



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 908**

51 Int. Cl.:
A61M 15/00 (2006.01)
A61M 16/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02739262 .0**
96 Fecha de presentación : **13.05.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1392381**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

54 Título: **Un dispositivo formador de aerosol para uso en terapia de inhalación.**

30 Prioridad: **05.06.2001 US 296225 P**
26.10.2001 US 57197
26.10.2001 US 57198

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.06.2011

73 Titular/es: **Alexza Pharmaceuticals, Inc.**
2091 Stierlin Ct
Mountain View, California 94043, US

72 Inventor/es: **Hodges, Craig, C.;**
Lloyd, Peter, M.;
Mufson, Daniel;
Rogers, Daniel, D. y
Wensley, Martin, J.

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 361 908 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

Un dispositivo formador de aerosol para uso en terapia de inhalación

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a la administración por inhalación de aerosoles que contienen partículas pequeñas. Específicamente se refiere a un dispositivo que forma aerosoles que contienen fármaco para uso en terapia de inhalación.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Actualmente hay varios dispositivos autorizados para la administración por inhalación de fármacos que incluyen inhaladores de polvo seco, nebulizadores e inhaladores presurizados de dosis dosificadas. Sin embargo, junto con los fármacos particulares, los dispositivos también administran una amplia gama de excipientes.

15

[0003] Se desea proporcionar un dispositivo que pueda producir aerosoles en ausencia de excipientes. La provisión de un dispositivo tal es un objeto de la presente invención.

20 **[0004]** El documento WO 94/09842 se refiere a un dispositivo en el que una capa delgada de un fármaco farmacéuticamente activo está recubierta sobre la superficie de un metal eléctricamente conductor que calienta y convierte el fármaco en una fase gaseosa cuando se pasa una corriente a través del metal.

RESUMEN DE LA INVENCION

25

[0005] La presente invención se refiere a la administración por inhalación de aerosoles que contienen partículas pequeñas. Específicamente se refiere a un dispositivo que forma aerosoles que contienen fármaco para uso en terapia de inhalación como se define en la reivindicación 1.

30 **[0006]** En un aspecto de la presente invención se proporciona un dispositivo para administrar aerosoles que contienen fármaco para terapia de inhalación. El dispositivo incluye una carcasa y un canal de aire que tiene un área del canal de aire de mezcla de gas/vapor. El canal de aire incluye adicionalmente un submontaje que tiene un sustrato metálico recubierto sobre su superficie con una composición que comprende un fármaco.

35 **[0007]** Normalmente, el dispositivo incluye adicionalmente un sistema de calentador. Preferentemente, el sistema de calentador es un sistema de calentador inductivo. Más preferentemente, es un sistema de calentamiento inductivo que tiene un toroide de ferrita.

40 **[0008]** Normalmente, el canal de aire contiene un área de sección transversal restringida a lo largo del área de mezcla de gas/vapor. Preferentemente, el canal de aire incluye adicionalmente medios para provocar turbulencia a medida que el aire se mueve por el canal de aire.

45 **[0009]** Normalmente, el fármaco tiene un índice de descomposición inferior a 0,15. Preferentemente, el fármaco tiene un índice de descomposición inferior a 0,10. Más preferentemente, el fármaco tiene un índice de descomposición inferior a 0,05.

50 **[0010]** Normalmente, el fármaco de la composición es de una de las siguientes clases: antibióticos, anticonvulsivos, antidepresivos, antieméticos, antihistamínicos, fármacos antiparkinsonianos, antipsicóticos, ansiolíticos, fármacos para disfunción eréctil, fármacos para cefaleas por migraña, fármacos para el tratamiento de alcoholismo, fármacos para el tratamiento de adicción, relajantes musculares, antiinflamatorios no esteroideos, opioides, otros analgésicos y estimulantes.

55 **[0011]** Normalmente, si el fármaco es un antibiótico se selecciona de uno de los siguientes compuestos: cefmetazol; cefazolina; cefalexina; cefoxitina; cefacetilo; cefaloglicina; cefaloridina; cefalosporinas tales como cefalosporina C; cefalotina; cefamicinas tales como cefamicina A, cefamicina B y cefamicina C; cefapirina; cefradina; ampicilina; amoxicilina; hetacilina; carfecilina; carindacilina; carbenicilina; amilpenicilina; azidocilina; bencilpenicilina; clometocilina; cloxacilina; ciclacilina; meticilina; nafcilina; 2-pentenilpenicilina; penicilinas tales como penicilina N, penicilina O, penicilina S, penicilina V; clorobutina-penicilina; dicloxacilina; difenicilina; heptilpenicilina; y metampicilina.

[0012] Normalmente, si el fármaco es un anticonvulsivo se selecciona de uno de los siguientes compuestos: gabapentina, tiagabina y vigabatrina.

[0013] Normalmente, si el fármaco es un antidepresivo se selecciona de uno de los siguientes compuestos:
 5 amitriptilina, amoxapina, benmoxina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, kitanserina, lofepramina, medifoxamina, mianserina, maprotolina, mirtazapina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, viloxazina, citalopram, cotinina, duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprán, nisoxetina, paroxetina, reboxetina, sertralina, tianeptina, acetafenazina, binedalina, brofaromina, cericlamina, clovoxamina, iproniazida, isocarboxazida, moclobemida, fenilhidrazina, fenelzina, selegilina, sibutramina, tranilcipromina, ademetonina, adrafinilo, amesergida,
 10 amisulprida, amperozida, benactizina, bupropión, caroxazona, gepirona, idazoxano, metralindol, milnaciprán, ninaprina, nefazodona, nomifensina, ritanserina, roxindol, S-adenosilmetionina, tofenacina, trazodona, triptófano, venlafaxina y zalosiprona.

[0014] Normalmente, si el fármaco es un antiemético se selecciona de uno de los siguientes compuestos:
 15 alizaprida, azasetrón, benzoquinamida, bromoprida, buclizina, clorpromazina, cinarizina, cleboprida, ciclizina, difenhidramina, difenidol, metanosulfonato de dolasetrón, droperidol, granisetrón, hioscina, lorazepam, metoclopramida, metopimazina, ondansetrón, perfenazina, prometazina, proclorperazina, escopolamina, trietilperazina, trifluoperazina, triflupromazina, trimetobenzamida, tropisetrón, domeridona y palonosetrón.

20 **[0015]** Normalmente, si el fármaco es un antihistamínico se selecciona de uno de los siguientes compuestos: azatadina, bromfeniramina, clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, dexmedetomidina, difenhidramina, doxilamina, hidroxizina, cetirizina, fexofenadina, loratidina y prometazina.

[0016] Normalmente, si el fármaco es un fármaco antiparkinsoniano se selecciona uno de los siguientes
 25 compuestos: amantadina, baclofeno, biperideno, benzotropina, orfenadrina, prociclidina, trihexifenidilo, levodopa, carbidopa, selegilina, deprenilo, andropinirol, apomorfina, benserazida, bromocriptina, budipina, cabergolina, dihidroergocriptina, eliprodil, eptastigmina, pramipexol de ergolina, galantamina, lazabemida, lisurida, mazindol, memantina, mofegilina, pergolida, pramipexol, propentofilina, rasagilina, remacemida, esferamina, tergurida, entacapona y tolcapona.

30 **[0017]** Normalmente, si el fármaco es un antipsicótico se selecciona de uno de los siguientes compuestos: acetofenazina, alizaprida, amperozida, benperidol, benzoquinamida, bromperidol, buramato, butaperazina, carfenazina, carpipramina, clorpromazina, clorprotixeno, clocapramina, clomacrán, clopexitol, clospirazina, clotiapina, ciamemazina, droperidol, flupentixol, flufenazina, fluspirileno, haloperidol, mesoridazina, metofenazato,
 35 molindrona, penfluridol, periciazina, perfenazina, pimozida, pipamperona, piperacetazina, pipotiazina, proclorperazina, promazina, remoxiprida, sertindol, espiperona, sulpirida, tioridazina, tiotixeno, trifluoperidol, triflupromazina, trifluoperazina, ziprasidona, zotepina, zuclopentixol, amisulprida, butaclamol, clozapina, melperona, olanzapina, quetiapina y risperidona.

40 **[0018]** Normalmente, si el fármaco es un ansiolítico se selecciona de uno de los siguientes compuestos: meclocualona, medetomidina, metomidato, adinazolam, clordiazepóxido, clobenzepam, flurazepam, lorazepam, loprazolam, midazolam, alpidem, alseroxlon, amfenidona, azaciclónol, bromisovalum, buspirona, N-carboamiloaspartato de calcio, captodiamina, capurida, carbcloral, carbromal, cloral betaína, enciprazina, flesinoxano, ipsapirona, lesopitrón, loxapina, metacualona, metiprilón, propranolol, tandospirona, trazadona, zopiclona
 45 y zolpidem.

[0019] Normalmente, si el fármaco es un fármaco para disfunción eréctil se selecciona de uno de los
 siguientes compuestos: cialis (IC351), sildenafil, vardenafil, apomorfina, diacetato de apomorfina, fentolamina y
 50 yohimbina.

[0020] Normalmente, si el fármaco es un fármaco para cefalea por migraña se selecciona de uno de los
 siguientes compuestos: almotriptán, alperoprida, codeína, dihidroergotamina, ergotamina, eletriptán, frovatriptán,
 isometepteno, lidocaína, lisurida, metoclopramida, naratriptán, oxycodona, propoxifeno, rizatriptán, sumatriptán, ácido
 55 tolfenámico, zolmitriptán, amitriptilina, atenolol, clonidina, ciproheptadina, diltiazem, doxepina, fluoxetina, lisinopril, metisergida, metoprolol, nadolol, nortriptilina, paroxetina, pizotifeno, pizotilina, propranolol, protriptilina, sertralina, timolol y verapamilo.

[0021] Normalmente, si el fármaco es un fármaco para el tratamiento de alcoholismo se selecciona de uno de los siguientes compuestos: naloxona, naltrexona y disulfiram.

[0022] Normalmente, si el fármaco es un fármaco para el tratamiento de adicción es buprenorfina.

[0023] Normalmente, si el fármaco es un relajante muscular se selecciona de uno de los siguientes compuestos: baclofeno, ciclobenzaprina, orfenadrina, quinina y tizanidina.

5

[0024] Normalmente, si el fármaco es un antiinflamatorio no esteroideo se selecciona de uno de los siguientes compuestos: aceclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, aminopropilona, amixetrina, benoxaprofeno, bromfenaco, bufexamaco, carprofeno, colina, salicilato, cincofeno, cinmetacina, clopriaco, clometacina, diclofenaco, etodolaco, indoprofeno, mazipredona, meclofenamato, piroxicam, piroprofeno y tolfenamato.

10

[0025] Normalmente, si el fármaco es un opioide se selecciona de uno de los siguientes compuestos: alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, carbifeno, cipramadol, clonitazeno, codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, diamorfina, dihidrocodeína, difenoxilato, dipipanona, fentanilo, hidromorfona, L-alfa-acetilmadol, lofentanilo, levorfanol, meperidina, metadona, meptazinol, metopón, morfina, nalbufina, nalorfina, oxicodona, papaveretum, petidina, pentazocina, fenazocina, remifentanilo, sufentanilo y tramadol.

15

[0026] Normalmente, si el fármaco es otro analgésico se selecciona de uno de los siguientes compuestos: apazona, benzopiperilona, bencidramina, cafeína, clonixina, etoheptazina, flupirtina, nefopam, orfenadrina, propacetamol y propoxifeno.

20

[0027] Normalmente, si el fármaco es un estimulante se selecciona de uno de los siguientes compuestos: anfetamina, brucina, cafeína, dexfenfluramina, dextroanfetamina, efedrina, fenfluramina, mazindol, metilfenidato, pemolina, fentermina y sibutramina.

25

[0028] También se describe un procedimiento de formación de un aerosol que contiene fármaco para uso en terapia de inhalación. El procedimiento incluye calentar un sustrato recubierto con una composición que comprende un fármaco para formar un vapor y mezclar el vapor con un volumen de aire de forma que se forme un aerosol que tiene partículas. La mediana del diámetro aerodinámico de la masa de las partículas formadas es estable durante al menos 1 s.

30

[0029] Normalmente, el sustrato se calienta moviéndolo por una zona de calentamiento. Preferentemente, la zona de calentamiento se produce principalmente por corrientes de Foucault inducidas por un campo magnético alterno.

35

[0030] Normalmente, el aerosol formado incluye aproximadamente 10^9 partículas/cc de aire.

[0031] Normalmente, el fármaco de la composición es uno de los fármacos o clases de fármacos descritos anteriormente con respecto a un dispositivo de la presente invención.

40

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0032] Características y ventajas adicionales serán evidentes a partir de la siguiente descripción de diversos ejemplos de la invención como se ilustran en los dibujos adjuntos en los que:

45

La FIG. 1 es un diagrama esquemático del sistema global para realizar experimentos usando un ejemplo de laboratorio de un dispositivo de la presente invención;

la FIG. 2 es una vista en perspectiva desde arriba, desde el extremo derecho y frontal del ejemplo representado en la FIG. 1;

50

la FIG. 3 es una vista lateral en sección transversal parcial y esquemática parcial del ejemplo mostrado en la FIG. 2;

la FIG. 4 es una vista desde un extremo en sección transversal parcial y esquemática parcial del ejemplo mostrado en la FIG. 2;

55

la FIG. 5 es una vista desde arriba en sección transversal parcial y esquemática parcial del ejemplo mostrado en la FIG. 2;

la FIG. 6 es una vista lateral en sección transversal esquemática de un ejemplo alternativo del dispositivo de la presente invención usando un dispositivo de aviso;

la FIG. 7 es una vista en perspectiva desde arriba, desde el extremo izquierdo y frontal del submontaje extraíble que contiene el compuesto y un elemento deslizante móvil del ejemplo mostrado en la FIG. 2 que muestra el

- submontaje que está montado dentro del elemento deslizante;
 la FIG. 8 es una vista esquemática del elemento de calentamiento del ejemplo mostrado en la FIG. 2 que muestra el circuito de accionamiento eléctrico;
 la FIG. 9 es una vista lateral esquemática de un segundo ejemplo de la presente invención usando un tubo de Venturi;
 la FIG. 10 es una vista lateral esquemática de un cuarto ejemplo de la presente invención usando un tubo de paredes delgadas recubierto con el compuesto;
 la FIG. 11 es una vista desde un extremo lateral esquemática del ejemplo mostrado en la FIG. 10;
 la FIG. 12 es una vista desde un extremo lateral esquemática del ejemplo mostrado en la FIG. 10 que muestra un sistema de calefacción inductivo que genera un campo magnético alterno;
 la FIG. 13 es una vista lateral esquemática de un ejemplo alternativo del mostrado en la FIG. 10 usando un reductor de flujo dentro del tubo de paredes delgadas;
 la FIG. 14 es una vista lateral esquemática de un quinto ejemplo de la presente invención usando un recipiente expandible para el compuesto;
 la FIG. 15 es una vista lateral esquemática de un sexto ejemplo de la presente invención usando un recipiente para el compuesto en una atmósfera inerte;
 la FIG. 16 es una vista lateral esquemática del ejemplo mostrado en la FIG. 15 usando una recirculación de la atmósfera inerte sobre la superficie del compuesto;
 la FIG. 17 es una vista lateral esquemática de un séptimo ejemplo de la presente invención usando un tubo que contiene partículas recubiertas con el compuesto;
 la FIG. 18 es una vista lateral esquemática del ejemplo mostrado en la FIG. 17 usando un sistema de calentamiento para calentar el gas que pasa sobre las partículas recubiertas;
 la FIG. 19 es una vista lateral esquemática de un octavo ejemplo de la presente invención citado en este documento como el "dispositivo de horno";
 la FIG. 20 es una vista lateral esquemática de un noveno ejemplo de la presente invención usando calentamiento en gradiente;
 la FIG. 21 es una vista lateral esquemática de un décimo ejemplo de la presente invención usando una pantalla de malla fina recubierta con el compuesto;
 la FIG. 22 es una vista en perspectiva desde arriba, desde el extremo derecho y frontal del ejemplo mostrado en la FIG. 21;
 la FIG. 23 es una representación de la tasa de agregación de partículas más pequeñas en más grandes;
 la FIG. 24 es una representación del coeficiente de coagulación (K) frente al tamaño de partícula del compuesto;
 la FIG. 25 es una representación de la presión de vapor de diversos compuestos, por ejemplo, éter difenílico, hexadecano, formiato de geranilo y ácido caproico, frente a la temperatura;
 la FIG. 26 es una representación de niveles en sangre para tanto la dosis IV como la dosis por inhalación administrada a diversos perros durante los experimentos usando el sistema mostrado en la FIG. 1;
 la FIG. 27 es una representación de la mediana del diámetro de la masa (MDM) calculada y experimental frente a la masa de compuestos en el intervalo de 10 a 310 μg ;
 la FIG. 28 es una representación de la MDM calculada y experimental frente a la masa de compuestos en el intervalo de 10 a 310 μg ; y
 la FIG. 29 es una representación del tamaño teórico (diámetro) de un aerosol en función de la relación del compuesto vaporizado con el volumen del gas de mezcla.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

[0033]

- "Diámetro aerodinámico" de una partícula dada se refiere al diámetro de una gotita esférica con una densidad de 1 g/ml (la densidad del agua) que tiene la misma velocidad de sedimentación que la partícula dada.
 "Aerosol" se refiere a una suspensión de partículas de sólido o líquido en un gas.
 "Índice de descomposición" se refiere a un número derivado de un ensayo descrito en el Ejemplo 7. El número se determina restando la pureza en porcentaje del aerosol generado de 1.
 "Fármaco" se refiere a cualquier compuesto químico que se usa en la prevención, el diagnóstico, el tratamiento o la cura de enfermedad, para el alivio de dolor, o para controlar o mejorar cualquier trastorno fisiológico o patológico en seres humanos o animales. Tales compuestos se enumeran frecuentemente en el vademécum (Medical Economics Company, Inc. at Montvale, NJ, 56ª edición, 2002).

[0034] Fármacos a modo de ejemplo incluyen los siguientes: extractos de cannabinoides de cannabis, THC, ketorolaco, fentanilo, morfina, testosterona, ibuprofeno, codeína, nicotina, vitamina A, acetato de vitamina E, vitamina E, nitroglicerina, pilocarpina, mescalina, enantato de testosterona, mentol, fencaramida, metsuximida, eptastigmina, prometazina, procaína, retinol, lidocaína, trimeprazina, dinitrato de isosorbida, timolol, metiprilón, 5 etamifilina, propoxifeno, salmetrol, succinato de vitamina E, metadona, oxprenolol, bitartrato de isoproterenol, etacualona, vitamina D3, etambutol, ritodrina, omoconazol, cocaína, lomustina, ketamina, ketoprofeno, cilazaprol, propranolol, sufentanilo, metaproterenol, pentoxifilina, propionato de testosterona, ácido valproico, acebutolol, terbutalina, diazepam, topiramato, pentobarbital, HCl de alfentanilo, papaverina, nicergolina, fluconazol, zafirlukast, acetato de testosterona, droperidol, atenolol, metoclopramida, enalapril, albuterol, ketotifeno, isoproterenol, HCl de 10 amiodarona, zileutón, midazolam, oxycodona, cilostazol, propofol, nabilona, gabapentina, famotidina, lorezepam, naltrexona, acetaminofeno, sumatriptán, bitolterol, nifedipina, fenobarbital, fentolamina, ácido 13-cis-retinoico, HCl de drosenilamina, amlodipina, cafeína, zopiclona, HCl de tramadol, naloxona de pirbuterol, HCl de meperidina, trimetobenzamida, nalmefeno, escopolamina, sildenafil, carbamazepina, HCl de procaterol, metisergida, glutatión, olanzapina, zolpidem, levorfanol, buspirona y mezclas de los mismos.

15

[0035] Normalmente, el fármaco de la composición es de una de las siguientes clases: antibióticos, anticonvulsivos, antidepresivos, antieméticos, antihistamínicos, fármacos antiparkinsonianos, antipsicóticos, ansiolíticos, fármacos para disfunción eréctil, fármacos para cefaleas por migraña, fármacos para el tratamiento de alcoholismo, fármacos para el tratamiento de adicción, relajantes musculares, antiinflamatorios no esteroideos, 20 opioides, otros analgésicos, cannabinoides y estimulantes.

[0036] Normalmente, si el fármaco es un antibiótico se selecciona de uno de los siguientes compuestos: cefmetazol; cefazolina; cefalexina; cefoxitina; cefacetrilo; cefaloglicina; cefaloridina; cefalosporinas tales como cefalosporina C; cefalotina; cefamicinas tales como cefamicina A, cefamicina B y cefamicina C; cefapirina; cefradina; 25 ampicilina; amoxicilina; hetacilina; carfecilina; carindacilina; carbenicilina; amilpenicilina; azidocilina; bencilpenicilina; clometocilina; cloxacilina; ciclacilina; meticilina; nafcilina; 2-pentenilpenicilina; penicilinas tales como penicilina N, penicilina O, penicilina S, penicilina V; penicilina de clorobutina; dicloxacilina; difenilicilina; heptilpenicilina; y metampicilina.

[0037] Normalmente, si el fármaco es un anticonvulsivo se selecciona de uno de los siguientes compuestos: gabapentina, tiagabina y vigabatrina.

[0038] Normalmente, si el fármaco es un antidepresivo se selecciona de uno de los siguientes compuestos: amitriptilina, amoxapina, benmoxina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, 35 ketanserina, lofepramina, medifoxamina, mianserina, maprotolina, mirtazapina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, viloxazina, citalopram, cotinina, duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprán, nisoxetina, paroxetina, reboxetina, sertralina, tianeptina, acetafenazina, binedalina, brofaromina, cericlamina, clovoxamina, iproniazida, isocarboxazida, moclobemida, fenilhidrazina, fenelzina, selegilina, sibutramina, tranilcipromina, ademetionina, adrafinilo, amesergida, amisulprida, amperozida, benactizina, bupropión, caroxazona, gepirona, idazoxano, metralindol, milnaciprán, 40 minaprina, nefazodona, nomifensina, ritanserina, roxindol, S-adenosilmetionina, tofenacina, trazodona, triptófano, venlafaxina y zalospirona.

[0039] Normalmente, si el fármaco es un antiemético se selecciona de uno de los siguientes compuestos: alizaprida, azasetrón, benzoquinamida, bromoprida, buclizina, clorpromazina, cinarizina, cleboprida, ciclizina, 45 difenhidramina, difenidol, metanosulfonato de dolasetrón, dronabinol, droperidol, granisetón, hioscina, lorazepam, metoclopramida, metopimazina, ondansetrón, perfenazina, prometazina, proclorperazina, escopolamina, trietilperazina, trifluoperazina, triflupromazina, trimetobenzamida, tropisetón, domeridona y palonosetrón.

[0040] Normalmente, si el fármaco es un antihistamínico se selecciona de uno de los siguientes compuestos: 50 azatadina, bromfeniramina, clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, dexmedetomidina, difenhidramina, doxilamina, hidroxizina, cetirizina, fexofenadina, loratidina y prometazina.

[0041] Normalmente, si el fármaco es un fármaco antiparkinsoniano se selecciona de uno de los siguientes compuestos: amantadina, baclofeno, biperideno, benzotropina, orfenadrina, prociclidina, trihexifenidilo, levodopa, 55 carbidopa, selegilina, deprenilo, andropinrol, apomorfina, benserazida, bromocriptina, budipina, cabergolina, dihidroergocriptina, eliprodil, eptastigmina, pramipexol de ergolina, galantamina, lazabemida, lisurida, mazindol, memantina, mofegilina, pergolida, pramipexol, propentofilina, rasagilina, remacemida, esferamina, tergurida, entacapona y tolcapona.

- [0042]** Normalmente, si el fármaco es un antipsicótico se selecciona de uno de los siguientes compuestos: acetofenazina, alizaprida, amperozida, benperidol, benzoquinamida, bromperidol, buramato, butaperazina, carfenazina, carpipramina, clorpromazina, clorprotixeno, clocapramina, clomacrán, clopentixol, clospirazina, clotiapina, ciamemazina, droperidol, flupentixol, flufenazina, fluspirileno, haloperidol, mesoridazina, metofenazato, 5 molindrona, penfluridol, periciazina, perfenazina, pimozida, pipamero, piperacetazina, pipotiazina, proclorperazina, promazina, remoxiprida, sertindol, espiperona, sulpirida, tioridazina, tiotixeno, trifluoperidol, triflupromazina, trifluoperazina, ziprasidona, zotepina, zuclopentixol, amisulprida, butaclamol, clozapina, melperona, olanzapina, quetiapina y risperidona.
- 10 **[0043]** Normalmente, si el fármaco es un ansiolítico se selecciona de uno de los siguientes compuestos: meclonalona, medetomidina, metomidato, adinazolam, clordiazepóxido, clobenzepam, flurazepam, lorazepam, loperazolam, midazolam, alpidem, alseroxlon, amfenidona, azacilonol, bromisovalum, buspirona, N-carboamoilaspartato de calcio, captodiamina, capurida, carbcloral, carbromal, cloral betaína, enciprazina, flesinoxano, ipsapirona, lesopitrón, loxapina, metacualona, metiprilón, propranolol, tandospirona, trazadona, zopiclona 15 y zolpidem.
- [0044]** Normalmente, si el fármaco es un fármaco para disfunción eréctil se selecciona de uno de los siguientes compuestos: cialis (IC351), sildenafil, vardenafil, apomorfina, diacetato de apomorfin, fentolamina y yohimbina. 20
- [0045]** Normalmente, si el fármaco es un fármaco para cefalea por migraña se selecciona de uno de los siguientes compuestos: almotriptán, alperoprida, codeína, dihidroergotamina, ergotamina, eletriptán, frovatriptán, isometepteno, lidocaína, lisurida, metoclopramida, naratriptán, oxicodona, propoxifeno, rizatriptán, sumatriptán, ácido 25 tolfenámico, zolmitriptán, amitriptilina, atenolol, clonidina, ciproheptadina, diltiazem, doxepina, fluoxetina, lisinopril, metisergida, metoprolol, nadolol, nortriptilina, paroxetina, pizotifeno, pizotilina, propranolol, protriptilina, sertralina, timolol y verapamilo.
- [0046]** Normalmente, si el fármaco es un fármaco para el tratamiento de alcoholismo se selecciona de uno de los siguientes compuestos: naloxona, naltrexona y disulfiram. 30
- [0047]** Normalmente, si el fármaco es un fármaco para el tratamiento de adicción es buprenorfina.
- [0048]** Normalmente, si el fármaco es un relajante muscular se selecciona de uno de los siguientes compuestos: baclofeno, ciclobenzaprina, orfenadrina, quinina y tizanidina. 35
- [0049]** Normalmente, si el fármaco es un antiinflamatorio no esteroideo se selecciona de uno de los siguientes compuestos: aceclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, aminopropilona, amixetrina, benoxaprofeno, bromfenaco, bufexamac, carprofeno, colina, salicilato, cincofeno, cinmetacina, clopraco, clometacina, diclofenaco, 40 etodolaco, indoprofeno, mazipredona, meclofenamato, piroxicam, piroprofeno y tolfenamato.
- [0050]** Normalmente, si el fármaco es un opioide se selecciona de uno de los siguientes compuestos: alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, carbifeno, cipramadol, clonitazeno, codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, diamorfina, dihidrocodeína, difenoxilato, dipipanona, fentanilo, hidromorfona, L-alfa-acetilmadol, lofentanilo, levorfanol, meperidina, metadona, meptazinol, 45 metopón, morfina, nalbufina, nalorfina, oxicodona, papaveretum, petidina, pentazocina, fenazocina, remifentanilo, sufentanilo y tramadol.
- [0051]** Normalmente, si el fármaco es otro analgésico se selecciona de uno de los siguientes compuestos: apazona, benzopiperilona, bencidramina, cafeína, clonixina, etoheptazina, flupirtina, nefopam, orfenadrina, 50 propacetamol y propoxifeno.
- [0052]** Normalmente, si el fármaco es un cannabinoide es tetrahidrocannabinol (por ejemplo, delta-8 o delta-9).
- 55 **[0053]** Normalmente, si el fármaco es un estimulante se selecciona de uno de los siguientes compuestos: anfetamina, brucina, cafeína, dexfenfluramina, dextroanfetamina, efedrina, fenfluramina, mazindol, metilfenidato, pemolina, fentermina y sibutramina.

[0054] “Producto de degradación de fármacos” se refiere a un compuesto resultante de una modificación química de un fármaco. La modificación, por ejemplo, puede ser el resultado de una reacción térmicamente o fotoquímicamente inducida. Reacciones tales incluyen, sin limitación, oxidación e hidrólisis.

5 **[0055]** “Mediana del diámetro aerodinámico de la masa” o “MDAM” de un aerosol se refiere al diámetro aerodinámico para el cual la mitad de la masa particulada del aerosol contribuye con partículas con un diámetro aerodinámico superior a la MDAM y la mitad con partículas con un diámetro aerodinámico inferior a la MDAM.

10 **[0056]** “Aerosol estable” se refiere a un aerosol en el que la MDAM de sus partículas constituyentes no varía más del 50% durante un periodo de tiempo fijado. Por ejemplo, un aerosol con una MDAM de 100 nm es estable durante 1 s si en un tiempo de 1 segundo más tarde tiene una MDAM entre 50 nm y 150 nm. Preferentemente, la MDAM no varía más del 25% durante un periodo de tiempo fijado. Más preferentemente, la MDAM no varía más del 20%, 15%, 10% o el 5% con el tiempo.

15 *Dispositivo de aerosolización*

[0057] El Ejemplo 1 se describe en términos de un experimento *in vivo* en perros. Sin embargo, el ejemplo puede modificarse fácilmente para adecuarse a inhalación humana, principalmente mediante el aumento del flujo de aire a su través.

20

[0058] Con referencia a las FIGS. 1-8 se describirá un primer ejemplo (1) de un dispositivo de aerosolización de la presente invención. El dispositivo **1** como se muestra en la FIG. 1 está conectado operativamente a un caudalímetro **4** (por ejemplo, un caudalímetro TSI 4100). Las lecturas del caudalímetro **4** se alimentan al sistema electrónico dentro del bastidor **8** mostrado en la FIG. 2. El caudalímetro **4** se muestra en la FIG. 1 dentro de una línea de puntos para indicar la carcasa **10**. El controlador **20** del dispositivo incluye un ordenador portátil Chembook modelo nº N30W que tiene un interruptor **22** activador (FIG. 3) y un teclado de National Instruments I/O (modelo nº SC2345) (no mostrado) que conecta con el ordenador **20** para controlar el dispositivo **1** y para controlar la lectura de todos los datos recogidos durante los experimentos. Se desarrolló un programa de software para llevar a cabo estas funciones usando el programa de software National Instruments' Labview.

30

[0059] La conexión entre el dispositivo **1** y el teclado I/O se lleva a cabo con un cable (por ejemplo, DB25, no mostrado). Una fuente de alimentación estándar (por ejemplo, Condor F15-15-A+, no mostrada) suministra la energía al dispositivo **1**. El controlador **30** de la inhalación se usa para controlar la tasa y el volumen de inhalación por el dispositivo **1** en un perro anestesiado por un tubo **34** endotraqueal. El controlador **30** tiene un retardo en la contención de la respiración programable al final del cual se abre la válvula **40** de escape en la línea **42** de escape y se deja que el perro exhale. El filtro **50** en la línea **42** mide la cantidad de escape y su composición para monitorizar cualquier fármaco exhalado. La fuente de aire por la línea **54** de entrada, la válvula **58** de entrada, el caudalímetro **4** y el orificio **59** de entrada es de un cilindro de aire comprimido (no mostrado).

40

[0060] Ahora con referencia a las FIGS. 3-5 y 7, una dosis del compuesto **60** se deposita sobre una lámina **64** delgada de acero inoxidable de manera que el espesor del compuesto **60** sea inferior a 10 micrómetros. En la mayoría de los casos, el compuesto **60** se deposita preparando una disolución del compuesto con un disolvente orgánico. Esta mezcla se aplica entonces al sustrato de la lámina con un sistema de bombeo automático. Como se muestra, el tamaño de la lámina **64** completa (por ejemplo, aleación de 302 ó 304 con 0,01 cm (0,004 pulgadas) de espesor) es 1,78 por 7,37 cm (0,7 por 29 pulgadas) y el área en la que el compuesto **60** se deposita es 0,89 por 4,06 cm (0,35 por 1,6 pulgadas). Pueden usarse otros materiales de láminas, pero el acero inoxidable tiene una ventaja con respecto a otros materiales como el aluminio, ya que tiene un valor de conductividad térmica mucho menor, a la vez que no aumenta apreciablemente la masa térmica. Una baja conductividad térmica es útil ya que debido al calor generado en la lámina **64** podría permanecer en el área de interés (es decir, la zona **70** de calentamiento/vaporización). La lamina **64** deberá tener una sección transversal constante debido a que de otro modo las corrientes eléctricas inducidas por el calentador no serán uniformes. La lámina **64** se mantiene en el marco **68**, hecho de manera que el borde de salida de la lámina **64** no tenga borde sobre el elemento **78** deslizante móvil, y, por tanto, el compuesto **60**, una vez mezclado con el aire, esté libre en una dirección posterior como se indica por la flecha 127 de la FIG. 3. El marco **68** está normalmente hecho de un material no conductor para resistir calor moderado (por ejemplo, 200°C) y para no ser químicamente reactivo con el compuesto (por ejemplo, DELRIN AF®, un copolímero de acetal y TEFLON®).

55

[0061] El submontaje **80**, mostrado en la FIG. 7, consiste en el marco **68** que tiene la lámina **64** recubierta del compuesto (**60**) montada sobre el mismo. El submontaje **80** se asegura dentro del elemento **78** deslizante móvil

colocando cada uno de los extremos estrechados posteriores del marco **68** descansando sobre pequeñas varillas **86** que sobresalen de cada extremo posterior del elemento deslizante **78** como se muestra en la FIG. 7. El elemento **78** deslizante es accionado por el motor **88** de velocidad gradual mostrado en la FIG. 3 que mueve el submontaje **80** que contiene el compuesto **60** a lo largo del eje longitudinal del Ejemplo 1. Éste mueve a su vez la lámina **64** de acero inoxidable por un campo magnético alterno (se prefiere que el campo magnético esté confinado dentro de la zona **70** de calentamiento/vaporización mostrada en la FIG. 5, como en este ejemplo de laboratorio). El toroide **90** de ferrita se usa para dirigir el campo magnético y se coloca debajo de la lámina **64** (por ejemplo, aproximadamente 0,13 cm (0,05 pulgadas) por debajo). Como se muestra en la FIG. 5, el área **70** calentada tiene aproximadamente 0,38 por 1,02 cm, (0,15 por 0,4 pulgadas), con la dimensión más pequeña a lo largo de la dirección de desplazamiento de izquierda a derecha (es decir, desde el extremo anterior hacia el posterior del dispositivo **1**) y la dimensión más grande a través de la dirección de desplazamiento (es decir, el ancho del dispositivo **1**).

[0062] La lámina **64** funciona tanto como sustrato para el fármaco que va a administrarse al sujeto como elemento de calentamiento para la vaporización del fármaco. El elemento **64** de calentamiento se calienta principalmente por corrientes de Foucault inducidas por un campo magnético alterno. El campo magnético alterno se produce en el toroide **90** de ferrita (por ejemplo, de Fair-Rite Company) con la ranura **94** (por ejemplo, 0,10 pulgadas - 0,254 cm de ancho) que estaba enrollado con la bobina **98** de alambre magnético de cobre. Cuando se pasa una corriente alterna por la bobina **98**, en el toroide **90** de ferrita se produce un campo magnético alterno. Un campo magnético llena el hueco formado por la ranura **94** y las líneas **100** marginales de campo magnético, mostradas en las FIGS. 5 y 6, se extienden desde el toroide **90**. Las líneas **100** marginales de campo magnético cortan el elemento **64** de calentamiento. Si se usa un núcleo de ferrita, la frecuencia del campo alterno está limitada a por debajo de 1 MHz. En este dispositivo normalmente se usa una frecuencia entre 100 y 300 kHz.

[0063] La localización y la geometría de las corrientes de Foucault determinan si la lámina **64** se calentará. Como las líneas **100** marginales de campo magnético pasan dos veces por la lámina **64**, una vez cuando deja el toroide **90** de ferrita y una vez cuando vuelve, se producen dos anillos de corriente, y en direcciones opuestas. Uno de los anillos se forma alrededor de las líneas **100** de campo magnético que dejan el toroide **90** y el otro anillo se forma alrededor de líneas **100** de campo magnético que vuelven al toroide **90**. Los anillos de corriente se solapan directamente sobre el centro de la ranura **94**. Como estaban en direcciones opuestas, se suman juntos. Por tanto, el mayor efecto de calentamiento se produce sobre el centro de la ranura **94**.

[0064] El elemento **78** deslizante y su contenido se alojan en el canal **102** de aire constituido por la sección **104** superior del canal de aire y la sección **108** inferior del canal de aire mostrada en la FIG. 3. La sección **104** superior del canal de aire es extraíble y permite la inserción del elemento **78** deslizante móvil, el submontaje **80** y la lámina **64**. La sección **108** inferior del canal de aire está montada sobre la parte superior del bastidor **8** que aloja la electrónica (no mostrada), el generador **110** de campo magnético, el motor **88** de velocidad gradual y los sensores de posición (no mostrados). Con referencia de nuevo a la FIG. 1, en la sección **104** superior del canal de aire está montado aguas arriba el paso **120** y el orificio **59** de entrada que acopla la sección **104** superior del canal de aire al caudalímetro **4**. La lectura del caudalímetro **4** se alimenta a la electrónica alojada en el bastidor **8**. Adicionalmente, en el extremo posterior del paso **102** del canal de aire, la salida **124** está conectada a una boquilla **126**. Durante la administración del compuesto **60** al perro, cuando se une al sistema, el aire es forzado por la línea **54** de entrada, el caudalímetro **4**, el canal **102** de aire y la salida **124** en el perro.

[0065] Adicionalmente, un pirómetro al final de la línea **130** de TC2 está localizado dentro del canal **102** de aire y se usa para medir la temperatura de la lámina **64**. Debido a la geometría específica de los ejemplos mostrados en las FIGS. 1-7, la lectura de la lámina **64** se toma después de la zona **70** de calentamiento. Se requiere la calibración del deterioro térmico entre la zona **70** de calentamiento y el área de medición. Los datos de temperatura se recogen y se usan para el control de calidad y la verificación y no para controlar ningún parámetro de calentamiento. Un segundo sensor de temperatura está localizado al final de la línea **132** de TC1 en la salida **124** y se usa para monitorizar la temperatura del aire suministrado al perro.

[0066] En un ejemplo preferido del dispositivo experimental, el bloque **140** extraíble, montado sobre la sección **104** superior del canal de aire, restringe un área de la sección transversal del canal **102** de aire y proporciona una geometría de mezcla específica en su interior. En este ejemplo preferido, el canal **140** de aire reduce el techo de la sección **104** superior del canal de aire (por ejemplo, hasta dentro de 0,1 cm (0,04 pulgadas)) con respecto a la lámina **64**. Adicionalmente, el bloque **140** contiene tabiques deflectores (por ejemplo, 31 varillas de acero de 0,1 cm (0,04 pulgadas) de diámetro, no mostradas). Las varillas están orientadas perpendiculares a la lámina y se extienden desde la parte superior de la sección **104** superior del canal de aire hasta dentro de una pequeña distancia de la lámina (por ejemplo, 0,01 cm (0,004 pulgadas)). Las varillas se colocan en un patrón

escalonado y tienen extremos afilados en forma de cuadrado que producen turbulencia a medida que el aire pasa alrededor de ellas. Esta turbulencia asegura el completo mezclado de los compuestos vaporizados con el aire que pasa por el dispositivo.

5 **[0067]** Un segundo ejemplo (150) de un dispositivo de aerosolización de la presente invención, en el que el área de la sección transversal también está restringida a lo largo del área de mezcla de gas/vapor, se describirá en referencia a la FIG. 9. En este ejemplo, el tubo 152 de Venturi dentro de la carcasa 10 que tiene la entrada 154 y la salida 156 incluye una garganta 158 entre la entrada 154 y la salida 156 que se usa para restringir el flujo de gas por el tubo 152 de Venturi. Adicionalmente se diseña un controlador 160 para controlar el flujo de aire que pasa por una
10 válvula 164 basándose en las lecturas del termopar 168 de la temperatura del aire que puede controlarse por el calentador 166.

[0068] El bloque 140 está localizado directamente sobre la zona 70 de calentamiento y crea una zona de calentamiento/vaporización/mezcla. Antes de comenzar la generación de aerosol, el elemento 78 deslizante está en la posición posterior. Entonces, el elemento 78 deslizante, con su contenido, entra en la posición anterior en esta
15 zona 70 de calentamiento/vaporización/mezcla a medida que se aplica energía a la lámina 64 por el sistema de calentador inductivo descrito en detalle más adelante.

[0069] El dispositivo de la presente invención está equipado opcionalmente con un dispositivo de aviso. Una de las muchas funciones del dispositivo de aviso es alertar al operador del dispositivo de que un compuesto no está siendo vaporizado o está siendo vaporizado inadecuadamente. El dispositivo de aviso también puede usarse para alertar al operador de que la velocidad de flujo del gas está fuera de un intervalo deseado. La FIG. 6 es un diagrama esquemático que ilustra un tercer ejemplo de un dispositivo 180 de aerosolización de mano de la presente invención. Como se muestra, el dispositivo 180 incluye muchos de los componentes del dispositivo 150 tratado anteriormente y
20 adicionalmente incluye un dispositivo 170 de aviso. Durante el uso del dispositivo 180 en el que la tasa de inhalación del paciente controla la velocidad de flujo del aire, una señal del dispositivo 170 de aviso alertaría al paciente para que ajustara la tasa de inhalación al intervalo deseado. En este caso, el controlador 160 se conectaría al dispositivo 170 de aviso para enviar la señal necesaria de que la velocidad de flujo no estaba dentro del intervalo deseado.

[0070] El circuito 190 de accionamiento por inducción mostrado en la FIG. 8 se usa para accionar el elemento de calentamiento por inducción del dispositivo 1. El fin del circuito 190 es producir una corriente alterna en la bobina 98 de accionamiento enrollada alrededor del núcleo 90 de ferrita. El circuito 190 consiste en dos transistores 200 de canal P y dos transistores 202 MOSFET de canal N dispuestos en una configuración de puente. Los transistores 200 y 202 MOSFET conectados al generador 219 de pulsos de reloj se encienden y se apagan en pares por el biestable
35 208 de tipo D por el circuito 210 de accionamiento del transistor MOSFET. El biestable 208 de tipo D está conectado para producir la salida Q del biestable para cambiar alternamente el estado del borde ascendente de la señal de generación de reloj. Un par de los transistores 200 MOSFET está conectado a la salida Q en el biestable 208 de tipo D y el otro par, 202, está conectado a la salida no Q del biestable 208. Si Q es alto (5 voltios), se hace una conexión de baja impedancia entre la fuente de alimentación de cc (no mostrada) y la combinación en serie de la bobina 98 de accionamiento y el condensador por el par de transistores 200 MOSFET controlado por la salida Q. Si el biestable 208 de tipo D cambia el estado y no Q es alto, se invierte la conexión de baja impedancia de la fuente de alimentación a la bobina 98 de accionamiento de combinación en serie y el condensador 220. Como el biestable 208 cambia el estado en el borde ascendente de la señal de generación de reloj, se requieren dos cambios de biestable para un ciclo de accionamiento completo del elemento de calentamiento de la inducción. La señal de generación de
40 reloj se fija normalmente a dos veces la frecuencia resonante de la combinación en serie de la bobina 90 de accionamiento y el condensador 220. La frecuencia de la señal de reloj puede fijarse manual o automáticamente.

[0071] Un segundo ejemplo (150) de un dispositivo de aerosolización de la presente invención, en el que el área de la sección transversal también está restringida a lo largo del área de mezcla de gas/vapor, se describirá con referencia a la FIG. 9. En este ejemplo, el tubo 152 de Venturi dentro de la carcasa 10 que tiene la entrada 154, la salida 156 y la garganta 158 entre la entrada 154 y la salida 156 se usa para restringir el flujo de gas por el tubo 152 de Venturi. El controlador 160 está diseñado para controlar el flujo de aire que pasa por la válvula 164 basándose en las lecturas del termopar 168 de la temperatura del aire como resultado del calentador 166.
50

[0072] Un cuarto ejemplo (300) de un dispositivo de aerosolización de la presente invención se describirá con referencia a las FIGS. 10 y 11. Una corriente de gas pasa en un tubo 302 de paredes delgadas que tiene un recubrimiento (310) del compuesto 60 en su interior. La velocidad de flujo de la corriente de gas está controlada por la válvula 314. El dispositivo del ejemplo 300, como con otros, permite el rápido calentamiento usando un sistema de calentamiento resistivo (320), a la vez que controla la dirección de flujo del compuesto vaporizado. Después de
55

activarse el sistema **320** de calentamiento con el actuador **330**, la corriente pasa a lo largo del tubo **302** en la zona **340** de calentamiento/vaporización a medida que el gas portador (por ejemplo, aire, N₂ y similares) pasa por el tubo **302** y se mezcla con el vapor resultante.

5 **[0073]** La FIG. 12 muestra un sistema de calentamiento alternativo para el sistema **320** de calentamiento resistivo usado a propósito del cuarto ejemplo. En este caso, el sistema **350** de calefacción inductivo consiste en una pluralidad de ferritas **360** para conducir el flujo magnético para vaporizar el compuesto **310**.

[0074] La FIG. 13 muestra una variación del cuarto ejemplo en el que el reductor **370** de flujo está montado
10 dentro del tubo **302** de paredes delgadas por medio del soporte **374** dentro de una carcasa (no mostrada) para aumentar el flujo de gas de mezcla a través de la superficie del compuesto **310**.

[0075] Un quinto ejemplo **400** de un dispositivo de aerosolización de la presente invención se describirá con referencia a la FIG. 14. Para este ejemplo, el compuesto **60** se coloca dentro de un recipiente **402** expandible (por
15 ejemplo, una bolsa de lámina) y se calienta mediante el calentador **406** de resistencia, que es activado por el actuador **410** como se muestra en la FIG. 14. El compuesto vaporizado generado es forzado dentro del recipiente **420** por el paso **440** de salida y se mezcla con el gas que fluye por el tubo **404**. Se realizan etapas adicionales, cuando sea necesario, para descartar o retardar la descomposición del compuesto **60**. Una etapa tal es la
20 eliminación o la reducción del oxígeno alrededor de **60** durante el periodo de calentamiento. Esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, sellando la carcasa del recipiente pequeño en una atmósfera inerte.

[0076] Un sexto ejemplo **500** de un dispositivo de aerosolización de la presente invención se describirá con referencia a la FIG. 15. El compuesto **60** se coloca en una atmósfera inerte o bajo un vacío en el recipiente **502**
25 dentro de la carcasa **10** y se calienta mediante el calentador **504** de resistencia tras ser activado por el actuador **508** como se muestra en la FIG. 15. Una vez se ha vaporizado el compuesto **60**, entonces puede expulsarse por el paso **510** de salida en la corriente de aire que pasa por el tubo **520**.

[0077] La FIG. 16 muestra una variación del dispositivo **500** en la que el ventilador **530** recircula la atmósfera inerte sobre la superficie del compuesto **60**. El gas inerte de un cilindro de gas comprimido (no mostrado) entra por la
30 entrada **540** y una válvula **550** de una sola vía y sale por el paso **510** de salida en el tubo **502**.

[0078] Un séptimo ejemplo (**600**) de un dispositivo de aerosolización de la presente invención se describirá con referencia a la FIG. 17. Un compuesto (no mostrado), tal como el compuesto **60** tratado anteriormente, se deposita sobre un sustrato en forma de partículas **602** discretas (por ejemplo, óxido de aluminio (alúmina), sílice,
35 sílice recubierta, carbono, grafito, tierra de diatomeas y otros materiales de empaquetamiento comúnmente usados en cromatografía de gases). Las partículas recubiertas se colocan dentro del primer tubo **604**, se comprimen entre los filtros **606** y **608** y se calientan mediante el calentador **610** de resistencia que es activado por el actuador **620**. El vapor resultante del tubo **604** se combina con el aire u otro gas que pasa por el segundo tubo **625**.

40 **[0079]** La FIG. 18 muestra una variación del dispositivo **600** en la que el calentador **630** de resistencia calienta el aire antes de que pase por el primer tubo **604** y sobre las partículas **602** discretas.

[0080] Un octavo ejemplo **700** de un dispositivo de aerosolización de la presente invención se describirá con referencia a la FIG. 19. El compuesto **60** se deposita en la cámara **710** y se calienta mediante el calentador **715** de
45 resistencia que es activado por el actuador **720**. Tras el calentamiento, algo del compuesto **60** se vaporiza y es expulsado de la cámara **710** pasando un gas inerte que entra en la carcasa **10** por la entrada **725** de gas inerte y la válvula **728** a través de la superficie del compuesto. La mezcla de gas inerte y compuesto vaporizado pasa por el paso **730** y luego se mezcla con un gas que pasa por el tubo **735**.

50 **[0081]** Un noveno ejemplo **800** de un dispositivo de aerosolización de la presente invención se describirá con referencia a la FIG. 20. El sustrato **802** térmicamente conductor se calienta mediante el calentador **810** de resistencia en el extremo anterior del tubo **820**, y se deja que la energía térmica se desplace a lo largo del sustrato **802**. Esto produce, cuando se observa en una localización particular, una tasa de calentamiento que se determina a partir de las características del sustrato térmicamente conductor. Variando el material y el área de su sección
55 transversal fue posible controlar la tasa de calentamiento. El calentador resistivo está incorporado en el sustrato **802** en un extremo. Sin embargo, podría estar incorporado en ambos extremos, o en una variedad de posiciones a lo largo del sustrato y seguir permitiendo que el gradiente de temperatura se mueva a lo largo del portador y/o sustrato.

[0082] Un décimo ejemplo **900** de un dispositivo de aerosolización de la presente invención se describirá con referencia a las FIGS. 21 y 22. El aire es canalizado por una pantalla **902** metálica de malla fina sobre la que está depositada el fármaco. La pantalla **902** está posicionada a través del paso **910** del canal de aire (por ejemplo, construido a partir de un tubo de vidrio de 18 mm). Los dos lados de la pantalla están eléctricamente conectados al condensador **920** cargado mediante un rectificador **922** controlado de silicio (SCR) para hacer un circuito. La carga del condensador se calcula y se fija a un valor de forma que, cuando el actuador **930** cierre el SCR **922**, la energía del condensador **920** se convierte en un aumento de temperatura deseado en la pantalla **902**.

Consideraciones generales

10

[0083] El dispositivo de la presente invención utiliza un flujo de gas (por ejemplo, aire) a través de la superficie de un compuesto (**60**) para barrer moléculas vaporizadas. Este procedimiento acciona la vaporización a diferencia de la condensación y, por tanto, permite la formación de aerosol a temperaturas relativamente moderadas. La nicotina (1 mg, pe 247°C/745 mm), por ejemplo, se vaporizó en menos de 2 s a aproximadamente 130°C en un dispositivo de la presente invención. Similarmente, el fentanilo (pe >300°C/760 mm) se evaporó a aproximadamente 190°C en cantidades de hasta 2 mg.

15

[0084] La pureza de un aerosol producido usando un dispositivo de la presente invención se potencia limitando el tiempo durante el que un compuesto (**60**) se expone a temperaturas elevadas. Esto se lleva a cabo calentando rápidamente una película delgada del compuesto para vaporizarlo. Entonces, los vapores se enfrían inmediatamente tras entrar en una corriente de gas portador.

20

[0085] Normalmente, el compuesto **60** se somete a un aumento de temperatura de al menos 1.000°C/segundo. En ciertos casos, el compuesto se somete a un aumento de temperatura de al menos 2.000°C/segundo, 5.000°C/segundo, 7.500°C o 10.000°C/segundo. Un aumento rápido de temperatura dentro del compuesto se facilita cuando está recubierto como una delgada película (por ejemplo, entre 10 µ y 10 nm de espesor). El compuesto está frecuentemente recubierto como una película entre 5 µ y 10 nm, 4 µ y 10 nm, 3 µ y 10 nm, 2 µ y 10 nm, o incluso 1 µ a 10 nm de espesor.

25

[0086] Aumentos rápidos de temperatura y recubrimientos delgados garantizan que los compuestos se vaporicen sustancialmente en un corto tiempo. Normalmente, más de 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg o 1 mg de un compuesto se vaporiza en menos de 100 milisegundos desde el inicio del calentamiento. Frecuentemente, la misma cantidad de compuesto se vaporiza en menos de 75 milisegundos, 50 milisegundos, 25 milisegundos o 10 milisegundos desde el inicio del calentamiento.

30

[0087] Ejemplos de compuestos que se han beneficiado del rápido calentamiento en un dispositivo de la presente invención incluyen la sustancia lipófila nº 87 y fentanilo. La sustancia lipófila nº 87 se descompuso a más del 90% cuando se calentó a 425°C durante 5 minutos, pero sólo el 20% cuando la temperatura se redujo a 350°C. La descomposición de la sustancia se redujo adicionalmente a aproximadamente el 12% cuando el tiempo de calentamiento se disminuyó a 30 segundos y a menos del 2% a 10-50 milisegundos. Una muestra de fentanilo se descompuso completamente cuando se calentó a 200°C durante 30 segundos, y sólo se descompuso el 15-30% cuando se calentó durante 10 milisegundos. La vaporización del fentanilo en el dispositivo **1** condujo a menos del 0,1% de descomposición.

40

[0088] Un aerosol de la presente invención contiene partículas que tienen una MDAM entre 10 nm y 1 µ, preferentemente 10 nm a 900 nm, 10 nm a 800 nm, 10 nm a 700 nm, 10 nm a 600 nm, 10 nm a 500 nm, 10 nm a 400 nm, 10 nm a 300 nm, 10 nm a 200 nm, o 10 nm a 100 nm. Las partículas se producen de forma que su tamaño sea estable durante varios segundos (por ejemplo, 1 a 3 s). El tamaño de partícula del aerosol y la posterior estabilidad está controlado por la tasa de vaporización del compuesto, la tasa de introducción de gas portador y el mezclado de los vapores resultantes y el gas portador. Tal control se lleva a cabo usando varios procedimientos que incluyen los siguientes: (a) medir la cantidad y regular la velocidad de flujo del aire de mezcla; y/o, (b) regular la tasa de vaporización del compuesto (por ejemplo, cambiando la energía transferida al compuesto durante el procedimiento de calentamiento o cambiando la cantidad de compuesto introducido en una región de calentamiento).

50

[0089] Un tamaño de partícula deseado se logra mezclando un compuesto en su estado de vapor en un volumen de un gas portador en una relación de forma que, cuando la concentración en número de la mezcla alcance aproximadamente 10^9 partículas/ml, resulte una partícula que existe en un intervalo de tamaño de 10 nm a 100 nm durante 1 a 3 segundos.

55

[0090] La FIG. 23 es una representación de datos teóricos calculados a partir de un modelo matemático. Véase "Aerosol Technology" W. C. Hinds, segunda edición 1999, Wiley, Nueva York. Muestra el tiempo en segundos que necesita la concentración en número de un aerosol para agregarse a la mitad de su valor original en función de la concentración de partículas. Por ejemplo, un 1,0 mg de dosis vaporizada de un compuesto con un peso molecular de 200 que se mezcla en 1 litro de aire tendrá aproximadamente 3×10^{18} moléculas (partículas) en el litro. Esto produce una concentración en número de $3 \times 10^{15}/\text{cc}$. Extrapolando de la FIG. 23 puede observarse que se necesitan menos de 10 milisegundos para que el número de partículas se reduzca a la mitad en este ejemplo. Por tanto, para asegurar la mezcla uniforme de un compuesto vaporizado, el mezclado debe producirse en un periodo de tiempo muy corto. La FIG. 23 también muestra que cuando la concentración en número de la mezcla alcanza aproximadamente 10^9 partículas/cc, el tamaño de partícula es "estable" con el fin de administrar el fármaco por inhalación.

[0091] La FIG. 23 es para un aerosol que tiene un coeficiente de coagulación (K) de 5×10^{-16} metros³/segundo. Este valor de K se corresponde con un tamaño de partícula de 200 nm. A medida que cambia el tamaño de partícula, así puede cambiar su valor de K. La Tabla 1 a continuación facilita los valores de K para diversos tamaños de partícula. A medida que aumenta K se reduce el tiempo requerido para que el aerosol se agregue de un tamaño de partícula concreto a un tamaño de partícula mayor. Como puede verse de la Tabla 1 y la FIG. 24, si la partícula está en el intervalo de 10 nm a 100 nm, el efecto de un cambio del valor de K tiende a acelerar el procedimiento de coagulación hacia 100 nm de tamaño.

20

Tabla 1

Tamaño de partícula (diámetro en nm)	Coefficiente de coagulación ($\times 10^{-15}$ metros ³ /segundo)
1	3,11
5	6,93
10	9,48
20	11,50
50	9,92
100	7,17
200	5,09
500	3,76
1000	3,35
2000	3,15
5000	3,04
10000	3,00

[0092] En la creación de un aerosol de un tamaño de partícula concreto, la relación de masa de compuesto vaporizado con respecto al volumen del gas de mezcla es la condición controlante. Cambiando esta relación, el tamaño de partícula puede manipularse (véase la FIG. 29). Sin embargo, no todos los compuestos y no todos los gases con la misma relación producirán la misma distribución del tamaño de partícula (DTP). Deben conocerse otros factores para poder predecir con exactitud el tamaño de partícula resultante. La densidad, la polaridad y la temperatura de un compuesto son ejemplos de algunos de estos factores. Adicionalmente, si el compuesto es hidrófilo o hidrófobo afectará el tamaño de partícula eventual debido a que este hecho afecta la tendencia de un aerosol a crecer tomando agua del entorno circundante.

[0093] Con el fin de simplificar la solución usada para predecir el tamaño de partícula resultante se hicieron las siguientes suposiciones:

- 35
1. El compuesto es no polar (o tiene una débil polaridad).
 2. El compuesto es hidrófobo o hidrófilo con un gas de mezcla que está seco.
 3. El aerosol resultante está a o próximo a la temperatura y presión estándar.
 4. El coeficiente de coagulación es constante con respecto al intervalo de tamaño de partícula y, por tanto, la concentración en número que predice la estabilidad del tamaño de partícula es constante.

[0094] Por consiguiente, se consideran las siguientes variables en la predicción del tamaño de partícula resultante:

1. La cantidad (en gramos) del compuesto vaporizado.
2. El volumen del gas (en cc) en el que se mezcla el compuesto vaporizado.
3. La concentración en número "estable" en número de partículas/cc.
4. La desviación estándar geométrica (DEG) del aerosol.

[0095] Si la DEG es 1, todos los tamaños de partícula son del mismo tamaño y, por tanto, el cálculo de tamaño de partícula es una cuestión de dividir la masa de un compuesto entre el número de partículas facilitado por la concentración en número y de ahí calcular el diámetro del tamaño de partícula usando la densidad de los compuestos. Sin embargo, el problema es diferente si la DEG es distinta de 1. Cuando un aerosol cambia de una DEG de 1 a una DEG de 1,35, la mediana del diámetro de la masa (MDM) aumentará. La MDM es el punto de equilibrio en el que una masa igual de material existe en partículas de diámetro más pequeño que existen en partículas de diámetro mayor. Como la masa total no está cambiando a medida que cambia la DEG, y como hay partículas grandes y pequeñas, la MDM será más grande a medida que aumenta la DEG debido a que la masa de una partícula aumenta con el cubo de su diámetro. Por tanto, en efecto, partículas más grandes llevan más peso y la MDM se hace más grande para "compensar" las masas.

[0096] Para determinar el efecto de un cambio de la DEG puede empezarse con la fórmula para la masa por unidad de volumen de un aerosol dada una MDM conocida, la DEG, la densidad y la concentración en número. La fórmula es de "The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols" (2001, Academic press) de Finlay. La fórmula 2.39 establece que la masa por unidad de volumen de un aerosol es:

$$M = (\rho N \pi / 6) (MDM)^3 \exp[-9/2(\ln \sigma_g)^2]$$

25

en la que: ρ = densidad en g/cc

N = concentración en número en partículas/cc

MDM = mediana del diámetro de la masa (en cm)

σ_g = la DEG

30 M = la masa por unidad de volumen del aerosol en g/cc

[0097] Si el cambio en la MDM se considera como un cambio del aerosol de una DEG a otra, mientras que la densidad, la concentración en número y la masa permanecen invariables, puede establecerse la siguiente igualdad:

$$\rho N \pi / 6 (MDM_1)^3 \exp[-9/2(\ln \sigma_{g1})^2] = \rho N \pi / 6 (MDM_2)^3 \exp[-9/2(\ln \sigma_{g2})^2]$$

35

simplificando:

$$(MDM_1)^3 \exp[-9/2(\ln \sigma_{g1})^2] = (MDM_2)^3 \exp[-9/2(\ln \sigma_{g2})^2]$$

40 o

$$(MDM_1)^3 / (MDM_2)^3 = \exp[-9/2(\ln \sigma_{g2})^2] / \exp[-9/2(\ln \sigma_{g1})^2]$$

[0098] Si se fija la DEG del caso 1 a 1,0 entonces:

45

$$\exp[-9/2(\ln \sigma_{g1})^2] = 1$$

[0099] y por tanto:

$$(MDM_1 / MDM_2)^3 = \exp[-9/2(\ln \sigma_{g2})^2]$$

50

o:

$$MDM_1 / MDM_2 = \exp[-3/2(\ln \sigma_{g2})^2]$$

[0100] Es ventajoso calcular el cambio en la MDM como los cambios de la DEG. Resolviendo para MDM_2 en función de MDM_1 y la nueva DEG_2 da:

$$MDM_2 = MDM_1 / \exp[-3/2(\ln\sigma_{g2})^2] \quad \text{para } \sigma_{g1} = 1$$

5

[0101] Para calcular la MDM_1 se divide la masa del compuesto entre el número de partículas y luego se calcula su diámetro usando la densidad del compuesto.

$$MDM_1 = (6C/\rho NV)^{1/3} \text{ para un aerosol con una DEG de 1}$$

en la que: C = la masa del compuesto en g

10 ρ = densidad en g/cc (como antes)

N = concentración en número en partículas/cc (como antes)

V = volumen del gas de mezcla en cc

[0102] La inserción de MDM_1 en la ecuación anterior conduce a:

15 $MDM_2 = (6C/\rho NV\pi)^{1/3} / [\exp[-3/2(\ln\sigma_{g2})^2]]$, medida en centímetros.

[0103] Una MDM resultante puede calcularse a partir de la concentración en número, la masa del compuesto, la densidad del compuesto, el volumen del gas de mezcla y la DEG del aerosol.

20 **[0104]** La tasa de vaporización requerida depende del tamaño de partícula que se desee crear. Si el tamaño de partícula está en el intervalo de 10 nm a 100 nm, entonces el compuesto debe mezclarse, una vez vaporizado, en la mayoría de los casos, en el mayor volumen de aire posible. Este volumen de aire se determina a partir de la fisiología del pulmón y puede asumirse que tiene un límite superior razonable de 2 litros. Si el volumen de aire está limitado a por debajo de 2 litros (por ejemplo, 500 cc), resultará una partícula demasiado grande, a menos que la

25 dosis sea extremadamente pequeña (por ejemplo, menos de 50 μ g).

[0105] En el intervalo de 10 nm a 100 nm son posibles dosis de 1-2 mg. Si esta dosis se mezcla en 2 litros de aire, que será inhalado en 1-2 segundos, la tasa de vaporización deseada requerida está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 mg/segundo.

30

[0106] El primer ejemplo de la presente invención se muestra en la FIG. 1 y es el dispositivo básico mediante el cual se han demostrado en el laboratorio los principios anteriormente citados. Este dispositivo se describe en detalle en los ejemplos.

35 **[0107]** En el segundo ejemplo de la presente invención mostrado en la FIG. 9, el uso de una sección transversal reducida del canal de aire aumenta la velocidad del aire a través de la superficie del compuesto a aproximadamente 10 metros/segundo. Si la mezcla completa va a producirse dentro de 1 milisegundo, entonces la distancia que deberá desplazarse el gas y la mezcla vaporizada para lograr la mezcla completa no deberá ser superior a 10 milímetros. Sin embargo, es más deseable que la mezcla completa se produzca antes de que el

40 compuesto se haya agregado a un tamaño mayor, por lo que una distancia de mezcla deseable es normalmente aproximadamente 1 milímetro o menos.

[0108] En el cuarto ejemplo de la presente invención mostrado en las FIGS. 10-13, un aerosol que tiene partículas con una MDAM en el intervalo de 10 nm a 100 nm se genera permitiendo que el aire barra una delgada

45 película del compuesto durante el procedimiento de calentamiento. Esto permite que el compuesto se vaporice a una menor temperatura debido a la reducción de la presión parcial del compuesto próxima a la superficie de la película.

[0109] El quinto ejemplo mostrado en la FIG. 14, el sexto ejemplo mostrado en las FIGS. 15 y 16 y el octavo ejemplo mostrado en la FIG. 19 resuelven un problema con ciertos compuestos que reaccionan rápidamente con el

50 oxígeno a temperaturas elevadas. Para resolver este problema, el compuesto se calienta en un recipiente expandible (cuarto ejemplo), una carcasa del recipiente pequeño bajo un vacío o que contiene una pequeña cantidad, por ejemplo, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 ml, de un gas inerte (quinto ejemplo). Una vez se vaporiza un compuesto y se mezcla con un gas inerte mientras que la mezcla gaseosa se mantiene a una temperatura suficiente para mantener el compuesto en su estado vaporizado, entonces la mezcla gaseosa se

55 inyecta en una corriente de aire. El volumen de gas inerte también puede recircularse sobre la superficie del compuesto calentado para ayudar en su vaporización como se muestra en la FIG. 16. En el séptimo ejemplo, el compuesto se introduce en el gas como un vapor puro. Esto implica vaporizar el compuesto en un horno u otro recipiente y luego inyectar el vapor en un aire u otra corriente de gas por una o más boquillas de mezcla.

[0110] En el sexto ejemplo mostrado en las FIGS. 17-18, el gas pasa por un primer tubo y sobre partículas discretas de sustrato, que tienen una gran relación de área superficial con respecto a masa, y recubiertas con el compuesto. Las partículas se calientan como se muestra en la FIG. 17 para vaporizar el compuesto, o el gas se calienta y el gas calentado vaporiza el compuesto como se muestra en la FIG. 18. La mezcla gaseosa del primer tubo se combina con el gas que pasa por el segundo tubo para enfriar rápidamente la mezcla antes de administrarla a un paciente.

[0111] El octavo ejemplo mostrado en la FIG. 20 es un dispositivo en gradiente térmico que es similar al dispositivo 1 usado en los experimentos de laboratorio. Este ejemplo también tiene una zona de calentamiento en movimiento sin partes móviles realizada estableciendo un gradiente de calor que atraviesa de un extremo del dispositivo al otro con el tiempo. Como la zona de calentamiento se mueve, las porciones expuestas del compuesto se calientan secuencialmente y se vaporizan. De este modo, el compuesto vaporizado puede introducirse en una corriente de gas con el tiempo.

[0112] El noveno ejemplo mostrado en las FIGS. 21-22 es el dispositivo de pantalla y es preferido para generar un aerosol que contiene partículas con una MDAM superior a 100 nm. En este ejemplo, el aire es canalizado por una pantalla de malla fina sobre la cual se ha depositado el fármaco va a administrarse al paciente.

[0113] Los ejemplos anteriores pueden crear aerosoles sin descomposición significativa del fármaco. Esto se lleva a cabo a la vez que se mantiene una tasa de vaporización requerida para controlar el tamaño de partícula empleando un ciclo de calentamiento de corta duración. Se establece un flujo de aire sobre la superficie del compuesto de forma que, cuando el compuesto se calienta y alcanza la temperatura a la que es primero posible la vaporización, los vapores del compuesto resultante se enfriarán inmediatamente en el aire. En los ejemplos preferidos esto se lleva a cabo extendiendo el aumento de velocidad y la región de mezcla a lo largo de un área que es mayor que la región de la zona de calentamiento. Como resultado no es necesario el control preciso de la temperatura, ya que el compuesto se vaporiza en el instante en el que se alcanza su temperatura de vaporización. Adicionalmente, debido a que el mezclado también está presente en el momento de la vaporización, el enfriamiento se lleva a cabo rápidamente tras la vaporización.

[0114] La aplicación de la presente invención a la administración humana de fármacos por inhalación debe tener en cuenta las limitaciones del cuerpo humano y la fisiología de la respiración. Se han realizado muchos estudios de deposición de partículas en el pulmón en los campos de la salud pública, la toxicología del medioambiente y la seguridad de la radiación. La mayoría de los modelos y los datos *in vivo* recogidos a partir de estos estudios se refieren a la exposición de personas a aerosoles homogéneamente distribuidos en el aire que respiran, en el que el sujeto no hace nada activamente para minimizar o maximizar la deposición de partículas en el pulmón. Los modelos de la Comisión internacional sobre protección radiológica (ICRP) son ejemplos de esto (véase James AC, Stahlhofen W, Rudolph G, Egan MJ, Nixon W, Gehr P, Briant JK, The respiratory tract deposition model proposed by the ICRP Task Group, Radiation Protection Dosimetry, 1991; vol. 38: pág.157-168).

[0115] Sin embargo, en el campo de la administración de fármacos en aerosol, a un paciente se le ordena que respire de una forma que maximice la deposición del fármaco en el pulmón. Este tipo de respiración implica normalmente una exhalación completa, seguida de una profunda inhalación, algunas veces a un intervalo de velocidad de flujo de inhalación prescrita, por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 150 litros/minuto, seguido de una contención de la respiración de varios segundos. Además, idealmente, el aerosol no está uniformemente distribuido en el aire que se inhala, sino que se carga en la parte temprana de la respiración como un bolo de aerosol, seguido de un volumen de aire limpio de manera que el aerosol entre en los alveolos y sea lavado de las vías respiratorias conductoras, los bronquios y la tráquea por el volumen de aire limpio que sigue. Una respiración humana de adulto profunda típica tiene un volumen de aproximadamente 2 a 5 litros. Con el fin de garantizar la administración constante en la población completa de pacientes adultos, la administración del bolo de fármaco se completará en el primer 1-1½ litros o así del aire inhalado.

[0116] Como resultado de las limitaciones de la administración humana de fármacos por inhalación, un compuesto deberá vaporizarse en una cantidad mínima de tiempo, preferentemente no superior a 1 a 2 segundos. Como se ha tratado antes, también es ventajoso mantener la temperatura de vaporización a un mínimo. Con el fin de vaporizar un compuesto en 2 segundos o menos y para que la temperatura se mantenga a un mínimo, el rápido movimiento del aire, en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 litros/minuto, deberá fluir a través de la superficie del compuesto.

[0117] Los siguientes parámetros son óptimos en el uso de un dispositivo de la presente invención debido a la fisiología del pulmón humano, la física del crecimiento de partículas y la fisicoquímica de los compuestos deseables:

- 5 (1) El compuesto deberá vaporizarse durante aproximadamente 1 a 2 segundos para la creación de partículas en el intervalo ultrafino.
- (2) El compuesto deberá elevarse a la temperatura de vaporización tan rápidamente como sea posible.
- (3) El compuesto, una vez vaporizado, deberá enfriarse tan rápidamente como sea posible.
- 10 (4) El compuesto deberá elevarse a la máxima temperatura durante una duración de tiempo mínima para minimizar la descomposición.
- (5) El aire u otro gas deberán moverse rápidamente a través de la superficie del compuesto para lograr la máxima tasa de vaporización.
- (6) El calentamiento del aire u otro gas deberá mantenerse a un mínimo, es decir, un aumento de temperatura de no más de aproximadamente 15°C sobre la ambiente.
- 15 (7) El compuesto deberá mezclarse en el aire u otro gas a una tasa constante para tener un tamaño de partícula constante y repetible.
- (8) A medida que aumenta la velocidad del gas a través del compuesto que se vaporiza, el área de la sección transversal por el dispositivo deberá disminuir. Además, a medida que aumenta el área superficial del compuesto, aumenta el calentamiento del gas.

20 **[0118]** Los parámetros de diseño para uno de los ejemplos mostrados en las FIGS. 2-5, 7 y 8 son el resultado de cumplir y equilibrar los requisitos de competencia enumerados anteriormente. Un requisito especialmente importante para un aerosol que contiene partículas con una MDAM entre 10 nm y 100 nm es que un compuesto, a la vez que necesita ser vaporizado dentro de al menos un periodo de 1 segundo, también necesita que cada porción del compuesto se exponga a un periodo de calentamiento que es tan breve como sea posible. En este ejemplo, el compuesto se deposita sobre un sustrato de lámina y un campo magnético alterno barre a lo largo de un sustrato de lámina calentando el sustrato de forma que el compuesto se vaporice secuencialmente durante no más de aproximadamente un periodo de tiempo de un segundo. Debido a la acción del barrido del campo magnético, cada segmento del compuesto tiene un tiempo de calentamiento que es mucho menor de un segundo.

30 **[0119]** En el ejemplo observado directamente antes, el compuesto se extiende sobre una lámina metálica delgada. En uno de los ejemplos expuestos más adelante se usó acero inoxidable (aleación de 302, 304 ó 316) en el que la superficie se trató para producir una textura áspera. Pueden usarse otros materiales de lámina, pero es importante que la superficie y la textura del material sea tal que esté "humedecida" por el compuesto cuando el compuesto esté en su fase líquida, de otro modo es posible que el compuesto líquido se "fastidie", lo que frustraría el diseño del dispositivo y cambiaría significativamente los parámetros de volatilización. Si el compuesto líquido se "fastidia", el compuesto puede ser soplado en y recogido por el flujo de aire sin llegar a vaporizarse. Esto conduce a la administración de un tamaño de partícula que está sin controlar y es no deseable.

40 **[0120]** El acero inoxidable tiene ventajas con respecto a materiales como el aluminio debido a que tiene un valor de conductividad térmica menor, sin un aumento apreciable en la masa térmica. La baja conductividad térmica es útil debido a que el calor generado por el procedimiento necesita mantenerse en el área inmediata de interés.

EJEMPLOS

45 **[0121]** Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente diversos ejemplos de la presente invención. Estos ejemplos son para fines ilustrativos y no pretenden limitar de ningún modo el alcance de las reivindicaciones.

EJEMPLO 1

50 *Resultados in vivo usando el Ejemplo 1*

[0122] Este ejemplo, Ejemplo 1, se diseñó para administrar una dosis experimental de fentanilo entre 20 µg y 500 µg, en un intervalo de tamaños de partícula ultrafinos, en aproximadamente 800 cc de aire a un perro de 10 kg. El volumen del pulmón de cada perro en experimentación fue aproximadamente 600-700 cc y el dispositivo se diseñó para administrar el compuesto al pulmón en la primera mitad de la inhalación. Debido al valor de estos parámetros, el dispositivo 1 en este experimento puede considerarse un dispositivo a escala ¼ para administrar una dosis a un ser humano. Se cree que el escalamiento del dispositivo para trabajar con sujetos humanos implica

principalmente aumentar el flujo de aire por el dispositivo. Se fijó el espacio de tiempo de la introducción del compuesto en la zona de calentamiento/vaporización/mezcla de forma que el compuesto se vaporizara en un volumen de aire que fuera adecuado para tanto el volumen requerido por la anatomía del pulmón del perro (600-700cc) como para el volumen necesario para controlar la relación del compuesto con el aire.

5

[0123] Lo siguiente fue la secuencia de acontecimientos que tuvo lugar durante cada operación:

1. Al principio de la ejecución, el operador puso en marcha el controlador **30** de la inhalación para empezar a monitorizar los datos del transductor **240** de presión y el caudalímetro **4** de entrada.
- 10 2. El controlador **30** envió señales al controlador **20** para empezar el Ejemplo 1 y para empezar a recoger datos de los dos sensores de temperatura y el caudalímetro **4**.
3. Después de un retraso previamente programado, el Ejemplo **1** inició la generación del aerosol. (Nota: hubo un retraso de aproximadamente 0,4 segundos entre el inicio del controlador **30** y el inicio de la generación de aerosol.)
- 15 4. Después de un retraso previamente programado independiente (de la señal de disparo original), el controlador **30** abrió la válvula **58** de entrada para empezar la inhalación forzada a un perro en experimentación.
5. El Ejemplo **1** completó la generación de aerosol durante la inhalación.
6. El controlador **30** monitorizó el caudalímetro **4** y el transductor **240** de presión durante toda la inhalación y cerró el flujo en la válvula **58** de entrada cuando se cumplió un volumen o la presión previamente especificado.
- 20 (Nota: la presión previamente especificada es una característica de seguridad para evitar la lesión al animal objeto. La terminación de la respiración en el volumen previamente especificado es el acontecimiento deseable del experimento.)
7. Después de un retardo en la contención de la respiración (5 segundos), la válvula **40** de escape se abrió y se dejó que el perro exhalara.
- 25 8. El aerosol exhalado se atrapó en el filtro **40** de escape para el posterior análisis.
- El controlador **30** registró valores de lo siguiente: volumen dispensado, presión terminal, duración del pufo de aire y velocidad de flujo promedio. El controlador **20** registró continuamente la resolución en milisegundos, la velocidad de flujo de entrada, la velocidad de flujo de escape, la temperatura de la lámina, la temperatura de la boquilla, la posición del elemento deslizante, el tiempo encendido/apagado del calentador y otros parámetros eléctricos de diagnóstico interno.
- 30

[0124] Tres perros Beagle hembra del mismo peso recibieron fentanilo a una dosis en bolo intravenosa de 100 µg. Los mismos perros recibieron fentanilo UF para Inhalación (100 µg aerosolizados y administrados como dos activaciones sucesivas del dispositivo **1** que contenían aproximadamente 50 µg de base de fentanilo) a un tamaño de partícula de 80 nm (MDAM). El aerosol se administró a perros anestesiados por el sistema esquemáticamente representado en la FIG. 1 con un volumen administrado diana de 600-700 ml de aire, seguido de una contención de la respiración de 5 segundos. Después de la dosificación se obtuvieron muestras de plasma para el análisis farmacocinético en diversos momentos de tiempo de 2 min a 24 h. El resto del fentanilo en el dispositivo **1** se recuperó y se midió. Las concentraciones de fentanilo se midieron usando un procedimiento de CG validado con un límite de detección de 0,2 ng/ml.

[0125] La farmacocinética en plasma de este ejemplo se comparó con fentanilo intravenoso (IV) (100 µg) en los mismos perros. La inhalación de fentanilo produjo una rápida absorción ($C_{m\acute{a}x}$, concentración máxima en plasma, 11,6 ng/ml y $t_{m\acute{a}x}$, tiempo máximo, 2 min) y alta biodisponibilidad (84%). El transcurso de tiempo del fentanilo inhalado fue casi idéntico al del fentanilo IV. Por tanto, el fentanilo UF para inhalación tuvo un perfil de exposición que fue similar al de una inyección IV.

[0126] Se usaron procedimientos farmacocinéticos no compartimentales estándar para calcular los parámetros farmacocinéticos para cada animal. La concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo máximo en la que se produjo ($t_{m\acute{a}x}$) se determinaron mediante examen de los datos. Se determinó el área bajo la curva (ABC) de la concentración en plasma frente al tiempo. La biodisponibilidad (F) del fentanilo inhalado se determinó como:

$$F = (DIV/DINHAL) * (AUCINHAL/AUCIV)$$

55 en la que D era la dosis y ABC era el ABC determinada en el último momento de tiempo medible.

[0127] La FIG. 26 representa los datos obtenidos en los niveles de sangre, por perro, para tanto la dosis IV como la dosis por inhalación usando el dispositivo **1** como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1.

- [0128]** El aerosol de fentanilo se absorbió rápidamente, observándose el mismo $T_{\text{máx}}$ (2 min, el momento de tiempo más temprano) para ambas vías de administración. La máxima concentración en plasma del aerosol de fentanilo ($11,6 \pm 1,9$ ng/ml) fue casi dos tercios la del fentanilo IV ($17,6 \pm 3,6$ ng/ml). Las concentraciones en plasma se encontraron por debajo del límite de cuantificación del ensayo 6-8 h después de la administración IV y 3-4 h después de la inhalación del aerosol. Los cálculos de biodisponibilidad se basaron en el ABC observada en el último momento de tiempo medible para la administración por inhalación. La biodisponibilidad para el estudio de inhalación fue el 84% basado en la dosis de fentanilo nominal (sin corregir).
- 10 **[0129]** La semivida de eliminación media en plasma fue similar después de la dosis IV (75,4 min) y por inhalación. Las semividas en la fase de distribución (3-4 min) también fueron similares después de ambas vías de administración. La variabilidad entre animales de parámetros farmacocinéticos después de la dosis por inhalación fue baja, con desviaciones estándar (DER < 25%) inferiores a las observadas para administración IV.

15 EJEMPLO 2

Resultados in vitro usando el Ejemplo 1

- [0130]** La Tabla 2 a continuación resume los datos recogidos del uso del Ejemplo 1 para las pruebas *in vitro* de fentanilo. El tamaño de partícula se midió con un impactor de cascada de Moudi.

Tabla 2

Masa del compuesto (ug)	Volumen del aire de mezcla (cc)	MDAM (nm)	DEG
20	400	71	1,9
25	400	72-78	1,7-1,8
50	400	77-88	1,7-185
100	400	100-105	1,4-1,8
200	400	103-123	1,6-1,9
300	400	140-160	1,8-2,1

EJEMPLO 3

- 25 *Uso del ejemplo 1 para preparar partículas finas de aerosol*

- [0131]** En este ejemplo, el Ejemplo 1 se modificó ligeramente y se cambió la velocidad de flujo como se trata más adelante para preparar un aerosol fino en el intervalo de tamaño de partícula de 1 a 3 micrómetros.
- 30 **[0132]** Se eliminó la sección **140** del canal de aire y se cambió la zona **70** de calentamiento/vaporización del canal de aire. Un inserto del canal de aire (no mostrado) tenía un "tejado" que tenía 0,635 cm (0,25 pulgadas) por encima de la lámina. No hubo varillas de mezcla ya que en este ejemplo no era deseable la mezcla rápida. Debido a los cambios de estos dos dispositivos hubo mucho menos mezcla con el aire, por tanto, la nube de vapor/aerosol se mezcló con menos aire y se produjo un aerosol de mayor tamaño de partícula. La velocidad de flujo del aire se redujo a 1 litro/minuto en este ejemplo. De nuevo, esto permitió que el vapor se mezclara con mucho menos aire, produciendo el aerosol de mayor tamaño de partícula.
- 35 **[0133]** Se encontraron algunos problemas operacionales con alta carga de compuesto sobre la lámina **64** en el Ejemplo 1. El compuesto probado, ftalato de dioctilo (DOP), era un aceite y durante el procedimiento de aerosolización, una cantidad sustancial se sopló **36** en la dirección del viento y no se aerosolizó. Se hicieron tres alternativas de diseño adicionales para tratar este asunto que implicaron cambios en la superficie del sustrato sobre el que se depositó el compuesto. En las tres alternativas, el sustrato se preparó para "sostener" el compuesto mediante el uso de textura. Fueron: a) texturizar la lámina; b) añadir una pantalla de acero inoxidable en la parte superior de la lámina; y, c) sustituir la lámina con una pantalla de acero inoxidable fina.
- 45 **[0134]** Los resultados de este ejemplo se exponen a continuación en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3

Tipo de sustrato	MDAM, micrómetros	DEG	Dosis emitida, ug
Lámina texturizada	1,49 micrómetros	1,9	97
Lámina texturizada	2,70 micrómetros	1,95	824
Sólo pantalla fina	1,59 micrómetros	1,8	441
Sólo pantalla fina	1,66 micrómetros	1,8	530
Pantalla sobre la lámina	2,42 micrómetros	2,2	482

[0135] Como se muestra anteriormente, un tamaño de partícula fino puede prepararse con el dispositivo 1 únicamente cambiando la relación del compuesto con el aire de mezcla.

EJEMPLO 4

Resultados in vitro usando el Ejemplo 700

10

[0136] Un tanque se llenó parcialmente con DOP y se colocó dentro de un horno (no mostrado) que tenía una entrada y una salida. El DOP se usó como compuesto de prueba. El tanque se purgó con helio antes de calentar el tanque y su contenido a una temperatura de 350°C. Se bombeó helio por el tanque y se usó para llevar el vapor de DOP a la salida. La mezcla gaseosa de helio y el compuesto **60** vaporizado se introdujo en tubos de mezcla de diferentes tamaños por una boquilla. Cada uno de los tubos tenía aire que se movía por ellos a 14 litros/minuto. La boquilla era perpendicular a la dirección de flujo. Después de mezclarse esta mezcla gaseosa con el aire, el aerosol resultante se introdujo en una batería de difusión de flujo en paralelo para el análisis del tamaño de partícula. Los resultados se exponen en la Tabla 4 a continuación.

20

Tabla 4

Tamaño del tubo de mezcla (DI)	MDAM	DEG
4,8 mm	65 nm	1,3
14 mm	516 nm	3,3

[0137] Como puede observarse anteriormente, a medida que el diámetro del tubo se hacía más largo, así lo hacía el tamaño de partícula. Adicionalmente, a medida que el diámetro sea hacía más largo, la DEG también se hizo más grande. A medida que el tubo se hace más largo, se cree que el gas vaporizado se introduce en un segmento más pequeño del gas de mezcla debido a que el gas está siendo introducido como una fuente puntual que conduce a un mezclado poco uniforme que produce una mayor DEG.

25

EJEMPLO 5

Resultados in vitro usando el Ejemplo 800

30

[0138] Para demostrar la eficacia del Ejemplo 800, un trozo de 10,16 cm (4 pulgadas) de largo de aluminio se equipó con un calentador de cartucho de 150 vatios en un extremo. El calentador se alimentó con un transformador de alimentación Variac AC. El espesor del aluminio se diseñó para garantizar que el calor atravesara de un extremo del aluminio al otro en aproximadamente 30 segundos.

35

[0139] En la parte superior del aluminio se mecanizó una indentación para sostener el compuesto y para sostener una de las dos cubiertas superiores. La indentación para el compuesto tenía aproximadamente 8,89 cm (3,5 pulgadas) de largo y 1,02 cm (0,4 pulgadas) de ancho. La indentación tenía 0,06 cm (0,025 pulgadas) de profundidad y se llenó con 1 mg de DOP.

40

[0140] La primera parte superior consistió en una hoja de vidrio plano situada 0,1 cm (0,04 pulgadas) por encima de la superficie calentada, creando un canal de aire. En el extremo de salida se equipó una salida que permitía que el aire se extrajera en un dispositivo de medición analítica. Se hizo que el aire circulara por el canal de aire a una tasa de 15 litros/minuto.

45

[0141] En la segunda configuración, la parte superior se sustituyó con medio cilindro hecho de vidrio. Esto aumentó un orden de magnitud el área de la sección transversal del canal de aire.

[0142] El tamaño de partícula se midió con ambas configuraciones y mostró que es afectado por el área de la sección transversal del canal de aire.

[0143] Los resultados de la prueba de gradiente térmico se exponen en la Tabla 5 a continuación:

5

Tabla 5

Tamaño y sección transversal de la cubierta	MDAM	DEG
Pequeña	92 nm	1,4
Grande	650 nm	desconocida

[0144] Como se muestra anteriormente, los resultados confirman que a medida que la sección transversal se hace más grande, así lo hace el tamaño de partícula.

10

EJEMPLO 6

Resultados in vitro usando el Ejemplo 900

[0145] En este ejemplo para producir aerosoles, el paso **910** del canal de aire se construyó a partir de un tubo de vidrio de 18 mm de diámetro. Sin embargo, el paso puede hacerse de cualquier forma con un área de la sección transversal comparable y de cualquier material adecuado. El tamaño de la pantalla, la malla y la cantidad de compuesto se eligieron en este ejemplo de manera que un gas pudiera pasar por la pantalla sin interferir ni una vez con el compuesto que había sido depositado sobre ella.

20

[0146] Debido a que la resistencia interna de la pantalla era baja, es decir, entre 0,01 y 0,2 ohmios, la tasa de descarga (la constante de tiempo RC) del condensador fue rápida y del orden de unos pocos milisegundos, es decir, menos de 20 milisegundos, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 milisegundos. Tras la descarga del condensador **902** y el posterior calentamiento de la pantalla **902**, el compuesto depositado se vaporizó rápidamente. Debido a que el aire se movió por la pantalla **902**, el compuesto vaporizado se mezcló rápidamente con el aire y se enfrió.

25

[0147] El compuesto se depositó sobre la pantalla fina de acero inoxidable, por ejemplo, 200 de malla, hecha de acero inoxidable 316 que tenía las mediciones de 2,54 cm x 2,54 cm. La corriente del condensador se pasó entre un borde y el otro. No fue necesario calentar la pantalla a temperaturas comparables a las de la lámina fina en el Ejemplo 1 debido a que el compuesto se vaporizó a una temperatura menor debido al rápido movimiento del aire. El rápido movimiento del aire permitió que el compuesto se vaporizara a una menor presión de vapor, ya que el flujo de aire eliminó constantemente los vapores de compuesto de la superficie tan pronto como se formaban. Por tanto, el compuesto se vaporizó a una menor temperatura sin descomposición.

35

[0148] La deposición del compuesto sobre la pantalla se llevó a cabo mezclando el compuesto con un disolvente orgánico hasta que el compuesto se disolvió. La disolución resultante se aplicó entonces a la pantalla **902** fina de acero inoxidable y se dejó que el disolvente se evaporara. Entonces, la pantalla se insertó en el soporte **940** que conectó eléctricamente dos lados de la pantalla **902** al circuito de alimentación anteriormente descrito.

40

[0149] Se descargó un condensador de 10.000 mF mientras que el gas estaba pasando por la pantalla **902**. El rápido calentamiento de la pantalla produjo una rápida vaporización del compuesto en el gas. Por tanto, el compuesto vaporizado resultante se mezcló en un pequeño volumen del gas. Debido a que la relación de la masa del compuesto con el volumen del gas de mezcla era grande, se hizo un aerosol de partículas finas (diámetro de 1-3 micrómetros).

45

EJEMPLO 7

Procedimiento general para cribar fármacos para determinar la rentabilidad de la aerosolización

50

[0150] El fármaco (1 mg) se disuelve o se suspende en una cantidad mínima de disolvente (por ejemplo, diclorometano o metanol). La disolución o suspensión se pipetea sobre la porción media de un trozo de 3 cm por 3 cm de lámina de aluminio. La lámina recubierta se enrolla alrededor del extremo de un vial de 1½ cm de diámetro y se asegura con Parafilm. Una placa caliente se precalienta a aproximadamente 300°C y el vial se coloca sobre ella con la lámina boca abajo. El vial se deja en la placa caliente durante 10 s después de empezar la volatilización o descomposición. Después de quitarse de la placa caliente se deja que el vial se enfríe hasta temperatura ambiente.

55

La lámina se quita y el vial se extrae con diclorometano seguido de NaHCO_3 acuoso saturado. Los extractos orgánicos y acuosos se agitan juntos, se separan y el extracto orgánico se seca sobre Na_2SO_4 . Se saca una alícuota de la disolución orgánica y se inyecta en una HPLC de fase inversa con detección por absorción a 225 nm de luz. Se prefiere un fármaco para la aerosolización cuando la pureza del fármaco aislado por este procedimiento es superior al 85%. Un fármaco tal tiene un índice de descomposición inferior a 0,15. Se llega al índice de descomposición restando la pureza en porcentaje (es decir, 0,85) de 1.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para administrar aerosoles que contienen fármaco para terapia de inhalación que comprende:
- 5 una carcasa (10);
un canal de aire (102) en la carcasa, comprendiendo el canal de aire un submontaje (80), comprendiendo el submontaje un sustrato metálico (64);
una composición que comprende un fármaco (60) recubierto sobre el sustrato; y
un sistema de calentador (64) para calentar el sustrato para formar un vapor que comprende el fármaco,
- 10 comprendiendo el canal de aire además un área de mezcla de gas/vapor para la formación del aerosol, comprendiendo el dispositivo además medios para controlar la tasa de vaporización de la composición, la introducción de gas portador y el mezclado de vapores resultantes y el gas portador de forma que las partículas de aerosol estables de un intervalo de tamaño seleccionado se producen a partir del vapor que comprende el fármaco.
- 15
2. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dispositivo comprende una válvula (164) para controlar el flujo de gas en dicho canal de aire.
3. El dispositivo de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el canal de aire tiene una entrada
- 20 (54) y una salida (124).
4. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el canal de aire se extiende por el dispositivo entre dicha entrada (54) y salida (124).
- 25
5. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 3 ó 4, en el que el canal de aire está dispuesto para permitir que un gas fluya de la entrada, a través de la superficie de la composición, a la salida.
6. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el sistema de calentador es un sistema de calentador resistivo.
- 30
7. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el sistema de calentador es un sistema de calentador inductivo.
8. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el canal de aire
- 35 contiene un área de la sección transversal restringida (158) a lo largo del área de mezcla de gas/vapor.
9. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el canal de aire incluye medios para provocar la turbulencia a medida que el aire se mueve por el canal de aire.
- 40
10. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el sustrato metálico comprende acero inoxidable.
11. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el sustrato metálico se calienta a una tasa de al menos 1000°C/s.
- 45
12. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la composición recubierta sobre el sustrato tiene un espesor entre 10 nm y 10 µm.
13. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el fármaco tiene un índice de
- 50 descomposición de menos de 0,15.
14. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el fármaco tiene un índice de descomposición de menos de 0,05.
- 55
15. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el canal de aire contiene aerosoles que contienen fármaco.
16. El dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el sustrato metálico es una lámina que funciona como elemento de calentamiento.

17. El dispositivo de la reivindicación 16, en el que la lámina es una lámina de acero inoxidable.

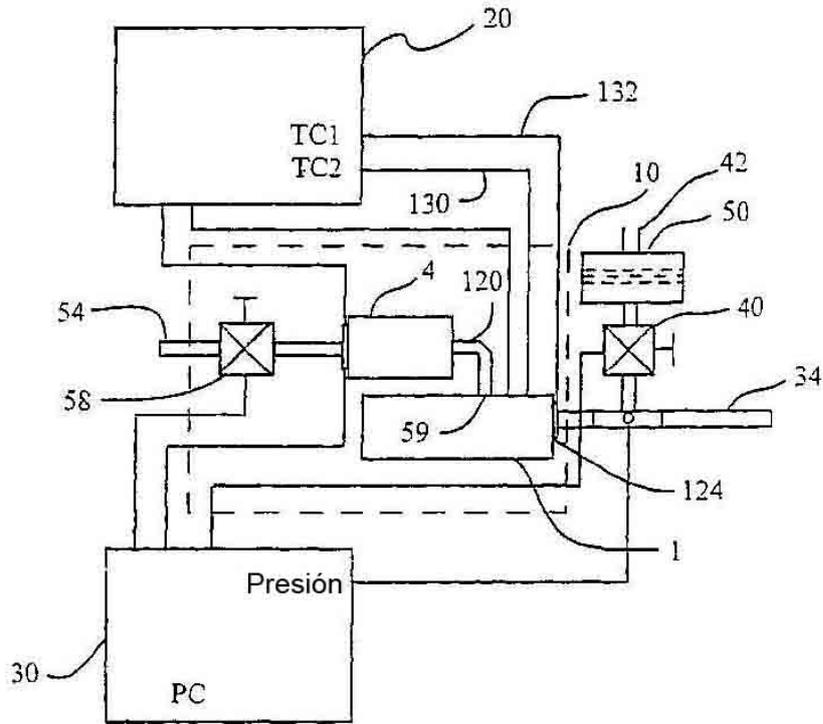


Fig. 1

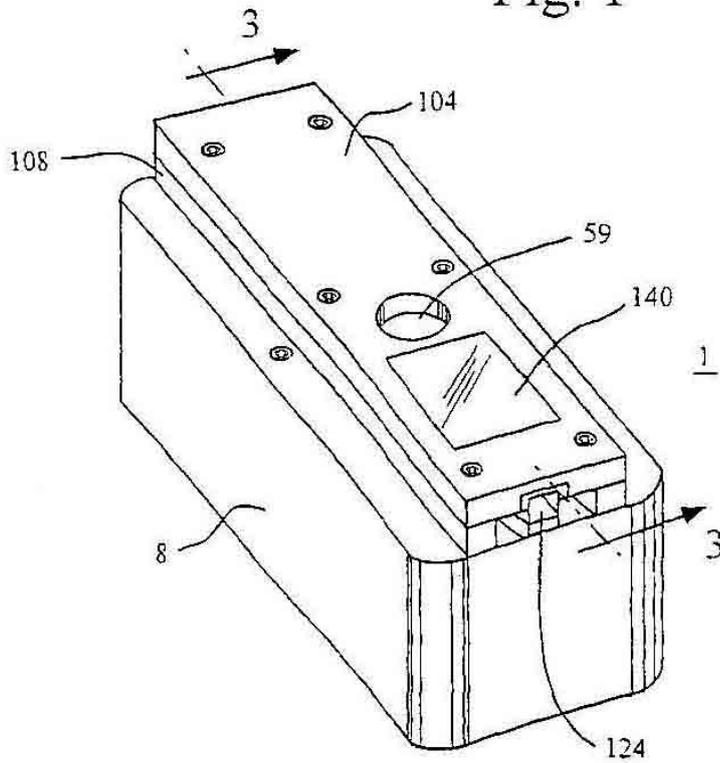


Fig. 2

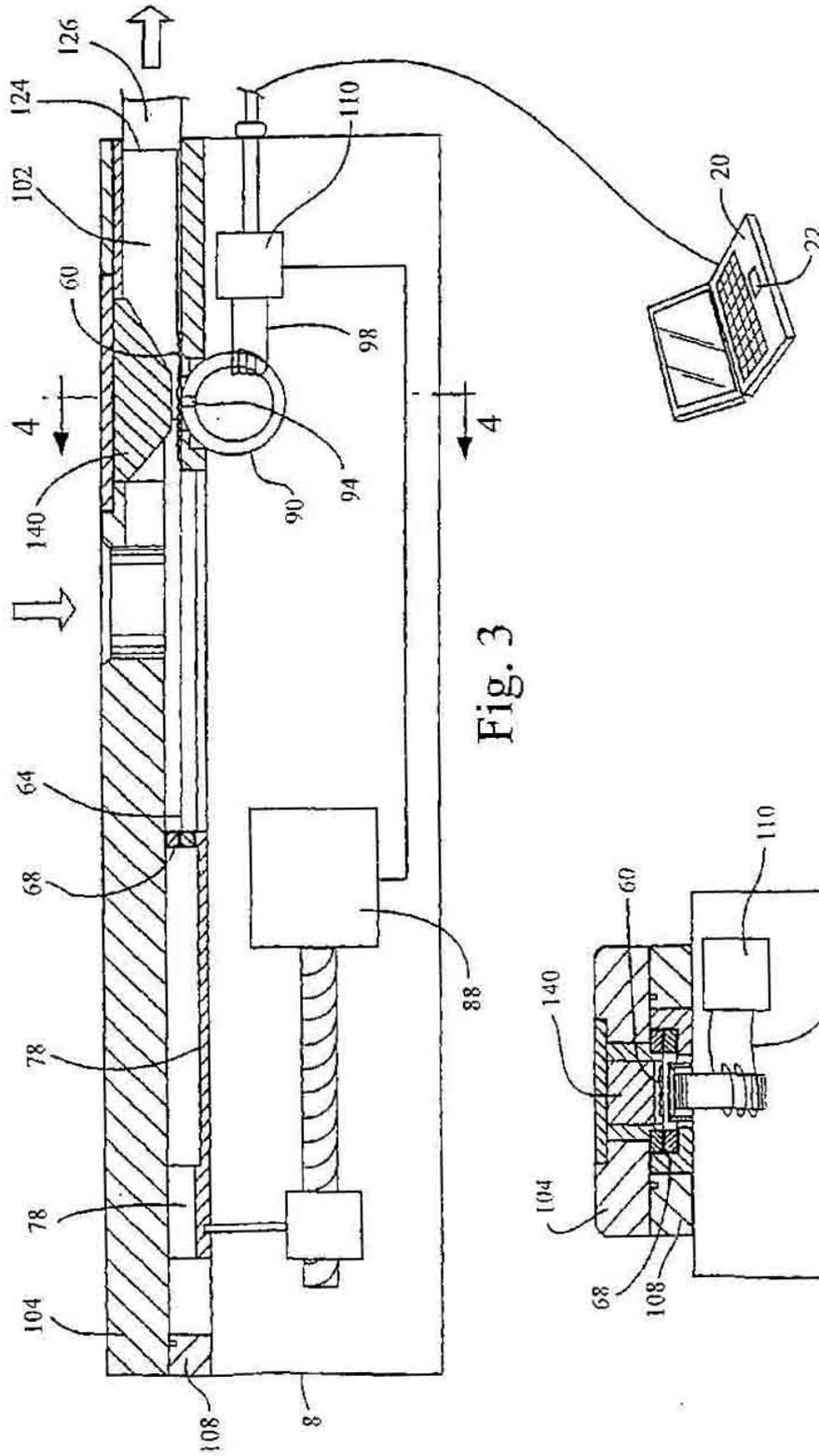


Fig. 3

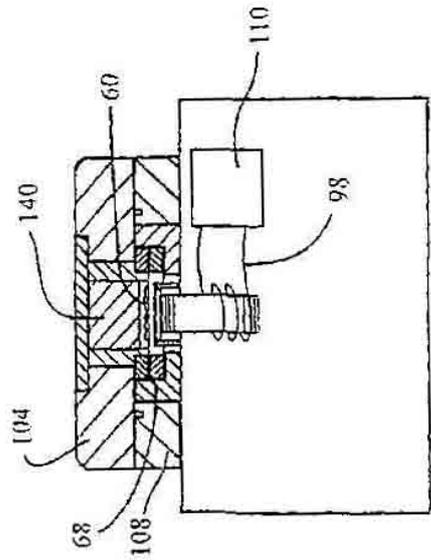


Fig. 4

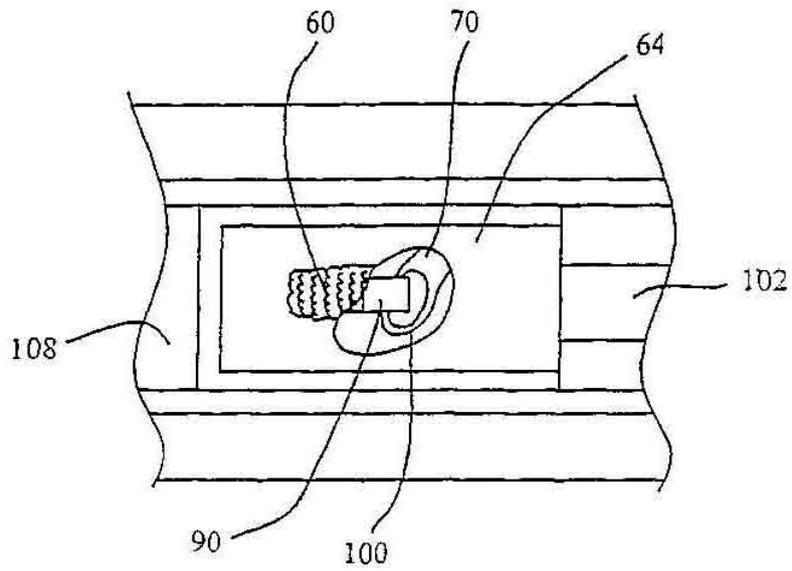


Fig. 5

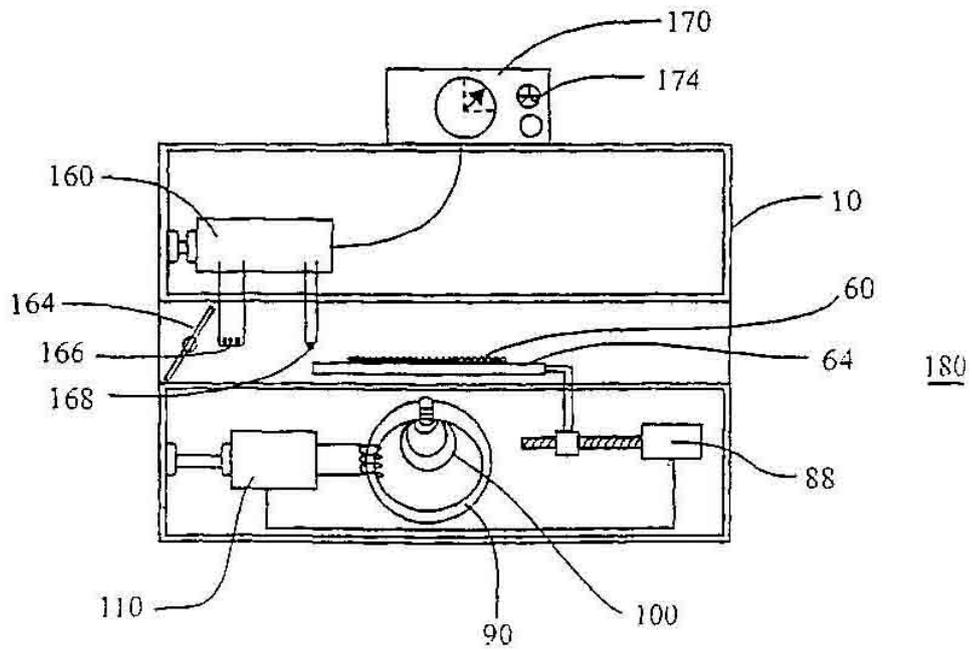


Fig. 6

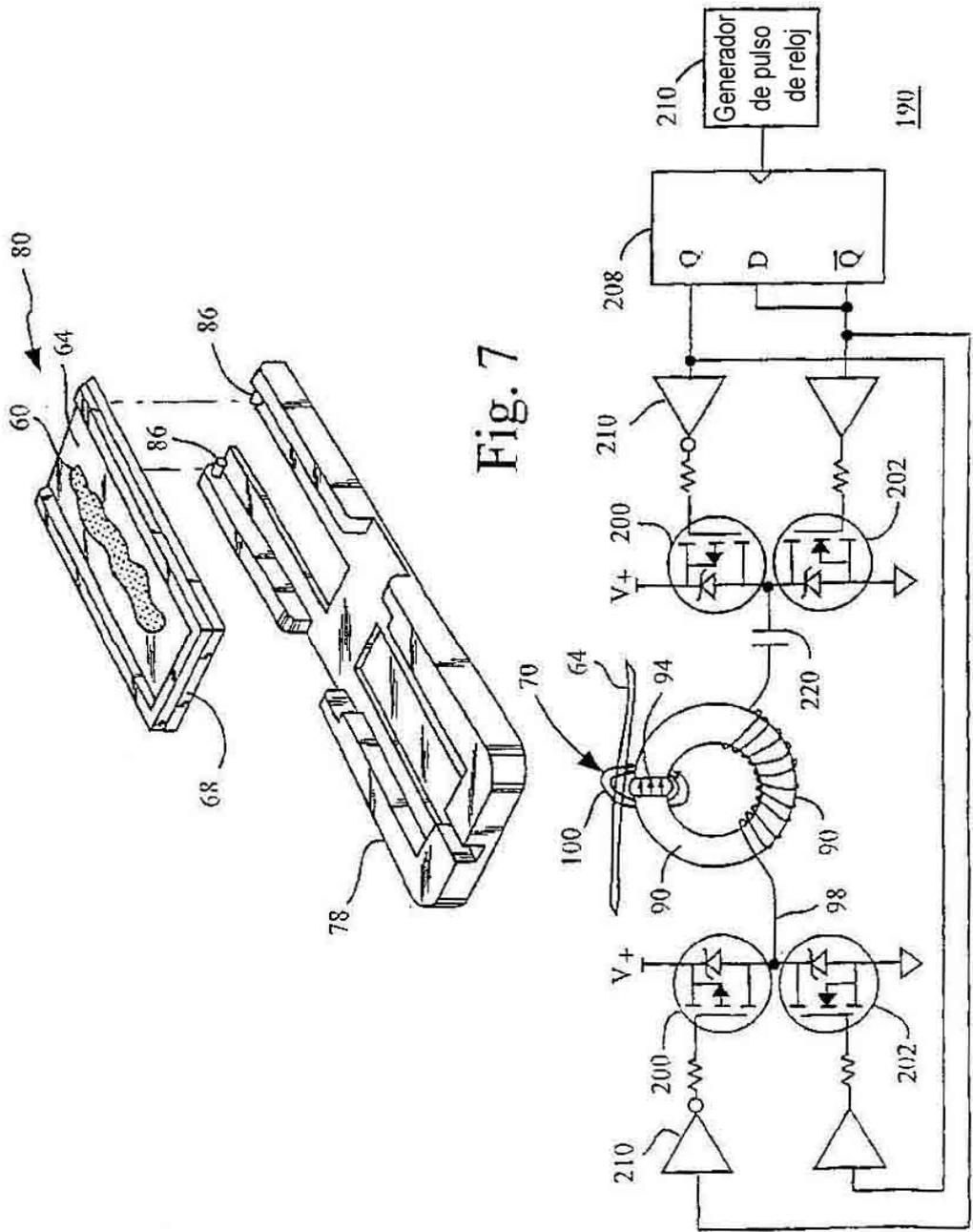


Fig. 8

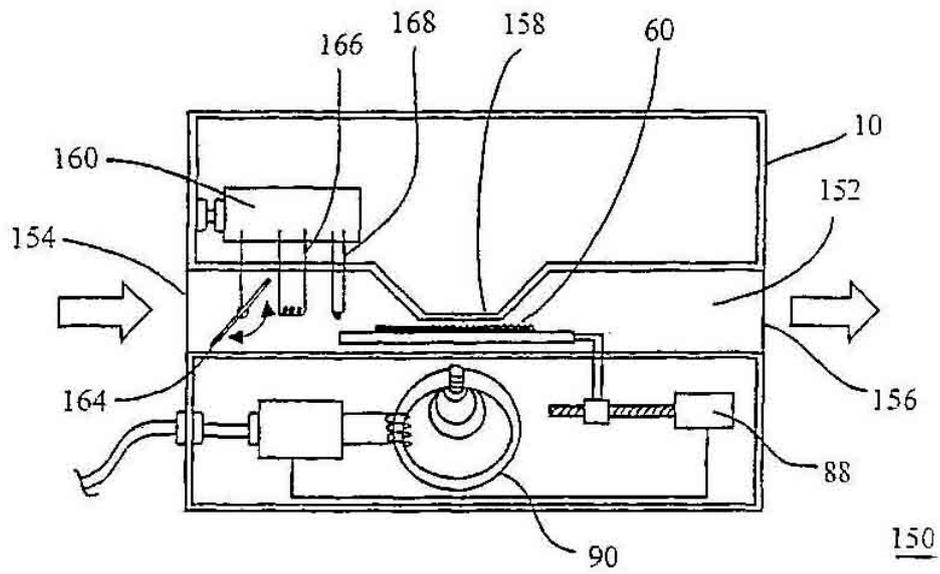


Fig. 9

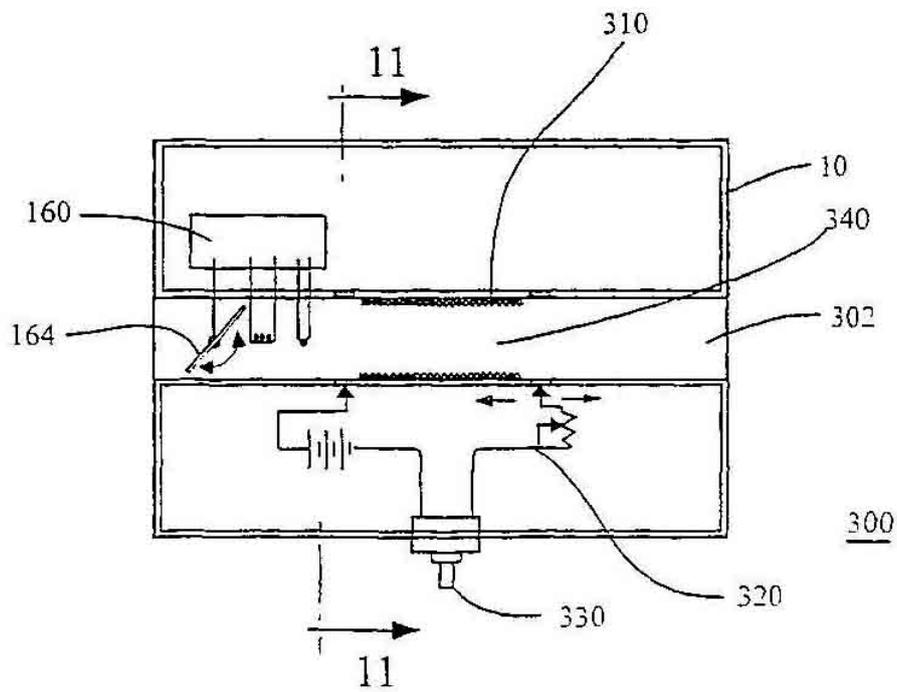


Fig. 10

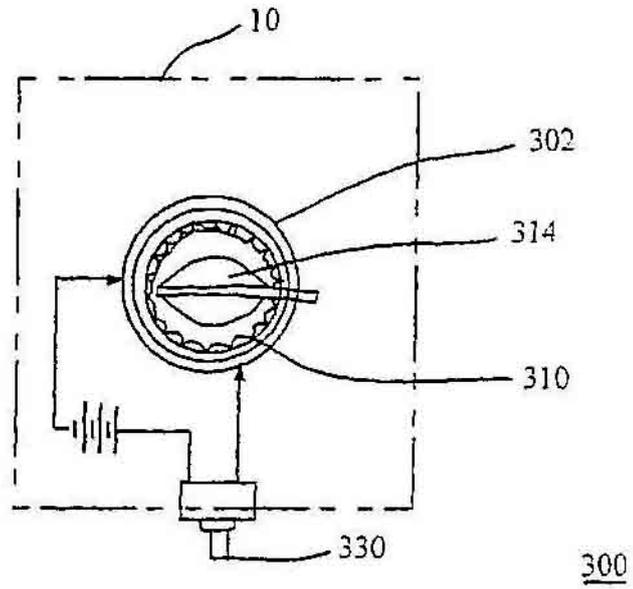


Fig. 11

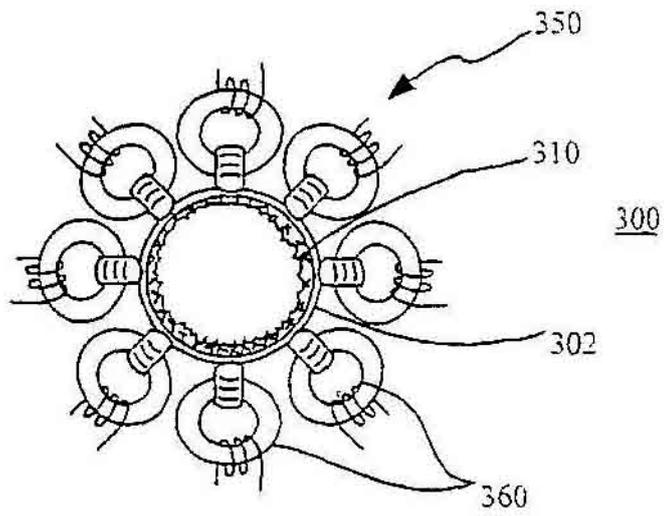


Fig. 12

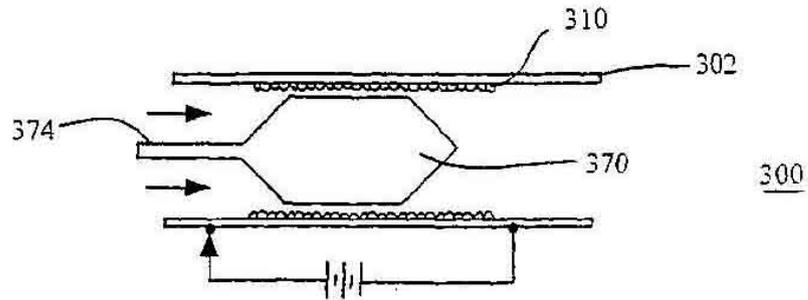


Fig. 13

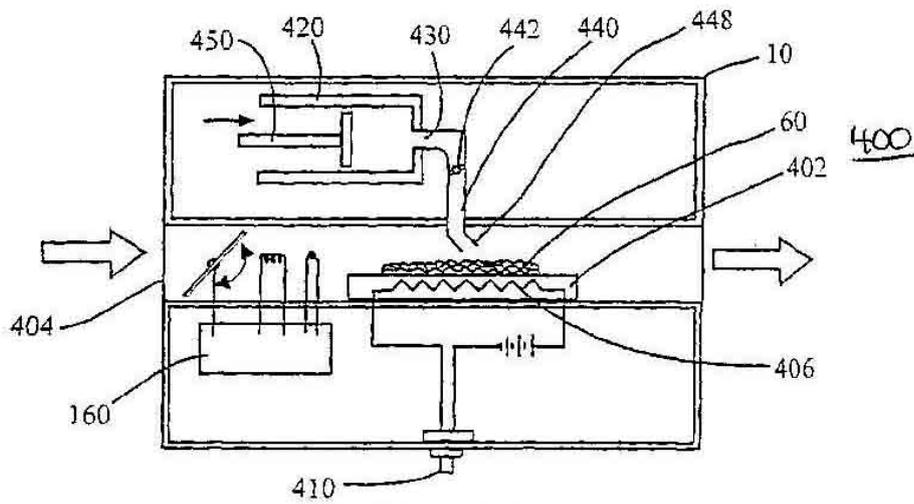


Fig. 14

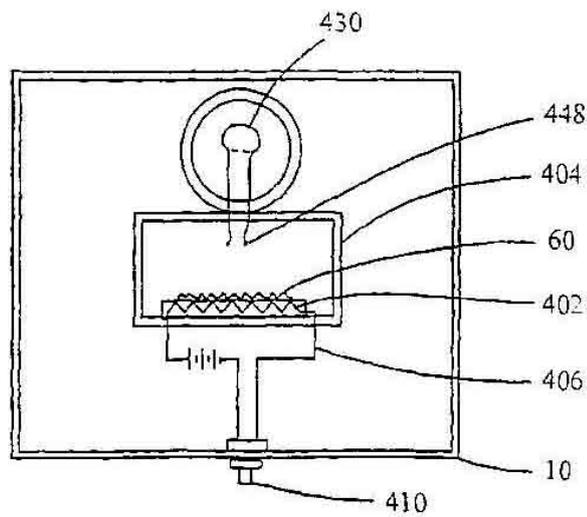


Fig. 15

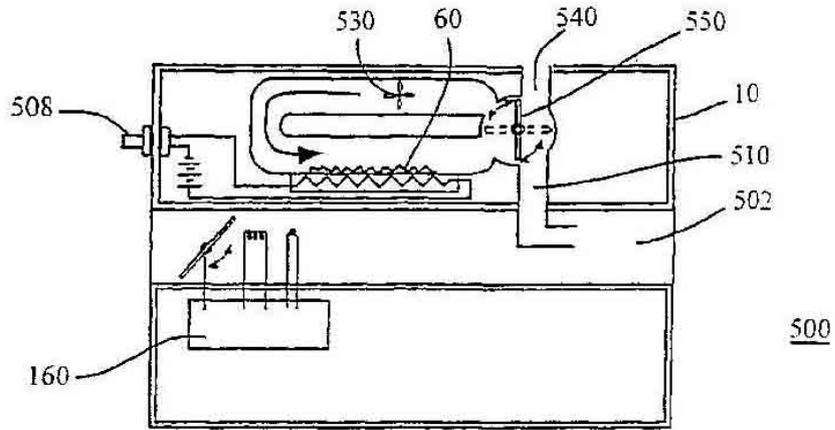


Fig. 16

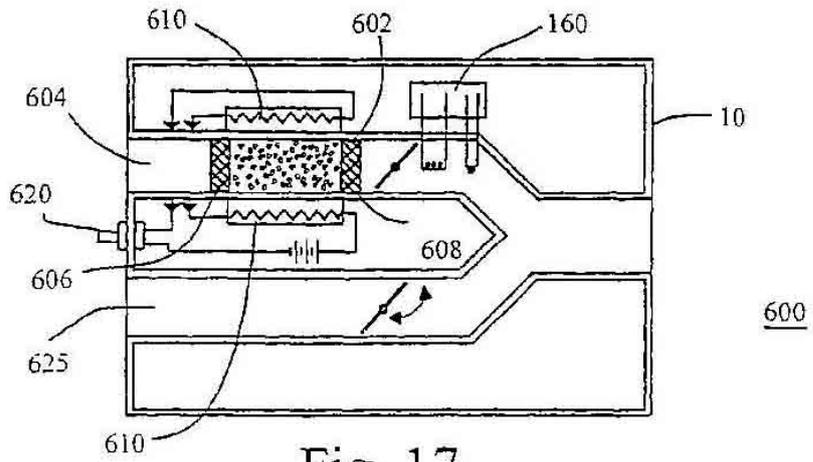


Fig. 17

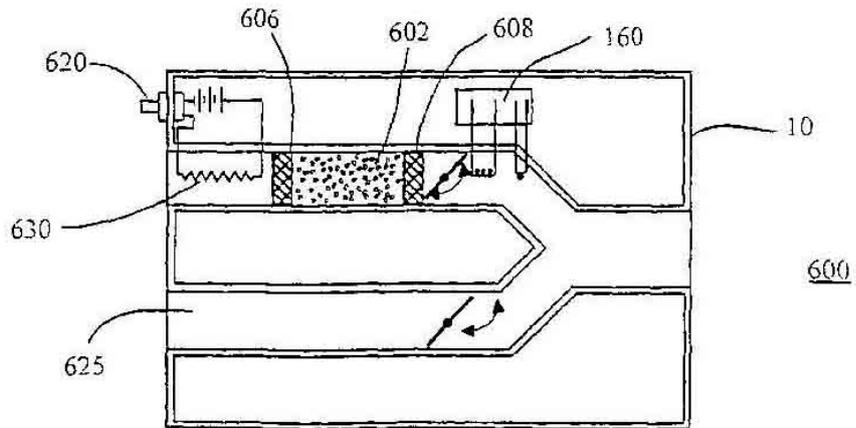


Fig. 18

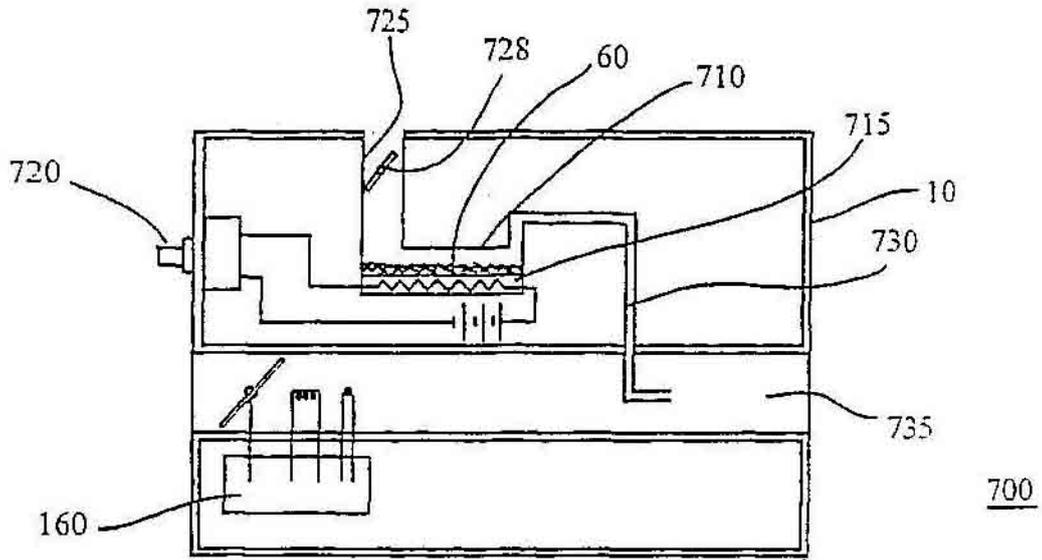


Fig. 19

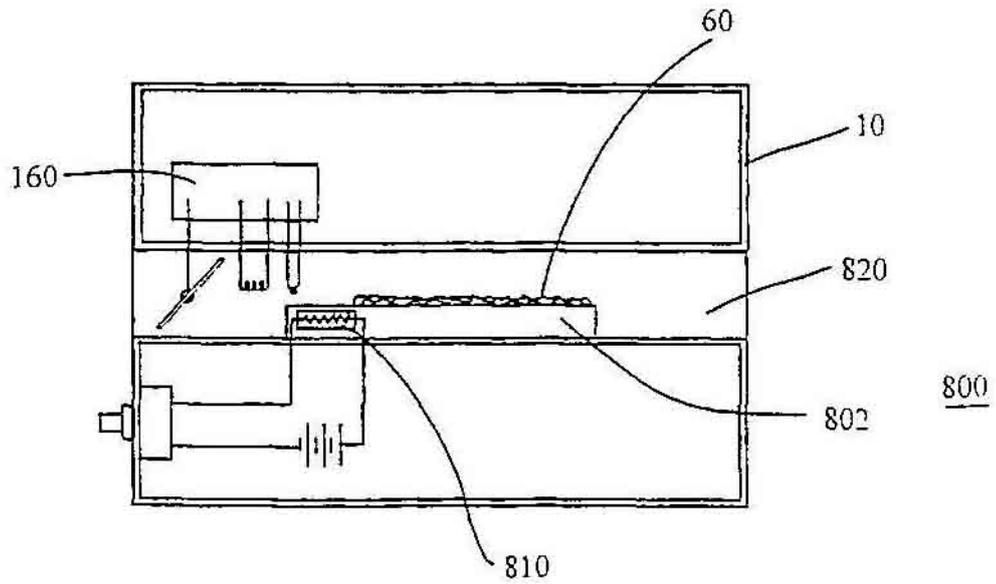


Fig. 20

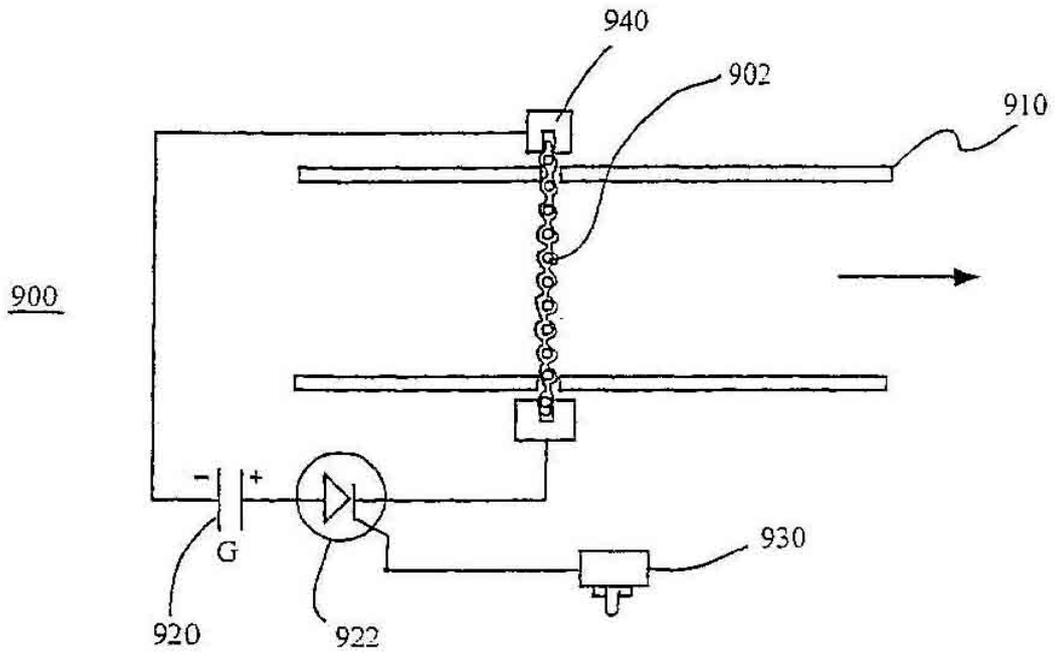


Fig. 21

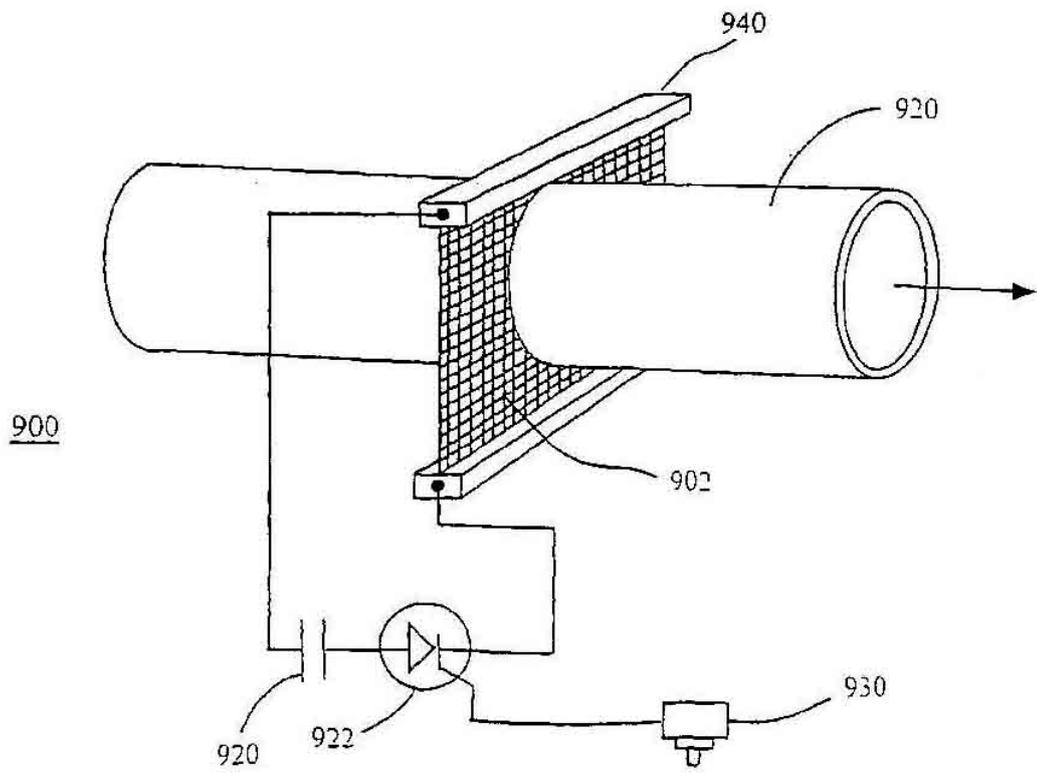


Fig. 22

Fig. 23

Concentración en número frente al tiempo para que la concentración en número se reduzca a la mitad

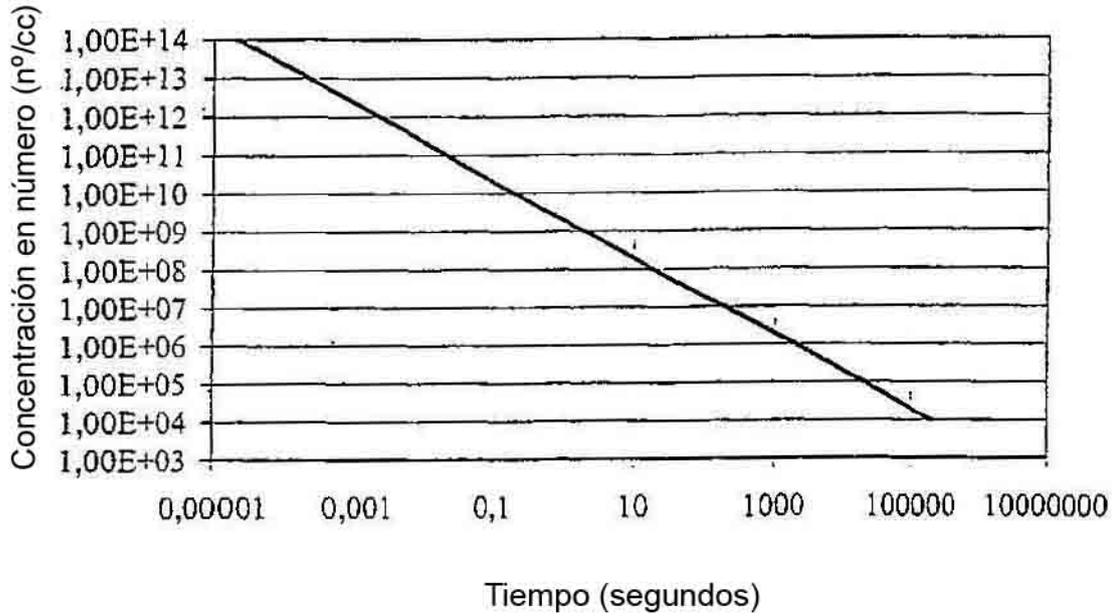


Fig. 24

Coefficiente de coagulación frente al tamaño de partícula

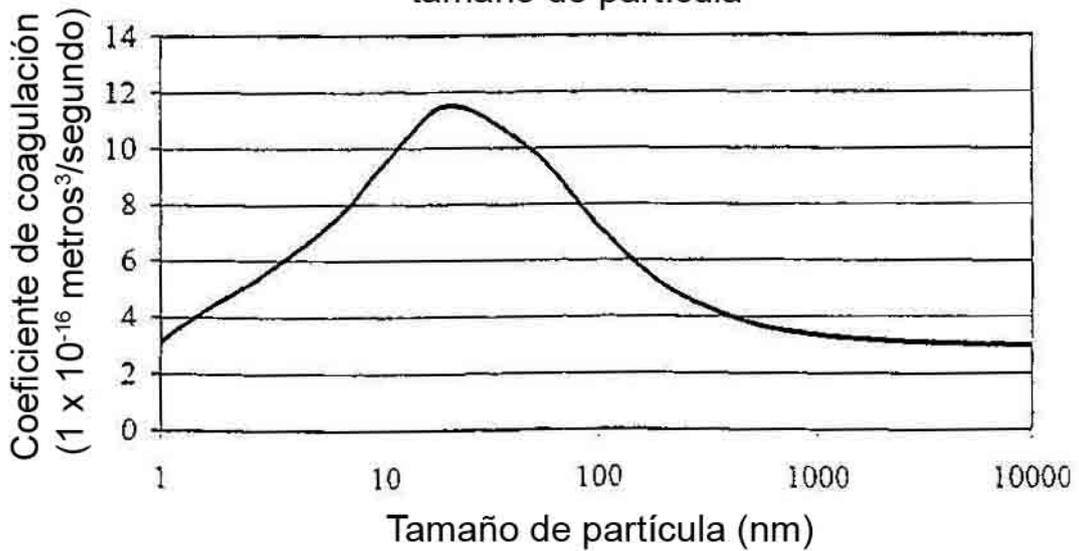


Fig. 25

Presión de vapor frente a la temperatura

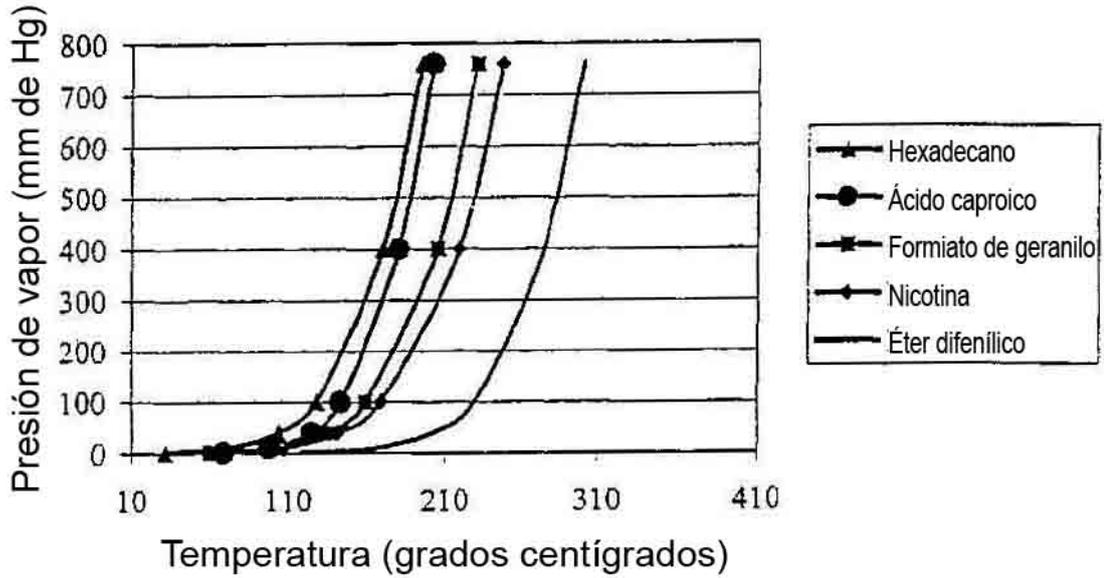


Fig. 26

Niveles en sangre frente al tiempo; fentanilo IV frente a inhalado

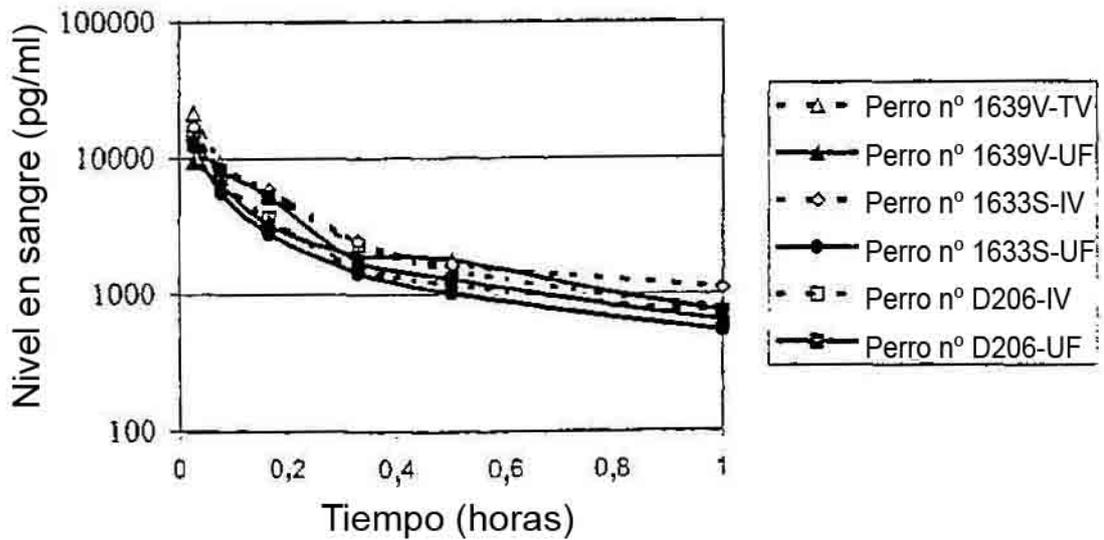


Fig. 27

Diámetro de partícula real frente al calculado (MDM) para la concentración en número de $1 \times 10^9/\text{cc}$

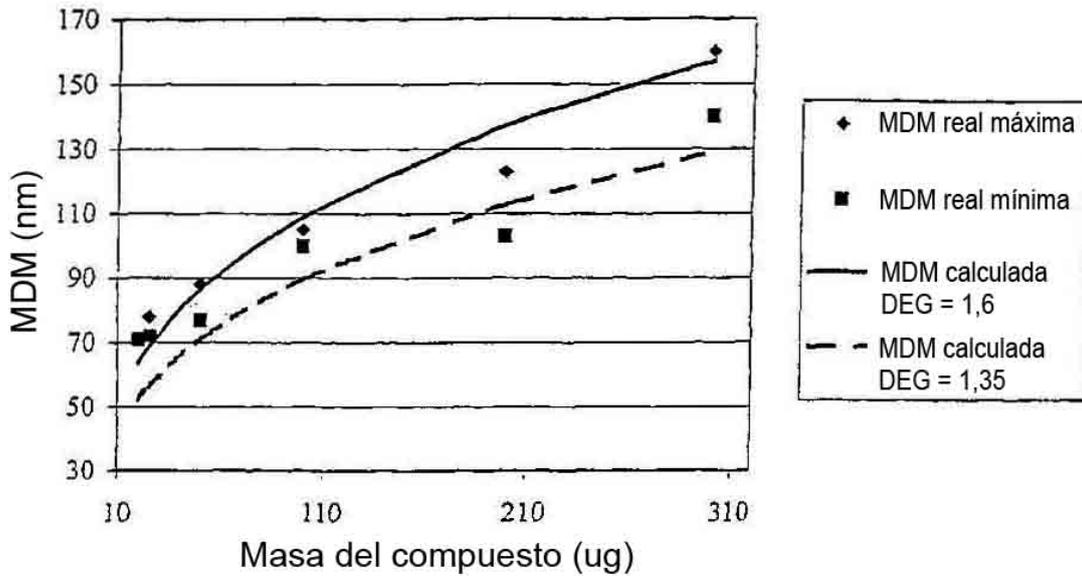


Fig. 28

Diámetro de partícula real frente al calculado (MDM) para la concentración en número de $0,5 \times 10^9/\text{cc}$

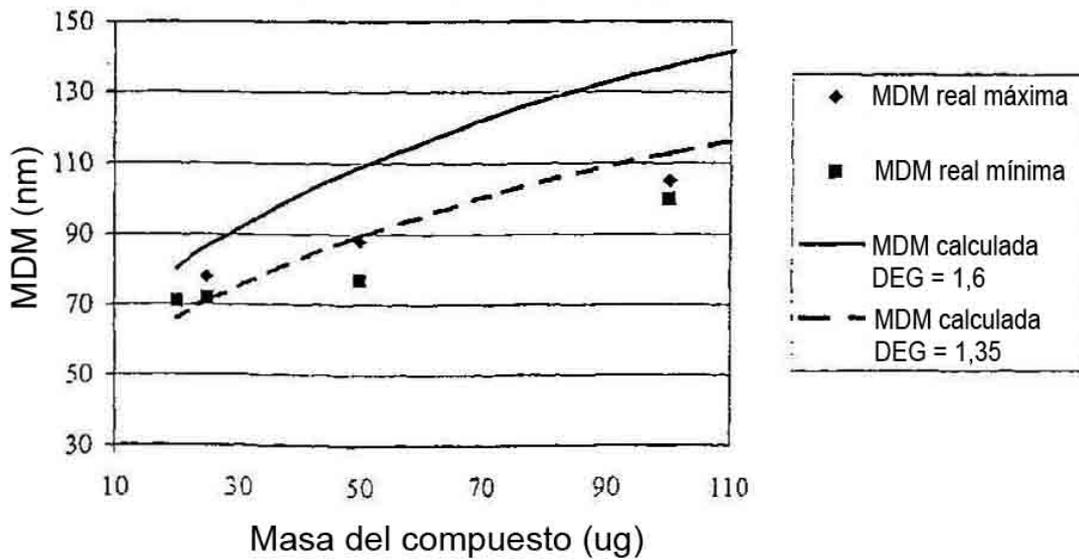


Fig. 29

Relación de compuesto vaporizado con respecto al volumen del gas de mezcla frente al diámetro de partícula

