores de características respiratórias, os quais podem monitorar as características de respiração de um paciente usando o PDDS. Os sensores podem enviar uma informação de característica de respiração para o controlador de PDDS para se permitir que o controlador selecione um ciclo de envio apropriado do líquido aerossolizado para o paciente. Tipicamente, os sensores de característica de respiração podem ser usados para a medição de um padrão de respiração do paciente, o fluxo de pico, a frequência respiratória, os parâmetros de exalação, a regularidade da respiração e similares. Esses dados de características de respiração medidas podem ser enviados para o controlador por sinais analógicos ou digitais, e rodados através de um algoritmo de software para a determinação de uma sequência apropriada de envio em relação ao ciclo respiratório medido para o paciente.

Por exemplo, uma característica de respiração de exemplo que pode ser detectada por um sensor é o ciclo de um ventilador provendo ar para um paciente; por exemplo, o início de um ciclo de inalação gerado pelo ventilador. O sensor também pode detectar outros parâmetros, por exemplo, ele pode ser um sensor acústico que é ativado através da passagem do fluxo respiratório do paciente através de uma câmara acústica, de modo a produzir um tom acústico, o qual é proporcional à vazão inspiratória. A frequência do tom acústico indica a vazão inspiratória em qualquer instante do ciclo respiratório. O sinal acústico pode ser detectado pelo controlador, de modo que uma integração da vazão ao

longo do tempo produza o volume tidal. A vazão e o volume tidal então podem ser usados pelo controlador para determinar quando o gerador de aerossol gera as gotículas e em qual vazão em massa, de modo que uma deposição máxima de gotículas seja obtida. Ainda, o tom acústico pode ser gravado para a produção de um registro do padrão de respiração do aplicativo de cliente, o qual pode ser armazenado no microprocessador. Esta informação pode ser usada mais tarde para a sincronização da ejeção de gotículas para o mesmo paciente. Essa informação também pode ser empregada mais tarde para outras finalidades de diagnóstico. Uma descrição mais completa desses sensores é feita na Patente U.S. N° 5.758.637 comumente possuída, a qual foi previamente incorporada como referência.

Em algumas modalidades, os sensores podem ser usados para a monitoração das características de respiração do paciente por todo o regime de envio, de modo a garantir que o aerossol seja eficientemente enviado por todo o procedimento de aerossolização. Nessas modalidades, o controlador pode ajustar o envio de aerossol com base em qualquer mudança medida no padrão de respiração do paciente, durante a aerossolização. Com esta monitoração, os tempos predeterminados de ajuste para o início e o fim de aerossolização podem ser reinicializados com base na respiração real do paciente. Em outras modalidades, contudo, o sensor de respiração pode ser usado para a determinação do ciclo de respiração de uma respiração tidal e para a escolha do ciclo de envio pré-programado apropriado, que é armazenado na memória do controlador. Em outras modalidades, o controlador pode ser configurado para

prover um aerossol com base no tempo. Por exemplo, o controlador pode ser configurado para iniciar a produção de aerossol no começo de uma fase de inalação de um ciclo de respiração e parar em um ponto no qual uma percentagem

5 predeterminada da inalação tenha ocorrido. Alternativamente, o controlador pode ser configurado para iniciar a aerossolização em um primeiro ponto no qual uma primeira percentagem predeterminada tenha ocorrido, e parar a aerossolização em um segundo ponto no qual uma segunda

10 percentagem predeterminada daquela inalação tenha ocorrido. Alternativamente, o aerossol pode começar durante uma fase de inalação e terminar durante uma fase de exalação subsequente. Alternativamente, o controlador pode ser configurado para começar uma produção de aerossol em um

15 certo ponto durante uma exalação e parar durante aquela exalação ou durante a inalação subsequente. Assim, as modalidades do PDDS podem incluir um nebulizador tendo um gerador de aerossol e um controlador configurado para ter o controlador iniciando uma aerossolização durante uma

20 exalação e parando durante a exalação ou na inalação subsequente. Ainda em outras modalidades, o controlador pode ser configurado para começar a produção de aerossol em um ponto de início no ciclo respiratório, e continuar a gerar o aerossol por um período de tempo regulado

25 independentemente de como o ciclo de respiração do paciente variar. Ao final do período de tempo, a geração de aerossol pára, até o próximo ponto de início estar no ciclo respiratório. Em outras modalidades, o controlador pode ser configurado para iniciar e parar a produção de aerossol por

30 períodos de tempo pré-programados que são independentes do

ciclo respiratório do paciente.

O controlador pode ser operável para permitir uma escolha de modos de operação, por exemplo, um modo no qual uma aerossolização começa uma vez que certa característica
5 de respiração seja detectada, tal como um nível suficiente de inalação, e termina quando não há mais um nível suficiente; um outro modo no qual uma aerossolização começa uma vez que uma certa característica de respiração seja detectada, tal como um nível suficiente de inalação, e
10 termina em um tempo predeterminado no ciclo de inalação, tal como, por exemplo, antes do nível de inalação cair abaixo daquele requerido para operação de um elemento de aerossolização ou, alternativamente, em qualquer outro ponto no ciclo de inalação, tal como após a fase de
15 inalação do ciclo antes da exalação ter começado, ou após a exalação ter começado.

O nível de inalação pode ser detectado por um sensor de pressão. Um transdutor como esse pode monitorar uma queda na pressão de ar ou uma subida na pressão de ar em
20 uma câmara que esteja em comunicação de fluido com o circuito de ventilador. Desta maneira, uma queda de pressão pode ser detectada processador um paciente inalando através do circuito, por exemplo, em um caso no qual o ventilador fornece uma ventilação assistida iniciada por um começo de
25 inalação do paciente. De modo similar, uma elevação de pressão pode ser detectada em um caso no qual o ventilador empurra o ar de inalação para o paciente sem o paciente iniciar uma respiração. Um outro modo no qual o controlador pode ser operável em um modo no qual a operação de liga /
30 desliga do gerador de aerossol é disparada pelo tempo, o

que pode ser avaliado a partir de um dispositivo de relógio interno, tal como um relógio construído em um microprocessador, ou a partir de uma fonte externa. Um outro modo no qual o controlador pode ser operável é um no qual a operação de liga / desliga do aerossol é disparada pelo controlador recebendo um sinal externo, tal como um sinal a partir de um ventilador, o que pode corresponder ao ponto no ciclo de ventilador o qual seja o início de uma fase de inalação na qual o ventilador começa a empurrar o ar inspiratório para o circuito de ventilador. O controlador pode ser operável entre esses modos, incluindo um modo no qual a aerossolização começa em um tempo predeterminado no ciclo respiratório e termina em um tempo predeterminado no ciclo respiratório. Os primeiro e segundo tempos predeterminados no terceiro modo podem ser durante uma inalação. Alternativamente, os primeiro e segundo tempos predeterminados podem ser durante uma exalação, ou o primeiro tempo predeterminado pode ser durante uma exalação e o segundo tempo predeterminado pode ser durante uma inalação subsequente. Estes tempos podem corresponder a certas percentagens da fase de inalação ocorrendo, ou quaisquer outros pontos de referência em um ciclo respiratório.

Alternativamente, o primeiro tempo predeterminado e o segundo tempo predeterminado podem ser designados como qualquer ponto em um ciclo respiratório único ou, alternativamente, o primeiro tempo predeterminado pode ser qualquer ponto em um ciclo respiratório e o segundo tempo predeterminado pode ser qualquer ponto em um ciclo respiratório subsequente. O controlador pode fazer a

determinação de quando começar, e operar para começar a aerossolização, e pode fazer a determinação de quando parar a aerossolização para parar, e fazer com que a aerossolização pare. O controlador pode fazer essas
5 determinações e tomar tais ações com base no acesso a algoritmos armazenados. O controlador pode receber um sinal do ventilador que estabelece um ponto de referência, não obstante o controlador, ao fazer as determinações e tomar as ações com base em algoritmos armazenados, e/ou uma
10 informação obtida quanto à identidade de uma droga a ser administrada, possa fazer com que a produção comece e/ou termine independentemente da posição instantânea do ventilador com respeito ao ciclo de ventilador.

As modalidades também incluem um controlador operável
15 para permitir um modo único de operação, onde o modo único de operação pode ser qualquer modo, incluindo, mas não limitando, os modos descritos acima. Por exemplo, um modo no qual uma aerossolização comece uma vez que uma certa característica de respiração seja detectada, tal como um
20 nível suficiente de inalação, e termine em um tempo predeterminado na inalação, antes de não haver mais um nível suficiente ou um elemento de aerossolização.

Alternativamente, o modo pode ser um modo no qual a aerossolização é começada com base em um sinal a partir do
25 ventilador indicando a obtenção de um certo ponto no ciclo de saída de ventilação ou no ciclo de inalação do paciente. (O ciclo de saída de ventilação do ventilador pode coincidir com o ciclo de inalação do paciente, de modo que a fase de saída de ventilação do ciclo de saída do
30 ventilador e a fase de inalação do ciclo inspiratório do

paciente ocorram de forma substancialmente simultânea. Esse
pode ser o caso em que um paciente é completamente passivo
e a única inalação que ocorre é pela geração de ar a partir
do ventilador, durante a fase de saída do ciclo de
5 ventilador.) Esse ponto pode ser durante a fase de saída do
ciclo de saída do ventilador ou durante a fase de inalação
do ciclo de inalação do paciente. O ponto predeterminado
pode ser escolhido para coincidir com um certo nível de
saída do ventilador ou em um certo ponto no tempo durante o
10 ciclo de saída de ventilador. Esse ponto predeterminado
pode ser um ponto específico na fase de saída do ciclo de
ventilador, ou um ponto específico na fase não de saída do
ciclo de ventilador, com base, por exemplo, no sincronismo
da fase de saída prévia ou sucessiva do ventilador. Em um
15 outro aspecto, a presente invenção fornece um ventilador
juntamente com o gerador de aerossol e o controlador. Em um
aspecto da invenção, um tempo predeterminado pode ser com
base no sincronismo de um ventilador suprindo ar para um
usuário. Desta maneira, o controlador pode ser regulado
20 para trabalhar fora do sincronismo do ventilador em um
modo, enquanto trabalha fora do esforço inspiratório do
paciente em um outro modo, ou um modo que permite uma
combinação do esforço inspiratório do paciente e do
sincronismo do ventilador, por exemplo, quando o ventilador
25 é regulado para ajudar o paciente ao suprir ar mediante um
esforço do paciente, ou quando o paciente não fez um
esforço suficiente em um período de tempo predeterminado.

Configurações de Exemplo de Ventilador Desligado

Com referência, agora, às Fig. 4 a D, as modalidades
30 de configurações de ventilador desligado de um PDDS são

mostradas. Na Fig. 4A, o PDDS de ventilador desligado 400 inclui uma peça de extremidade 402 que é acoplada a um nebulizador 404 e um y 406. O nebulizador 404 pode incluir um reservatório 408, o qual supre o medicamento líquido que é aerossolizado para o conector 410. O conector 410 pode prover um conduto para o medicamento aerossolizado e gases viajarem a partir do y 406 para a peça de extremidade 402 e, então, para a boca e/ou o nariz do paciente. O primeiro membro de y 412 pode ser conectado a uma bomba ou a uma fonte de gases respiratórios pressurizados (não mostrados), os quais fluem através do membro de y 412 para a peça de extremidade 402. Uma válvula de uma via 413 também pode ser posta no membro 412 para se evitar que gases respirados fluam de volta para a bomba ou a fonte de gás. O membro 412 também pode incluir uma janela de retorno de pressão 414 que pode ser conectada a uma unidade de retorno de pressão de gás (não mostrada). Na modalidade mostrada, um filtro de retorno 416 pode ser acoplado entre a janela 414 e a unidade de retorno.

O PDDS de ventilador desligado 400 também pode incluir um segundo membro de y 420, o qual inclui um filtro 422 e uma válvula de uma via 424, através da qual os gases podem passar durante um ciclo de exalação. O filtro 422 pode filtrar um medicamento aerossolizado e agentes infecciosos exalados pelo paciente, para se impedir que estes materiais escapem para a atmosfera circundante. A válvula de uma via 424 pode evitar que o ar ambiente flua de volta para o PDDS 400.

A Fig. 4B mostra uma outra modalidade de um PDDS de ventilador desligado 450, onde a peça de extremidade é

substituída por um bocal 452, operável para se encaixar de forma selada nos lábios de um paciente. O bocal 452 pode ser afixado de forma removível ao restante do PDDS de ventilador desligado 450 por um conector 454 que é acoplado
5 à peça em T 456. O conector 454 pode ser feito a partir de um material elastomérico (por exemplo, borracha, silicone, etc.) que pode acoplar de forma resiliente o bocal 452 à peça em T 456. Na modalidade mostrada, o PDDS 450 também inclui uma janela de entrada de gás 458 que pode ser
10 acoplada de forma selada a uma fonte de gás adicional (não mostrada), tal como oxigênio, em um membro inspiratório 460 do y 462.

A Fig. 4C mostra ainda uma outra modalidade de um PDDS de ventilador desligado 470, onde a peça de extremidade é
15 substituída por uma máscara facial 472, operável para envolver de forma vedada o nariz e a boca de um paciente. A máscara facial 472 pode ter uma extremidade de acoplamento, a qual pode acoplar de forma resiliente a máscara facial ao restante do PDDS 470. A extremidade de acoplamento pode ser
20 contínua com o restante da máscara facial 472 para a formação de uma peça única.

A Fig. 4D mostra ainda uma outra modalidade de um PDDS de ventilador desligado 490, onde a peça de extremidade, a
peça em T e o y formam uma peça contínua única 492. Uma
25 entrada de gás pode ser formada de modo contíguo na peça 492 para conexão de uma fonte de gás, tal como oxigênio. Uma entrada de nebulizador para o recebimento de forma removível de um nebulizador também pode ser formada na peça 492. Além disso, um filtro 496 e uma válvula de uma via 498
30 podem ser acoplados a uma extremidade ramificada da peça

492. Uma outra extremidade ramificada da peça 492 também pode ser acoplada a uma válvula de uma via 499, operável para impedir os gases de fluírem de volta para uma bomba ou uma outra fonte de gás pressurizado (não mostrada) acoplada
5 à extremidade ramificada.

As configurações de ventilador ligado e desligado do PDDS permitem uma continuidade de tratamento, conforme o paciente alternar entre configurações de tratamento de ventilação ligada e ventilação desligada. Em ambas as
10 configurações, um paciente é capaz de receber o mesmo medicamento aerossolizado no mesmo nível de dosagem, provendo-se uma continuidade de tratamento, conforme o paciente transitar de um cuidado de ventilador ligado para um cuidado de ventilador desligado. Isto pode ser
15 particularmente útil para regimes de tratamento estendidos, quando o paciente recebe o medicamento aerossolizado por vários dias ou semanas.

Nebulizadores de Exemplo

Com respeito aos nebulizadores (isto é, geradores de
20 aerossol), eles podem ser do tipo, por exemplo, em que um membro vibratório é vibrado em frequências ultra-sônicas para a produção de gotículas de líquido. Alguns exemplos específicos não limitativos de tecnologias para a produção de gotículas finas de líquido são pelo suprimento de um
25 líquido para uma placa de abertura tendo uma pluralidade de aberturas afuniladas e pela vibração da placa de abertura para a ejeção de gotículas de líquido através das aberturas. Essas técnicas são descritas geralmente nas Patentes U.S. N° 5.164.740; 5.938.117; 5.586.550;
30 5.758.636; 6.014.970 e 6.085.740, cujas exposições

completas são incorporadas como referência. Contudo, deve ser apreciado que a presente invenção não está limitada ao uso apenas com tais dispositivos.

Com referência, agora, à Fig. 5, um nebulizador 502
5 acoplado a uma peça em T 504 é mostrado. O nebulizador 502 pode incluir um reservatório 506 que é orientado em um ângulo não perpendicular com a peça em T 504. Por exemplo, o reservatório 506 pode ser formado em um ângulo entre em torno de 10° e em torno de 75° com respeito a um eixo
10 geométrico que é colinear com o conduto de base da peça em T 504. O reservatório 506 pode ter uma tampa 508 que pode se encaixar de forma vedada em uma abertura no reservatório 506, para conter um medicamento líquido 509 no corpo de reservatório 510. A tampa 508 e o topo do reservatório 506
15 podem ter roscas conjugadas ou ranhuras que podem ser encaixadas de forma vedada para fechamento do reservatório. Alternativamente, a tampa 508 pode ser feito a partir de um material elastomérico que pode ser selado de forma elastomérica ou encaixado com pressão no lugar em torno da
20 abertura no reservatório 506. O reservatório 506 pode ser recompletado pela remoção da tampa 508, pela adição do medicamento líquido ao corpo de reservatório 510 e selando-se novamente a tampa 508 no reservatório 506. Na modalidade mostrada, em torno de 4 mL de medicamento podem ser
25 armazenados no corpo de reservatório 510. Em modalidades adicionais, o volume de medicamento armazenado pode variar de em torno de 1 mL a em torno de 10 mL, e reservatórios maiores podem manter 10 mL ou mais de medicamento.

O nebulizador 502 também pode incluir uma entrada de
30 potência 512 que pode receber um plugue 514 que supre

potência elétrica para o nebulizador. Alternativamente, a entrada de potência 512 pode ser substituída ou suplementada por um fio de potência que termina em um plugue que pode ser plugado em uma fonte de potência (não mostrada). A entrada 512 também pode receber um sinal de controle eletrônico que pode controlar o sincronismo e a frequência com os quais o nebulizador aerossoliza o medicamento a partir do reservatório 506.

A Fig. 6 mostra uma vista explodida de um nebulizador 600 desacoplado da peça em T (não mostrada), de acordo com uma modalidade da invenção. Uma abertura 602 no nebulizador 600 que se acopla à peça em T ou a alguma outra entrada no PDDS, pode incluir um elemento de aerossolização 604 preso na abertura 602 pelo elemento de retenção 606. Em operação, o medicamento a partir do reservatório 608 passa através da saída 610 e é aerossolizado pelo elemento de aerossolização 604. O medicamento aerossolizado então pode ser levado pela corrente ou fluir diante do elemento de retenção 606 e para o PDDS. As modalidades alternativas, não mostradas, podem ter o elemento de aerossolização 604 permanentemente afixado à ou integral com a abertura 602, e o elemento de retenção 606 pode estar ausente.

O elemento de aerossolização 604 pode ter um membro vibratório que se move com respeito a uma placa de abertura para aerossolização do medicamento líquido. Pela utilização de um gerador de aerossol que produza um aerossol pela energização elétrica do membro vibratório que faz com que a placa de abertura ejete líquido em uma face da mesma, através de suas aberturas, como uma névoa a partir da outra face da mesma, conforme geralmente descrito acima (e

conforme descrito geralmente nas Patentes U.S. Nº 5.164.740; 5.938.117; 5.586.550; 5.758.638; 6.085.740; e 6.235.117, cujas exposições completas são e foram acima incorporadas aqui como referência), o início e a parada de
5 geração de aerossol podem ser controlados quanto ao nível de acurácia de microssegundos ou milissegundos, desse modo se provendo uma dosagem acurada. O sincronismo de geração de aerossol pode ser feito com base unicamente em um sincronismo predeterminado em um ciclo respiratório, em um
10 sincronismo em conjunto com a extensão de uma respiração prévia ou porções da mesma, em outras características de respiração, em uma medicação em particular sendo administrada, ou uma combinação de qualquer um destes critérios.

15 O elemento de aerossolização pode ser construído de uma variedade de materiais, compreendendo metais, os quais podem ser eletroformados para a criação de aberturas, conforme o elemento for formado, conforme descrito, por exemplo, na Patente U.S. Nº 6.235.117, cedida à presente
20 cessionária e incorporada como referência aqui em sua totalidade. Acredita-se que o paládio seja de utilidade em particular na produção de um elemento de aerossolização eletroformado de abertura múltipla, bem como na operação do mesmo para a aerossolização de líquidos. Outros metais que
25 podem ser usados são ligas de paládio, tal como PdNi, com, por exemplo, 80% de paládio e 20% de níquel. Outros metais e materiais podem ser usados, sem se desviar da presente invenção.

Com referência, agora, às Fig. 7 e 8, um elemento de
30 aerossolização 70 pode ser configurado para ter uma

curvatura, como em um formato de domo, a qual pode ser esférica, parabólica ou qualquer outra curvatura. O elemento de aerossolização pode ser formado para ter uma porção de domo 73 por sua maioria, e esta pode ser
5 concêntrica com o centro do elemento de aerossolização, desse modo deixando uma porção do elemento de aerossolização que é uma porção de anel periférica substancialmente plana 75. O elemento de aerossolização tem uma primeira face 71, uma segunda face 72. Conforme
10 mostrado na Fig. 8, o elemento de aerossolização também pode ter uma pluralidade de aberturas 74 através dali. A primeira face 71 pode compreender o lado côncavo da porção de domo 73 e a segunda face 72 pode compreender o lado convexo da porção de domo 73 do elemento de aerossolização
15 70. As aberturas podem ser afuniladas para terem uma porção estreita 76 na primeira face 71 e uma porção larga 78 na segunda face 72 do elemento de aerossolização 70. Tipicamente, um líquido será posto na primeira face do elemento de aerossolização, onde ele pode ser aspirado para
20 a porção estreita 76 das aberturas 74 e emitido com uma névoa ou nuvem aerossolizada 79 a partir da porção larga 78 das aberturas 74 na segunda face 72 do elemento de aerossolização 70.

O elemento de aerossolização pode ser montado em um
25 atuador de aerossol 80, o qual define uma abertura 81 através dali. Isto pode ser feito de maneira tal que a porção de domo do elemento de aerossolização se projete através da abertura 81 do atuador de aerossol 80 e a porção de anel periférica substancialmente plana 74 na segunda
30 face 72 do elemento de aerossolização 70 se confina com uma

primeira face 82 do atuador de aerossol 80. Um elemento vibratório 84 pode ser provido, e pode ser montado na primeira face 82 do atuador de aerossol 80, ou, alternativamente, pode ser montado em uma segunda face oposta 83 do atuador de aerossol 80. O elemento de aerossolização pode ser vibrado de maneira tal que aspire líquido através das aberturas 74 do elemento de aerossolização 70 a partir da primeira face para a segunda face, onde o líquido é expelido a partir das aberturas como uma névoa nebulizada. O elemento de aerossolização pode ser vibrado por um elemento vibratório 84, o qual pode ser um elemento piezoelétrico. O elemento vibratório pode ser montado no atuador de aerossol, de modo que a vibração do elemento vibratório possa ser transferida mecanicamente através do atuador de aerossol para o elemento de aerossolização. O elemento vibratório pode ser anular, e pode circundar a abertura do atuador de aerossol, por exemplo, em um arranjo coaxial.

As modalidades da invenção incluem o elemento de aerossolização ou o gerador de aerossol compreendendo o elemento de aerossolização 70, o atuador de aerossol 80 e o elemento vibratório 84 pode ser substituído por um respectivo conjunto que tem aberturas de um tamanho diferente, tal como um diâmetro de saída diferente, para a produção de uma névoa tendo um tamanho de partículas de aerossol diferente. Um circuito 86 pode prover potência a partir de uma fonte de potência. O circuito pode incluir um comutador que pode ser operável para vibrar o elemento vibratório e, assim, o elemento de aerossolização, e a aerossolização formada desta maneira pode ser obtida em

milissegundos de operação do comutador. O circuito pode incluir um controlador 87, por exemplo, um microprocessador que pode prover potência para o elemento vibratório 84 para a produção de um aerossol a partir do elemento de aerossolização 70 em milissegundos ou frações de milissegundos de um sinal para fazê-lo. Por exemplo, uma produção de aerossol pode começar em de em torno de 0,02 a em torno de 50 milissegundos de um sinal como esse e pode parar em de em torno de 0,02 a em torno de 50 milissegundos da cessação de um primeiro sinal ou um segundo sinal o qual pode atuar como um gatilho para desligar a aerossolização. De modo similar, a produção pode começar e terminar em de torno de 0,02 milissegundos a em torno de 20 milissegundos dessa respectiva sinalização. Da mesma forma, uma produção de aerossol pode começar e terminar em de torno de 0,02 milissegundos a em torno de 2 milissegundos dessa respectiva sinalização. Ainda, esta maneira de aerossolização fornece uma aerossolização plena com um tamanho de partículas substancialmente uniforme de névoa de baixa velocidade 79 sendo produzida efetivamente de forma instantânea com a operação do comutador.

O comutador, conforme descrito acima, pode ser operável por um transdutor de pressão, o qual pode ser posicionado no bocal do nebulizador. O transdutor de pressão pode estar em comunicação elétrica com o circuito, e um microprocessador também pode estar em comunicação elétrica com o ganho integral de ângulo Circuito, e o microprocessador pode interpretar sinais elétricos a partir do transdutor de pressão, e também pode operar o comutador para começar uma aerossolização. Desta maneira, uma

nebulização pode começar de forma substancialmente instantânea com a inalação de um usuário pelo bocal. Um exemplo de um comutador de sensor como esse pode ser encontrado no pedido co-cedido e co-pendente U.S. N° 5 09/705.063 cedido à presente cessionária, cujo conteúdo inteiro é desse modo incorporado aqui como referência.

Um outro transdutor pode ser usado para a detecção da ausência ou da presença de líquido no reservatório, pela detecção, por exemplo, de uma diferença entre as 10 características de vibração do elemento de aerossolização, tal como, por exemplo, diferenças de frequência ou amplitude, entre uma vibração a úmido e uma vibração a seco. Desta maneira, o circuito pode, por exemplo, por meio do microprocessador, desativar a vibração quando 15 essencialmente não houver mais líquido a aerossolizar, isto é, quando o fim da dose tiver sido atingido, desse modo se minimizando a operação do elemento de aerossolização em um estado seco. Da mesma forma, o comutador pode impedir uma vibração antes do envio de uma dose subsequente no 20 reservatório. Um exemplo de um comutador como esse é mostrado no pedido co-cedido e co-pendente U.S. N° 09/805.498, cujo conteúdo inteiro é desse modo incorporado aqui como referência.

Configurações de Exemplo de Nebulizador - Filtro

25 A Fig. 9 mostra uma vista explodida de um nebulizador 902 acoplado a um filtro 904 de acordo com as modalidades da invenção. Esta configuração do nebulizador 902 e do filtro 904 pode ser parte de um aparelho de ventilador desligado para o envio de um medicamento aerossolizado para 30 o paciente. O filtro 904 pode ser intercalado entre um

primeiro elemento de manutenção 906, o qual tem uma janela de nebulizador 908 para aceitação do nebulizador 902, e um segundo elemento de manutenção 910, o qual tem uma janela 912 para aceitação de um bocal, uma máscara facial, plugues de nariz, etc. O primeiro elemento de manutenção 906 pode ter uma ou mais aberturas que permitem que gases filtrados passando através do filtro 904 escapem para o ambiente circundante. O elemento 906 também pode ter uma entrada de gás 914 que pode se encaixar de forma vedada em uma fonte de gás respiratório comprimido (por exemplo, oxigênio, ar, etc.) ou uma bomba (não mostrada). O segundo elemento de manutenção 910 pode ter uma janela de pressão 916 que pode se encaixar de forma selada em um sensor de pressão (não mostrado) que mede a pressão de gás no aparelho.

As Fig. 10A a B mostram a configuração de nebulizador - filtro descrita acima em operação, durante as fases de inalação (Fig. 10A) e de exalação (Fig. 10B) de um ciclo respiratório de um paciente. Durante uma inalação o gás pressurizado passa através da entrada de gás 914 e do filtro 904 para uma área em que os gases são misturados com um medicamento aerossolizado gerado pelo nebulizador 902. O aerossol e a mistura de gás então fluem através da janela 912 e para os pulmões do paciente. Na fase de exalação, os gases respirados pelo paciente entram no aparelho através da janela 912 e saem através das aberturas no elemento de manutenção 906, após serem filtrados através do filtro 904.

A pressão no aparelho pode ser monitorada por todo o ciclo respiratório com um sensor de pressão acoplado à janela de pressão 916. O sensor de pressão (não mostrado) pode gerar um sinal analógico ou eletrônico digital

contendo uma informação sobre o nível de pressão do aparelho. Este sinal pode ser usado para controle da quantidade de medicamento aerossolizado e/ou de gases entrando no aparelho no decorrer do ciclo respiratório do paciente. Por exemplo, quando a pressão no aparelho diminui conforme o paciente inala, o sinal de pressão pode fazer com que o nebulizador 902 adicione um medicamento aerossolizado ao aparelho e/ou fazer com que a fonte de gás ou a bomba adicione gás através da entrada 914. Então, quando a pressão no aparelho aumenta, conforme o paciente exala, o sinal de pressão pode fazer com que o nebulizador 902 pare a adição de gás através da entrada 914. Um controle do aerossol e/ou do fluxo de gás com base no ciclo respiratório do paciente, isto é, um envio em fase dos gases e do aerossol será descrito em detalhes adicionais abaixo.

Câmara de Aerossol de Exemplo

As modalidades da invenção podem incluir uma câmara 1102 que pode manter misturas de gás e aerossol para envio para os pulmões do paciente. A câmara pode ser usada em ambas as configurações de ventilador ligado e ventilador desligado. O volume expandido na câmara reduz a relação de área superficial para volume na extremidade de interface de paciente do sistema, o que pode aumentar a eficiência de envio de aerossol. As Fig. 11A-B mostram uma modalidade de uma câmara como essa, com percursos de fluxo para gases e aerossóis sendo inalados e exalados por um paciente. A câmara 1102 pode incluir uma pluralidade de janelas, incluindo uma janela de entrada de gás 1104 que pode receber gases a partir de um ventilador, uma bomba e/ou uma

fonte de gás comprimido (por exemplo, um tanque de ar comprimido, oxigênio, etc.). A câmara 1102 também pode incluir uma segunda janela 1106 que pode receber um nebulizador (não mostrado), e uma terceira janela 1108 que
5 pode receber uma peça de extremidade (por exemplo, um bocal, uma máscara facial, etc.).

A janela 1108 pode incluir uma válvula 1110 que pode mudar o percurso de fluxo de fluido através da janela 1108, dependendo da fase de um ciclo respiratório de paciente.
10 Por exemplo, durante uma fase de inalação (Fig. 11A), a válvula 1100 pode ser empurrada para longe da câmara 1102, canalizando os gases e os aerossóis para fluírem em torno das extremidades da válvula para a peça de extremidade (não mostrada) e, finalmente, para os pulmões do paciente.
15 Então, durante uma fase de exalação (Fig. 11B), a válvula 1110 é empurrada pelos gases de respiração do aplicativo de cliente para fechamento da janela 1108, forçando os gases através das aberturas 1112 e dos filtros 1116, antes de saírem do alojamento de filtro 1117 para a atmosfera
20 circundante. O alojamento de filtro 1117 pode incluir perfurações que permitem que os gases exalados saiam e/ou ser construído a partir de materiais permeáveis a gás através dos quais o gás exalado pode se difundir.

Medicamentos de Exemplo

25 As modalidades da invenção contemplam uma variedade de medicamentos que podem ser aerossolizados e enviados para os pulmões de um paciente. Estes medicamentos incluem antibióticos, tais como aminoglicosídeos, β -lactams e quinolinas, dentre outros. Os aminoglicosídeos podem
30 incluir amicacina, gentamicina, canamicina, estreptomicina,

neomicina, netilmicina e trobamicina, dentre outros aminoglicosídeos. Outros medicamentos também podem ser usados, incluindo antioxidantes, broncodilatadores, corticosteróides, leucotrienos, prostaciclinas, inibidores

5 de protease e tensoativos, dentre outros medicamentos. A Tabela 1 lista classes de medicamentos e algumas das doenças em que eles podem ser usados para tratamento no seu estado aerossolizado.

Tabela 1: Classes de Medicamentos Aerossolizáveis

Classe de Medicamento	Doenças Tratadas	Dosagem	Duração de Tratamento
Antioxidantes	RDS, Prevenção de BPD, ALI, ARDS	1 a 4 por dia	Duração de ventilação
Broncodilatadores	Asma, COPD, ARDS, RDS,	1 a 4 por dia	Conforme necessário
Corticosteróides	Asma, COPD, BPD	1 a 2 por dia	Duração de ventilação
Leucotrienos ou agonistas relacionados	Imunodeficiência, COPD, Tratamento / Prevenção de pneumonia ou infecção por RSV	1 a 4 por dia	5 a 14 dias
Prostaciclina ou análogos relacionados	PPHN, hipertensão pulmonar secundária, pós-cirurgia cardíaca, ARDS	Contínua	TBD
Inibidores de Protease	AECOPD, ARDS, RDS, BPD	1 a 2 por dia	5 a 14 dias
Tensoativos	RDS, Prevenção de	1 a 2	TBD

	BPD, ARDS	por dia	
--	-----------	---------	--

AECOPD: exacerbação aguda de COPD

ALI: danos agudos ao pulmão

ARDS: síndrome de insuficiência respiratória aguda

BPD: displasia broncopulmonar

5 COPD: doença pulmonar obstrutiva crônica

PPHN: hipertensão pulmonar persistente

RDS: síndrome de insuficiência respiratória (também conhecida como síndrome de insuficiência respiratória infantil)

10 RSV: vírus sincicial respiratório

Métodos de Exemplo de Envio em Fase

As Fig. 12A a C mostram gráficos de vários modos de aerossolização no decorrer dos ciclos respiratórios. A Fig. 12A mostra um modo de aerossolização contínuo em que um medicamento aerossolizado é gerado a uma taxa constante por todo o ciclo respiratório. Os modos de geração contínua (isto é, afásica) tipicamente têm em torno de 10% a 15% de eficiência de envio de aerossol. A Fig. 12B mostra um modo de envio em fase em que um medicamento aerossolizado é administrado por substancialmente toda a fase de inalação do ciclo respiratório. Estes modos tipicamente têm uma eficiência de em torno de 15% a em torno de 25%. A Fig. 12C mostra um outro modo de envio em fase em que o medicamento aerossolizado é administrado durante uma porção predeterminada da fase de inalação começando, por exemplo, no início da inalação. Foi descoberto que estes modos tipicamente têm eficiências de envio entre em torno de 60% e em torno de 80%, em peso, da quantidade total de medicamento que é aerossolizada.

As modalidades da invenção tiram vantagem desta descoberta pelo controle do envio para uma percentagem predeterminada do ciclo respiratório, tal como uma percentagem predeterminada da fase de inalação do ciclo respiratório, para a provisão de maior eficiência de envio do que o envio contínuo ou o envio durante a fase de inalação inteira. As modalidades da invenção também tiram vantagem da descoberta surpreendente que a percentagem de aumento na eficiência de envio para uma porção predeterminada como essa da fase de inalação pelo envio durante a fase de inalação inteira é em si maior do que o aumento na eficiência de envio durante a fase de inalação, se comparado com uma administração afásica do aerossol.

Os métodos de envio em fase podem incluir a medição das características de uma respiração inalada de paciente, tipicamente uma respiração tidal, e usando-se as medições para o controle da operação do gerador de aerossol. A Fig. 13 fornece um fluxograma simplificado que ilustra algumas das etapas para um envio em fase de um medicamento aerossolizado de acordo com as modalidades da invenção. Os métodos de envio em fase podem incluir um paciente poder fazer uma ou mais respirações 1320, e a medição das características da respiração 1322. As características de respiração que podem ser medidas incluem, mas não estão limitadas a um padrão de respiração, vazão inspiratória de pico, frequência respiratória, parâmetros de exalação, regularidade de respiração, volume tidal, e similares, e podem estimar o volume tidal de um usuário com base nessa informação.

O usuário pode fazer uma outra respiração tidal e o

gerador de aerossol pode ser operado com base nas características medidas da respiração tidal 1324. Deve ser apreciado, contudo, que, ao invés de uma respiração tidal, a pessoa pode fazer outros tipos de respiração.

5 Alternativamente, o controlador pode basear o sincronismo de operação do gerador de aerossol de modo que o aerossol seja gerado em períodos de tempo específicos em um ciclo respiratório. Por exemplo, o controlador pode operar o gerador de aerossol para os primeiros 50 por cento de
10 inspiração. Alternativamente, o controlador pode operar o gerador de aerossol para gerar um aerossol após uma porção de inalação ter ocorrido, e cessar a produção de aerossol após uma outra porção de inalação ter ocorrido. Por exemplo, o controlador pode fazer com que o aerossol seja
15 gerado começando após 20% da inspiração ter ocorrido e fazer com que uma produção de aerossol cesse após 70% de inspiração terem ocorrido. O controlador pode fazer com que a produção de aerossol comece após, por exemplo, 90% de exalação terem ocorrido e, por exemplo, fazer com que a
20 produção de aerossol pare após 50% da inspiração seguinte terem ocorrido. Pelo controle do sincronismo específico no ciclo respiratório em que a medicação aerossolizada é provida para o circuito de respiração, uma maior eficiência de administração de droga pode ser obtida.

25 Uma vez que alguns dos produtos farmacêuticos a serem aerossolizados podem ser mais efetivos quando enviados próximo do começo de um ciclo respiratório de paciente, enquanto outros produtos farmacêuticos podem ser mais efetivos quando enviados próximo do fim do ciclo
30 respiratório do paciente, o sincronismo da geração de

aerossol depende do tipo de medicamento enviado. Se for sabido que tipo de medicação ou droga está sendo enviado, o controlador poderá selecionar o melhor tempo durante o ciclo respiratório do paciente para o envio do aerossol, com base em um regime predeterminado para aquela droga que é armazenado na memória. Como um benefício adicional, uma estimativa da idade do paciente e/ou da insuficiência pode ser feita, por exemplo, pela medição do volume tidal e da frequência respiratória. Essas medições podem influenciar as exigências de eficiência da dose por respiração. Estas ou outras variáveis podem ser usadas no estabelecimento de vários regimes para envio de aerossol, em particular um envio para o circuito de respiração de um ventilador. Estes regimes podem ser armazenados na memória e, então, acessados pelo controlador, conforme apropriado para uma dada condição de paciente.

Por exemplo, para um broncodilatador, o melhor tempo para envio pode ser na metade através da fase de inalação de uma respiração, quando um impacto seria reduzido, uma vez que os fluxos de inalação estão reduzindo. Para esteróides, pode ser melhor enviar em direção ao fim da fase de inalação de uma respiração. Para antibióticos, pode ser melhor pré-carregar ligeiramente, por exemplo, enviar um aerossol durante a fase de exalação, ou enviar imediatamente no início da respiração. Por exemplo, os antibióticos podem ser enviados no começo de uma inalação provida por ventilador, e o envio de aerossol pode parar após uma percentagem predeterminada da inalação ter sido provida. Uma classe de antibióticos que pode ser administrada de acordo com a presente invenção é a classe

conhecida como classe de antibióticos de aminoglicosídeo. Esta classe de antibióticos tipicamente tem sido administrada de forma intravenosa, embora esse envio às vezes possa ter efeitos colaterais indesejados, os quais podem ser sistêmicos. As modalidades da invenção provêem a administração de antibióticos, tais como aminoglicosídeos incluindo amicacina, pelo envio deles em uma forma aerossolizada para o circuito de respiração de um paciente em um ventilador. Desta maneira, a amicacina pode ser usada para o tratamento de condições de infecção pulmonar que tipicamente surgem quando os pacientes são mecanicamente ventilados, e a amicacina ou outro aminoglicosídeo ou outro antibiótico pode ser enviado diretamente para o alvo de tratamento, o trato pulmonar, evitando-se efeitos colaterais que, de outra forma, podem surgir da administração intravenosa. Ainda, devido aos grandes custos dessas drogas, uma eficiência bem maior é obtida através deste envio pulmonar. Conforme citado acima com referência à Fig. 12C, um envio do aerossol durante uma percentagem de começo da fase de inalação de um ciclo respiratório pode produzir entre em torno de 60% e em torno de 80% de eficiência, uma eficácia significativamente mais alta do que uma aerossolização contínua ou uma aerossolização por uma fase de inalação inteira de um ciclo de inalação.

As modalidades da invenção provêem a condução de vários regimes de aerossolização, dependendo da situação. Por exemplo, na Fig. 14, uma seleção entre um primeiro, um segundo e um terceiro regime é mostrada. Um regime pode ser selecionado de forma manual ou automática, por exemplo, através da aplicação de um algoritmo que seleciona um

programa de operação com base em uma informação que é introduzida ou armazenada. Para uma seleção manual, um usuário pode operar um comutador mecânico para selecionar um regime, ou pode introduzir uma seleção como essa em um dispositivo de entrada eletrônico, tal como um teclado. Alternativamente, o controlador pode automaticamente escolher um regime, conforme descrito acima, pela combinação de um código de droga em uma nébula de droga com uma biblioteca de combinações de droga - regime. (Deve ser notado que, nas Fig. 14 a 17, fluxogramas esquemáticos de algoritmos de sequência de operação são descritos. Embora os itens ali sejam referidos como etapas para facilidade de discussão, eles se referem, mais amplamente aqui, a estados de operações ou modalidades nas quais um sistema pode existir ou através das quais pode circular. As etapas descritas em um retângulo são essencialmente estados de operação, ações ou modalidades. As etapas descritas em losangos indicam uma seleção ou a continuação estado prévio de operação, ação ou modalidade, até uma condição predeterminada ser satisfeita. Dois losangos sucessivos se referem à satisfação de uma primeira condição ou de uma segunda condição, respectivamente, a segunda delas podendo ser um subconjunto da primeira.)

Na etapa 1400, uma escolha é feita quanto a seguir um regime em particular, neste caso, o regime I é um regime no qual o aerossol é gerado continuamente (etapa 1402). O regime II fornece uma geração de aerossol durante a fase de inalação apenas (etapa 1404). Neste caso, na etapa 1406, a geração é regulada para começar na fase de inalação e, na etapa 1408, uma geração de aerossol é regulada para parar

quando a fase de inalação parar. Na etapa 1410, a geração de aerossol começa no início da fase de inalação. Na etapa 1412, quando a fase de inalação termina, a geração de aerossol pára (etapa 1414).

5 O regime III fornece uma inalação durante uma percentagem predeterminada da fase de inalação (etapa 1416). Uma percentagem predeterminada de uma fase de inalação (ou de exalação) pode ser baseada em um tempo medido a partir de um ponto discreto no circuito de
10 ventilador, tal como o começo instantâneo de geração de ar de inspiração pelo ventilador. Alternativamente, essa percentagem predeterminada pode ser baseada no intervalo de tempo entre sucessivos pontos discretos no ventilador, tal como começos sucessivos de geração de ar de inalação
15 sucessiva pelo ventilador. Alternativamente, essas percentagens podem ser baseadas em uma pressão de ar no circuito de ventilador, ou qualquer outro parâmetro. Com respeito ao regime III, neste caso, na etapa 1418, um primeiro ponto predeterminado é regulado para corresponder
20 à finalização de uma primeira percentagem predeterminada da inalação. Na etapa 1420, um segundo ponto predeterminado é regulado para corresponder a uma segunda percentagem predeterminada de percentagem de inalação sendo completada. Por exemplo, conforme descrito acima, o primeiro ponto
25 predeterminado pode corresponder a 20% da fase de inalação sendo completados, e o segundo ponto predeterminado pode corresponder a um ponto no qual 70% da mesma inalação ocorreram. Na etapa 1422, uma geração de aerossol começa no primeiro ponto predeterminado na fase de inalação. Na etapa
30 1424, quando o segundo ponto predeterminado é atingido, o

controlador realiza a etapa 1414 e pára a geração de aerossol.

De modo similar, conforme citado acima, outros regimes podem ser seguidos, por exemplo, nos quais a geração de aerossol começa durante a fase de inalação e termina durante a fase de exalação, ou começa durante uma exalação e termina no ciclo respiratório subsequente, por exemplo, em um ponto predeterminado na fase de inalação subsequente. Assim sendo, voltando-nos para a Fig. 15, uma seleção pode ser feita, na etapa 1430, entre os regimes II (etapa 1432) e III (etapa 1434), conforme descrito acima, e um outro regime, o regime IV (etapas 1436 a 1442), o qual também está disponível para seleção. No regime IV, a geração de aerossol pode começar em um primeiro ponto predeterminado (etapa 1436), e este primeiro ponto predeterminado pode ser após uma percentagem predeterminada da fase de inalação ter ocorrido, ou pode ser um ponto predeterminado após a fase de inalação ter sido completada. Por exemplo, este ponto pode ser um ponto predeterminado após uma percentagem predeterminada da fase de exalação ter ocorrido, ou pode ser um ponto predeterminado após o início da fase de inalação subsequente. Uma geração de aerossol pode parar durante uma exalação (regime IVa, etapa 1438), na finalização da exalação (regime IVb, etapa 1440), ou uma geração de aerossol pode continuar para o próximo ciclo respiratório (regime IVc, etapa 1442), e parar, por exemplo, após um ponto predeterminado durante a fase de inalação subsequente.

Neste exemplo, com o controlador tendo uma escolha de seleção entre as seqüências de operação correspondentes aos

regimes II, III e IV, uma representação esquemática das seqüências de operação é mostrada na Fig. 16. Na etapa 1450, um regime é selecionado. Na etapa 1452, o controlador de gerador de aerossol seleciona uma seqüência de operação com base no regime selecionado. Na etapa 1454, o controlador recebe um sinal indicando que o ventilador começou a suprir uma fase de inalação. O sinal, conforme descrito acima, pode ser um sinal provido diretamente pelo ventilador. Alternativamente, o sinal pode ser provido por um sensor, e esse sensor pode detectar o começo de uma fase de inalação provida pelo ventilador, conforme descrito acima, pela detecção de uma mudança de pressão no circuito de respiração. Na etapa 1456, o controlador realiza uma seqüência de operação selecionada. No caso de regime II (etapa 1458), o controlador liga o gerador de aerossol quando do começo de uma fase de inalação provida pelo ventilador. O controlador continua a operar o gerador de aerossol até um ponto no qual a fase de inalação se completou (etapa 1460). Na etapa 1462, o controlador desliga o gerador de aerossol.

No caso de regime III, o controlador não faz qualquer ação para iniciar uma geração de aerossol, até um ponto predeterminado na fase de inalação, correspondente a uma percentagem da fase de inalação ter sido completada (etapa 1464). Na etapa 1466, em um ponto predeterminado na fase de inalação, o controlador liga o gerador de aerossol. Na etapa 1468, a geração de aerossol continua até uma segunda fase de inalação de ponto predeterminado, correspondente a um segundo ponto de percentagem de finalização da fase de inalação. Neste ponto, o controlador realiza a etapa 1462 e

desliga o gerador de aerossol. Com respeito ao regime IV, a geração de aerossol começa após um ponto predeterminado de finalização da fase de inalação (etapa 1464), e este ponto pode ser predeterminado para ocorrer após a fase de inalação ter sido completada e a fase de exalação ter começado (etapa 1470). Na etapa 1472, o controlador liga o gerador de aerossol para começar uma aerossolização. Variações podem ser feitas quanto ao ponto no qual a geração de aerossol é desligada. Se for desejado que a geração de aerossol seja completada antes da finalização da fase de exalação (regime IVa), então, uma geração de aerossol poderá continuar até um ponto predeterminado, antes da inalação subsequente (etapa 1476). Alternativamente, pode ser desejável continuar uma aerossolização até o fim da exalação, o que pode corresponder ao ponto de começo da inalação subsequente, como no regime IVb (etapa 1478). Alternativamente, pode ser desejado seguir um regime tal como o regime IVc, onde a geração de aerossol continua através do ciclo respiratório subsequente (etapa 1480), até, por exemplo, uma percentagem predeterminada da fase de inalação subsequente ter sido completada (etapa 1482). Nestes regimes, uma aerossolização continuará até a satisfação destas condições (etapa 1476 para o regime IVa, etapa 1478 para o regime IVb ou etapa 1482 para o regime IVc), em cujo ponto o controlador realiza a etapa 1462 e pára o gerador de aerossol. O processo pode continuar com o próximo sinal indicando que o ventilador começou a prover uma fase de inalação, etapa 1454.

Ainda, a escolha de qual seqüência de operação seguir

pode se basear, pelo menos em parte, na identidade de uma droga a ser administrada, cuja informação pode ser considerada pelo controlador, conforme descrito acima. Além disso, deve ser apreciado que modificações podem ser feitas nestes exemplos, sem se desviar da presente invenção. Por exemplo, um sistema pode ser configurado, ou um método pode ser realizado, para se ser capaz de selecionar mais de três regimes iniciais a seguir. Por exemplo, os regimes I, II, III e IV, conforme descrito acima, podem ser simultaneamente selecionáveis. Ainda, várias etapas podem ser alteradas: por exemplo, algumas etapas podem não ser etapas discretas. Ainda, a etapa 1456 pode não ser uma etapa discreta, mas, ao invés disso, a seguinte de uma seqüência de operação de acordo com um regime selecionado. De modo similar, a ordem das etapas pode ser mudada, tal como o controlador podendo selecionar uma seqüência de operação (etapa 1452) após receber um sinal que o ventilador começou a prover uma fase de inalação (etapa 1454). As etapas também podem ser combinadas, tal como, por exemplo, no regime IV as etapas 1464 e 1470 podem ser combinadas em uma etapa única, já que estas duas etapas representam critérios sucessivos para a determinação que um primeiro ponto predeterminado único foi encontrado. Da mesma forma, a etapa 1474 pode ser combinada com as etapas 1476, 1478 ou 1480, já que a etapa 1474 é ditada para o teste de condição especificado em cada um dos outros testes sucessivos, etapas 1476, 1478 ou 1480. Os exemplos de algoritmo podem ser alterados para a formação de outras seqüências de operação. Por exemplo, uma seqüência de operação pode pedir que o controlador inicie uma geração de

aerossol no início do ciclo de inalação provido pelo nebulizador, como no regime II, na etapa 1458, e desligar o gerador de aerossol em um ponto no qual uma percentagem predeterminada da fase de inalação foi completada, como no regime III, etapa 1468 (e etapa 1462). De uma maneira similar, outros critérios podem ser usados para se disparar a ligação ou o desligamento do gerador de aerossol. Por exemplo, conforme descrito acima, o início de aerossolização pode ser disparado pela detecção de uma pressão em particular ou uma mudança de pressão no circuito de ventilador, e pode terminar seguindo-se a sequência de desligamento de regimes III (etapas 1468 e 1462) ou IV (etapas 1474, 1476, 1478 ou 1480 e 1482, seguida pela etapa 1462), conforme descrito acima.

A Fig. 17 é uma representação esquemática de um algoritmo pelo qual uma sequência de operação, para a provisão de uma droga nebulizada para um paciente recebendo ar a partir de um ventilador, pode ser escolhida com base na combinação de uma pluralidade de conjuntos independentes de informação, neste caso, uma identidade de droga e um sinal do ventilador. Na etapa 1700, uma biblioteca de regimes de droga é provida, a biblioteca com base em várias drogas que podem ser administradas. Na etapa 1702, a identidade de uma droga em particular é provida para o sistema, e isto pode ser provido, conforme descrito acima, por um marcador em uma nébula contendo a droga, o marcador sendo lido pelo sistema. Na etapa 1704, o controlador procura um regime a partir da biblioteca de regimes armazenados para a seleção de um regime com base na droga em particular a ser administrada. Na etapa 1706, o

controlador recebe um sinal do ventilador. Na etapa 1708, o controlador então escolhe uma sequência de operação com base, em parte, na identidade de droga e no regime de droga e, em parte, na informação independente provida pelo sinal a partir do ventilador. Na etapa 1710, o controlador realiza a sequência de operação, a qual pode estar produzindo um aerossol em um intervalo predeterminado no ciclo de ventilação, com base na droga e no regime provido para a droga decomposta com o ciclo de inalação do ventilador. Estas descrições são ilustrativas e, assim sendo, a ordem das etapas pode ser alterada, e outras variações, adições e modificações, conforme descrito acima, podem ser feitas ainda de acordo com a presente invenção.

Os métodos de envio em fase destacados acima também podem ser praticados com sistemas adicionais, tal como sistemas de pressão aérea positiva contínua ("CPAP"), tais como aqueles descritos no Pedido de Patente U.S. N° de Série 10/828.765, depositado em 20 de abril de 2004, Pedido de Patente U.S. N° de Série 10/883.115, depositado em 30 de junho de 2004, Pedido de Patente U.S. N° de Série 10/957.321, depositado em 9 de setembro de 2004, e Pedido de Patente U.S. N° de Série 10/_____, depositado em ____ de dezembro de 2004, onde os conteúdos inteiros de todos os pedidos são incorporados aqui como referência para todas as finalidades.

EXPERIMENTOS

Testes de eficácia de envio foram conduzidos com uma aerossolização de PDDS de ventilador ligado de uma solução aquosa de sulfato de amicacina. A configuração de circuito de ventilador de PDDS foi similar àquela mostrada e

descrita na Fig. 2 acima. Uma dose de 400 mg da amicacina foi passada através do PDDS. O PDDS foi configurado para enviar o medicamento aerossolizado por um regime de envio em fase similar àquele mostrado na Fig. 12C. A dose de medicamento foi enviada no decorrer de em torno de 50 minutos a em torno de 60 minutos.

A Tabela 2 apresenta os dados de eficiência para o envio do medicamento aerossolizado através dos sistemas de acordo com modalidades da invenção. Na configuração experimental, gotículas aerossolizadas depositadas em um filtro inspiratório posto em uma interface de extremidade de aplicativo de cliente são pesadas e comparadas com o peso total da dose de medicamento que foi aerossolizada. A percentagem de uma dose depositada no filtro inspiratório representa a fração da dose aerossolizada total que seria inalada por um paciente e, assim, quantifica a eficiência do sistema.

Tabela 2 - Percentagem de Dose Depositada em Filtro Inspiratório

Rodada N°	Percentual Depositado em Filtro	Média	Desvio Padrão	%RSD
1	69%	71%	0,04	6%
2	75%			
3	75%			
4	77%			
5	69%			
6	66%			
7	68%			

A Tabela 2 mostra que as eficiências de 7 rodadas para

um sistema de acordo com uma modalidade da invenção tiveram uma eficiência média de $71\% \pm 6\%$. Este nível de eficiência está bem acima de sistemas convencionais para o envio de medicamentos aerossolizados, pode os níveis de eficiência tipicamente são de 10% ou menos.

Tendo descrito várias modalidades, será reconhecido por aqueles versados na técnica que várias modificações, construções alternativas e equivalentes podem ser usados, sem se desviar do espírito da invenção. Adicionalmente, vários processos bem conhecidos e elementos não foram descritos, de modo a se evitar obscurecer desnecessariamente a presente invenção. Assim sendo, a descrição acima não deve ser tomada como limitando o escopo da invenção.

Quando uma faixa de valores é provida, é compreendido que cada valor interveniente, até o décimo da unidade do limite inferior, a menos que o contexto claramente dite de outra forma, entre os limites superior e inferior daquela faixa, também é mostrado especificamente. Cada faixa menor entre qualquer valor declarado ou um valor interveniente em uma faixa declarada e qualquer outro valor declarado ou interveniente naquela faixa declara está englobada. Os limites superior e inferior destas faixas menores podem ser independentemente incluídos na ou excluídos da faixa, e cada faixa em que qualquer um, nenhum ou ambos os limites estejam incluídos nas faixas menores também está englobada na invenção, sujeito a qualquer limite especificamente excluído na faixa declarada. Quando a faixa declarada incluir um ou ambos os limites, as faixas excluindo um ou ambos aqueles limites incluídos também são incluídas.

Conforme usado aqui e nas reivindicações em apenso, as formas singulares "um", "uma" e "o(a)" incluem referentes plurais, a menos que o contexto claramente dite de outra forma. Assim, por exemplo, uma referência a um "processo" 5 inclui uma pluralidade desses processos e uma referência ao "eletrodo" inclui uma referência a um ou mais eletrodos e equivalentes do mesmo conhecidos por aqueles versados na técnica, e assim por diante.

Também, pretende-se que as palavras "compreender", 10 "compreendendo", "incluir", "incluindo" e "inclui", quando usadas neste relatório descritivo e nas reivindicações a seguir especifiquem a presença de recursos declarados, integrantes, componentes ou etapas, mas elas não impedem a presença ou a adição de um ou mais outros recursos, 15 integrantes, componentes, etapas, atos ou grupos.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo de filtro de nebulizador (902, 904) para o envio de um medicamento em aerossol para um sistema respiratório de um paciente, o dispositivo **caracterizado**
5 pelo fato de compreender:

um filtro (904) substituível mantido no lugar pelo acoplamento em conjunto de um primeiro e um segundo elementos de manutenção (906, 910) voltados opostamente, o primeiro elemento de manutenção (906) tendo uma ou mais
10 aberturas ali;

uma primeira janela (908) formada no primeiro elemento de manutenção (906) e uma segunda janela (912) formada no segundo elemento de manutenção (910);

um nebulizador (902) que gera o medicamento em
15 aerossol o qual é acoplado de forma destacável à primeira janela (908); e

uma interface respiratória de paciente que é acoplada de forma destacável à segunda janela (912),

onde o medicamento em aerossol viaja a partir do
20 nebulizador (902) para o sistema respiratório do paciente, durante uma fase de inalação do paciente, e gases respirados pelo paciente, incluindo qualquer medicamento em aerossol residual, entram no dispositivo de filtro de nebulizador através da segunda janela (912) e gás filtrado
25 sai da uma ou mais aberturas no primeiro elemento de manutenção (906), tendo passado através do filtro (904), para escapar para o ambiente circundante durante uma fase de exalação de paciente.

2. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1,
30 **caracterizado** pelo fato de uma janela de ventilador ser

formada no primeiro elemento de manutenção (906) e acoplada de forma destacável a um conduto que envia ar a partir de um ventilador para a interface respiratória de paciente.

3. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 2,
5 **caracterizado** pelo fato do ar do ventilador passar através do filtro (904), antes de atingir a interface respiratória de paciente.

4. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1,
10 **caracterizado** pelo fato da interface respiratória de paciente compreender um bocal, uma máscara facial ou um plugue de nariz operável para ser acoplado ao sistema respiratório do paciente.

5. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1,
15 **caracterizado** pelo fato do filtro (904) ser conformado como um disco circular com uma abertura no centro do disco.

6. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 5,
caracterizado pelo fato do medicamento em aerossol viajar a partir do nebulizador (902) para a interface respiratória do paciente através da abertura no disco.

20 7. Sistema para aerossolização de um medicamento **caracterizado** pelo fato de compreender:

uma câmara de aerossolização (1102) para a mistura de gases de inalação e medicamento em aerossol;

25 uma primeira janela de entrada (1104) formada na câmara (1102) e acoplada a um nebulizador, onde o nebulizador provê o medicamento em aerossol para a câmara (1102) através da primeira janela de entrada (1104);

uma segunda janela de entrada (1106) formada na câmara (1102) através da qual um gás de inalação pode entrar na
30 câmara (1102);

uma janela de saída (1108) formada na câmara (1102) para a provisão da mistura dos gases de inalação e do medicamento em aerossol para um sistema respiratório de um paciente; e

5 um alojamento de filtro (1117) acoplado à e circundando a janela de saída (1108), onde o alojamento de filtro (1117) contém um filtro (1116) que reduz a quantidade do medicamento em aerossol que escapa a partir do sistema, durante um ciclo de exalação do paciente, e em
10 que o alojamento de filtro (1117) é configurado para permitir que os gases exalados saiam do sistema para a atmosfera circundante .

8. Sistema, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato da janela de saída (1108)
15 compreender uma válvula de uma via (1110) que impede os fluidos de exalação do paciente de entrarem na câmara de aerossolização (1102).

9. Sistema, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato do alojamento de filtro (1117)
20 compreender uma pluralidade de aberturas (1112) que permitem que os fluidos de exalação saiam do sistema.

10. Sistema, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato dos fluidos de exalação passarem
através do filtro (1116), antes de saírem através das
25 aberturas (1112).

11. Sistema, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato da segunda janela de entrada (1106) ser acoplada a uma fonte de gás de inalação, em que a fonte de gás de inalação provê os gases de inalação para a
30 câmara.

12. Sistema, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato da fonte de gás de inalação compreender um ventilador, uma bomba ou uma fonte de gás comprimido.

5 13. Sistema, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato da janela de saída (1108) ser acoplada a uma interface respiratória de paciente.

10 14. Sistema, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato da interface respiratória de paciente compreender um bocal, uma máscara facial ou um plugue de nariz operável para ser acoplado ao sistema respiratório do paciente.

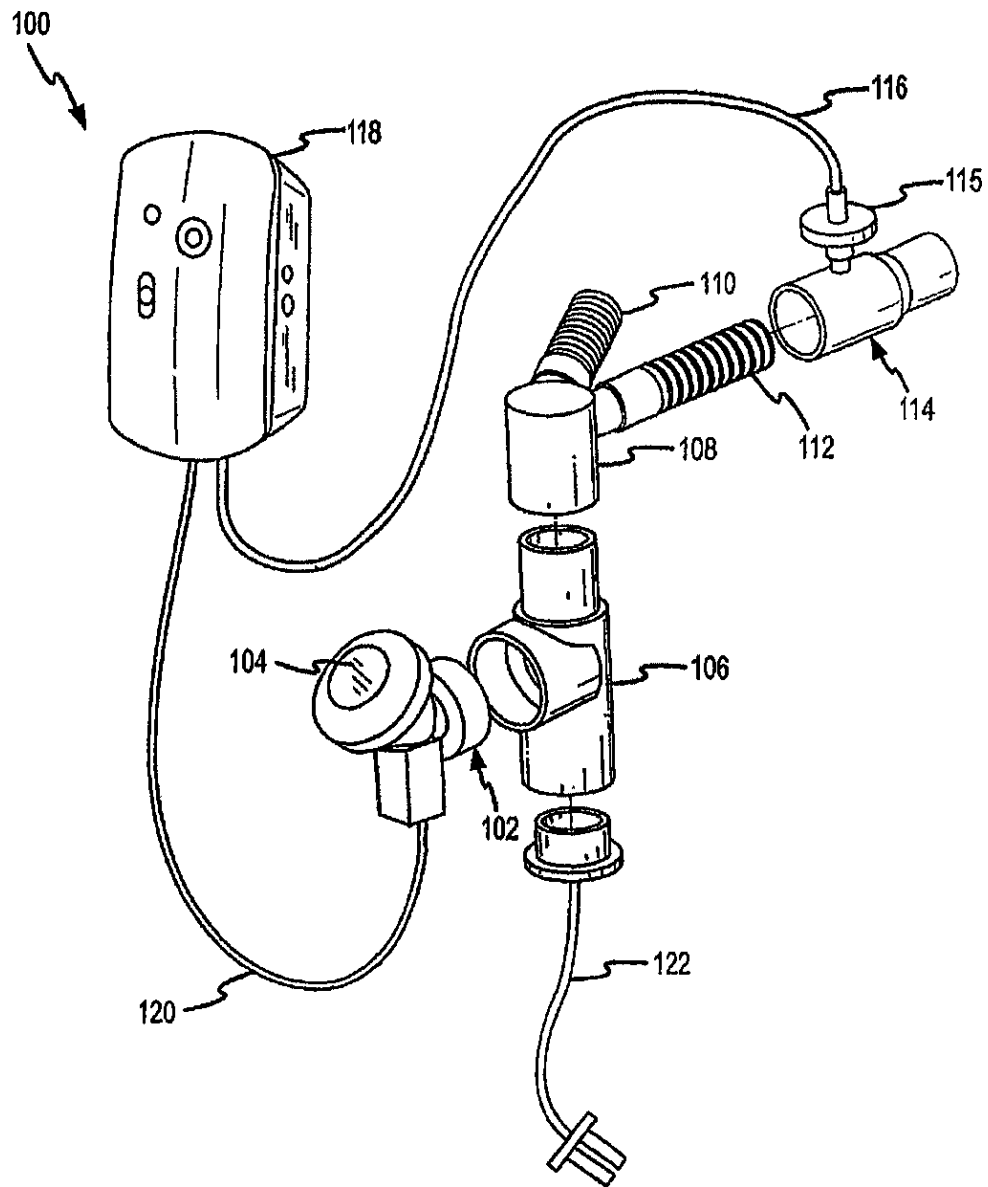


FIG.1A

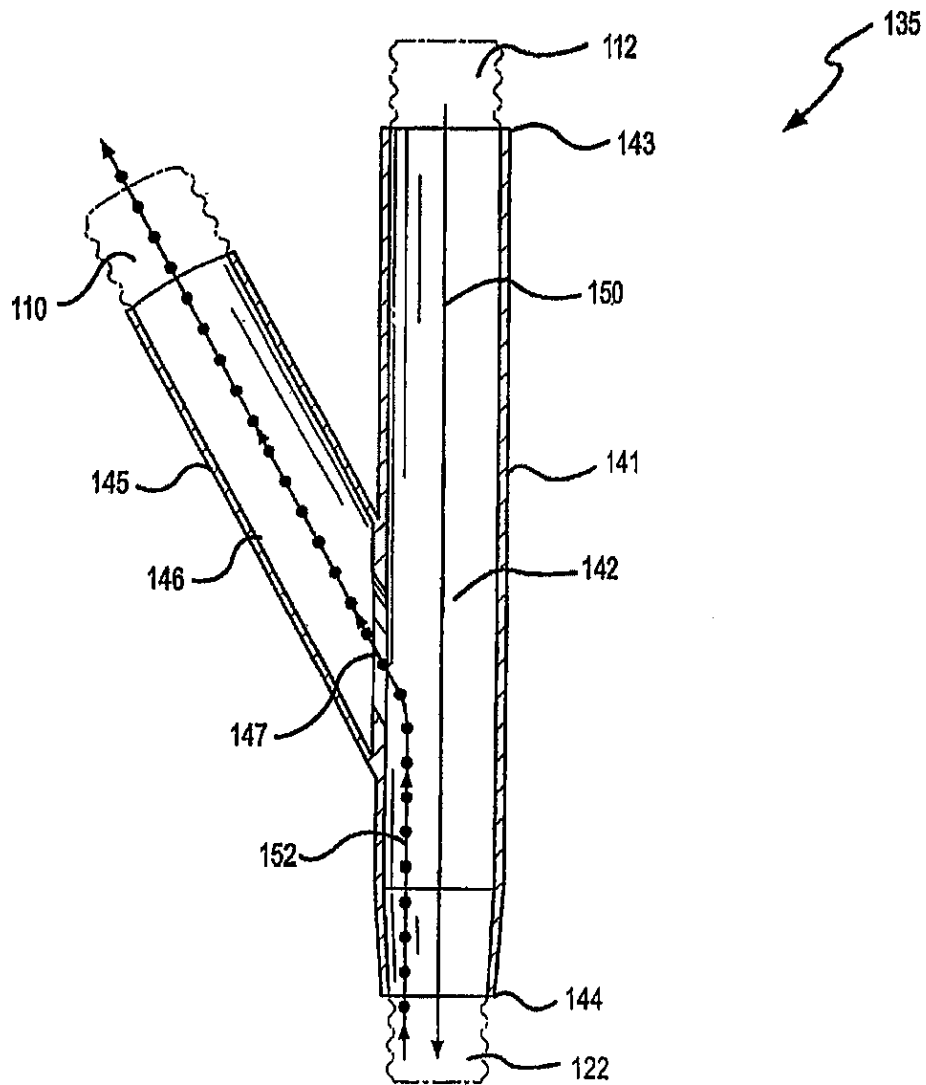


FIG. 1B

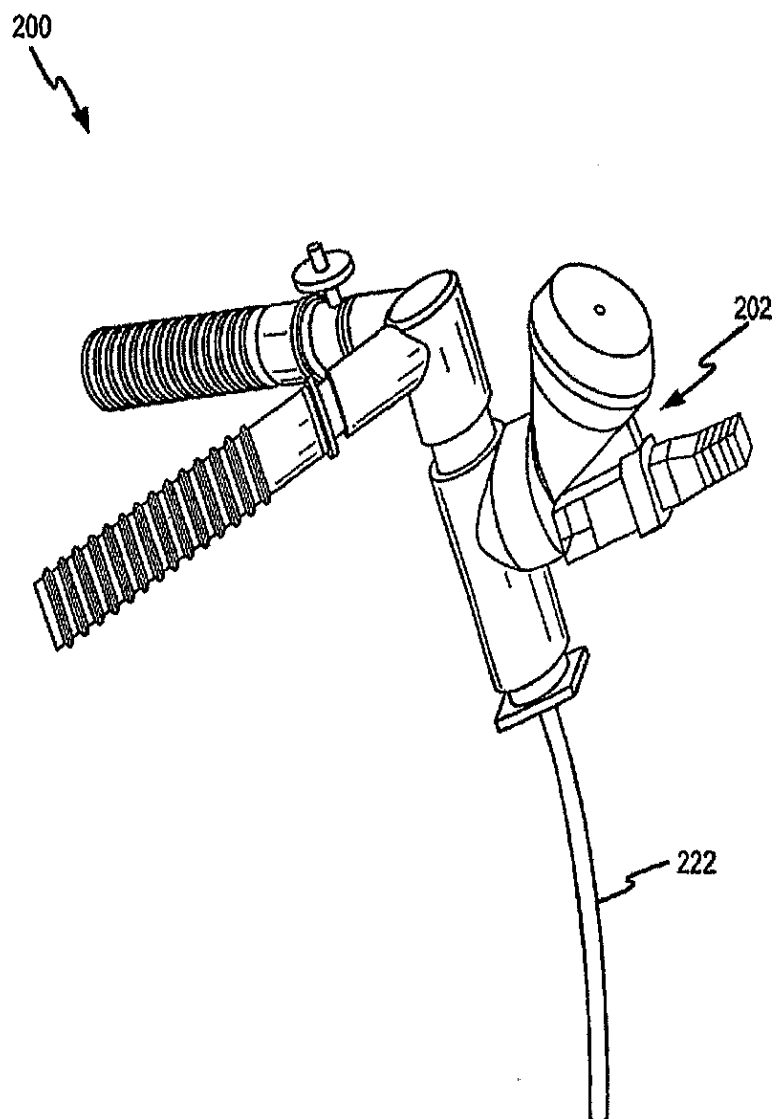


FIG.2

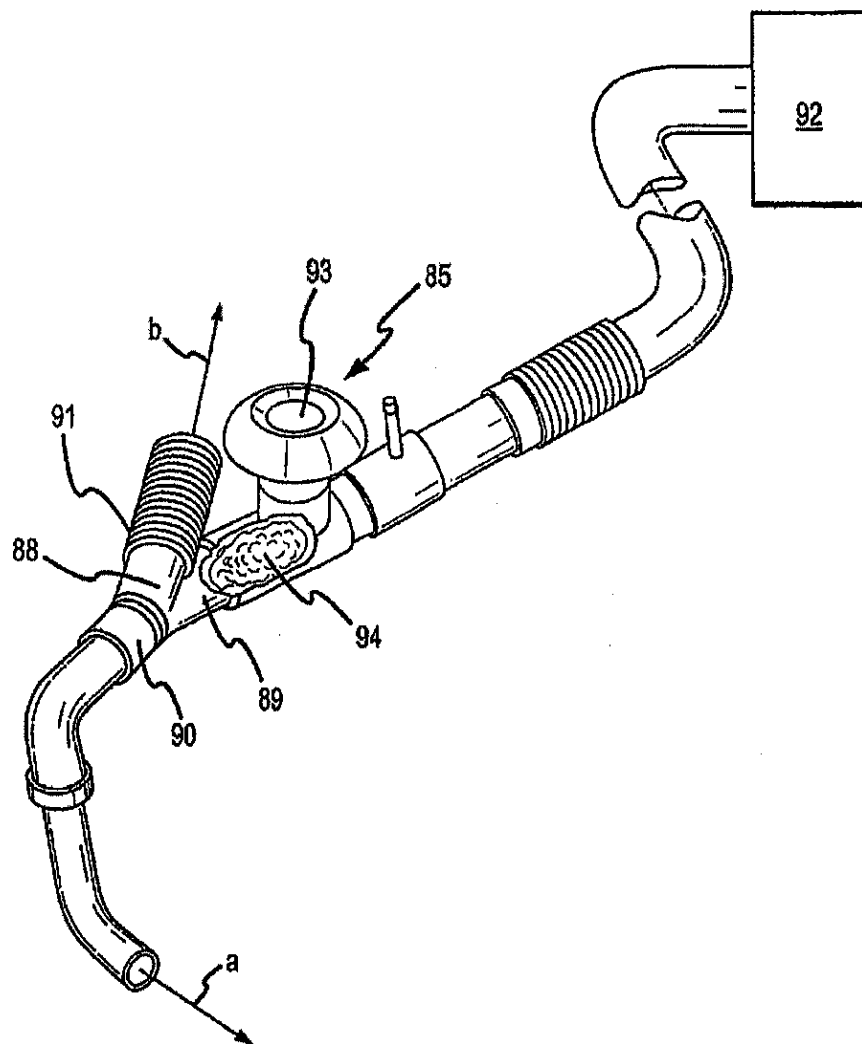


FIG.3

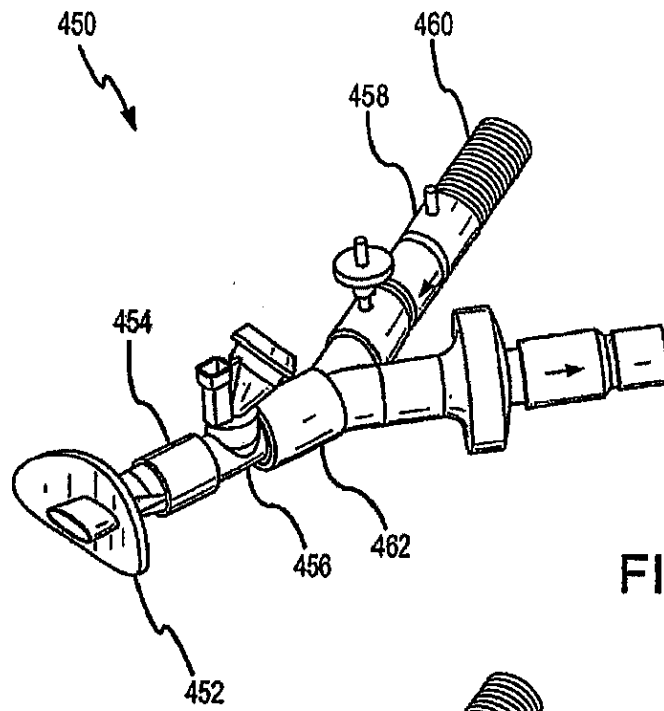


FIG. 4B

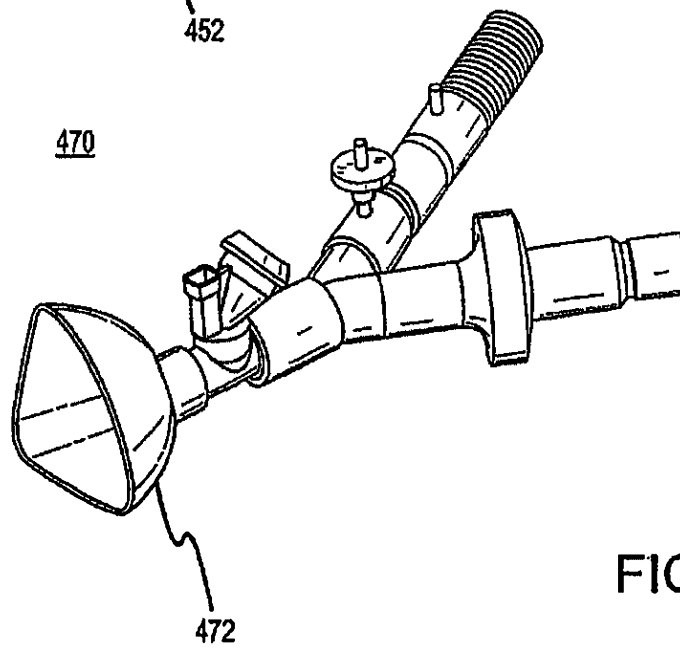


FIG. 4C

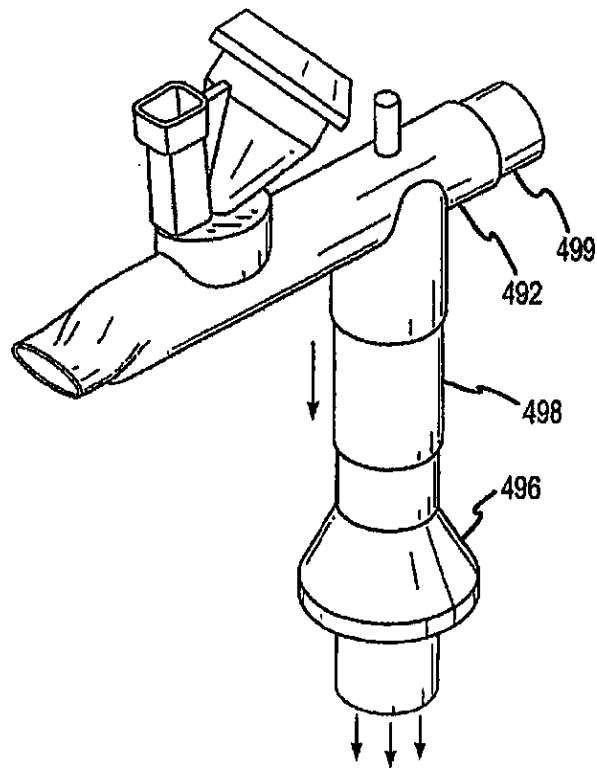
490
↘

FIG. 4D

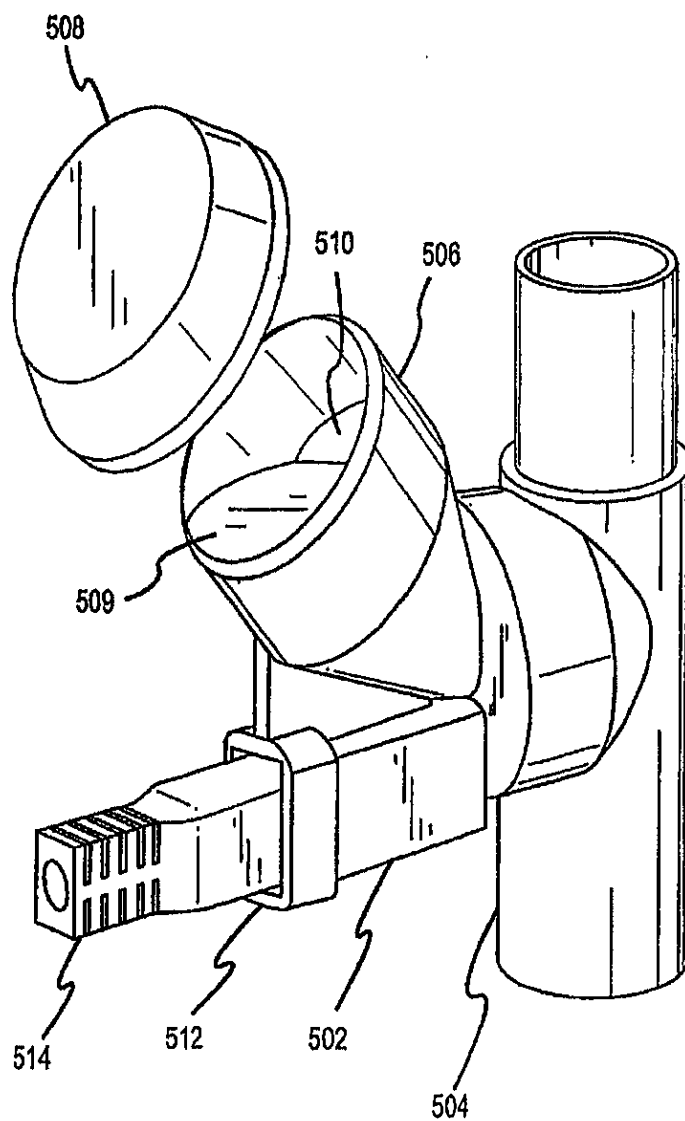


FIG.5

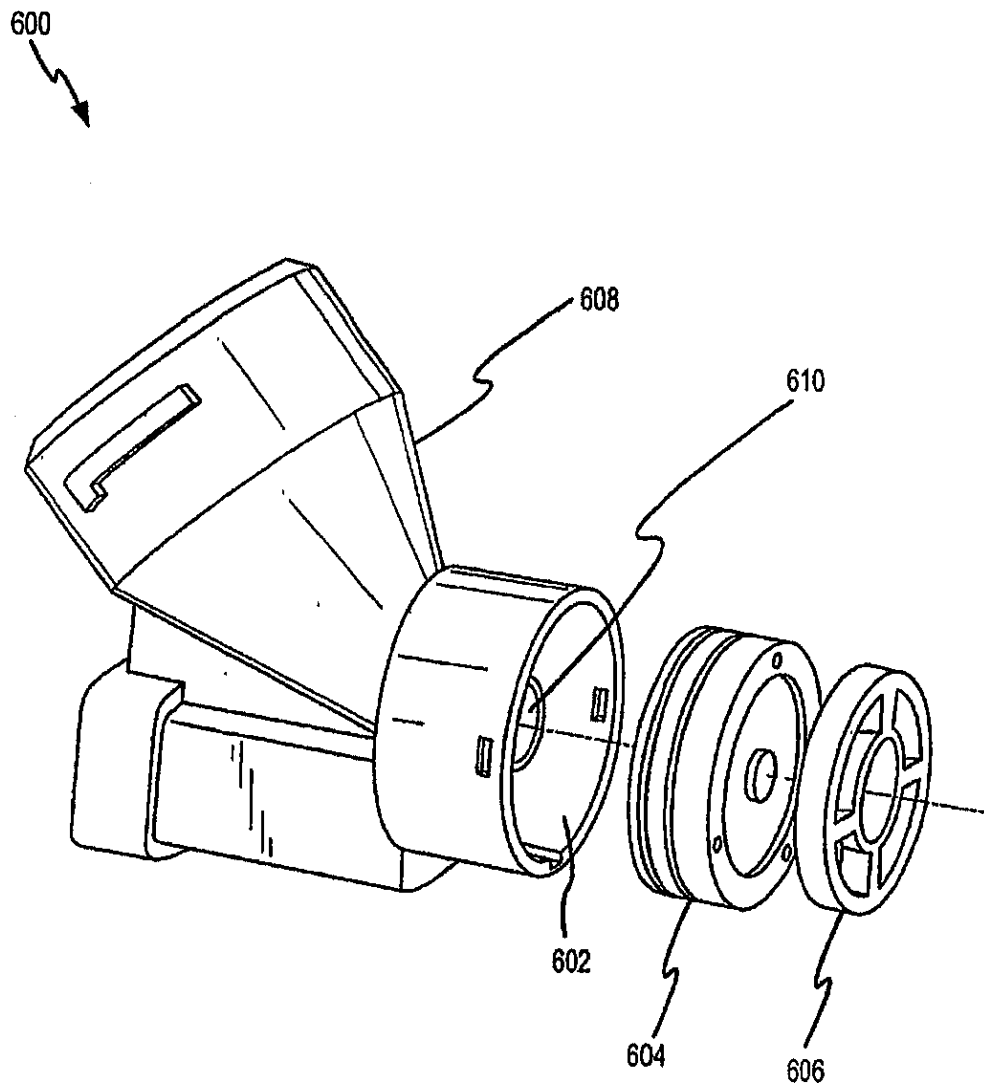


FIG.6

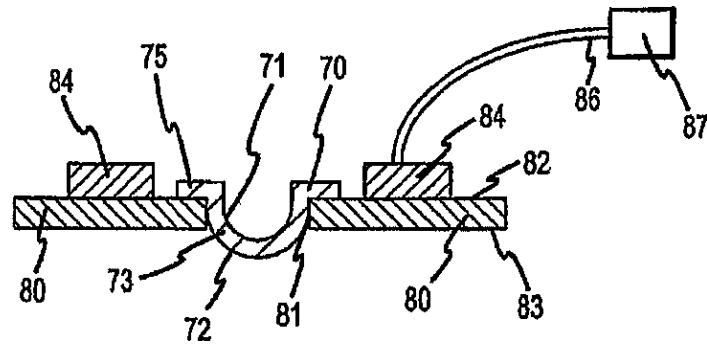


FIG. 7

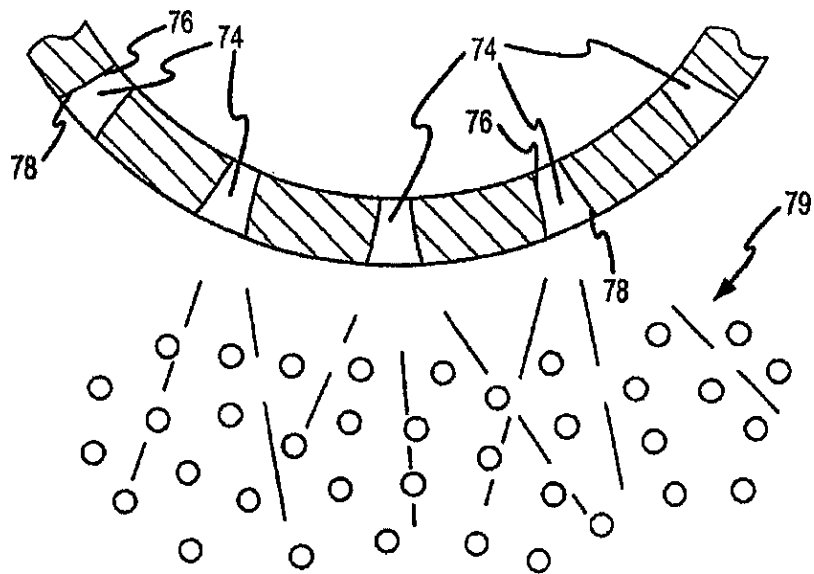


FIG. 8

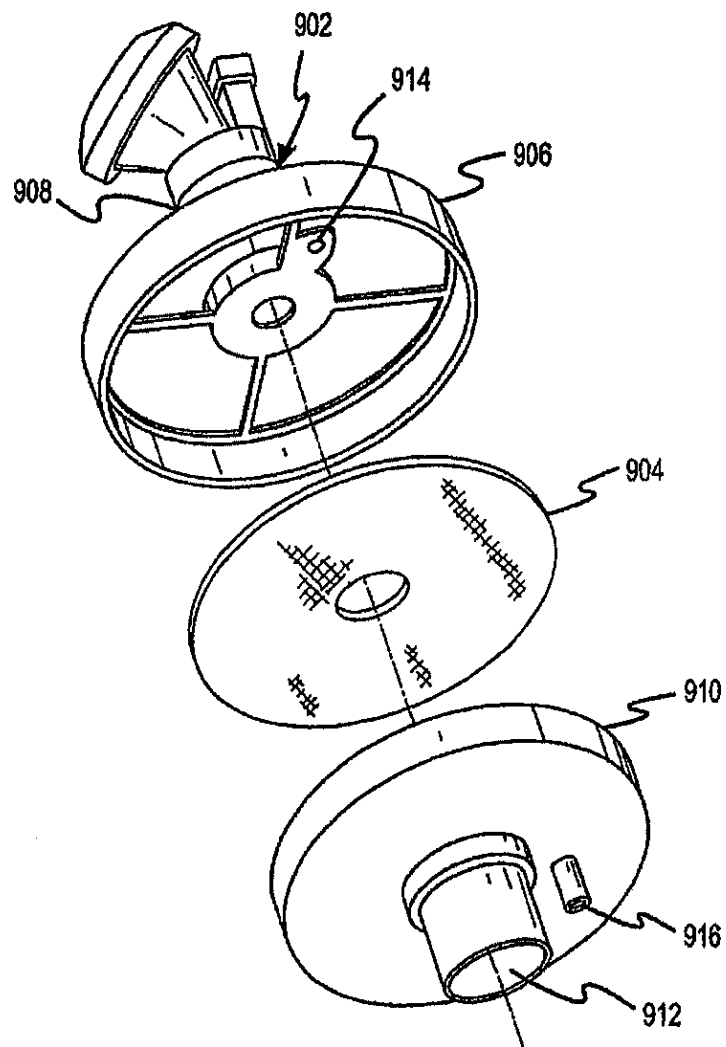


FIG.9

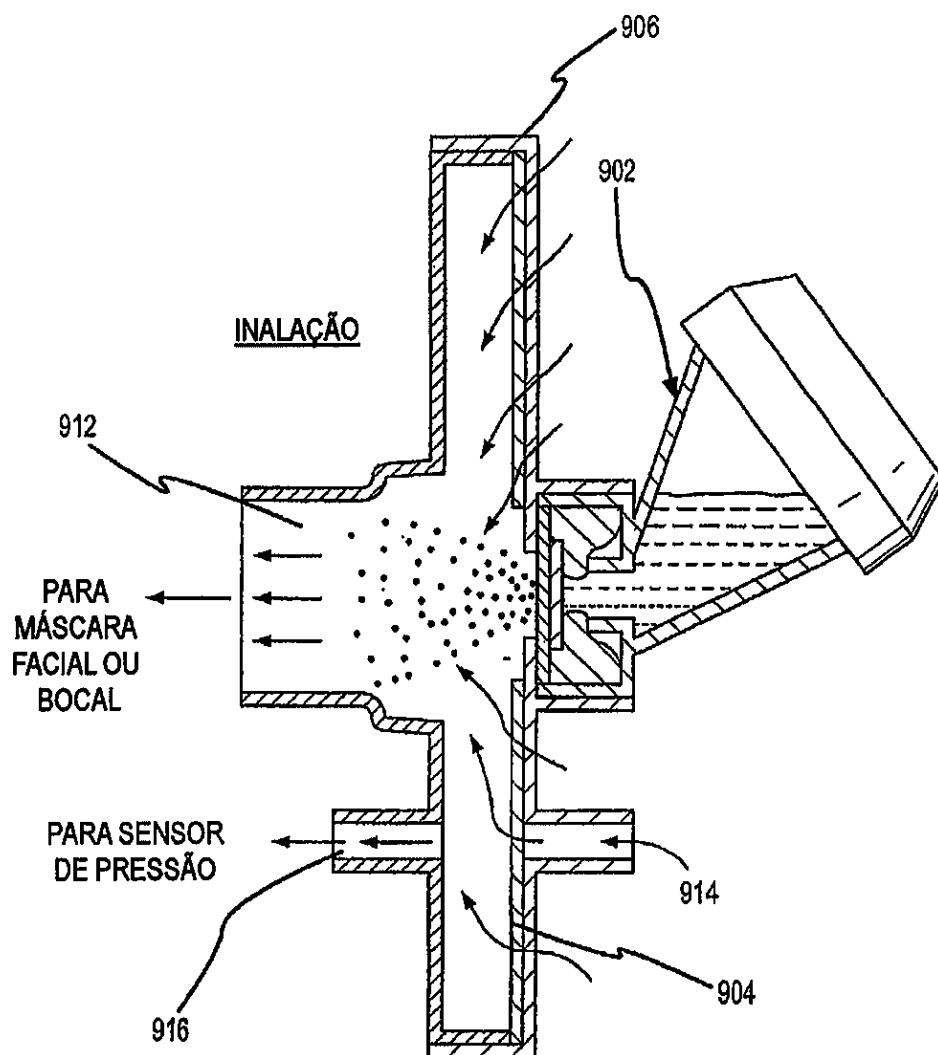


FIG. 10A

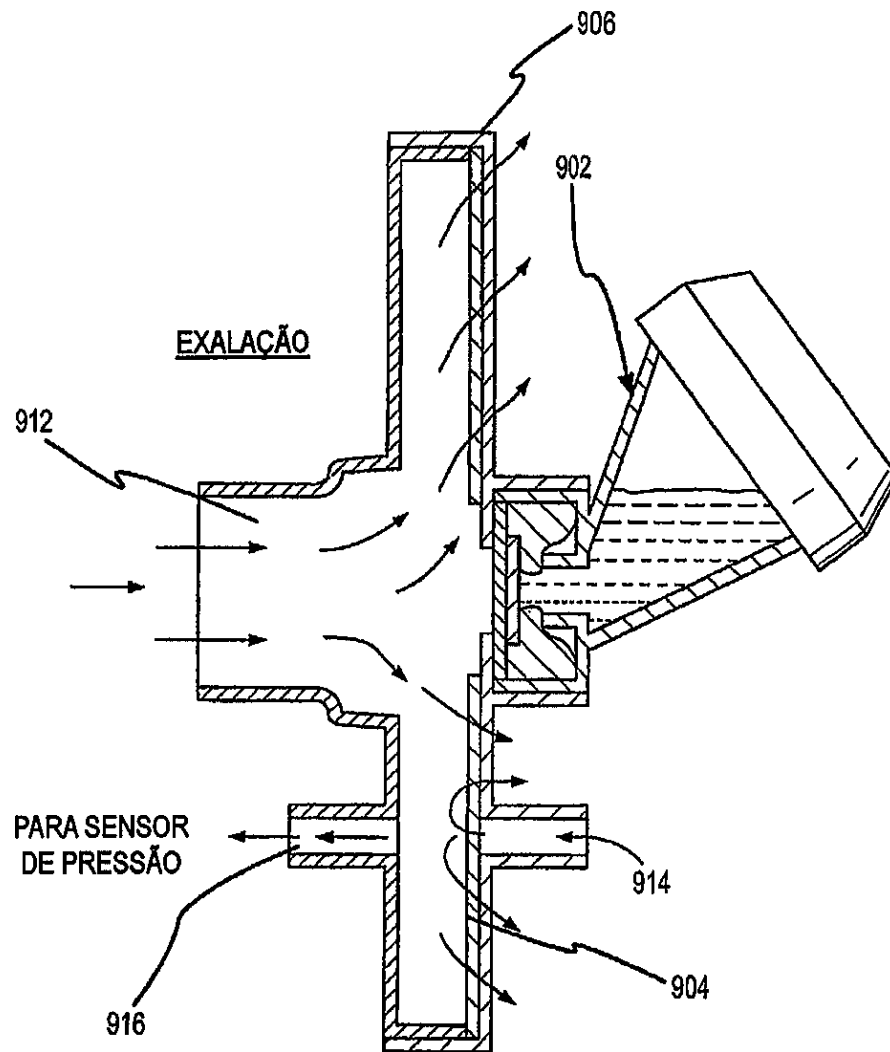


FIG.10B

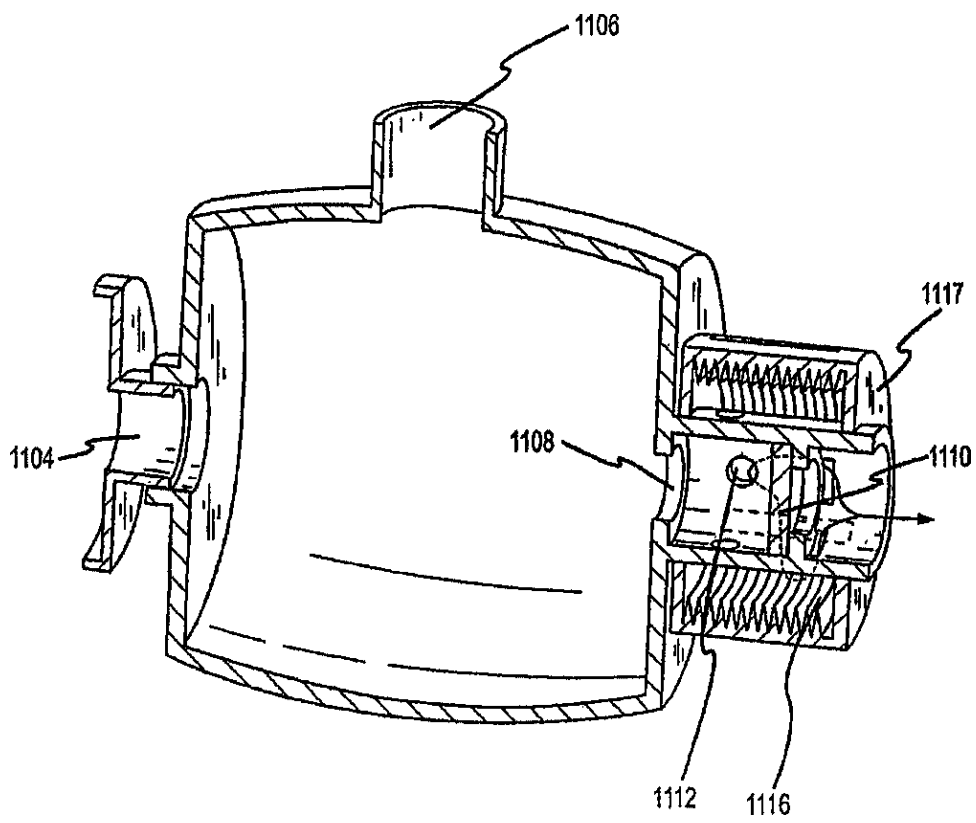


FIG.11A

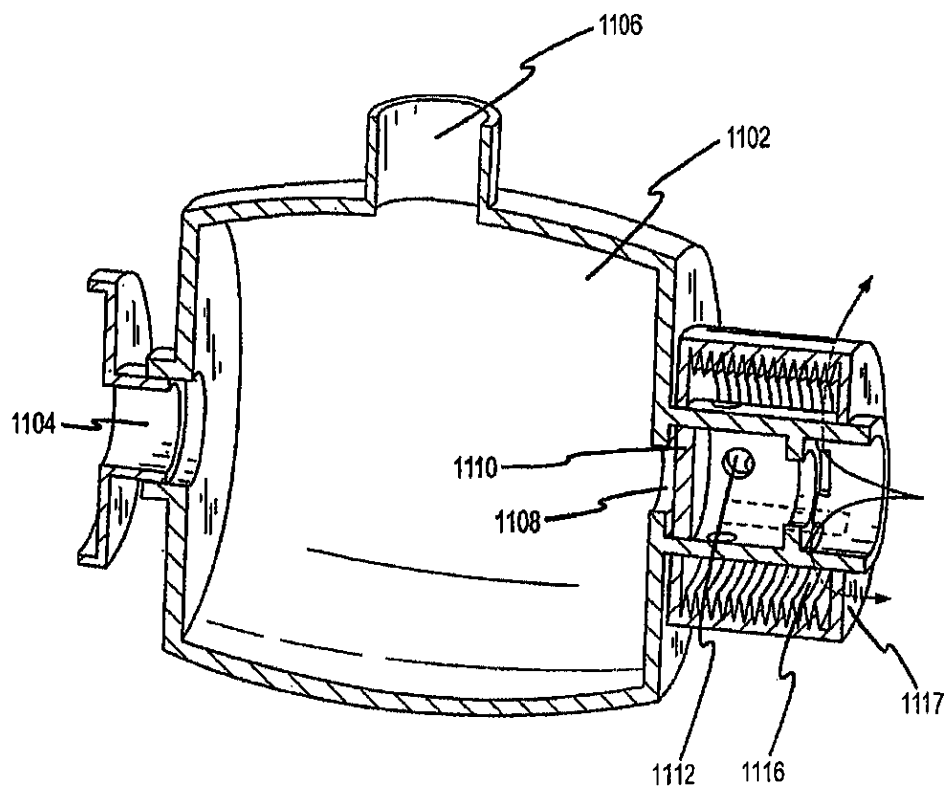


FIG. 11B

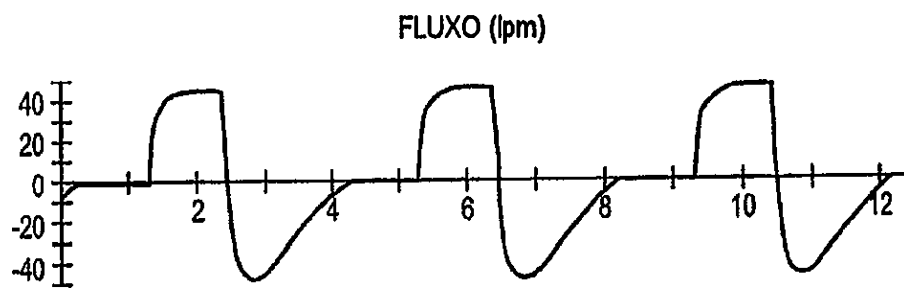


FIG.12A

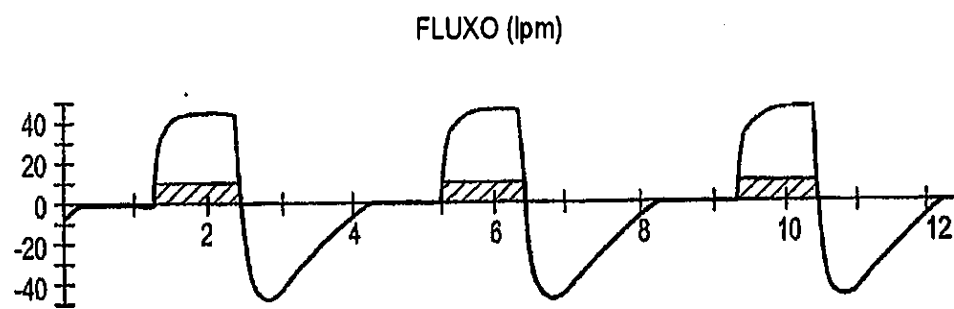


FIG.12B

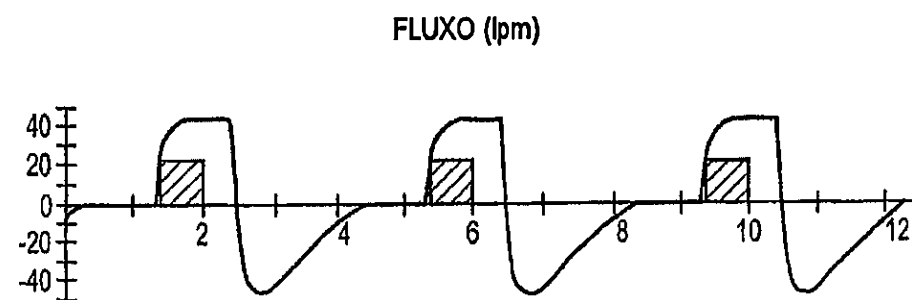


FIG.12C

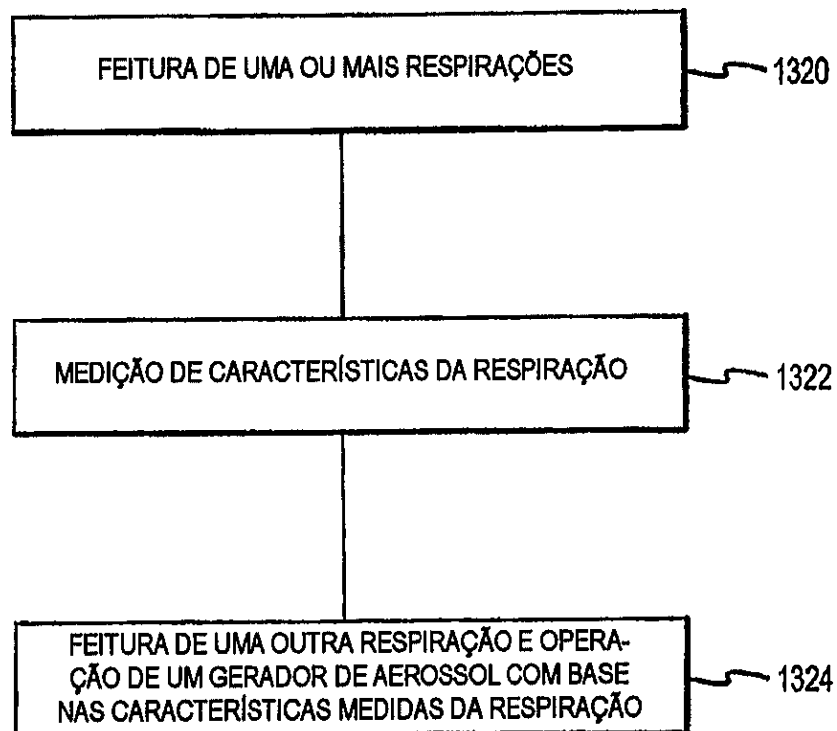


FIG.13

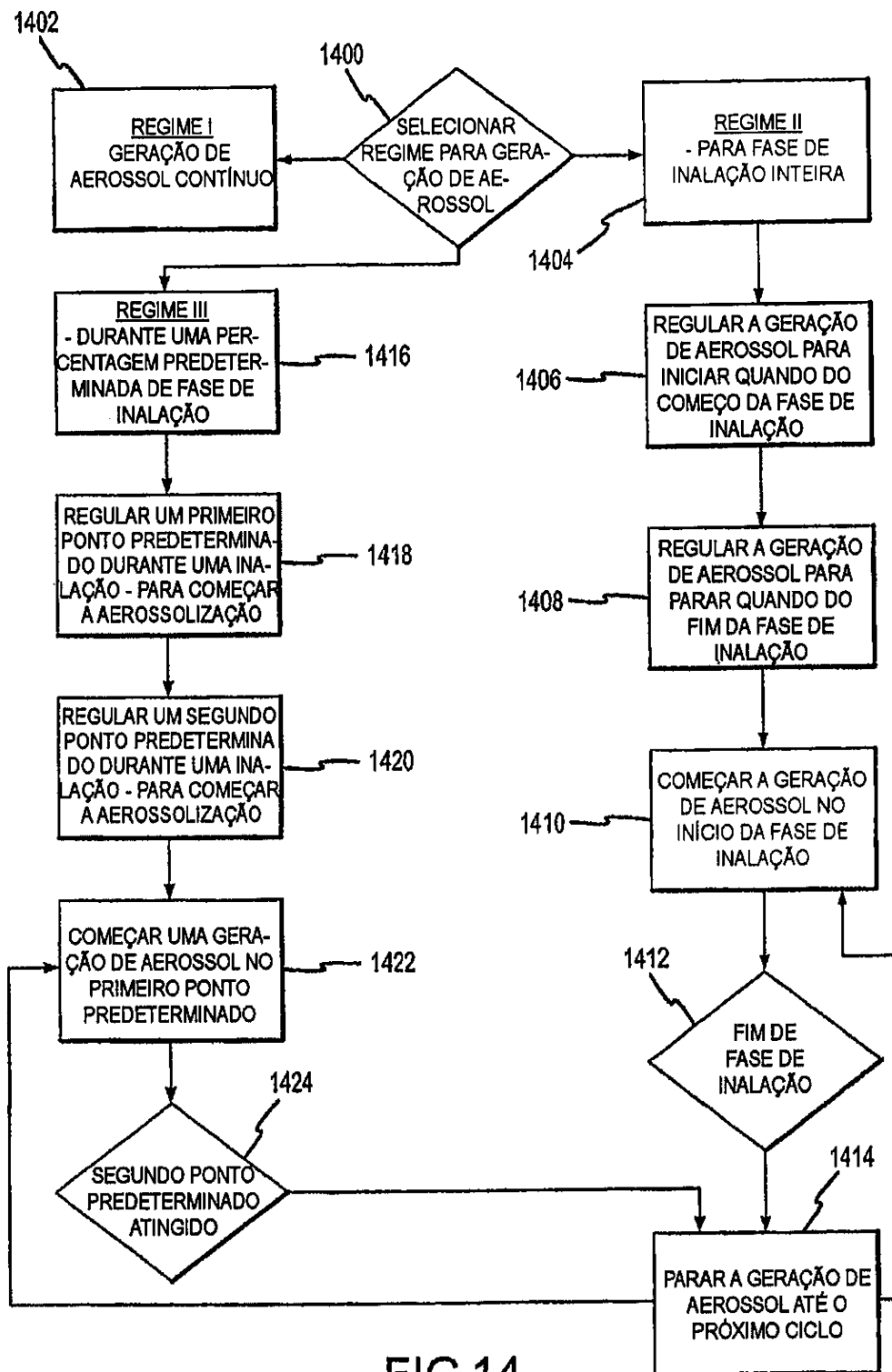


FIG.14

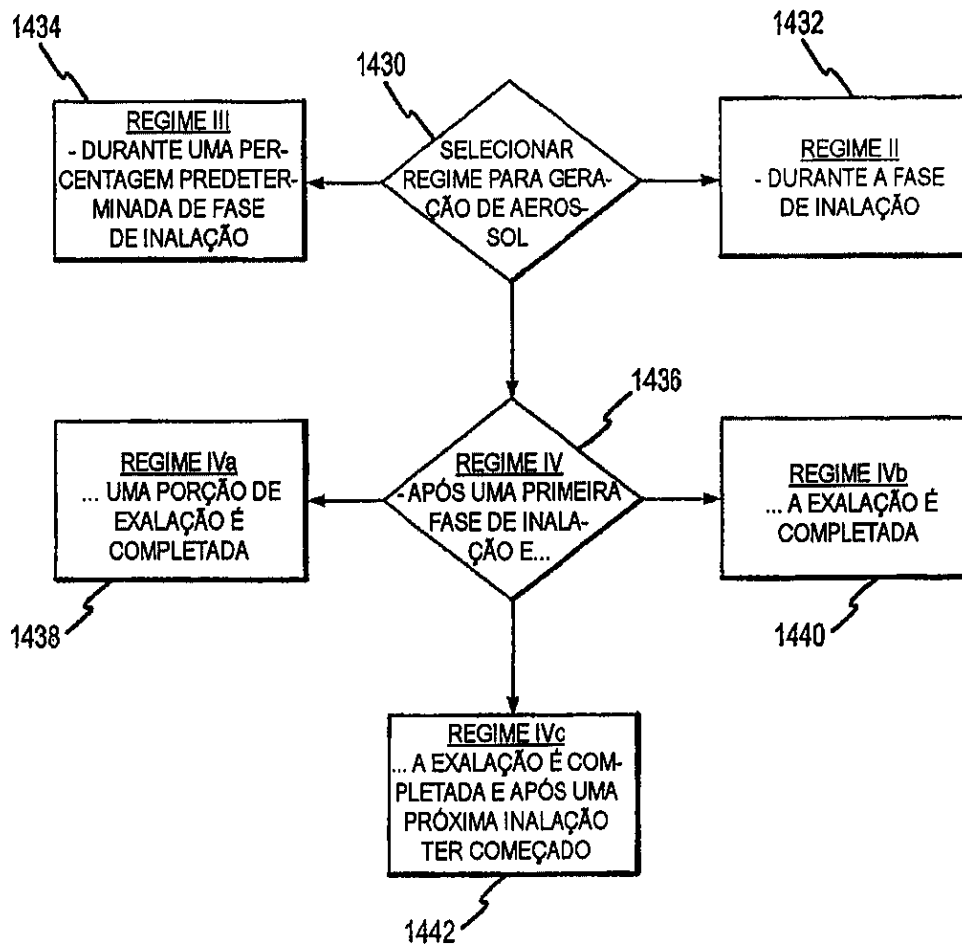


FIG.15

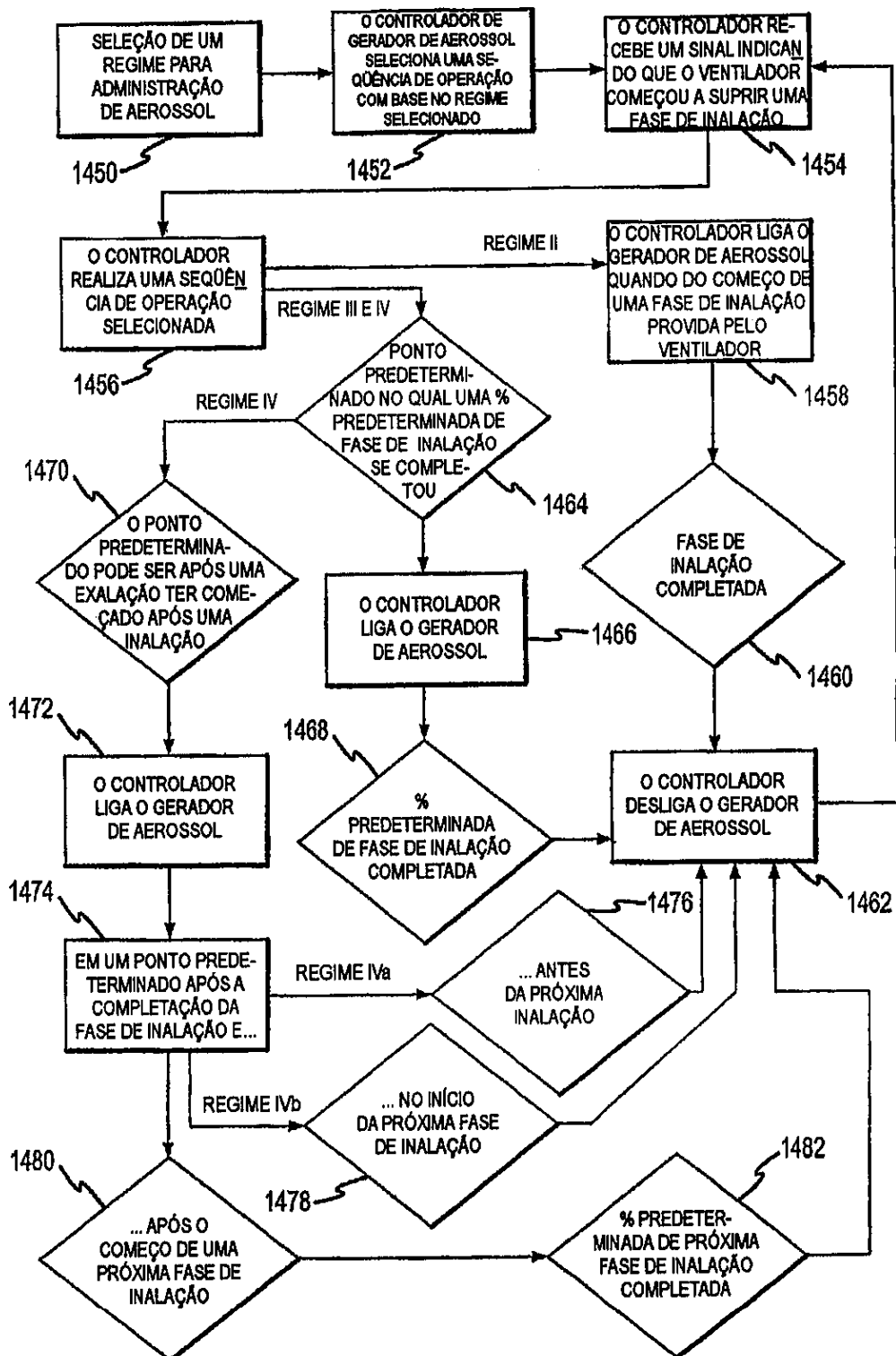


FIG.16

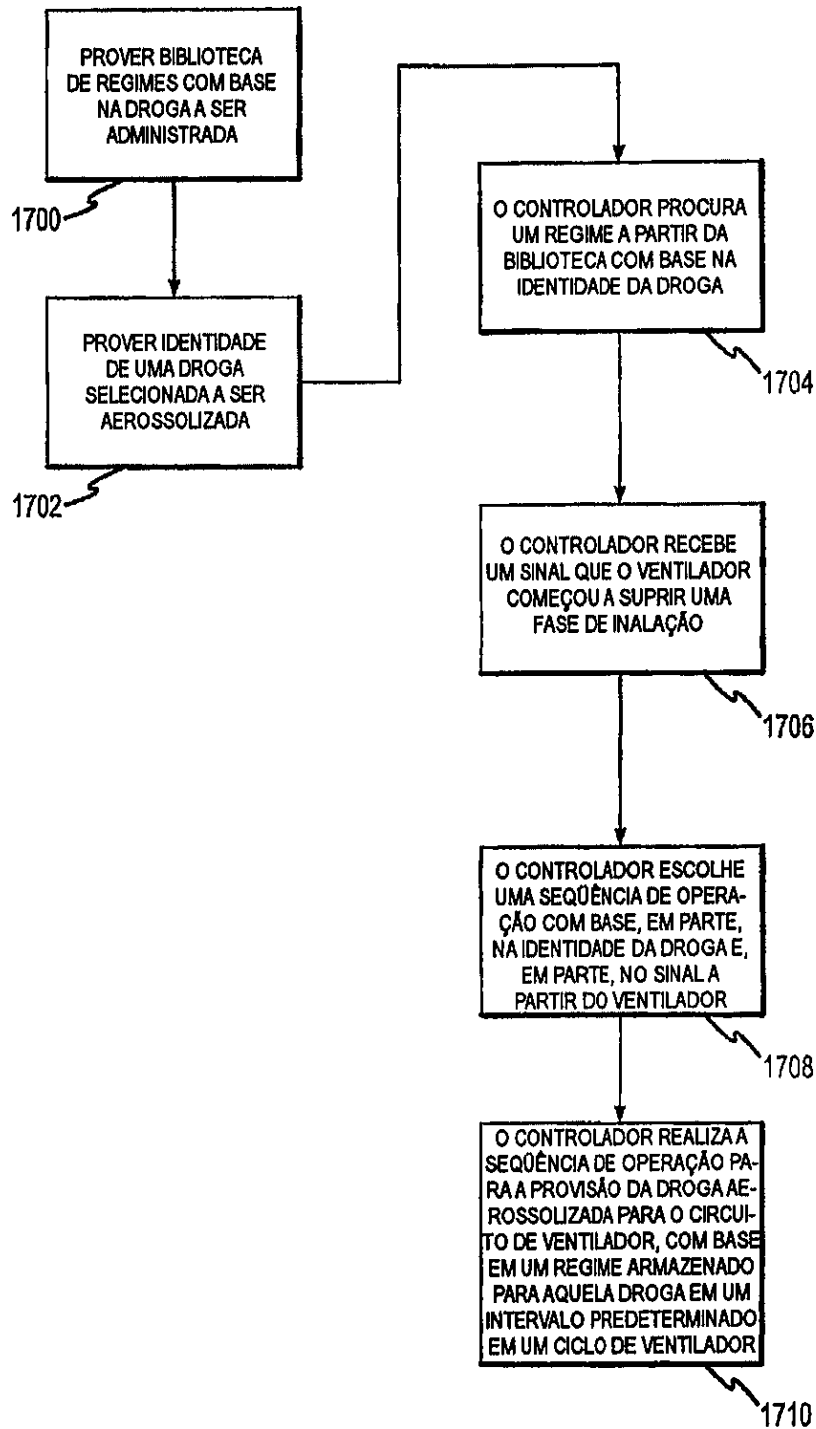


FIG.17