



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 566**

51 Int. Cl.:

B05B 1/24 (2006.01)

B05B 17/04 (2006.01)

B05C 1/00 (2006.01)

A61M 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03752007 .9**

96 Fecha de presentación : **05.09.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1556171**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2005**

54

Título: **Dispositivos generadores de aerosol y métodos para generar aerosoles con tamaños de partículas controlados.**

30

Prioridad: **06.09.2002 US 408291 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.04.2011

73

Titular/es: **PHILIP MORRIS USA Inc.**
6601 West Broad Street
Richmond, Virginia 23230, US

72

Inventor/es: **Gupta, Rajiv;**
McRae, Douglas, D.;
Cox, Kenneth, A. y
Nichols, Walter, A.

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 357 566 T3

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

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES

5 Los aerosoles son útiles en una amplia variedad de aplicaciones. Por ejemplo, se han usado aerosoles para tratar enfermedades respiratorias, o para administrar medicamentos, proporcionando pulverizadores de partículas finamente divididas de líquidos y/o sólidos, tales como polvos, medicamentos líquidos, y similares, que se inhalan por pacientes. Los aerosoles también son útiles, por ejemplo, para suministrar fragancias deseadas a habitaciones, para aplicar fragancias a la piel, y para suministrar pinturas y lubricantes.

10 Hay diversas técnicas conocidas para generar aerosoles. Por ejemplo, las patentes estadounidenses n.^{os} 4.811.731 y 4.627.432 dan a conocer dispositivos para administrar medicamentos a pacientes que incluyen una cápsula, que se perfora para liberar medicamento en forma de polvo. El usuario inhala el medicamento liberado a través de una abertura en el dispositivo. Se han administrado medicamentos en forma líquida generando aerosoles con una bomba accionada manualmente. La bomba extrae líquido de un depósito y lo fuerza a través de una abertura pequeña para formar un pulverizado fino.

15 Alternativamente, se han administrado medicamentos generando un aerosol que incluye partículas líquidas o en polvo usando un propulsor comprimido, que arrastra el medicamento. Habitualmente, tales inhaladores se hacen funcionar presionando un accionador para liberar una carga del propulsor comprimido, que contiene el medicamento, a través de la boquilla del pulverizador, permitiendo que el medicamento encapsulado en el propulsor sea inhalado por el usuario. Sin embargo, es difícil sincronizar apropiadamente la inhalación del medicamento con la presión del accionador. Además, no se suministran adecuadamente cantidades deseadas de medicamento u otros materiales mediante este método.

20 Alternativamente, se han administrado medicamentos usando un generador de aerosol capilar. El documento US 2002/0079309 da a conocer un generador de aerosol capilar que incluye dos zonas de calentamiento según el preámbulo de la reivindicación 1. Se vaporiza fluido según pasa a través de la segunda zona de calentamiento y forma un aerosol según sale de la salida del generador.

25 Además, muchos dispositivos de generación de aerosol no pueden generar aerosoles que tienen un diámetro de aerosol de la mediana de la masa promedio (MMAD) menor de 2 a 4 micrones, y suministrar altas velocidades de flujo másico de aerosoles, tales como por encima de 1 miligramo por segundo, con partículas en el intervalo de tamaño de 0,2 a 2,0 micrones. Una alta velocidad de flujo másico del aerosol y un tamaño de partícula pequeño son particularmente deseables para potenciar la penetración en los pulmones durante la administración del medicamento, tal como para el tratamiento del asma.

30 Pueden depositarse partículas más grandes generadas por inhaladores en la boca y la faringe del paciente, en lugar de inhalarse en los pulmones. Además, las partículas inhaladas más grandes no pueden penetrar en los pulmones tan profundamente como se desea para determinadas aplicaciones.

35 Por tanto, hay una necesidad de un dispositivo de generación de aerosol que pueda proporcionar diferentes distribuciones de tamaño de aerosol de aerosoles, de tal manera que pueda adaptarse el dispositivo a las diferentes necesidades de un paciente. Además, hay una necesidad de un dispositivo de generación de aerosol que proporcione ajustabilidad controlada de la distribución de tamaño de aerosol de aerosoles que produce.

SUMARIO

40 Se proporciona un dispositivo de generación de aerosol que puede producir aerosoles que tienen diferentes distribuciones de tamaño de aerosol. El dispositivo de generación de aerosol proporciona ajustabilidad controlada de la distribución de tamaño de aerosol, de tal manera que puede usarse para proporcionar aerosoles que son lo más adecuados para cumplir las necesidades de un usuario.

45 El dispositivo de generación de aerosol según la invención comprende un conducto de flujo, un calentador y una camisa de confinamiento de aerosol. Se suministra líquido en el conducto de flujo a partir de la fuente y se calienta en el conducto de flujo mediante el calentador, volatilizando de ese modo el líquido. La camisa de confinamiento de aerosol se dispone alrededor del extremo de salida del conducto de flujo. El material volatilizado que sale del conducto de flujo entra en la camisa de confinamiento de aerosol, que está configurada para controlar la distribución de tamaño de aerosol suministrado por el dispositivo de generación de aerosol. Puede variarse al menos uno de la longitud L y el diámetro W máximo de la camisa de confinamiento de aerosol para controlar el MMAD de las partículas de aerosoles suministradas por el dispositivo durante su uso.

50 Según la invención también se proporciona un método para generar un aerosol que comprende suministrar un líquido a un conducto de flujo; calentar el líquido en el conducto de flujo para volatilizar el líquido; y mezclar el líquido volatilizado con aire para producir un aerosol; y pasar el líquido volatilizado que se dirige hacia fuera del conducto de flujo y hacia el interior una camisa de confinamiento de aerosol configurada para controlar una distribución de tamaño de aerosol de un aerosol producido a partir del líquido volatilizado. Se controla el MMAD de las partículas de aerosol producido controlando la longitud L y el diámetro W máximo de la camisa de confinamiento de aerosol.

DIBUJOS

La figura 1 ilustra una realización de un dispositivo de generación de aerosol.

La figura 2 ilustra una realización de una disposición que incluye una camisa de confinamiento de aerosol ubicada en el extremo de salida de un conducto de flujo.

5 La figura 3 muestra la relación entre el diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (MMAD) de propilenglicol (PG) y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol.

La figura 4 muestra la relación entre el porcentaje de recuperación de PG y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol.

10 La figura 5 muestra la relación entre el MMAD de partículas de aerosol de PG y la velocidad de flujo de aire (velocidad de inhalación) para dos conductos capilares de diferentes tamaños.

La figura 6 ilustra la relación entre el diámetro de partícula de aerosol y la velocidad de flujo de PG en el conducto de flujo para aerosoles producidos usando conductos de flujo de diferentes tamaños.

La figura 7 muestra las distribuciones de tamaño de partículas de aerosol de PG y alcohol oleico (AO) en un aerosol producido a partir de una disolución de AO en PG.

15 La figura 8 muestra el MMAD de partículas de aerosol de PG y AO en aerosoles producidos a partir de disoluciones que tienen diferentes concentraciones de AO en PG.

La figura 9 muestra la distribución de tamaño de partículas de aerosol de budesonida y PG en un aerosol producido a partir de una disolución de budesonida en PG.

20 La figura 10 muestra la distribución de tamaño de partículas de aerosol de PEG 400 y PG en un aerosol producido a partir de una disolución de PEG 400 en PG.

La figura 11 muestra las relaciones entre el MMAD de partículas de aerosol de PG y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol (curva A), y entre el porcentaje de recuperación de PG y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol (curva B) para una boquilla que tiene un diámetro interno de 32 mm (1,25 pulgadas).

25 La figura 12 muestra las relaciones entre el MMAD de partículas de aerosol de PG y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol (curva A), y entre el porcentaje de recuperación de PG y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol (curva B) para una boquilla que tiene un diámetro interno de 22 mm (7/8 de pulgada.)

La figura 13 muestra líneas de corriente de aire aproximadas generadas con boquillas que tienen un diámetro interno de 32 mm (1,25 pulgadas) (A) y 22 mm (7/8 de pulgada) (B).

30 La figura 14 muestra la relación entre el MMAD de partículas de aerosol de PG y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol para boquillas que tienen un diámetro interno de 32 mm (1,25 pulgadas) y 22 mm (7/8 de pulgada).

La figura 15 muestra las relaciones entre el MMAD de partículas de aerosol de PG y la velocidad de flujo de aire (curva A), y entre el porcentaje de recuperación de PG y la velocidad de flujo de aire (curva B) para una boquilla que tiene un diámetro interno de 19 mm (3/4 de pulgada.)

35 La figura 16 muestra las relaciones entre el MMAD de partículas de aerosol de PG y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol (curva A), y entre el porcentaje de recuperación de PG y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol (curva B) para una camisa de confinamiento de aerosol que tiene un diámetro interno de 10 mm (3/8 de pulgada) para una velocidad de flujo de PG de 10 mg/seg.

40 La figura 17 muestra las relaciones entre el MMAD de partículas de aerosol de PG y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol (curva A), y entre el porcentaje de recuperación de PG y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol (curva B), para una camisa de confinamiento de aerosol que tiene un diámetro interno de 10 mm (3/8 de pulgada) y una velocidad de flujo de PG de 5 mg/seg.

45 La figura 18 muestra las relaciones entre el MMAD de partículas de aerosol de PG y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol (curva A), y entre el porcentaje de recuperación de PG y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol (curva B) para una camisa de confinamiento de aerosol que tiene un diámetro interno de 6 mm (1/4 de pulgada) y a una velocidad de flujo de PG de 10 mg/seg.

50 La figura 19 muestra distribuciones de tamaño para partículas de aerosol de PG (curva C) y partículas de aerosol de albuterol (curva D) producidas con una disolución de albuterol al 1% p/p en PG con una camisa de confinamiento de aerosol, y para partículas de aerosol de PG (curva A) y partículas de aerosol de albuterol (curva B) producidas sin la camisa de confinamiento de aerosol.

- La figura 20 muestra distribuciones de tamaño de partícula de aerosol total de PG producidas con una disolución de albuterol al 0,5% p/p en PG sin una camisa de confinamiento de aerosol (curva A), y producidas con una camisa de confinamiento de aerosol que tiene una longitud de 25 mm (1 pulgada) (curva B), 32 mm (1,25 pulgadas) (curva C) y 38 mm (1,5 pulgadas) (curva D).
- 5 La figura 21 muestra distribuciones de tamaño de partícula de aerosol de albuterol producidas con una disolución de albuterol al 0,5% p/p en PG sin una camisa de confinamiento de aerosol (curva A), y producidas con una camisa de confinamiento de aerosol que tiene una longitud de 1 pulgada (curva B), 32 mm (1,25 pulgadas) (curva C) y 38 mm (1,5 pulgadas) (curva D).
- 10 La figura 22 muestra las relaciones entre el tamaño de partícula de aerosol de triacetina y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol (curva A), y entre la recuperación de triacetina y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol (curva B) para una camisa de confinamiento de aerosol que tiene un diámetro interno de 13 mm (0,5 pulgadas).
- La figura 23 muestra las relaciones entre el MMAD de partículas de aerosol de AO y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol (curva A), y entre el porcentaje de recuperación de PG y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol (curva B) para una disolución de AO al 5% p/p en PG y usando una camisa de confinamiento de aerosol que tiene un diámetro interno de 13 mm (1/2 pulgada).
- 15 La figura 24 muestra las relaciones entre el MMAD de partículas de aerosol de PG y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol (curva A), y entre la recuperación de PG y la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol (curva B) para una disolución de AO al 5% p/p en PG con una camisa de confinamiento de aerosol que tiene un diámetro interno de 13 mm (1/2 pulgada).
- 20 La figura 25 muestra la distribución de partículas de aerosol de AO producida sin una camisa de confinamiento de aerosol (curva A), y producida con una camisa de confinamiento de aerosol que tiene una longitud de 19 mm (0,75 pulgadas) (curva B), 25 mm (1 pulgada) (curva C), 32 mm (1,25 pulgadas) (curva D) y 38 mm (1,5 pulgadas) (curva E).
- La figura 26 muestra la relación entre el MMAD de partículas de aerosol de AO y la velocidad de flujo de aire para una disolución de AO al 5% p/p en PG.
- 25 La figura 27 muestra la relación entre el MMAD de partículas de aerosol de PG y la velocidad de flujo de aire para una disolución de AO al 5% p/p en PG.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- Se proporciona un dispositivo de generación de aerosol, que puede hacerse funcionar para producir aerosoles que tienen una distribución de tamaño de partícula controlada. El dispositivo de generación de aerosol incluye una camisa de confinamiento de aerosol, que controla la distribución de tamaño de partícula de aerosoles. En una realización preferida, el dispositivo de generación de aerosol incluye una camisa de confinamiento de aerosol reemplazable, que permite a un usuario o fabricante cambiar la camisa de confinamiento de aerosol para proporcionar una distribución de tamaño de partícula de aerosol diferente.
- 30 La figura 1 representa una realización preferida de un dispositivo 120 de generación de aerosol manual. El dispositivo 120 de generación de aerosol comprende una carcasa 121, una fuente 122 de una formulación de aerosol líquido, un controlador 124, una fuente 126 de energía, un sensor 127 opcional, tal como un sensor de presión, un conducto 128 de flujo calentado, una válvula 130 y una boquilla 132. La válvula 130 se puede hacer funcionar para suministrar un volumen de fluido, tal como una dosis predeterminada, desde la fuente 122 hacia el conducto 128 de flujo.
- 35 El controlador 124 se conecta operativamente a la fuente 126 de energía, el sensor 127 y la válvula 130 para efectuar el suministro de líquido desde la fuente 122 hacia el conducto 128 de flujo, y para hacer funcionar un calentador dispuesto para calentar líquido en el conducto 128 de flujo. Por ejemplo, en una realización preferida, el conducto de flujo comprende un conducto de flujo de tamaño capilar. Por ejemplo, el conducto de flujo de tamaño capilar puede ser un tubo o alternativamente un conducto en un cuerpo, tal como un cuerpo monolítico o de múltiples capas de un material eléctricamente aislante.
- 40 En una realización preferida, el conducto 128 de flujo calentado comprende un material eléctricamente conductor, tal como un tubo metálico (por ejemplo, acero inoxidable), o un tubo semiconductor o no conductor que incorpora un calentador fabricado de un material eléctricamente conductor, tal como platino, o similares. El conducto de flujo es preferiblemente un conducto de tamaño capilar de sección transversal uniforme en toda su longitud. En tales realizaciones, el conducto de flujo puede tener cualquier diámetro adecuado, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y 10 mm, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 1 mm, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,15 a 0,5 mm. Sin embargo, en otras realizaciones, el conducto capilar puede tener otras configuraciones transversales no uniformes, que se definen por un ancho o una dimensión transversa máxima, o por una zona transversal transversa. Por ejemplo, en una realización preferida, el conducto capilar puede tener un área transversal transversa de desde aproximadamente $8 \times 10^{-5} \text{ mm}^2$ hasta aproximadamente 80 mm^2 , preferiblemente de aproximadamente $2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ a
- 50 aproximadamente $8 \times 10^{-1} \text{ mm}^2$, y más preferiblemente de aproximadamente $8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ a aproximadamente $2 \times 10^{-1} \text{ mm}^2$.
- 55

5 Puede configurarse el conducto 128 de flujo para extenderse en una dirección lineal o no lineal. Tal como se muestra en las figuras 1 y 2, una parte del conducto 128 de flujo se dispone dentro de un cuerpo 129. En una realización preferida, el conducto 128 de flujo comprende una sección de tubería soportada coaxialmente dentro del cuerpo 129. El cuerpo 129 tiene un ancho o una dimensión transversa interna más grande que la tubería que forma el conducto de flujo. En una realización preferida, una pared 134 trasera del cuerpo 129 forma un sello sobre la superficie externa del tubo que define el conducto 128 de flujo para formar un espacio 135 de aire muerto entre el tubo que define el conducto 128 de flujo y el cuerpo 129. El cuerpo 129 es preferiblemente impermeable al aire.

10 El cuerpo 129 puede tener diversas formas, tales como cilíndrica, ovalada, poligonal o cónica. El cuerpo puede ser cualquier material adecuado, tal como un metal, una cerámica, un polímero, un vidrio o una mezcla o material compuesto de los mismos. En una realización preferida, el cuerpo se fabrica de un material térmicamente aislante para minimizar la pérdida de calor del aire dentro del espacio 135 y minimizando de ese modo la pérdida de calor del tubo que define el conducto 128 de flujo. Al minimizar la pérdida de calor del conducto de flujo, es posible reducir el tiempo necesitado para calentar el conducto de flujo a una temperatura deseada para vaporizar líquido en el conducto de flujo, y/o para calentar el conducto de flujo a una temperatura más uniforme. En una realización preferida, puede calentarse el conducto de flujo pasando corriente eléctrica a través de un calentador que comprende un material de calentamiento resistivo, tal como una sección de tubería de metal que forma el conducto de flujo, o puede ubicarse un calentador separado a lo largo del conducto de flujo. Por ejemplo, puede pasarse corriente continua a través del material de calentamiento resistivo a través de líneas 126a, 126b eléctricas unidas a electrodos positivos y negativos de batería 126.

20 Tal como se muestra en la figura 2, se proporciona una camisa 140 de confinamiento de aerosol sobre el cuerpo 129 y conducto 128 de flujo. Tal como se describe con detalle a continuación, la camisa 140 de confinamiento de aerosol controla el tamaño de partícula de aerosol de aerosoles suministrados por el dispositivo 120 de generación de aerosol.

25 En el dispositivo 120 de generación de aerosol mostrado en la figura 1, cuando el controlador 124 activa la fuente de alimentación para pasar corriente eléctrica a través del calentador formado por el material de calentamiento resistivo, se calienta el líquido en el conducto 128 de flujo a una temperatura suficiente para vaporizarse. En una realización preferida, el dispositivo 120 de generación de aerosol incluye una fuente de alimentación, que suministra corriente eléctrica al calentador formado por una parte de un tubo metálico, tal como un tubo de acero inoxidable, entre contactos eléctricos (no mostrados) sobre el tubo al que se unen líneas 126a y 126b. Sin embargo, en realizaciones en las que el dispositivo de generación de aerosol es un laboratorio más grande o unidad industrial, puede suministrarse energía mediante una fuente de energía externa. A medida que la fuente de alimentación suministra corriente eléctrica, la corriente eléctrica calienta mediante resistencia el material calentador, provocando de ese modo la volatilización del líquido dentro del conducto 128 de flujo. En una realización preferida, se programa el controlador 124 para activar la fuente de alimentación de una manera intermitente de modo que se calienta el conducto 128 de flujo durante un intervalo de tiempo predeterminado durante el que se suministra un volumen predeterminado de fluido al conducto 128 de flujo desde la fuente 122.

35 En otras realizaciones preferidas, pueden usarse otras disposiciones para volatilizar líquido dentro del conducto 128 de flujo. Por ejemplo, una realización preferida comprende un cuerpo laminado que incluye capas opuestas unidas entre sí, y un conducto de flujo dispuesto entre las capas, tal como se describe en la solicitud de patente estadounidense cedida conjuntamente con n.º de serie 09/742.320 presentada el 22 de diciembre de 2000, cuya descripción se incorpora en su totalidad al presente documento como referencia.

40 En otra realización preferida, puede usarse una disposición de calentamiento inductivo, tal como la disposición dada a conocer en la solicitud de patente estadounidense cedida conjuntamente con n.º de serie 09/742.323 presentada el 22 de diciembre de 2000, cuya descripción se incorpora en su totalidad al presente documento como referencia. En una realización preferida, se pasa una corriente a través de una o más bobinas calentamiento inductivo para producir un flujo electromagnético en un elemento de calentamiento eléctricamente conductor, que se ubica de tal manera que el flujo produce corrientes de Foucault dentro del elemento de calentamiento, que a su vez calientan el elemento de calentamiento. Entonces este calor se transfiere al líquido dentro del conducto 128 de flujo mediante conducción térmica o bien directa o bien indirecta.

45 En otra realización preferida, la disposición de calentamiento incluye un calentador de resistencia, tal como una capa de platino delgada, ubicada a lo largo del conducto de flujo, tal como se describe en las patentes estadounidenses cedidas conjuntamente n.ºs 5.743.251 y 6.234.167, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad al presente documento como referencia.

50 En una realización preferida, la boquilla 132 tiene una capacidad volumétrica de desde aproximadamente 5 cm³ hasta aproximadamente 10 cm³. La boquilla 132 incluye una abertura 132a de boquilla a través de la cual el aerosol generado por el dispositivo 120 de generación de aerosol sale hacia un paciente que inhala el aerosol. Con el fin de suministrar aire para mezclar con el líquido volatilizado que sale del conducto 128 de flujo, el dispositivo 120 de generación de aerosol puede incluir uno o más conductos 136 de aire para permitir el paso de aire externo hacia el interior del dispositivo 120 de generación de aerosol. El aire externo pasa hacia el espacio 132b interior definido por la boquilla 132. El aire externo dentro de la boquilla 132 se mezcla con el líquido volatilizado que sale del conducto 128 de flujo calentado dentro de la boquilla 132. La abertura 132a de la boquilla está separada del extremo de salida del conducto

128 de flujo calentado de modo que el aire que pasa hacia el interior del espacio 132b se mezcla con el líquido volatilizado antes de salir a través de la abertura 132a de la boquilla. Pueden mezclarse otros gases (por ejemplo: gases inertes, nitrógeno o similares) adecuados para la dilución de medicamento dentro del dispositivo de generación de aerosol con el fluido volatilizado que sale del conducto 128 de flujo calentado.

5 Durante el funcionamiento del dispositivo 120 de generación de aerosol, puede abrirse la válvula 130 para permitir que un volumen deseado de material líquido de la fuente 122 entre al conducto 128 de flujo. Puede abrirse la válvula 130 o bien antes o bien después de la detección mediante el sensor 127 de presión de vacío aplicada a la boquilla 132 por un usuario que intenta inhalar aerosol del dispositivo 120 de generación de aerosol. Se calienta el líquido que pasa a través del conducto 128 de flujo a una temperatura suficiente para volatilizar el líquido. Puede alimentarse líquido desde la
10 fuente 122 hacia el conducto 128 de flujo a una presión sustancialmente constante y/o en un volumen predeterminado. El líquido volatilizado sale del conducto 128 de flujo a través de un extremo de salida del conducto 128 de flujo y forma un aerosol, que puede inhalarse por un usuario que aspira con la boquilla 132.

Se proporciona la camisa 140 de confinamiento de aerosol en el dispositivo 120 de generación de aerosol para controlar la distribución de tamaño de partículas de aerosol que se generan por el dispositivo 120 de generación de aerosol. Tal como se muestra en la figura 2, se dispone la camisa 140 de confinamiento de aerosol en el extremo de salida del conducto 128 de flujo y cuerpo 129 que rodea el conducto de flujo. La camisa 140 de confinamiento de aerosol tiene una longitud, L, una dimensión transversal mayor, W, y un espacio 142 interior que tiene un volumen interior. En una realización preferida, la longitud L de la camisa 140 de confinamiento de aerosol es de desde aproximadamente 6 mm (1/4 de pulgada) hasta aproximadamente 4 pulgadas; la dimensión W es de desde aproximadamente 6 mm (1/4 de pulgada) hasta aproximadamente 51 mm (2 pulgadas) la razón de la dimensión W con respecto a la longitud L es de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 0,25:4; y el volumen interior de la camisa 140 de confinamiento de aerosol es de desde aproximadamente 820 mm³ (0,05 plg³) hasta aproximadamente 820.000 mm³ (50 plg³). En otra realización preferida, la longitud L de la camisa 140 de confinamiento de aerosol es de desde aproximadamente 3 mm (1/8 de pulgada) hasta aproximadamente 51 mm (2 pulgadas), y la dimensión W es de desde aproximadamente 3 mm (1/8 de pulgada) hasta aproximadamente 13 mm (1/2 pulgada).

La forma de la camisa 140 de confinamiento de aerosol no está limitada. La camisa 140 de confinamiento de aerosol puede tener cualquier forma adecuada, tal como cilíndrica, ovalada, poligonal o cónica. En una realización preferida, la camisa 140 de confinamiento de aerosol es tubular y está dimensionada para ajustarse estrechamente sobre el cuerpo 129. La camisa 140 de confinamiento de aerosol puede fabricarse de cualquier material adecuado, tal como un metal, una cerámica, un polímero, un vidrio o una mezcla de los mismos. En una realización preferida, la camisa de confinamiento de aerosol es impermeable al aire.

Pueden variarse la longitud L y la dimensión W de la camisa 140 de confinamiento de aerosol para controlar la distribución de tamaño de partículas de aerosol suministradas por el dispositivo 120 de generación de aerosol. Tal como se describe a continuación, se ha determinado que para una velocidad de flujo dada del líquido en el conducto 128 de flujo, el aumento de la longitud L de la camisa 140 de confinamiento de aerosol que tiene una dimensión W dada puede aumentar el diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (MMAD) de partículas de aerosol suministradas por el dispositivo de generación de aerosol. Por tanto, controlando la dimensión W y longitud L de la camisa 140 de confinamiento de aerosol, puede suministrarse una distribución de tamaño de aerosol seleccionada o diámetro aerodinámico de la mediana de la masa de partículas de aerosol a un usuario con el dispositivo 120 de generación de aerosol.

Para una penetración pulmonar profunda, puede configurarse una realización preferida de la camisa 140 de confinamiento de aerosol para proporcionar partículas de aerosol que tienen un diámetro aerodinámico de la mediana de la masa en un intervalo de entre aproximadamente 0,2 micrones y aproximadamente 0,5 micrones. Si se desea una deposición pulmonar central, puede configurarse la camisa 140 de confinamiento de aerosol para proporcionar partículas de aerosol que tienen un diámetro aerodinámico de la mediana de la masa en un intervalo de entre aproximadamente 1 micrón y aproximadamente 2 micrones. Además, si se desea la deposición en las vías respiratorias altas para medicamentos, tales como broncodilatadores, puede suministrarse un tamaño de partícula más grande mediante una configuración apropiada de la camisa 140 de confinamiento de aerosol.

En una realización preferida, la camisa 140 de confinamiento de aerosol se une de manera desprendible al cuerpo 129 mediante cualquier conexión adecuada (por ejemplo, una conexión roscada, conexión de ajuste a presión, o ajuste por fricción) de modo que una camisa de confinamiento de aerosol puede intercambiarse con una camisa de confinamiento de aerosol diferente que tiene una configuración diferente con el fin de suministrar aerosoles que tienen una distribución de tamaño diferente usando el mismo conducto 128 capilar y calentador. Por tanto, el dispositivo 120 de generación de aerosol puede ser adaptable para diferentes deposiciones de aerosol seleccionadas para usuarios. Tal capacidad de intercambio de la camisa de confinamiento de aerosol también es útil en dispositivos de generación de aerosol de laboratorio usados para estudiar la formación de aerosoles, o en dispositivos comerciales en los que puede desearse un determinado tamaño de partícula de aerosol.

En una realización preferida, el cuerpo 129 puede tener aproximadamente el mismo diámetro interno que la camisa 140 de confinamiento de aerosol. En otra preferida el cuerpo 129 puede tener un diámetro interno diferente (por ejemplo, más grande) que la camisa 140 de confinamiento de aerosol.

Para ilustrar adicionalmente, si un usuario que tiene el dispositivo 120 de generación de aerosol configurado para administración pulmonar de un aerosol desea usar el dispositivo 120 de generación de aerosol para administración a las vías respiratorias altas, que utiliza un tamaño de partícula de aerosol más grande, puede reemplazarse la camisa 140 de confinamiento de aerosol configurada para penetración pulmonar por una configurada para administración de aerosol a las vías respiratorias altas.

Tal como se muestra en la figura 1, la camisa 140 de confinamiento de aerosol puede extenderse al interior del espacio 132b de la boquilla 132. Dependiendo de la longitud L de la camisa 140 de confinamiento de aerosol, puede variarse selectivamente la ubicación de la salida de la camisa de confinamiento de aerosol en el espacio 132b.

Tal como se representa en la figura 2, material 143 volatilizado que sale del conducto 128 de flujo entra al espacio 142 interior de la camisa 140 de confinamiento de aerosol. El aire en el espacio 142 interior se mezcla con el material volatilizado, que forma un aerosol, tal como un aerosol de condensación, cuando se enfría el vapor con el aire. El aerosol sale del extremo de salida de la camisa 140 de confinamiento de aerosol y se inhala por un usuario que aspira con la boquilla 132.

Tal como se describe además a continuación, se ha determinado que para una dimensión W dada de la camisa 140 de confinamiento de aerosol, el aumento de la longitud L de la camisa 140 de confinamiento de aerosol aumenta el tamaño de partículas de aerosol producidas con el dispositivo de generación de aerosol. Se ha determinado además que disminuyendo la dimensión W de la camisa de confinamiento de aerosol, se disminuye la longitud L de la camisa de confinamiento de aerosol para producir un tamaño de aerosol seleccionado. Por consiguiente, pueden variarse selectivamente la longitud L y dimensión W para producir aerosoles que tienen tamaños de partícula seleccionados.

La fuente 122 puede contener una formulación de aerosol líquido adecuada, tal como una disolución o suspensión de un portador y uno o más de otros componentes, dependiendo de la aplicación prevista del aerosol. Por ejemplo, el portador puede ser agua y/o propilenglicol (PG). En una realización preferida, la formulación de aerosol líquido incluye un portador líquido y un medicamento líquido y/o particulado. El medicamento puede ser cualquier medicamento adecuado que puede administrarse mediante un aerosol. Por ejemplo, los medicamentos adecuados incluyen, pero no se limitan a, analgésicos, preparaciones antianginosas, antialérgicos, antibióticos, antihistamínicos, antitusivos, broncodilatadores, diuréticos, anticolinérgicos, hormonas y agentes antiinflamatorios, tales como los descritos en la patente estadounidense n.º 6.153.173, que se incorpora en su totalidad al presente documento como referencia. La formulación de aerosol líquido puede seleccionarse para proporcionar una dosis deseada del medicamento mediante inhalación del aerosol.

Sin embargo, la formulación de aerosol líquido no tiene que incluir un medicamento. Por ejemplo, la formulación de aerosol líquido puede incluir sustancias, tales como pinturas, fragancias, o combustibles para aplicaciones de investigación, comerciales o industriales.

Ejemplos:

Los siguientes ejemplos demuestran características de la invención. Los ejemplos no pretenden ser, y no deben interpretarse como, limitativos de la invención.

Ejemplo 1:

Se llevaron a cabo pruebas para demostrar el efecto de una camisa de confinamiento de aerosol sobre el tamaño de partícula de aerosol y el porcentaje de recuperación de una formulación de aerosol líquido. La disposición sometida a prueba incluyó un cuerpo plástico, cilíndrico que rodeaba un conducto de flujo calentado por un calentador CTP de calibre 28/44 mm. El cuerpo tenía un diámetro interno de 10 mm (3/8 de pulgada) y un diámetro externo de 13 mm (1/2 pulgada). Se ajustaron por separado sobre el cuerpo tres camisas de confinamiento de aerosol cilíndricas teniendo cada una un diámetro interno de 13 mm (1/2 pulgada), pero teniendo diferentes longitudes de 19 mm (0,75 pulgadas), 25 mm (1 pulgada) y 38 mm (1,5 pulgadas). Se produjo un aerosol usando PG para las diferentes disposiciones. Se construyó el cuerpo para prevenir el flujo de aire dentro del extremo aguas arriba del espacio entre el cuerpo y el conducto de flujo. Para fines comparativos, en una prueba no se usó una camisa de confinamiento de aerosol. Se recogieron los aerosoles producidos durante las cuatro pruebas en un impactador de cascada (modelo MOUDI de MSP Corporation, Minneapolis, Minnesota). Tal como se muestra en la figura 3, las camisas de confinamiento de aerosol aumentaron el MMAD de PG desde aproximadamente 0,75 micrones (para el ejemplo comparativo que no tiene camisa de confinamiento de aerosol) hasta aproximadamente 2,75 micrones para la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol de 38 mm (1,5 pulgadas). Se analizó el aerosol para determinar el porcentaje de recuperación de PG. Tal como se muestra en la figura 4, la recuperación de PG disminuyó al aumentar la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol. Este resultado se atribuye a la deposición de PG aumentada sobre la superficie interna de la camisa de confinamiento de aerosol. Los resultados de las pruebas muestran que puede lograrse un aumento de aproximadamente tres veces en el MMAD a una recuperación de aproximadamente el 65% cuando se usa la camisa de confinamiento de aerosol.

Ejemplo 2:

Se llevaron a cabo pruebas para determinar el efecto de la velocidad de flujo de inhalación de un usuario sobre el MMAD de partículas de aerosol generadas a partir de propilenglicol (PG) suministrado a una velocidad de flujo de 5 mg/seg. con un dispositivo de generación de aerosol. Se usaron dos conductos de admisión de aire cilíndricos que

5 suministraban aire a la boquilla que tenían diferentes diámetros internos respectivamente de 22 mm (7/8 de pulgada) y 6 mm (1/4 de pulgada). Se espera que diferentes usuarios de un dispositivo de generación de aerosol, tal como el dispositivo 120 de generación de aerosol, inhalen por la boquilla a diferentes velocidades de flujo de aire. Los resultados de las pruebas se muestran en la figura 5, en la que la curva A representa los resultados del conducto de admisión de aire que tiene un diámetro interno de 22 mm (7/8 de pulgada), y la curva B los resultados para el conducto de admisión de aire que tiene un diámetro interno 6 mm (1/4 de pulgada). Los resultados en las curvas A y B demuestran que la velocidad de flujo de inhalación (velocidad de flujo de aire) de un usuario puede afectar significativamente el MMAD de partículas de aerosol a bajas velocidades de flujo de aire (es decir, menos de aproximadamente 15 Lpm), pero que el MMAD es relativamente dependiente de la velocidad de flujo de aire a lo largo de un intervalo de valores de desde aproximadamente 15 Lpm hasta aproximadamente 120 Lpm. Comparando las curvas A y B, puede observarse que el MMAD de PG era superior a una velocidad de flujo de aire dada para el conducto de admisión de aire que tiene el diámetro interno más grande. Se espera que el intervalo de velocidad de flujo de aire de aproximadamente 15 Lpm a aproximadamente 120 Lpm sea más amplio que el empleado por los usuarios. Se cree que el aumento en el MMAD de PG a velocidades de flujo de aire inferiores se debe a la velocidad disminuida de enfriamiento del vapor emitido desde el conducto de flujo en estas condiciones. Pueden emplearse estos fenómenos para producir distribuciones de partícula de aerosol más grandes adecuadas para la deposición dirigida en las vías respiratorias altas.

Ejemplo 3:

20 Se llevaron a cabo pruebas para demostrar el efecto de la velocidad de flujo del líquido de aerosol en el conducto capilar y el tamaño del conducto capilar sobre el tamaño de partículas de aerosol producidas. Tal como se muestra en la figura 6, se usaron tres conductos capilares diferentes que tenían diámetros internos de 0,27 mm, 0,22 mm y 0,15 mm, respectivamente, para producir aerosoles a partir de PG a velocidades de flujo de PG de desde aproximadamente 0,75 mg/seg. hasta aproximadamente 5,25 mg/seg. en los capilares. Se aumentó el MMAD de partículas de aerosol aumentando el diámetro interno del conducto capilar. El efecto de la velocidad de flujo del líquido de aerosol es pequeño a velocidades de flujo superiores. Por consiguiente, estos resultados de las pruebas demuestran que el tamaño del capilar es un parámetro de control más importante con respecto al tamaño de partícula de aerosol que la velocidad de flujo del líquido en el conducto capilar.

Ejemplo 4:

30 Se produjo un aerosol usando un dispositivo de generación de aerosol a partir de una disolución de PG/alcohol oleico al 5% (AO). Se determinó la distribución de tamaño de las partículas de aerosol usando un impactador de cascada. Tal como se muestra en la figura 7, el aerosol resultante incluyó partículas de PG y AO, que tenían respectivamente distribuciones de tamaño de partículas diferentes entre sí.

Ejemplo 5:

35 Se produjeron aerosoles usando un dispositivo de generación de aerosol a partir de disoluciones de PG/AO que tenían diferentes concentraciones de AO. La figura 8 ilustra la relación entre el MMAD de PG convertido en aerosol y AO convertido en aerosol en los diferentes aerosoles. Se determinó la distribución de tamaño de las partículas de aerosol de PG y AO usando un impactador de cascada. El efecto de la concentración de AO sobre el MMAD tanto de PG como de AO era más significativo a concentraciones de AO inferiores que a concentraciones superiores. Estos resultados muestran que puede afectarse el tamaño de partícula de aerosol por la concentración del soluto del líquido usado para producir el aerosol. Además, los resultados de las pruebas muestran que pueden lograrse partículas de aerosol que tienen un MMAD de 0,4-1,2 micrones.

Ejemplo 6:

45 Se llevó a cabo una prueba para generar un aerosol a partir de una disolución de otro portador y soluto de baja volatilidad. Se vaporizó una disolución al 1% de budesonida en PG en un dispositivo de generación de aerosol y se mezcló con aire ambiente. Las distribuciones de tamaño medidas de las partículas de aerosol de budesonida y PG se muestran en la figura 9.

Ejemplo 7:

50 Se llevó a cabo una prueba para generar un aerosol a partir de una disolución de PG y otro soluto. Se vaporizó una disolución al 1% de PEG 400 (un polietilenglicol que tiene un peso molecular de 400 g/mol) en PG en un dispositivo de generación de aerosol y se mezcló con aire ambiente. Las distribuciones de tamaño medidas de las partículas de aerosol de PEG 400 y PG se muestran en la figura 10.

Ejemplo 8:

55 Se llevaron a cabo pruebas para estudiar la variación en el MMAD de partículas de aerosol de PG frente a la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol, que osciló desde 13 mm (0,5 pulgadas) hasta 38 mm (1,5 pulgadas). El diámetro interno de la camisa de confinamiento era de 0,5 pulgadas para cada una de las diferentes longitudes de la camisa. Se usó un calentador con perfil de temperatura controlado (CTP) de calibre 28/44 mm de longitud a una velocidad de flujo de PG de 5 mg/seg. Los capilares que tienen una construcción de perfil de temperatura controlado se describen en la

solicitud de patente estadounidense cedida conjuntamente con n.º de serie 09/957.026, presentada el 21 de septiembre de 2001, que se incorpora en su totalidad al presente documento como referencia. Se recogió el aerosol generado con una boquilla que tenía un diámetro interno de 32 mm (1,25 pulgadas). Se dispuso la boquilla hacia abajo de, en comunicación de flujo con, la camisa de confinamiento de aerosol. Se dispusieron la camisa de confinamiento de aerosol y la boquilla de manera concéntrica de modo que existió un espacio anular entre la superficie externa de la camisa de confinamiento de aerosol y la superficie interna de la boquilla. Se extrajo aire hacia el espacio anular y se mezcló con aerosol que salía de la camisa de confinamiento de aerosol. Se realizaron pruebas por triplicado para cada longitud de la camisa de confinamiento. Se midió el porcentaje de recuperación de PG en condiciones en estado estacionario aproximado usando un impactador de cascada MOUDI.

La figura 11 muestra el MMAD de partículas de aerosol de PG (curva A) y porcentaje de recuperación de PG (curva B) frente a la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol. Tal como se muestra, hay un aumento de aproximadamente dos, cuatro y seis veces en el tamaño de partícula (a partir de un valor de referencia de 0,7 μm sin una camisa) para las longitudes de la camisa de 25 mm (1 pulgada,) 32 mm (1,25 pulgadas) y 38 mm (1,5 pulgadas), respectivamente. Los porcentajes de recuperación de PG son de aproximadamente el 73%, 66% y 19% para las longitudes de la camisa de confinamiento de 25 mm (1 pulgada) 32 mm (1,25 pulgadas) y 38 mm (1,5 pulgadas), respectivamente.

Ejemplo 9:

Se midió el efecto del diámetro interno de la boquilla sobre el tamaño de partícula de aerosol usando una boquilla de diámetro interno de 22 mm (7/8 de pulgada) dispuesta coaxialmente con camisas de confinamiento de aerosol que tenían una longitud de 13 mm (0,5 pulgadas), 19 mm (0,75 pulgadas) y 25 mm (1 pulgada). La velocidad de flujo de PG era de 5 mg/seg. En la figura 12, la curva A muestra el MMAD de partículas de aerosol de PG, y la curva B muestra el porcentaje de recuperación de PG. Se observó un crecimiento del tamaño de partícula de aerosol de cuatro veces para una longitud de la camisa de 25 mm (1 pulgada) con una recuperación de aproximadamente el 62%. Comparando la figura 11 (ejemplo 8), también se observó un crecimiento de cuatro veces similar con una recuperación de aproximadamente el 66% para una longitud de la camisa de confinamiento de aerosol más larga de 32 mm (1,25 pulgadas).

En la figura 13 se representa una posible explicación para la diferencia en los resultados mostrados en las figuras 11 y 12. En la figura 13, A y B representan líneas de corriente de aire aproximadas para la boquilla 150 que tiene un diámetro interno de 32 mm (1,25 pulgadas) y la boquilla 152 que tiene un diámetro interno de 22 mm (7/8 de pulgada), respectivamente, dispuestas coaxialmente con un conducto de flujo/camisa 160 de confinamiento de aerosol. La línea de corriente B que representa la boquilla de diámetro interno más pequeño se basa en una velocidad de aire superior entre la camisa de confinamiento de aerosol y la boquilla 152, lo que aumenta la longitud de la región de núcleo entre las líneas de corriente A y B en la que se produce el mezclado a una velocidad más lenta. La línea de corriente A que representa la boquilla más grande indica que se espera que el mezclado y la dilución sean significativamente más rápidos debido a la región de núcleo más pequeña, dando como resultado un tamaño de partícula más pequeño. Esto se muestra en la figura 14, que combina la curva A de la figura 11 y la curva A de la figura 12. Tal como se muestra en la figura 14, a una longitud de la camisa dada, el MMAD de partículas de aerosol de PG es más pequeño para la boquilla que tiene un diámetro interno de 32 mm (1,25 pulgadas) que para la boquilla que tiene un diámetro interno de 22 mm (7/8 de pulgada).

Ejemplo 10:

Se usaron una boquilla que tenía un diámetro interno de 19 mm (3/4 de pulgada) y una camisa de confinamiento de aerosol que tenía un diámetro interno de 13 mm (1/2 pulgada) y una longitud de 19 mm (3/4 de pulgada). Los resultados se muestran en la figura 15. Tal como se muestra en la curva A, no hubo diferencia significativa en el MMAD de partículas de aerosol de PG a lo largo del intervalo de velocidad de flujo de 15 Lpm a 90 Lpm. Los valores para el porcentaje de recuperación de PG mostrados en la curva B se basan en la cantidad en el impactador y en condiciones en estado estacionario aproximado.

Ejemplo 11:

Se sometió a prueba un generador de aerosol usando una camisa de confinamiento de aerosol con un diámetro interno de la camisa de 10 mm (3/8) a una velocidad de flujo de PG superior de 10 mg/seg. La figura 16 muestra gráficos del MMAD de las partículas de aerosol de PG (curva A), y el porcentaje de recuperación de PG (curva B, método de captura de filtro) frente a la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol. Se realizaron dos pruebas por duplicado para cada punto de datos. La figura 16 muestra que puede lograrse un crecimiento de aproximadamente dos y tres veces del MMAD de PG con camisas de confinamiento de aerosol de 6 mm (1/4 de pulgada) y 13 mm (1/2 pulgada) de longitud, respectivamente. El porcentaje de recuperación de PG era relativamente constante a aproximadamente el 85% hasta una longitud de la camisa de 13 mm (1/2 pulgada).

La figura 17 muestra resultados para la misma configuración de prueba, pero a una velocidad de flujo de PG inferior de 5 mg/seg. Tal como se muestra en la curva A, el crecimiento de partícula de aerosol de PG es inferior para las camisas de confinamiento de aerosol de 6 mm (1/4 de pulgada) y 13 mm (1/2 pulgada) que a 10 mg/seg. (véase la figura 16). Sin

embargo, el MMAD de partículas de aerosol de PG se nivela a aproximadamente 2,7 μm para las longitudes de la camisa de confinamiento de aerosol más largas de 19 mm (0,75 pulgadas) y 25 mm (1 pulgada).

Ejemplo 12:

5 El ejemplo 12 demuestra el uso de una camisa de confinamiento de aerosol que tiene un diámetro interno más pequeño de 6 mm (1/2 pulgada) en comparación con un diámetro interno de camisa de confinamiento de aerosol de 10 mm (3/8 de pulgada) usada en el ejemplo 11. Las camisas de diámetro interno de 6 mm (1/4 de pulgada) encajan a presión en el extremo del cuerpo del generador de aerosol y tienen aproximadamente el mismo diámetro interno y diámetro externo que el cuerpo. La velocidad de flujo másico de PG era de 10 mg/seg. y la velocidad de flujo de aire de recogida era de 30 Lpm.

10 La figura 18 muestra el MMAD de partículas de aerosol de PG (curva A) y el porcentaje de recuperación de PG (curva B) por la masa de aerosol en el impactador de cascada MOUDI. Puede lograrse un MMAD de partículas de aerosol de PG de aproximadamente 2,5 μm con una longitud de la camisa de confinamiento de aerosol de 16 mm (5/8 de pulgada) con una recuperación de PG de aproximadamente el 70% en el impactador. Esto es un crecimiento de más de tres veces en el tamaño de partícula de aerosol. Se realizaron series por triplicado para cada longitud de la camisa de confinamiento.

Ejemplo 13:

20 Se sometió a prueba el efecto sobre el tamaño de partícula de aerosol de una camisa de confinamiento de aerosol para un medicamento (albuterol) disuelto en PG con una disolución de albuterol al 1% p/p en PG. La figura 19 muestra las distribuciones de tamaño de partícula de aerosol para partículas de aerosol de PG y de albuterol generadas usando una camisa de confinamiento de aerosol que tiene una longitud de 13 mm (1/2 pulgada) y un diámetro interno de 6 mm (1/2 pulgada) (curvas C y D, respectivamente) y sin una camisa de confinamiento de aerosol (curvas A y B, respectivamente) a una velocidad de flujo de formulación a 10 mg/seg. Sin la camisa de confinamiento, el MMAD de partículas de aerosol de PG era de 0,69 μm y el MMAD de partículas de aerosol de albuterol era de 0,37 μm . Ambos componentes se ajustan a una distribución normal logarítmica unimodal. Con la camisa de confinamiento, el MMAD de partículas de aerosol de PG aumentó hasta 0,83 μm y mantuvo su normalidad logarítmica (curva C). Por el contrario, la distribución de tamaño de partícula de aerosol de albuterol pasó a ser bimodal con un valor de MMAD de 0,66 μm (curva D). Los valores del porcentaje de recuperación del 72%, 60%, 62% y 48% mostrados en la figura 19 se basan en la masa recogida en un impactador de cascada. Estos resultados de la prueba con un sistema líquido de dos componentes muestran que la camisa de confinamiento de aerosol puede potenciar el crecimiento de partícula de aerosol de ambos componentes.

Ejemplo 14:

30 Se sometió a prueba el efecto sobre el tamaño de partícula de aerosol para un medicamento disuelto en PG con una disolución de albuterol inferior al 0,5% p/p en PG, y a una velocidad de flujo de 5 mg/seg. La figura 20 muestra la distribución de tamaño de partícula de aerosol (total) de PG sin una camisa de confinamiento de aerosol (curva A), y con camisas de confinamiento que tienen una longitud de 25 mm (1 pulgada) (curva B), 32 mm (1,25 pulgadas) (curva C) y 28 mm (1,5 pulgadas) (curva D).

40 Haciendo referencia a la figura 20, el MMAD de partículas de aerosol de PG aumenta desde 0,55 μm sin una camisa de confinamiento hasta 1,55 μm con una camisa de 38 mm (1,5 pulgadas) de longitud. Esto representa aproximadamente un crecimiento de tres veces en el tamaño de partícula de aerosol de PG. La tabla 1 a continuación muestra que la recuperación del impactador (gravimétrico) de PG es el 79% para la camisa de confinamiento de 38 mm (1,5 pulgadas) de longitud.

45 La figura 21 muestra las distribuciones de tamaño para las partículas de aerosol de albuterol para la disolución de albuterol al 0,5% p/p en PG. El MMAD de partículas de aerosol de albuterol aumenta desde 0,42 μm sin una camisa hasta 1,48 μm con una camisa de 38 mm (1,5 pulgadas) de longitud. Esto representa un crecimiento de 3,5 veces en el tamaño de partícula de albuterol. La recuperación del impactador de albuterol fue del 79% sin una camisa de confinamiento, y de aproximadamente el 50% con la camisa de confinamiento de 38 mm (1,5 pulgadas) de longitud.

Tabla 1

Longitud de la camisa	TOTAL (PG)		ALBUTEROL	
	MMAD	Recuperación	MMAD	Recuperación
Ninguna	0,55 μm	101%	0,42 μm	79%
25 mm (1,00 plg)	0,78 μm	74%	0,50 μm	50%
32 mm (1,25 plg)	0,89 μm	88%	0,76 μm	57%
38 mm (1,50 plg)	1,55 μm	79%	1,48 μm	50 %

Ejemplo 15:

En los ejemplos descritos anteriormente, se evaluaron camisas de confinamiento de aerosol para determinar el control del tamaño de partícula de aerosol con PG como portador. En el ejemplo 15, se evaluó la capacidad de las camisas de confinamiento que tenían un diámetro interno de 13 mm (1/2 pulgada) para potenciar el crecimiento de partícula de aerosol con un líquido portador diferente, triacetina (triacetato de glicerilo). Se usó un calentador CTP de calibre 28/44 mm de longitud a una velocidad de flujo de triacetina de 5 mg/seg. Se llevaron a cabo series por duplicado para cada longitud de la camisa de confinamiento. Se usó el método gravimétrico para medir la masa de triacetina sobre cada etapa del impactador. Las camisas de confinamiento tenían un diámetro interno de 13 mm (1/2 pulgada) y longitudes variables.

Tal como se muestra en la figura 22, sin una camisa de confinamiento de aerosol, el MMAD de partículas de aerosol de triacetina es de aproximadamente 1 μm (curva A). Con una camisa de confinamiento de aerosol de 19 mm (3/4 de pulgada) de longitud, el tamaño de partícula de aerosol casi se duplicó sin cambio significativo en la recuperación del impactador. Con una camisa de confinamiento de aerosol de 32 mm (1,25 pulgadas) de longitud, hubo un crecimiento de tres veces en el MMAD de partículas de aerosol de triacetina con una recuperación mayor que el 95% (curva B). Para la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol más larga de 38 mm (1,5 pulgadas) sometida a prueba, hubo un crecimiento de cuatro veces en el tamaño de partícula de aerosol, pero la recuperación disminuyó hasta aproximadamente el 60%. Las tendencias generales en el crecimiento de la partícula y la recuperación de triacetina son similares a las observadas para PG.

Ejemplo 16:

Se usó una disolución de AO al 5% p/p en PG como otro sistema de dos componentes. Se usó un calentador CTP de calibre 28/44 mm de longitud a una velocidad de flujo de formulación de 5 mg/seg. La figura 23 muestra el MMAD de partícula de aerosol de AO (curva A) y el porcentaje de recuperación de AO (curva B) en el impactador para AO frente a la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol. Las camisas de confinamiento tenían un diámetro interno de 13 mm (1/2 pulgada) y longitudes de 19 mm (3/4 de pulgada), 25 mm (1 pulgada), 32 mm (1,25 pulgadas) y 38 mm (1,5 pulgadas). Sin una camisa, el MMAD promedio de partículas de aerosol de AO era de 0,39 μm con una recuperación del impactador del 78%. El MMAD de partículas de aerosol de AO se duplicó aproximadamente a una longitud de la camisa de confinamiento de 32 mm (1,25 pulgadas) mientras que se mantuvo una buena recuperación del impactador del 83%. A la longitud de la camisa más larga de 38 mm (1,5 pulgadas) aumentó el MMAD de partículas de aerosol de AO en un factor de aproximadamente 3,5 en comparación con no usar camisa de confinamiento. La recuperación del impactador promedio para la longitud de la camisa de confinamiento más larga era del 73%, en comparación con el 78% sin camisa de confinamiento.

La figura 24 muestra el MMAD de partículas de aerosol de PG (curva A) y recuperaciones de PG (curva B) frente a la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol. Para la longitud de la camisa de confinamiento más larga de 38 mm (1,5 pulgadas) el factor de crecimiento de partículas de aerosol de PG era de aproximadamente 2,7.

La figura 25 muestra la distribución de tamaño de partícula de aerosol para AO para las diferentes longitudes de la camisa. El MMAD promedio de partículas de aerosol de AO aumenta desde 0,39 μm sin una camisa de confinamiento hasta 1,38 μm con una longitud de la camisa de confinamiento de 38 mm (1,5 pulgadas) lo que representa un factor de crecimiento de aproximadamente 3,5. La distribución de tamaño para partículas de aerosol de AO sin camisa de confinamiento es bimodal con una fracción de filtro o ultrafina significativa. A medida que se aumenta la longitud de la camisa de confinamiento, la distribución de tamaño se mueve hacia la unimodalidad y una fracción ultrafina significativamente reducida. Además, en la longitud de la camisa más larga de 38 mm (1,5 pulgadas), las distribuciones de tamaño para partículas de aerosol de AO y de PG tienen un solapamiento significativo.

Para el caso de AO, las recuperaciones totales (impactador+codo+camisa) oscilaron entre el 85% y el 93% para las diferentes longitudes de la camisa. La pérdida de camisa máxima era de aproximadamente el 9% para la longitud de la camisa más larga de 38 mm (1,5 pulgadas). Las pérdidas en el codo oscilaron desde el 3% hasta el 7%.

Ejemplo 17:

El ejemplo 17 usó una disolución de AO al 5% p/p en PG para someter a prueba el efecto de la velocidad de flujo de aire más allá del conducto de flujo y la camisa de confinamiento. La longitud de la camisa de confinamiento era de 32 mm (1,25 pulgadas) y la velocidad de flujo de aire más allá de la camisa varió desde 15 Lpm hasta 120 Lpm. Se investigó el efecto de la velocidad de inhalación sobre el MMAD de partículas de aerosol de AO, que se usó como fármaco modelo. Se fijó la velocidad de flujo de la formulación de AO al 5%/PG a 5 mg/seg. Se usó una boquilla con diámetro interno de 22 mm (7/8 de pulgada). El MMAD de partículas de aerosol de AO era de aproximadamente 1 μm , lo que es significativamente superior al tamaño de 0,74 μm obtenido usando un codo convencional (diámetro interno de 1,25 pulgadas) en el ejemplo 16. Se usó un calentador CTP de calibre 28/44 mm de longitud. Se realizaron series por triplicado para cada condición de velocidad de flujo de aire.

La figura 26 muestra que a la velocidad de flujo de MOUDI convencional de 30 Lpm, el MMAD de partículas de aerosol de AO es de aproximadamente 1,07 μm . Al aumentar la velocidad de flujo de aire hasta 90 y 120 Lpm, el MMAD de partículas de aerosol de AO disminuye en aproximadamente el 26% y el 39%, respectivamente.

5 La figura 27 muestra el MMAD de partículas de aerosol de PG. A lo largo del intervalo esperado de velocidades de inhalación del generador de aerosol, de 30 a 90 L/min., el tamaño de partícula es relativamente constante.

10 Los resultados de la prueba demuestran que la longitud de la camisa de confinamiento de aerosol puede seleccionarse para controlar el tamaño de partícula de aerosol para permitir el suministro de aerosoles para diferentes aplicaciones. Por ejemplo, pueden producirse aerosoles para administrar medicamentos mediante inhalación para la administración pulmonar (utilizando tamaños de partícula pequeños) para la administración a las vías respiratorias altas (utilizando tamaños de partícula más grandes). Los aerosoles que tienen una distribución de tamaño seleccionada pueden suministrarse a lo largo de un amplio intervalo de velocidades de inhalación. Además, pueden usarse dispositivos de generación de aerosoles que incluyen una camisa de confinamiento de aerosol para producir aerosoles que tienen distribuciones de tamaño de aerosol controladas para otras aplicaciones, incluyendo la producción de aerosoles para formar recubrimientos, tales como pinturas, suministrar fragancias y depositar materiales en aplicaciones
15 microelectrónicas.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo (120) de generación de aerosol, que comprende:
 - un conducto (128) de flujo; y
 - un calentador dispuesto a lo largo del conducto (128) de flujo y que puede hacerse funcionar para vaporizar líquido que pasa a través del conducto (128) de flujo;
 - comprendiendo además el dispositivo
 - una camisa (140) de confinamiento de aerosol ubicada en un extremo de salida del conducto (128) de flujo, caracterizado porque al menos uno de la longitud L y el diámetro W máximo de la camisa (140) de confinamiento de aerosol puede variarse para controlar el diámetro aerodinámico de la mediana de la masa de las partículas de aerosol suministradas por el dispositivo (120) durante su uso.
2. Dispositivo (120) de generación de aerosol según la reivindicación 1, en el que el conducto (128) de flujo se extiende en una dirección lineal o no lineal y es un conducto de tamaño capilar.
3. Dispositivo (120) de generación de aerosol según la reivindicación 1 ó 2, que es un inhalador manual que incluye una boquilla (132), el conducto (128) de flujo es un conducto de tamaño capilar, y la salida del conducto (128) de flujo dirige líquido volatilizado al interior de la camisa (140) de confinamiento de aerosol de tal manera que se suministra un aerosol al interior (132b) de la boquilla (132).
4. Dispositivo (120) de generación de aerosol según cualquier reivindicación anterior, que comprende además una boquilla (132) que incluye una abertura (132a) de boquilla a través de la cual se suministra aerosol a un paciente.
5. Dispositivo (120) de generación de aerosol según la reivindicación 4, en el que el extremo de salida del conducto (128) de flujo está separado de la abertura (132a) de boquilla por una distancia predeterminada.
6. Dispositivo (120) de generación de aerosol según cualquier reivindicación anterior, en el que el conducto (128) de flujo se ubica en un cuerpo (129) monolítico o de múltiples capas de un material eléctricamente aislante, y/o el conducto (128) de flujo tiene una sección transversal uniforme a lo largo de la longitud del mismo.
7. Dispositivo (120) de generación de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el conducto (128) de flujo se ubica en un tubo capilar, comprendiendo el dispositivo (120) además un cuerpo (129) que rodea una parte del tubo capilar de tal manera que se define un espacio (135) entre el tubo capilar y el cuerpo (129).
8. Dispositivo (120) de generación de aerosol según la reivindicación 7, en el que la camisa (140) de confinamiento de aerosol se une de manera desprendible al cuerpo (129).
9. Dispositivo (120) de generación de aerosol según la reivindicación 7 u 8, en el que el cuerpo (129) es de un material térmicamente aislante.
10. Dispositivo (120) de generación de aerosol según cualquier reivindicación anterior, en el que la camisa (140) de confinamiento de aerosol tiene una longitud de desde aproximadamente 3 mm (1/8 de pulgada) hasta aproximadamente 100 mm (4 pulgadas).
11. Dispositivo (120) de generación de aerosol según la reivindicación 10, en el que la camisa (140) de confinamiento de aerosol tiene una longitud de desde aproximadamente 6 mm (1/4 de pulgada) hasta aproximadamente 50 mm (2 pulgadas).
12. Dispositivo (120) de generación de aerosol según cualquier reivindicación anterior, en el que la camisa (140) de confinamiento de aerosol tiene una dimensión transversa mayor de desde aproximadamente 6 mm (1/4 de pulgada) hasta aproximadamente 50 mm (2 pulgadas).
13. Dispositivo (120) de generación de aerosol según la reivindicación 12, en el que la camisa (140) de confinamiento de aerosol tiene una dimensión transversa mayor de desde aproximadamente 3 mm (1/8 de pulgada) hasta aproximadamente 50 mm (2 pulgadas).
14. Dispositivo (120) de generación de aerosol según cualquier reivindicación anterior, en el que la camisa (140) de confinamiento de aerosol tiene una razón de una dimensión transversa mayor con respecto a una longitud de la misma de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 0,25:4.
15. Dispositivo (120) de generación de aerosol según cualquier reivindicación anterior, en el que la camisa (140) de confinamiento de aerosol tiene una longitud de desde aproximadamente 6 mm (1/4 de pulgada) hasta aproximadamente 100 mm (4 pulgadas), una dimensión transversa mayor de desde aproximadamente 6 mm (1/4 de pulgada) hasta aproximadamente 50 mm (2 pulgadas), y una razón de la dimensión transversa mayor con respecto a la longitud de la misma de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 0,25:4.

16. Dispositivo (120) de generación de aerosol según cualquier reivindicación anterior, en el que el líquido comprende un medicamento.
- 5 17. Dispositivo (120) de generación de aerosol según la reivindicación 16, en el que el medicamento es al menos uno de analgésicos, preparaciones antianginosas, antialérgicos, antibióticos, antihistamínicos, antitusivos, broncodilatadores, diuréticos, anticolinérgicos, hormonas y agentes antiinflamatorios.
18. Dispositivo (120) de generación de aerosol según cualquier reivindicación anterior, en el que la camisa (140) de confinamiento de aerosol se dispone parcialmente en el interior de una boquilla (132) de un inhalador manual.
19. Dispositivo (120) de generación de aerosol según la reivindicación 19, en el que el interior (132b) de la boquilla (132) tiene una capacidad volumétrica en un intervalo de desde aproximadamente 5 cm^3 hasta aproximadamente 10 cm^3 .
- 10 20. Dispositivo (120) de generación de aerosol según cualquier reivindicación anterior, que comprende además una fuente (126) de alimentación dispuesta para suministrar corriente eléctrica al calentador, en el que la corriente eléctrica suministrada calienta mediante resistencia el calentador y volatiliza líquido en el conducto (128) de flujo.
21. Dispositivo (120) de generación de aerosol según la reivindicación 20, que comprende además un controlador (124) conectado operativamente a la fuente (126) de alimentación para activar el calentador.
- 15 22. Dispositivo (120) de generación de aerosol según cualquier reivindicación anterior, que comprende además un cuerpo (129) que rodea una parte del conducto (128) de flujo de tal manera que se define un espacio (135) entre el conducto (128) de flujo y el cuerpo (129), estando unida la camisa (140) de confinamiento de aerosol al cuerpo (129), teniendo el cuerpo un primer diámetro interno y teniendo la camisa (140) de confinamiento de aerosol un segundo diámetro interno, en el que (i) el primer diámetro interno es aproximadamente igual al segundo diámetro interno, o (ii) el primer diámetro interno es más pequeño que el segundo diámetro interno.
- 20 23. Dispositivo de generación de aerosol según cualquier reivindicación anterior, que comprende además una fuente (122) de un líquido que va a volatilizarse en comunicación de fluido con una entrada del conducto (128) de flujo.
24. Método para generar un aerosol, que comprende:
- suministrar líquido a un conducto (128) de flujo que tiene un extremo de salida;
- 25 calentar el líquido de modo que se volatilice líquido en el conducto (128) de flujo; y
- mezclar el líquido volatilizado con aire para producir un aerosol,
- caracterizado porque:
- 30 el líquido volatilizado se dirige fuera del extremo de salida del conducto (128) de flujo al interior de una camisa (140) de confinamiento de aerosol ubicada en el extremo de salida del conducto (128) de flujo, en el que el diámetro aerodinámico de la mediana de la masa de las partículas del aerosol producido se controla controlando la longitud L y el diámetro W máximo de la camisa (140) de confinamiento de aerosol.
25. Método según la reivindicación 24, en el que el diámetro aerodinámico de la mediana de la masa del aerosol generado por el dispositivo se aumenta aumentando la longitud L de la camisa (140) de confinamiento de aerosol.
- 35 26. Método según la reivindicación 24 ó 25, en el que el diámetro aerodinámico de la mediana de la masa del aerosol generado por el dispositivo se aumenta disminuyendo el diámetro W máximo de la camisa (140) de confinamiento de aerosol.
27. Método según la reivindicación 24, 25 ó 26, en el que el conducto (128) de flujo es en un tubo capilar, comprendiendo además el método colocar un cuerpo (129) de un material térmicamente aislante en relación circundante con el tubo capilar para controlar la pérdida de calor del tubo capilar.
- 40 28. Método según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en el que el líquido comprende un medicamento.
29. Método según la reivindicación 28, en el que el medicamento es al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste en analgésicos, preparaciones antianginosas, antialérgicos, antibióticos, antihistamínicos, antitusivos, broncodilatadores, diuréticos, anticolinérgicos, hormonas y agentes antiinflamatorios.

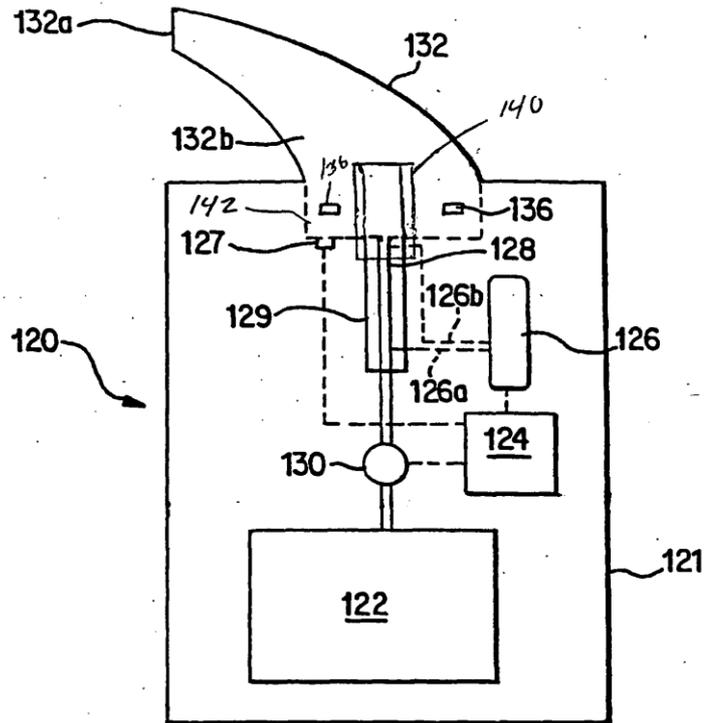


FIG. 1

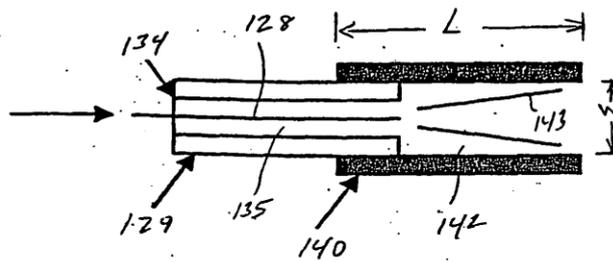


FIG. 2

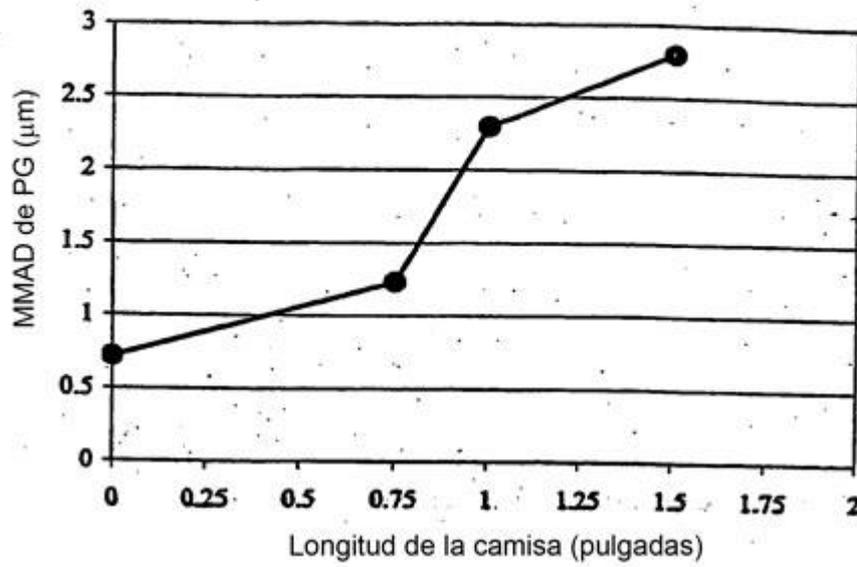


FIG. 3

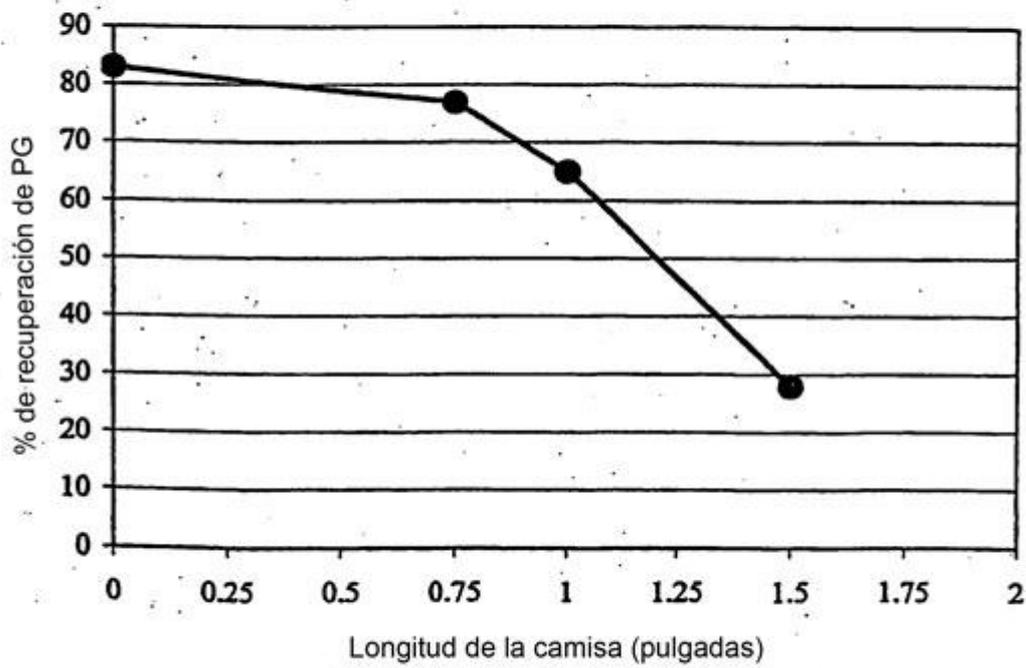


FIG. 4

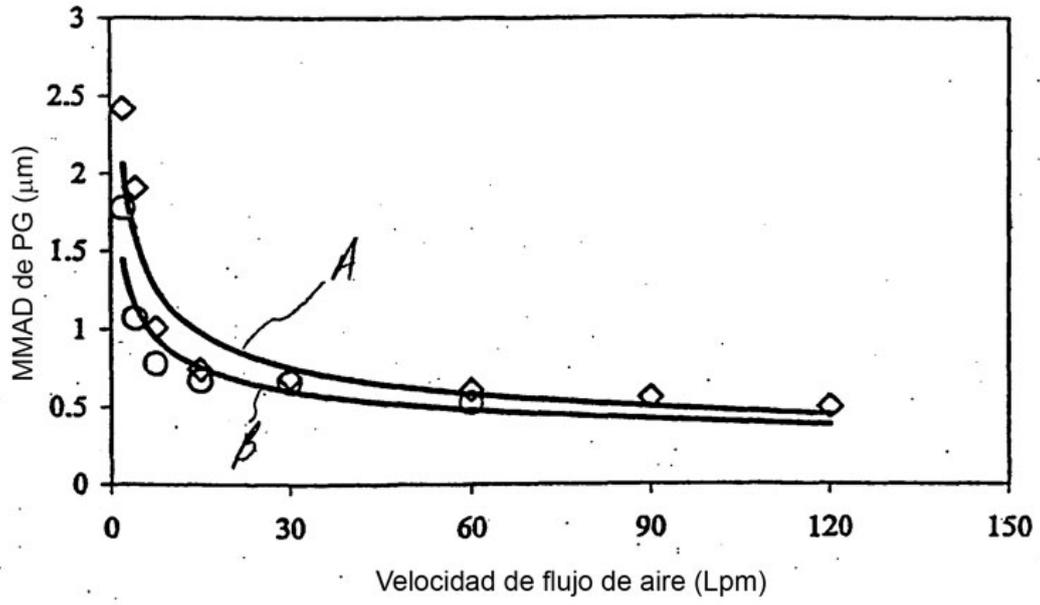


FIG. 5

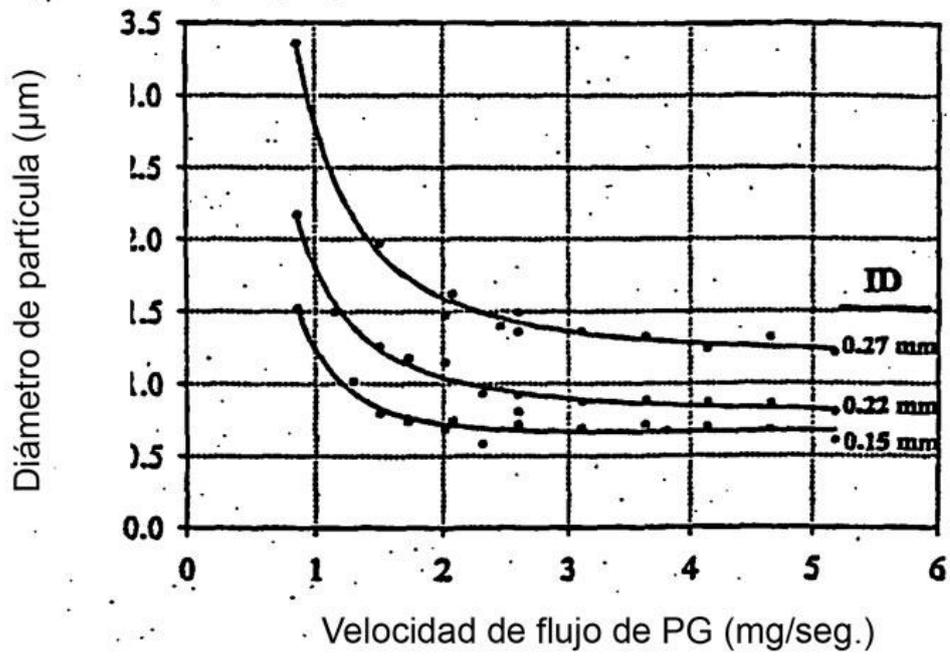


FIG. 6

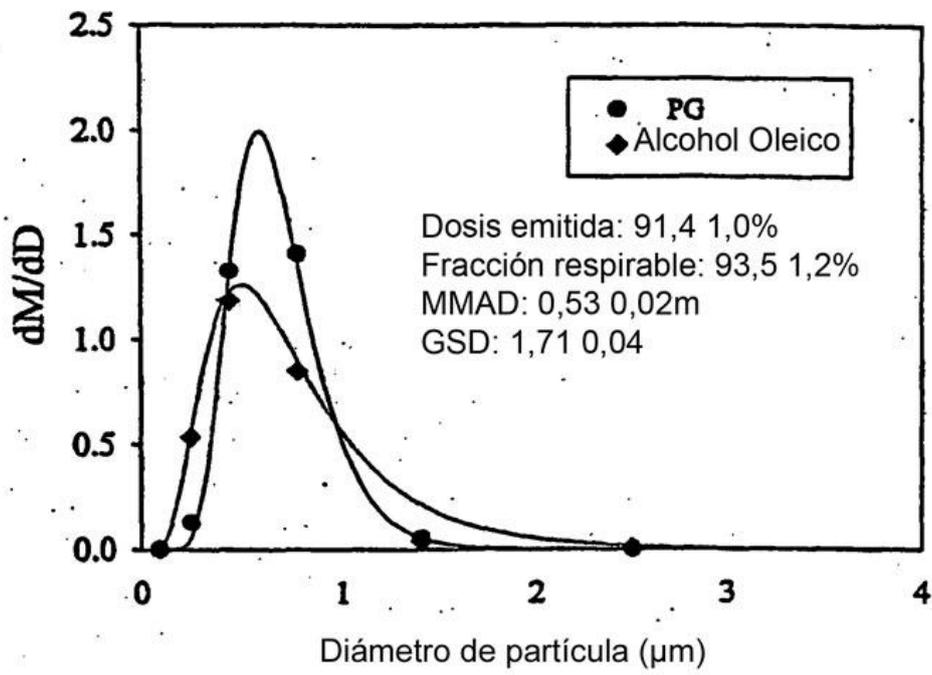
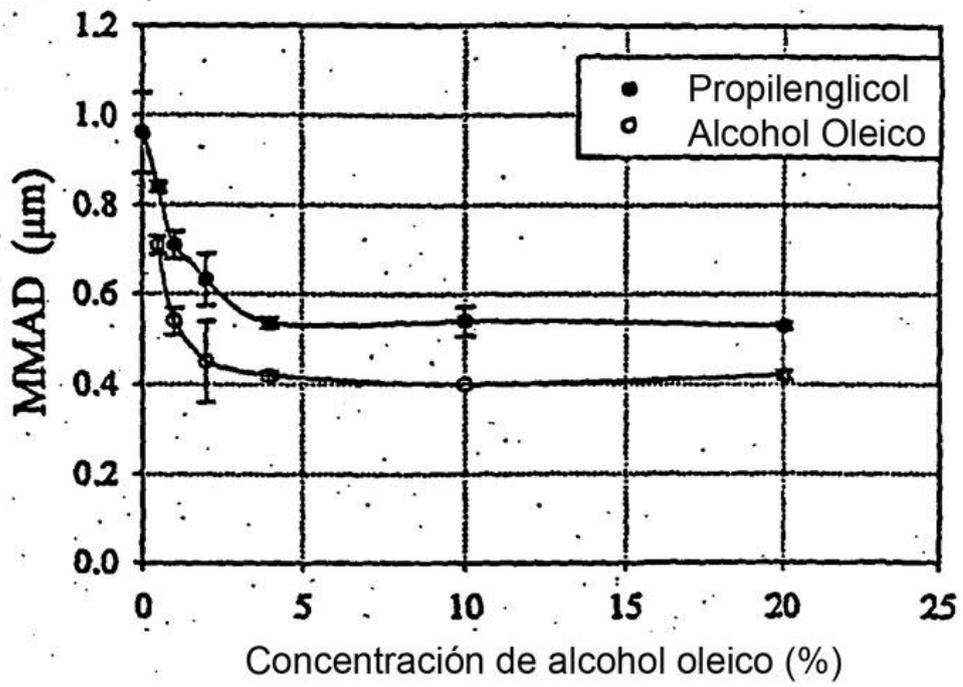


FIG. 7

**FIG. 8**

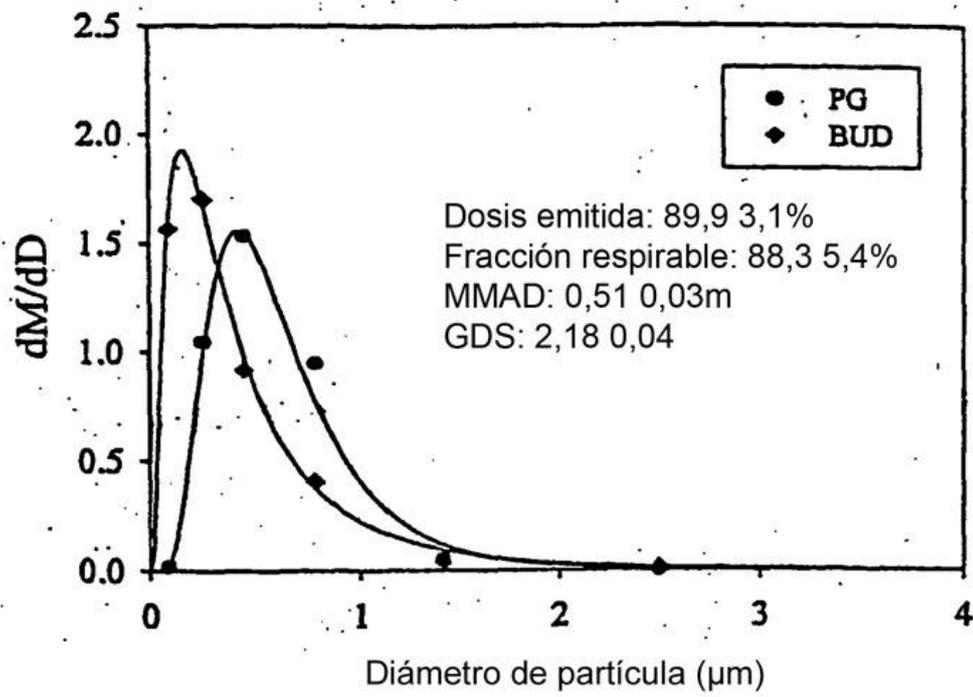


FIG. 9

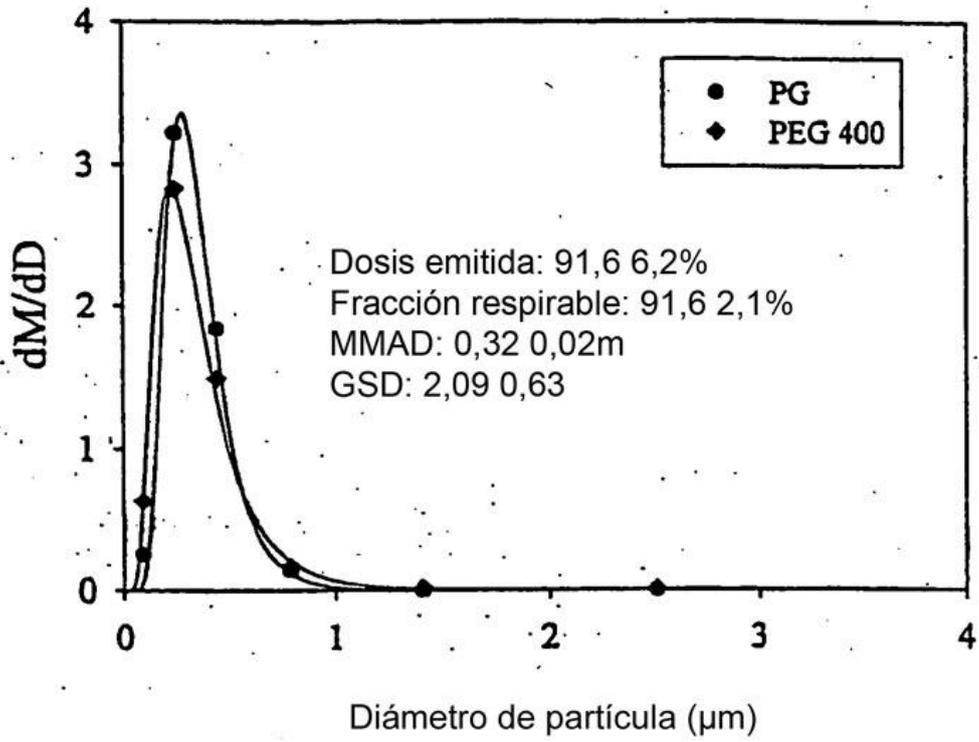


FIG. 10

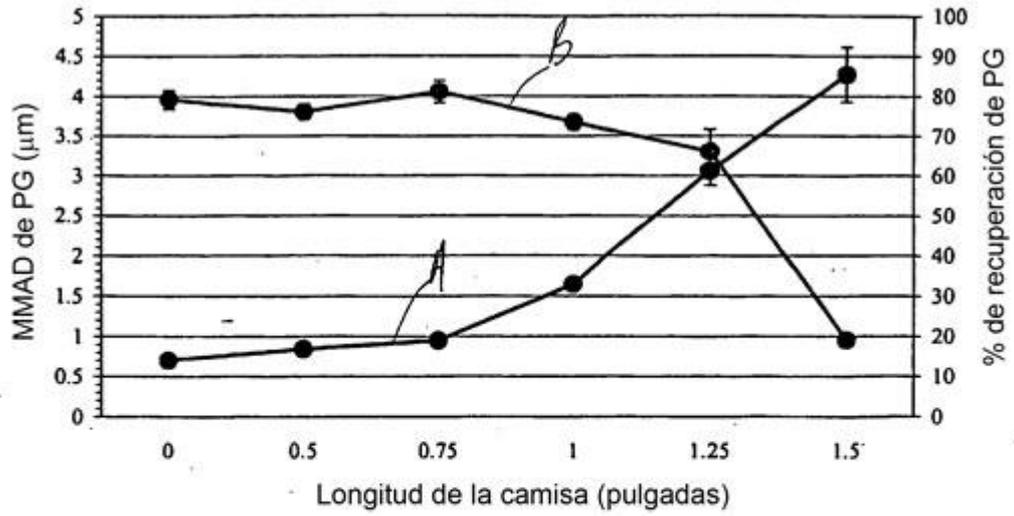


FIG. 11

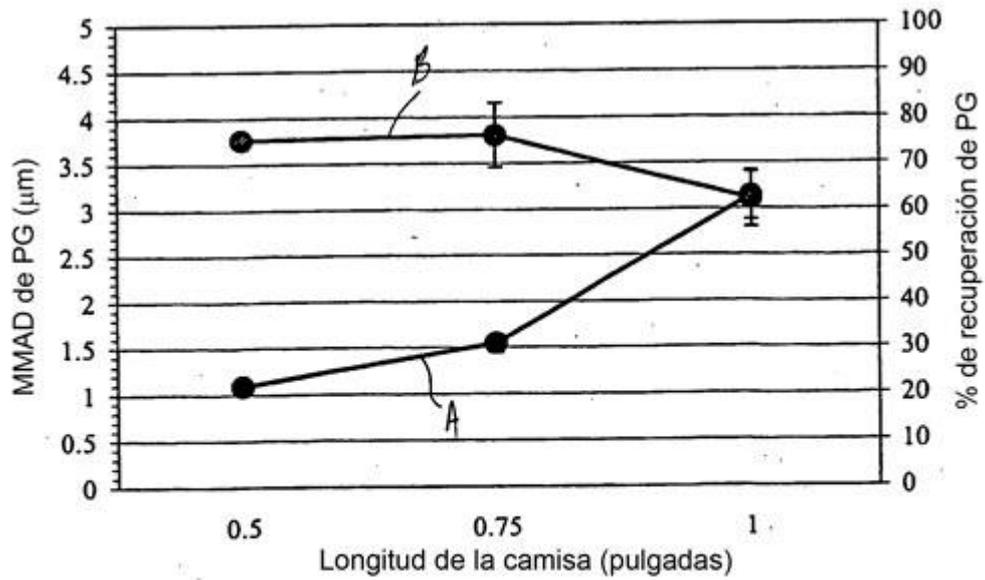


FIG. 12

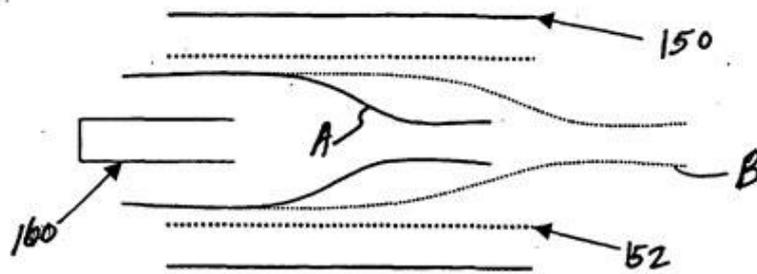


FIG. 13

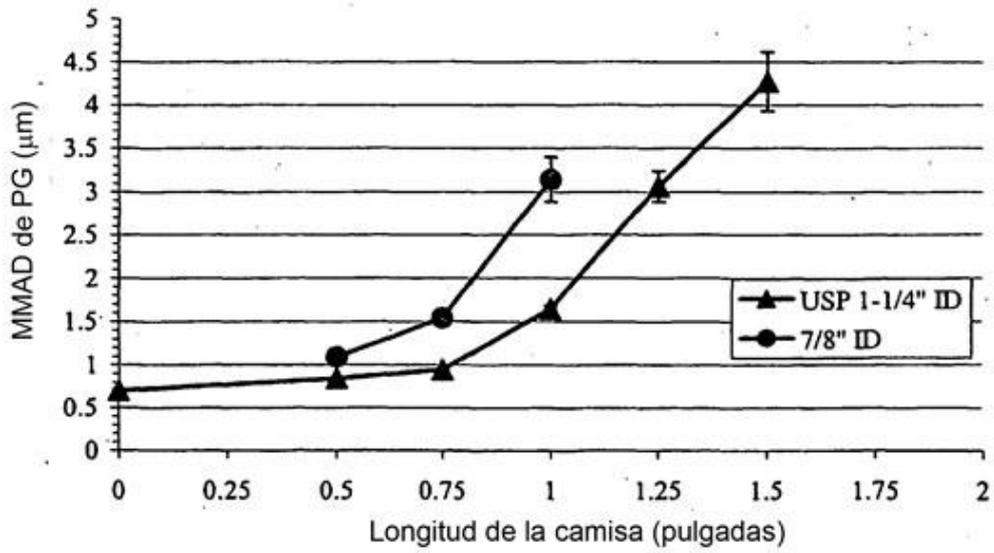


FIG. 14

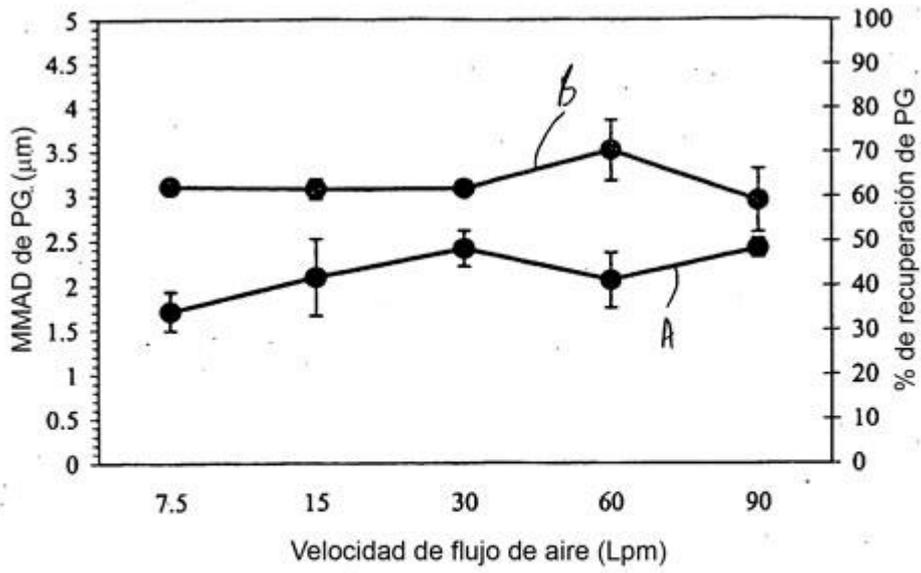


FIG. 15

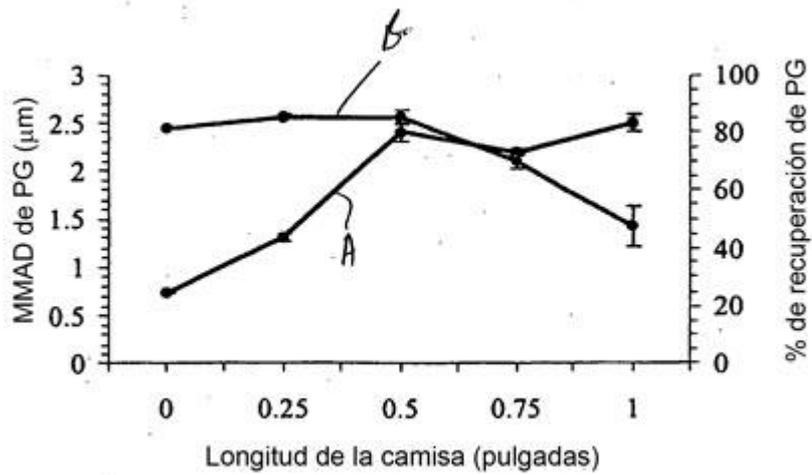


FIG. 16

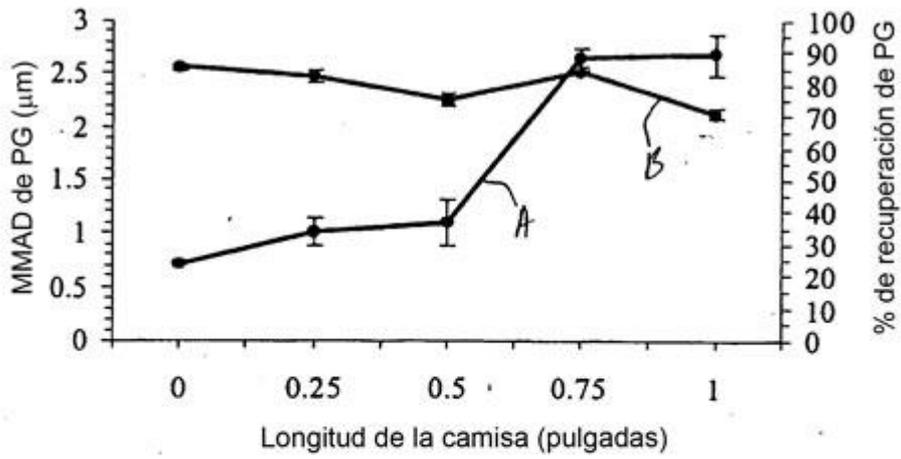


FIG. 17

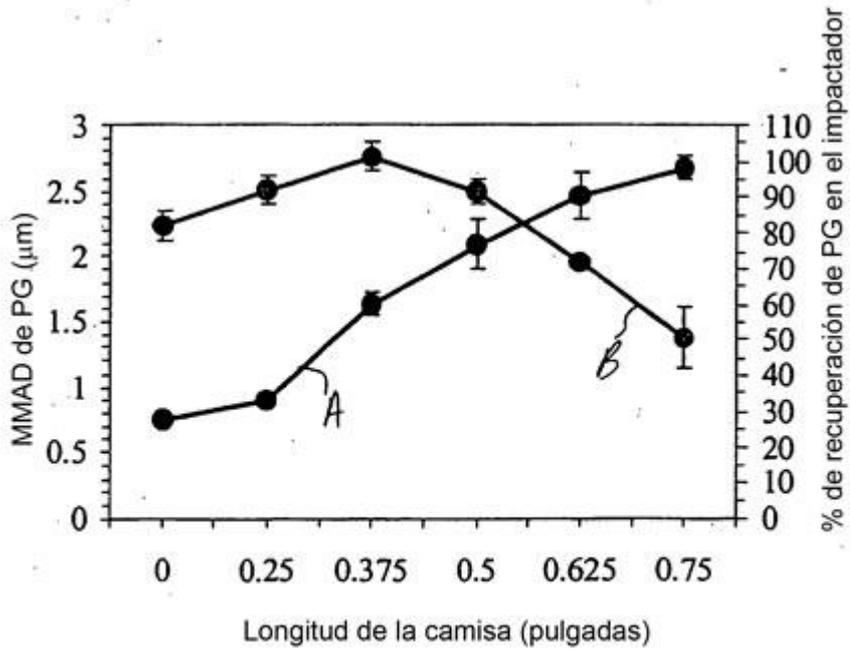


FIG. 18

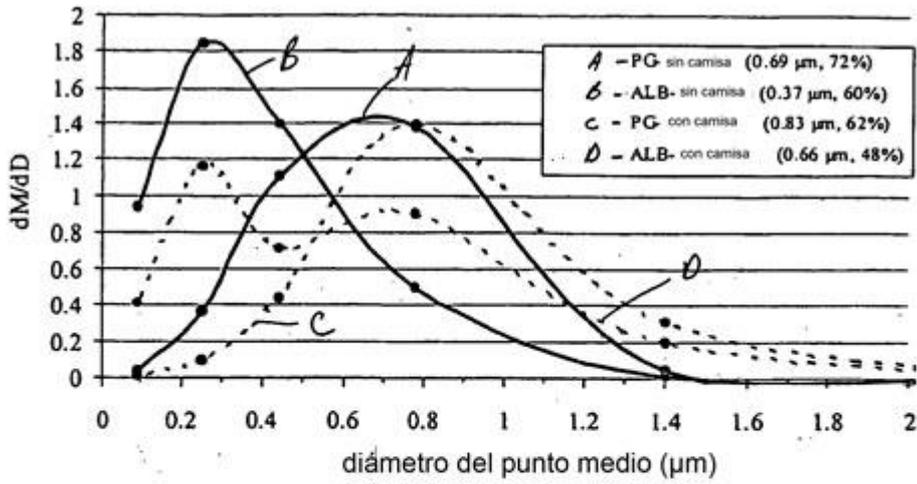


FIG. 19

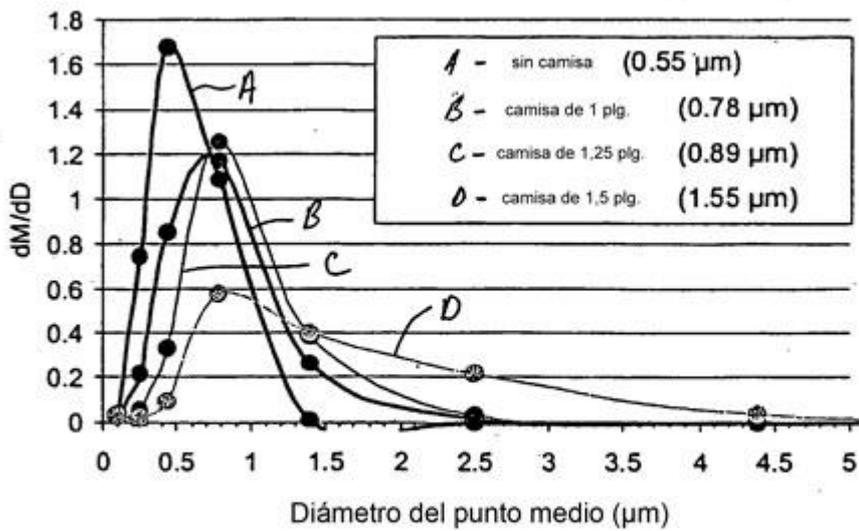


FIG. 20

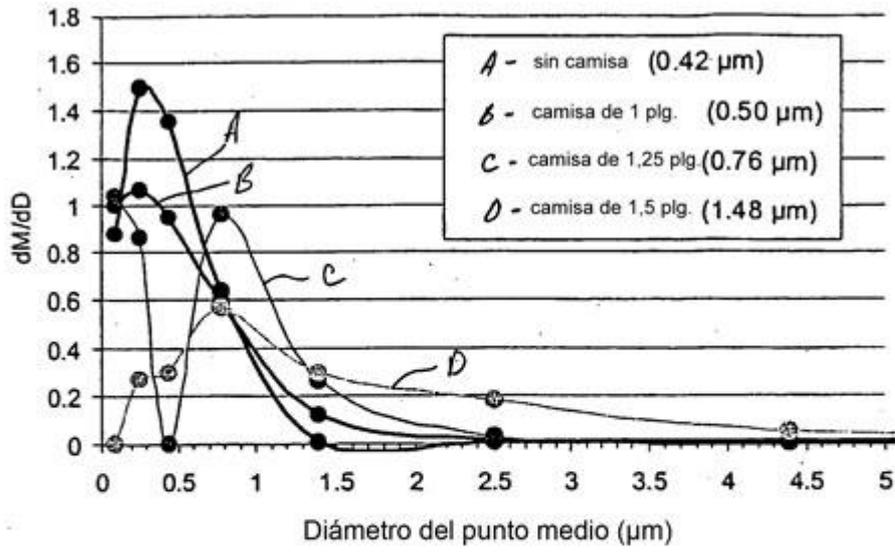


FIG. 21

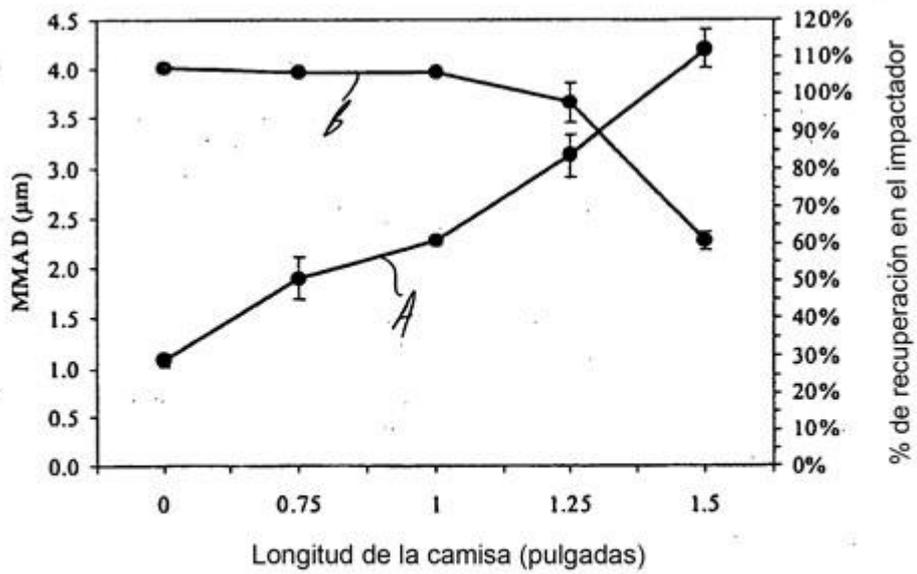


FIG. 22

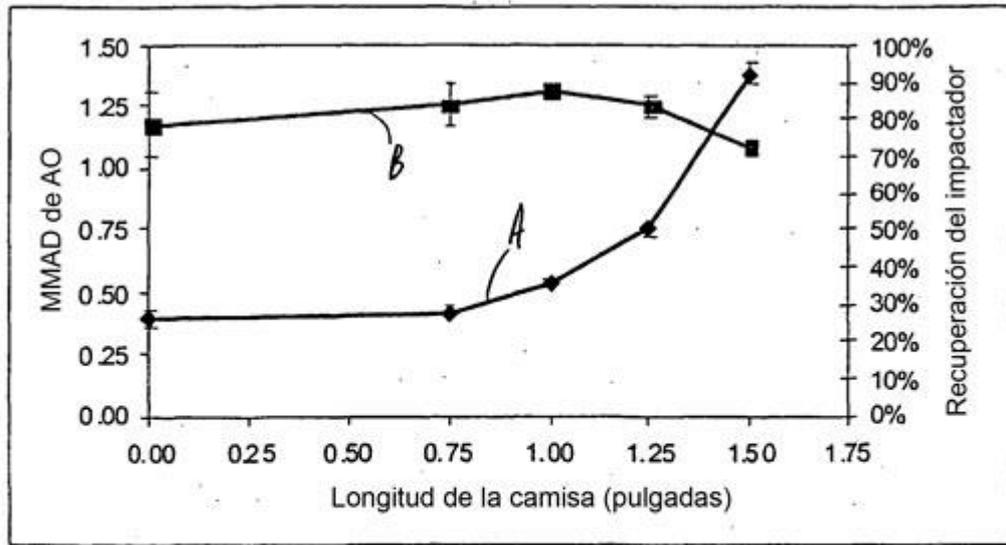


FIG. 23

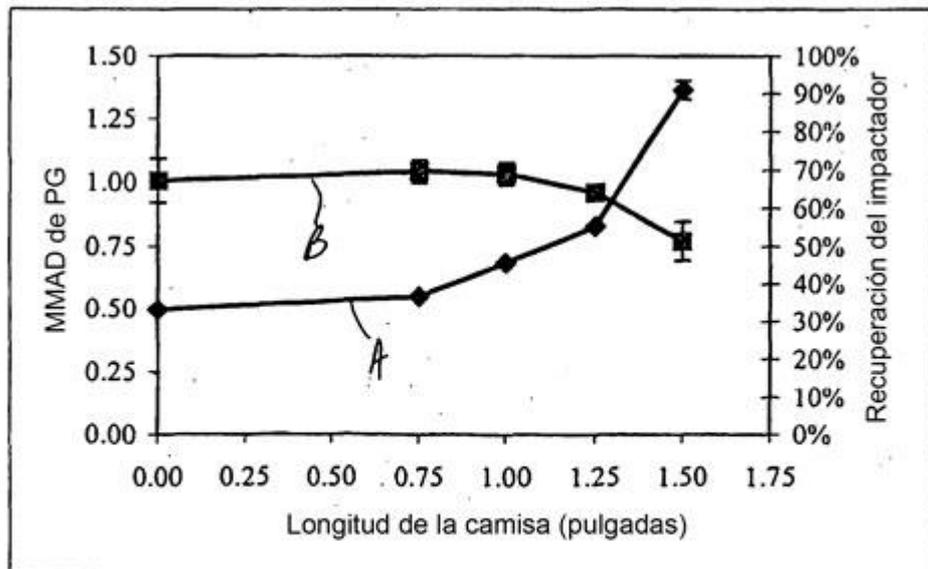


FIG. 24

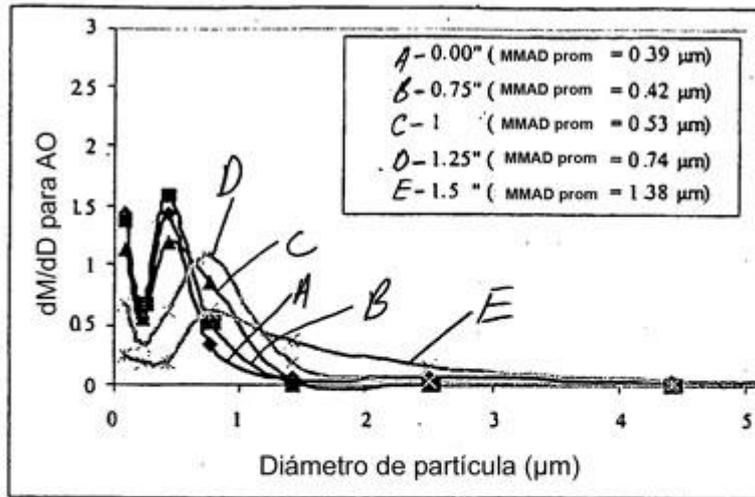


FIG. 25

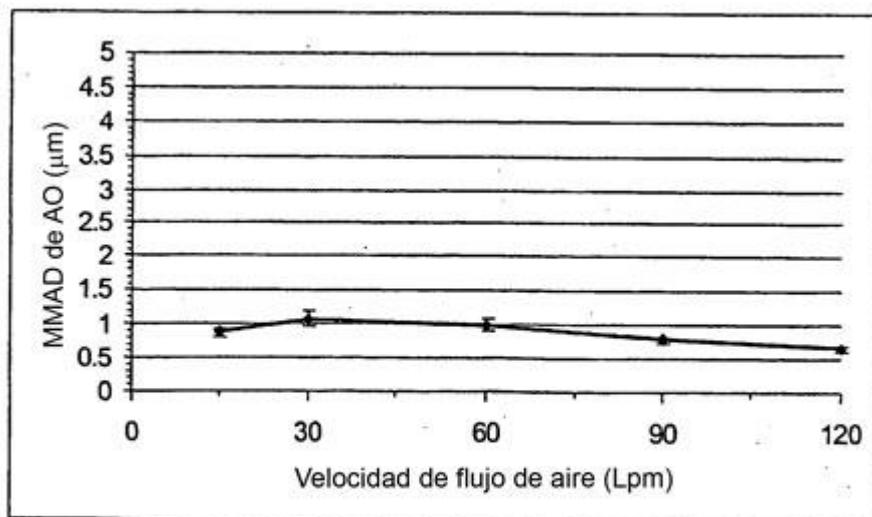


FIG. 26

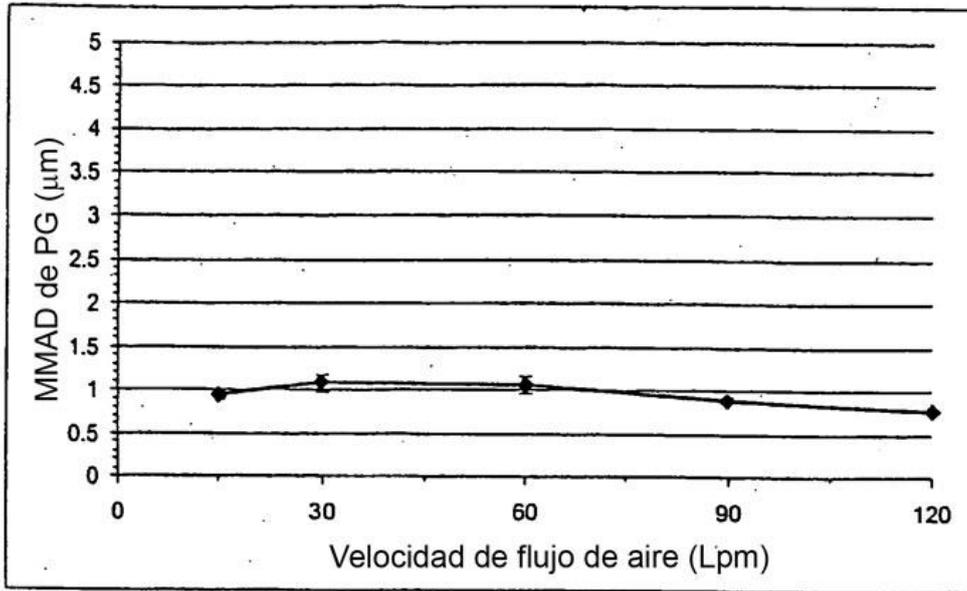


FIG. 27