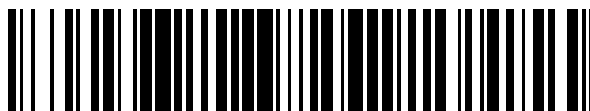


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 138**

51 Int. Cl.:  
**A61M 5/00**

(2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02802109 .5**

96 Fecha de presentación: **30.09.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1441785**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

54 Título: **Método mejorado para generar un aerosol**

30 Prioridad:  
**19.10.2001 US 981739**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.08.2012**

73 Titular/es:  
**PHILIP MORRIS USA INC.  
6601 WEST BROAD STREET  
RICHMOND, VA 23230, US**

72 Inventor/es:  
**HINDLE, Michael;  
BYRON, Peter, R. y  
GUPTA, Rajiv**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 386 138 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**

Método mejorado para generar un aerosol.

**5 Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a métodos para generar aerosoles y, más particularmente, para lograr una distribución predeterminada y/o sustancialmente monodispersa del tamaño de partícula de al menos uno de los componentes presentes en el aerosol.

10

**Antecedentes de la invención**

[0002] Por lo general, un aerosol comprende partículas finamente divididas de un líquido y/o un sólido y es útil en una amplia variedad de aplicaciones. Un aerosol puede emplearse para administrar un medicamento —por ejemplo, por inhalación hacia los pulmones de un animal o ser humano. Otras aplicaciones de aerosoles incluyen, por ejemplo, la calibración de instrumentos, los estudios de toxicología por inhalación, las pruebas de filtros de aire, los análisis de seguridad nuclear y el suministro de materiales aromatizados, pinturas y lubricantes. El documento de patente de los EE. UU. con el número US-A-5.743.251 describe un aparato y un método para producir un aerosol, en el cual las propiedades del aerosol pueden ajustarse mediante la manipulación de parámetros específicos del generador del aerosol.

15

20

[0003] En el suministro de un medicamento hacia los pulmones de un animal o ser humano, el lugar de los pulmones que debe tratarse con dicho medicamento depende, por lo menos, del tipo de dolencia que se está tratando y de la clase de medicamento que se está empleado. La distribución del tamaño de partícula y la uniformidad de un aerosol, normalmente, controlan o contribuyen al lugar en el cual las partículas del aerosol se depositan en los pulmones. Según se utiliza en la presente, la frase “distribución del tamaño de partícula” se refiere a la distribución de la masa de un material, en un intervalo de tamaños de partícula del material. La uniformidad de un aerosol se refiere al grado de dispersión de la distribución de la masa de un material, en un intervalo de tamaños de partícula del material.

25

30

[0004] El hecho de proveer partículas del aerosol que tengan una distribución excesivamente amplia del tamaño de partícula puede incidir de un modo adverso en la administración del medicamento. Por ejemplo, las partículas de un aerosol que tienen grandes distribuciones del tamaño de partícula pueden depositarse en la boca y/o en la faringe de un receptor, en lugar de ser inhaladas hacia los pulmones. Por otro lado, el suministro partículas de un aerosol que tengan una distribución excesivamente pequeña del tamaño de partícula también puede incidir negativamente en la administración del medicamento; por ejemplo, porque estas partículas tan pequeñas a veces son exhaladas antes de depositarse en los pulmones.

35

[0005] El hecho de proveer partículas del aerosol que tengan un intervalo excesivamente amplio de los tamaños de partícula puede surtir un efecto adverso en la administración del medicamento. Por ejemplo, las partículas de un aerosol con un intervalo excesivamente amplio de tamaños de partícula generalmente se depositan en todo el pulmón o en múltiples partes del mismo, en lugar de dirigirse a un sitio específico del pulmón. Así, para depositar eficazmente un medicamento en los pulmones, puede ser importante obtener un aerosol que tenga una predeterminada y lo suficientemente uniforme distribución del tamaño de partícula, la cual resulte adecuada para tratar una dolencia en particular, utilizando un medicamento en particular.

40

45

[0006] La distribución del tamaño de partícula de un aerosol o de un componente que está presente en el aerosol puede medirse determinando el diámetro de masa media del aerosol (MMAD, *mass median aerosol diameter*) de la misma. El MMAD de un aerosol es el diámetro de masa media de las partículas del aerosol. El MMAD de un componente presente en un aerosol es el diámetro de masa media de las partículas del aerosol que contienen el componente a medir. El documento de patente con el número WO-A-01/81182 describe un aparato y un método para generar un aerosol, en el cual el disolvente se puede seleccionar de manera tal de lograr una distribución del tamaño de partícula deseada. El documento de patente con el número XP009069376 de Liu et al. describe el ajuste del tamaño de partícula de un aerosol alterando la concentración de la solución para formar el aerosol.

50

55

[0007] Tal como se ha comentado anteriormente, la uniformidad de una distribución del tamaño de partícula también puede afectar la ubicación en la cual el aerosol se depositará en los pulmones. La uniformidad de una distribución del tamaño de partícula de un aerosol o de un componente que está presente en el aerosol puede medirse determinando la desviación geométrica estándar (GSD, *geometric standard deviation*) de la misma. La GSD de un aerosol o de un componente que está presente en los aerosoles se calcula como la relación del tamaño de partícula observado en el 84.º percentil, dividido por el tamaño de partícula observado en el 50.º percentil sobre una distribución acumulativa porcentual de finos de masa. Los términos “monodispersa” y “polidispersa”, según se utilizan en la presente, se refieren a la uniformidad de la distribución del tamaño de partícula del aerosol. Cuanto menor sea la GSD de un aerosol, más “monodispersa” será la distribución del tamaño de partícula. De un modo similar, cuanto mayor sea la GSD de un aerosol, más “polidispersa” será la distribución del tamaño de partícula. Por

60

65

ejemplo, las distribuciones monodispersas del tamaño de partícula, por lo general, incluyen aerosoles que tienen una GSD de aproximadamente 2 o menos y distribuciones polidispersas del tamaño de partícula que, por lo general, incluyen aerosoles que tienen una GSD de alrededor de 3 o más.

5 **[0008]** En vista de lo expuesto anteriormente, se pretende proveer un medio para lograr una distribución predeterminada y/o sustancialmente monodispersa del tamaño de partícula de un aerosol. También se busca proveer un medio para lograr una distribución lo suficientemente pequeña del tamaño de partícula de un aerosol, que permita la penetración profunda del aerosol en los pulmones y para el tratamiento de una dolencia que requiera de tal penetración profunda. Asimismo se busca proveer un medio para lograr una distribución lo suficientemente grande del tamaño de partícula que permita el depósito central del aerosol en los pulmones y el tratamiento de una dolencia que requiera de tal depósito central. Uno o más de estos atributos pueden lograrse mediante los métodos aquí descritos.

### Sumario de la invención

15 **[0009]** De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se provee un método para generar un aerosol, que tiene una GSD deseada de un primer componente presente en el aerosol. El método incluye: preparar una solución formada con el primer componente en un componente líquido, de manera tal que después de la volatilización del componente líquido —al hacer pasar la solución a través de un pasaje para el flujo mientras se la calienta— se forme un aerosol que tenga la GSD deseada del primer componente, donde la solución se prepara de manera tal que la parte en ebullición del componente líquido y la cantidad del primer componente allí incluido sean suficientes como para alcanzar la GSD deseada del primer componente. El método incluye, asimismo, hacer pasar la solución a través del pasaje para el flujo mientras se la calienta a una temperatura suficiente como para volatilizar el componente líquido, donde el pasaje para el flujo comprende una salida a través de la cual fluyen el componente líquido volatilizado y el primer componente, y donde se forma un aerosol.

### Breve descripción de las ilustraciones

30 **[0010]** Las características y ventajas de la presente invención se comprenderán perfectamente mediante la lectura de la siguiente descripción detallada, en forma conjunta con los dibujos, en los cuales los numerales similares indican elementos similares y donde:

35 **[0011]** La figura 1 es una vista esquemática de un generador de aerosol de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención.

**[0012]** La figura 2 es una vista esquemática de un generador de aerosol de acuerdo con una realización alternativa de la presente invención.

40 **[0013]** La figura 3 es un gráfico del soluto y de los MMAD de los aerosoles formados a partir de soluciones de desoxicorticosterona y propilenglicol, bencilo y propilenglicol, salicilato de fenilo y, budesonida y propilenglicol, como una función de la concentración del soluto, de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención.

45 **[0014]** La figura 4 es un gráfico de las relaciones de los MMAD de la desoxicorticosterona/aerosol, de los aerosoles formados a partir de soluciones de desoxicorticosterona y diversos líquidos, como una función del punto de ebullición del líquido, de acuerdo con una realización ejemplar de la presente invención.

### Descripción detallada

50 **[0015]** La presente invención se refiere a métodos para generar un aerosol. Los métodos pueden emplearse para administrar un medicamento a los pulmones de un animal o ser humano. Por ejemplo, los métodos se pueden usar para tratar afecciones respiratorias, tales como: asma, enfisema, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, bronquitis y fibrosis quística. Los presentes métodos también se pueden emplear en el tratamiento de otras dolencias y enfermedades, tales como para administrar calmantes (analgésicos) y para tratar la diabetes. Ventajosamente, al emplear los métodos de la presente, es posible controlar la distribución del tamaño de partícula de un componente en una solución a atomizar. Asimismo, los presentes métodos también pueden lograr una distribución monodispersa del tamaño de partícula de un componente en una solución a atomizar.

60 **[0016]** Un generador de aerosol 21 ejemplar que se puede emplear en los presentes métodos se representa esquemáticamente en la figura 1. El generador de aerosol 21 incluye un pasaje para el flujo 23, que tiene una salida 25. Un calentador 27 puede ubicarse adyacente a una porción del pasaje para el flujo 23 como mínimo, preferiblemente de manera tal que provea una zona caliente alrededor del pasaje para el flujo y que maximice la transferencia de calor a través de la zona caliente. El calentador 27 se puede conectar a una fuente de alimentación 29, preferiblemente una fuente de alimentación de CC; por ejemplo, una batería.

5 [0017] Es posible introducir una solución formada a partir de un primer componente en un componente líquido, en el pasaje para el flujo 23. La solución es adecuada para la atomización mediante un generador de aerosol, tal como el generador de aerosol 21 que se muestra en la figura 1. Se prefiere que la solución sea una mezcla sustancialmente homogénea del primer componente y del componente líquido. Por lo general, la solución se forma añadiendo el primer componente al componente líquido y/o mezclando el primer componente con el componente líquido. Pueden usarse otros métodos para combinar los materiales que son conocidos para los expertos en la técnica.

10 [0018] Preferiblemente, el primer componente es útil para tratar una enfermedad o dolencia, tal como una afección respiratoria. Por ejemplo, el primer componente puede incluir budesonida y/o albuterol. También es posible utilizar otros materiales conocidos en la técnica que se añaden fácilmente o se disuelven en un líquido. En los ejemplos presentados más adelante, se usan otros componentes, incluidos los siguientes: desoxicorticosterona, salicilato de fenilo y bencilo, para ejemplificar que es posible emplear componentes que tengan diversas propiedades físico-químicas en la presente métodos. Antes de formar la solución, el primer componente puede hallarse en una fase sólida o líquida, preferiblemente en una fase sólida. En caso de un material sólido, el primer componente se puede disolver en el componente líquido y/o suspender en el componente líquido.

20 [0019] El componente líquido preferiblemente puede ser volatilizado haciendo pasar la solución que contiene al componente líquido a través de un pasaje para el flujo de un generador de aerosol y calentando el pasaje para el flujo. El componente líquido puede presentar propiedades medicinales y/o puede actuar como un vehículo para el primer componente. Por ejemplo, en una realización ejemplar, el componente líquido actúa como un vehículo para el primer componente, y el primer componente es un medicamento. El componente líquido puede incluir, por ejemplo, agua y/o un alcohol tales como, propilenglicol, etilenglicol, dipropilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, alcohol oleílico, etanol y mezclas de los mismos. El líquido, preferiblemente, incluye propilenglicol.

25 [0020] El calentador 27 calienta la porción del pasaje para el flujo 23 a una temperatura suficiente como para volatilizar el componente líquido y opcionalmente, el primer componente. El calentador preferiblemente calienta el componente líquido al menos a una temperatura cercana a la del punto de ebullición del componente líquido y, preferiblemente, mantiene la temperatura superficial del pasaje para el flujo 23 por debajo de los 400 °C. El componente líquido volatilizado emana por la salida 25 del pasaje para el flujo 23 y, por lo general, se condensa después de mezclarse con el aire del ambiente para formar partículas del aerosol.

35 [0021] Al volatilizarse el componente líquido, el primer componente también se puede volatilizar o permanecer en un estado sólido o líquido. Preferiblemente, al menos parte del primer componente se volatiliza como resultado de que la solución se calienta. El primer componente, por lo general, fluye por la salida 25 del pasaje para el flujo 23 en forma contemporánea con el componente líquido volatilizado, pero también puede salir por la salida 25 después de que el líquido volatilizado fluye por la salida. En la presente, el flujo contemporáneo del primer componente y el componente líquido a través de la salida 25 se denomina "coevaporación". Lograr la coevaporación puede depender de varios parámetros tales como, los tipos y cantidades del primer componente y del componente líquido que se usan, la temperatura del pasaje para el flujo 23 y el caudal de la solución.

40 [0022] De acuerdo con una realización ejemplar, una solución se prepara de manera tal que la cantidad del primer componente allí presente sea suficiente como para lograr una distribución predeterminada del tamaño de partícula del primer componente y/o el componente líquido cuando la solución se atomiza. Ventajosamente, al reducir la cantidad del primer componente en la solución, por lo general, se incrementa el MMAD y/o el grado de uniformidad del primer componente cuando la solución se atomiza. Por otra parte, el aumento de la cantidad del primer componente en la solución normalmente surte el efecto contrario, es decir, reduce el MMAD del primer componente cuando se atomiza la solución. La cantidad del primer componente en la solución, por lo general, varía entre 0,03 y 50 % en peso de la solución. Los efectos de ajustar la concentración del primer componente que se han descrito anteriormente, por lo general, se refieren a las soluciones que contienen pequeñas cantidades del primer componente en el componente líquido, en particular, en el intervalo de 0,03 a 1 % en peso, aunque se pueden aplicar a soluciones que contienen cantidades mayores del primer componente.

55 [0023] La cantidad del primer componente también puede ser suficiente para alcanzar una distribución del tamaño de partícula sustancialmente monodispersa del primer componente. Por ejemplo, la GSD de la distribución del tamaño de partícula del primer componente puede ser equivalente o inferior a 2.

60 [0024] La distribución del tamaño de partícula y/o el grado de uniformidad deseados del primer componente atomizado y/o del componente líquido típicamente dependen de la aplicación específica del aerosol. Es decir, la distribución del tamaño de partícula y/o el grado de uniformidad deseados, por lo general, dependen de la enfermedad o dolencia en particular que se desea tratar y del material en particular que se emplea para tratar dicha enfermedad o dolencia. En el tratamiento de enfermedades y afecciones de las vías respiratorias, tales como, asma, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, bronquitis y enfisema, por lo general, conviene proveer partículas del aerosol del medicamento que tengan un MMAD relativamente mediano o grande —por ejemplo, en líneas generales, inferior a 3 µm, preferiblemente variable entre alrededor de 1,0 y 3,0 µm, más preferiblemente entre alrededor de 0,3 y 2 µm— y una distribución sustancialmente monodispersa. En el tratamiento de las

enfermedades y afecciones sistémicas, por lo general, conviene proveer partículas del aerosol que tengan un MMAD relativamente pequeño, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 µm.

5 [0025] De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, puede lograrse una distribución predeterminada y/o  
sustancialmente monodispersa del tamaño de partícula del primer componente y/o del componente líquido  
preparando la solución de manera tal que el punto de ebullición del componente líquido sea suficiente como para  
lograr la distribución predeterminada y/o sustancialmente monodispersa del tamaño de partícula. La solución  
también se puede preparar de manera tal que otras propiedades del componente líquido tales como, la viscosidad,  
10 la capacidad específica de calor, la entalpía de vaporización y sus propiedades de unión del hidrógeno sean  
suficientes como para alcanzar una distribución predeterminada y sustancialmente monodispersa del tamaño de  
partícula. Los solicitantes han hallado con asombro que el hecho de preparar una solución que contenga un  
componente líquido que tenga un mayor punto de ebullición normalmente aumenta el grado de uniformidad de la  
distribución del tamaño de partícula del primer componente atomizado. Por ejemplo, la GSD de la distribución del  
tamaño de partícula del primer componente puede ser inferior o igual a 2 aproximadamente, tales como, variable  
15 entre alrededor de 1,5 y 2. Por otra parte, el uso de un componente líquido con un menor punto de ebullición, por lo  
general, tiene el efecto contrario, es decir, la distribución del tamaño de partícula del primer componente por lo  
general se torna más bimodal y/o polidispersa al pulverizarse o atomizarse la solución. Tal como se muestra en los  
siguientes ejemplos, algunos componente líquidos pueden no seguir esta tendencia, y lejos de aferrarse a ninguna  
teoría, los solicitantes han elaborado la hipótesis de que otras propiedades tales como las propiedades físicas y/o  
20 químicas del componente líquido también contribuyen a la distribución del tamaño de partícula y/o a su uniformidad.

[0026] El componente líquido, preferiblemente, se atomiza calentando la solución que contiene el componente  
líquido hasta alcanzar una temperatura igual o superior al punto de ebullición del componente líquido, por ejemplo a  
una temperatura no menor que 400 °C en ciertas aplicaciones. De esta manera, la temperatura del pasaje para el  
25 flujo del generador de aerosol durante la atomización, por lo general, depende al menos del punto de ebullición del  
componente líquido.

[0027] En ciertas aplicaciones, puede resultar beneficioso proveer un aerosol en el cual las partículas del aerosol del  
primer componente y las partículas del aerosol del componente líquido tengan MMAD similares o iguales. En la  
30 presente, estos fenómenos se denominan "cocondensación". De acuerdo con un aspecto de la presente invención,  
la relación del MMAD de las partículas del aerosol del primer componente al MMAD de las partículas del aerosol del  
componente líquido es superior o igual a 0,75, como resultado de usar una solución que se prepara de acuerdo con  
la presente invención. En otras aplicaciones, puede no preferirse la cocondensación y quizá se desee obtener una  
relación del MMAD de las partículas del aerosol del primer componente al MMAD de las partículas del aerosol del  
35 componente líquido igual o inferior a 0,75.

[0028] Los parámetros referidos a la operación del generador de aerosol pueden afectar la distribución del tamaño  
de partícula de las partículas del aerosol del primer componente y/o de las partículas del aerosol del componente  
líquido. Dichos parámetros incluyen, por ejemplo, la cantidad de material que se vaporiza por segundo; la cantidad  
40 de aire atrapado por peso unitario del material vaporizado; la velocidad de salida del material vaporizado que emana  
por salida del generador de aerosol; la temperatura del pasaje para el flujo y la forma del pasaje para el flujo.

[0029] Con referencia a la figura 1, el pasaje para el flujo 23 del generador de aerosol 21 por lo general comprende  
un volumen encerrado que se abre a una entrada y/o a una salida 25. El pasaje para el flujo 23 puede adoptar  
cualquier forma a través de la cual un fluido o una mezcla de fluidos y un sólido puedan pasar. El pasaje para el flujo  
45 23 puede tener cualquier geometría deseada. Una forma preferida de un perfil en corte transversal del pasaje para el  
flujo 23 consiste en un orificio circular de un diámetro uniforme. Otras formas del corte transversal del pasaje para el  
flujo incluyen aquellas no circulares, tales como: triangular, cuadrada, rectangular, ovalada u otras. El corte  
transversal del orificio no necesariamente tiene que ser uniforme. El pasaje para el flujo 23 puede extenderse de un  
50 modo rectilíneo o no rectilíneo y puede ser un solo pasaje para el flujo o un pasaje multivía para el flujo.

[0030] El pasaje para el flujo 23, preferiblemente, es de "dimensiones capilares". Un pasaje para el flujo de  
dimensiones capilares permite la volatilización de sustancialmente todo el líquido presente en el pasaje para el flujo  
cuando el pasaje para el flujo se calienta. Por ejemplo, el área en corte transversal de un pasaje para el flujo de  
55 dimensiones capilares por lo general es lo suficientemente pequeño como para permitir el calentamiento eficiente de  
la solución presente en el pasaje para el flujo.

[0031] En una realización ejemplar, el pasaje para el flujo 23 comprende un tubo. El pasaje para el flujo 23 tiene  
preferiblemente entre alrededor de 10 y 50 mm de longitud, más preferiblemente, tiene una longitud aproximada de  
60 44 mm. El pasaje para el flujo 23, preferiblemente, tiene un diámetro interno de entre 0,05 y 0,53 milímetros y un  
calibre de alrededor de 26 a 32. El espesor de la pared es preferiblemente de aproximadamente 0,0025 pulgadas  
(0,064 mm). Las dimensiones del pasaje para el flujo 23 por lo general dependen de varios factores, entre los cuales  
se incluyen, por ejemplo, el tamaño general del generador de aerosol deseado, del o de los materiales a volatilizar,  
de la cantidad de aerosol a suministrar y similares. El generador de aerosol opcionalmente puede incluir un manguito  
65 26 dispuesto próximo a la salida 25 del pasaje para el flujo 23.

**[0032]** El pasaje para el flujo 23 puede fabricarse con un material de cerámica o de vidrio. Preferiblemente, el pasaje para el flujo se forma con sílice fundida o un silicato de aluminio. También es posible utilizar otros materiales sustancialmente no reactivos, capaces de soportar reiterados ciclos de calentamiento y las presiones generadas y que tengan las propiedades adecuadas de conducción del calor, tales como, el acero inoxidable.

**[0033]** El calentador 27, preferiblemente, es un calentador con resistencia eléctrica. De acuerdo con una realización preferida, el calentador 27 es un alambre calentador cuyo diámetro externo sea de 0,008 pulgadas, una resistencia de 13,1 ohmios por pie y un calor específico de 0,110 BTU/1b °F. La composición del alambre calentador es preferiblemente de 71,7 % de hierro, 23 % de cromo y 5,3 % de aluminio. Dicho alambre calentador se comercializa a través de Kanthal Furnace Products, situado en Bethel, Connecticut.

**[0034]** La fuente de alimentación 29 tiene un tamaño tal como para proveer la suficiente energía para que el elemento calentador 27 caliente todo el pasaje para el flujo 23 o una porción del mismo. La fuente de alimentación 29, preferiblemente, puede reemplazarse y recargarse y puede incluir dispositivos tales como un capacitor y/o una batería. Para aplicaciones portátiles, la fuente de alimentación, en una realización actualmente preferida, es una batería recambiable y recargable, como por ejemplo, cuatro celdas de baterías de níquel-cadmio conectadas en serie con un voltaje total, sin carga de aproximadamente 4,8 a 5,6 voltios. Sin embargo, las características requeridas de la fuente de alimentación 29 se seleccionan en vista de las características de los otros componentes del generador de aerosol 21, particularmente, las características del calentador 27. Una fuente de alimentación cuyo funcionamiento ha resultado exitoso para generar un aerosol a partir de un propilenglicol líquido se acciona en forma continua a 2,5 voltios y 0,8 amperios, aproximadamente.

**[0035]** La boquilla 39 puede disponerse cerca del extremo abierto 25 del pasaje para el flujo 23 y facilita la mezcla completa del líquido volatilizado con aire ambiental refrigerante, de manera tal que el líquido volatilizado se condense para formar las partículas. Para las aplicaciones de suministro de medicamentos, la boquilla 39, preferiblemente se diseña para permitir el pasaje de alrededor de 60-100 litros de aire por minuto sin resistencia sustancial, siendo este caudal un flujo normal para la inhalación desde un inhalador. Por supuesto, la boquilla 39, si se provee, puede diseñarse para que pase más o menos aire, dependiendo de la aplicación deseada del generador de aerosol y otros factores, tales como las preferencias del consumidor. Una boquilla preferida para un inhalador portátil para asmáticos tiene aproximadamente 1 pulgada de diámetro y entre 1,5 y 2 pulgadas de largo, con el extremo abierto 25 del pasaje para el flujo 23 centrado en un extremo de la boquilla. Con referencia a la figura 2, dependiendo del tamaño deseado de gota del aerosol, es posible añadir una cámara espaciadora 38 al extremo abierto 25 del pasaje para el flujo 23 antes de la boquilla 39. La cámara espaciadora 38 puede tener el efecto de aumentar o reducir la distribución del tamaño de partícula del aerosol.

**[0036]** Otras realizaciones y aspectos del generador de aerosol que se pueden usar en los presentes métodos se describen en la solicitud de patente de los Estados Unidos con el número 09/560.510, cuyos contenidos se incorporan por referencia.

**[0037]** El aerosol puede generarse de un modo intermitente, por ejemplo, a solicitud o de manera continua. Cuando se desea generar un aerosol intermitente, la solución puede suministrarse a la porción del pasaje para el flujo 23 que está próxima al calentador 27 cada vez que se desee generar un aerosol. Preferiblemente, la solución fluye desde una fuente de solución 33 hacia una porción del pasaje para el flujo 23 que está próxima al calentador 27, de manera tal de ser bombeada mediante una bomba 35 (que se indica mediante líneas de puntos). La generación intermitente y la generación continua de los aerosoles que se pueden usar en la presente invención se analizan en mayor detalle en la solicitud de patente de los Estados Unidos que lleva el número 09/560.510, cuyos contenidos se incorporan por referencia.

**[0038]** En los siguientes ejemplos, se prevé que las tendencias observadas en los primeros componentes y en los componentes líquidos ejemplares se verifiquen como ciertas para otras combinaciones de materiales, aunque los expertos en la técnica reconocerán que modificar variables tales como los caudales y las temperaturas en el generador de aerosol bien puede permitir otras manipulaciones de las distribuciones del tamaño de partícula más allá de las observadas aquí.

## Ejemplos

**[0039]** Se generaron unos aerosoles a partir de diversas soluciones, introduciendo las soluciones en un generador de aerosol. Se midieron el MMAD y la GSD de los aerosoles para determinar los efectos de lo siguiente: (1) la variación en la concentración del primer componente en la solución y (2) la variación del punto de ebullición del componente líquido.

**[0040]** El generador de aerosol empleado en los ejemplos incluye un pasaje para el flujo constituido por un tubo capilar de acero inoxidable calibre 26, el cual tenía un diámetro interno de 0,27 mm y una longitud de 44 mm. Se usó una bomba de jeringa para suministrar la solución al pasaje para el flujo constituido por un tubo capilar. La bomba de

jeringa que se usó fue una bomba de jeringa Modelo 44, que se había adquirido en Harvard Apparatus, situada en el sur de Natick, Massachusetts. La aguja de la jeringa que se usó era una Microliter No. 750, obtenida de Hamilton Co. Situada en Reno, Nevada. Se empleó una fuente de alimentación Modelo 6641A, de CC., la cual se había adquirido en Hewlett-Packard Co. Situada en Loveland, Colorado. También se utilizaron un controlador electrónico multifunción I/O [*inlet/outlet*, entrada/salida], adquirido en Hewlett Packard y un ordenador personal IBM Pentium II.

[0041] Tanto la bomba de jeringa como la fuente de alimentación de CC recibían señales de entrada del controlador electrónico I/O, que recibían señales del ordenador. Salvo que se indique de otro modo, la velocidad de infusión de la bomba de jeringa fue de 0,3 ml/min. El tiempo de generación del aerosol fue de 10 segundos y el volumen de suministro fue de 50 ml. La velocidad de suministro masivo fue de 5,2 mg/seg. La temperatura promedio del capilar durante la formación del aerosol se mantuvo entre el punto de ebullición del líquido y los 400 °C.

[0042] Los MMAD de los aerosoles generados se midieron usando un impactador o filtro en cascada MOUDI, modelo 100, comercializado por MSP Corp. Situada en Minneapolis, Minnesota. Se empleó un adaptador para conectar el portacapilar a un puerto de inducción en un ángulo de 90°, fijo encima del impactador en cascada MOUDI. Se utilizó un puerto de inducción estándar de la *United States Pharmacopeia* (USP, Farmacopea de los Estados Unidos) (2000), junto con el adaptador. El adaptador tenía un corte transversal circular con orificios distribuidos circunferencialmente alrededor del capilar, para proveer la afluencia de aire hacia el puerto de inducción. Se usó papel de aluminio como sustrato para las nueve etapas superiores del impactador, y la etapa inferior consistía en un posfiltro de fibra de vidrio del tipo A/E, obtenido en Gelman Sciences, que se encuentra en Ann Arbor, Michigan.

[0043] El impactador en cascada funcionaba de acuerdo con las especificaciones de fábrica. El impactador funcionaba como un caudal de aire de 30 litros por minuto, con flujo hacia el extremo abierto del puerto de inducción de la USP y una producción total de aerosol menor que 100 mg. Una carga de 30 a 60 mg de masa de aerosol total en el impactador proporcionó resultados bastante congruentes. Las nueve etapas y el posfiltro se pesaron tanto antes como después de la captura del aerosol, usando una balanza analítica modelo AP250D, obtenida de Ohaus Corp. Que se encuentra en Florham Park, Nueva Jersey. Las distribuciones del tamaño de partícula del componente sólido se determinaron por cuantificación de la masa de soluto en cada etapa, lavando los papeles de aluminio y el posfiltro con un volumen predeterminado de metanol y usando un ensayo de cromatografía líquida de alta definición (HPLC, *high performance liquid chromatography*). Todos los experimentos se llevaron a cabo en réplicas ( $n \geq 5$ ) y los resultados se presentan como la media (desviación estándar de la muestra).

[0044] Las distribuciones del tamaño de partícula del componente sólido y el aerosol en total de cada muestra se calcularon usando un software para gráficos científicos SigmaPlot, versión 3.0, obtenido en Jandel Corp. Situado en San Rafael, California. El software empleó un método de mínimos cuadrados, de regresión no lineal método para adecuar los datos del impactador a una curva logarítmica normal.

[0045] A continuación se presenta una lista de ciertas abreviaturas o términos [por sus siglas en inglés] empleados dentro de los ejemplos. Otras abreviaturas utilizadas, salvo que se indique de otro modo, tienen el significado estipulado en otras secciones de la presente o el significado común que se les adjudica en la técnica.

BUD = budesonida  
 BZ = bencilo  
 DEG = dietilenglicol  
 DMSO = sulfóxido de dimetilo  
 DPG = dipropilenglicol  
 DOC = desoxicorticosterona  
 EG = etilenglicol  
 FORM = formamida  
 GSD = desviación geométrica estándar  
 MMAD = diámetro de masa media del aerosol  
 OA = alcohol oleílico  
 PG = propilenglicol  
 PhS = salicilato de fenilo  
 TEG = trietilenglicol  
 TetEG = tetraetilenglicol

1. Efecto de la concentración del componente sólido sobre el MMAD del componente sólido

[0046] Se formaron unas soluciones disolviendo cantidades diferentes de varios componentes sólidos en un componente líquido. Esta solución se atomizó usando el generador de aerosol que se describió antes y se midieron el MMAD del material y el aerosol usando el impactador en cascada antes descrito, a fin de observar los efectos de la concentración del componente sólido en el MMAD del citado componente sólido.

[0047] En los ejemplos, se intentó hacer que la distribución del tamaño de partícula de las partículas del aerosol del componente sólido fuera similar o aproximadamente igual a la distribución del tamaño de partícula del aerosol. Más particularmente, se intentó lograr que la relación del MMAD del componente sólido al MMAD del aerosol total fuera superior o igual a 0,75 aproximadamente. Pese a que estos ejemplos particulares se dirigieron a lograr una distribución del tamaño de partícula en particular, los solicitantes observaron que pueden ser convenientes otras distribuciones del tamaño de partícula en diferentes aplicaciones. Asimismo, algunos de los ejemplos denotan un incremento en el grado de uniformidad de la distribución del tamaño de partícula. La presente invención no se limita a los métodos que alcanzan una distribución del tamaño de partícula del componente sólido similar o aproximadamente equivalente a la distribución del tamaño de partícula del aerosol o una distribución del tamaño de partícula que sea perfectamente uniforme y, de hecho, se puede usar para lograr cualquier distribución predeterminada del tamaño de partícula del material.

[0048] El BZ, DOC y PhS usados en los ejemplos se obtuvieron de Sigma Chemical Co., sita en St. Louis, Missouri. El PG usado en los ejemplos se adquirió en Fisher Scientific, de Raleigh, Carolina del Norte.

A. Budesonida en propilenglicol

[0049] Con referencia a la tabla 1, las soluciones de muestra que tienen concentraciones de BUD de 0,05 % y 0,10 % proporcionaron relaciones del MMAD de BUD/aerosol de 0,96 y 0,86, respectivamente. La mezcla tenía una concentración de BUD del 0,5 %; sin embargo, produjo una Relación del MMAD de BUD/aerosol inferior a 0,75. Esto indica que emplear una concentración lo suficientemente baja de BUD en un vehículo de PG fue eficaz para lograr las distribuciones deseadas del tamaño de partícula de BUD y PG.

TABLA 1

Concentración de BUD en PG (%)	MMAD del aerosol (µm)	MMAD del BUD (µm)	GSD de BUD	Relación del MMAD de BUD/aerosol
0	1,65	-	-	-
0,05	1,14	1,09	2,42	0,96
0,10	0,95	0,82	2,96	0,86
0,50	0,82	0,47	3,22	0,57

B. Desoxicorticosterona en propilenglicol

[0050] Las distribuciones deseadas del tamaño de partícula de las soluciones formadas con DOC y PG se lograron reduciendo la concentración de DOC en la mezcla. En este ejemplo, el caudal de la solución fue de 0,3 ml/min (5,2 mg/seg).

[0051] Con referencia a la tabla 2, las soluciones de muestra que tenían una concentración de DOC de 0,03125 %, 0,0625 %, 0,125 % y 0,25 % produjeron relaciones de MMAD de DOC/aerosol de 1,02; 1,02; 1,02; 0,95, respectivamente. De esta manera, se logró la distribución deseada del tamaño de partícula en estas muestras. La distribución deseada del tamaño de partícula no se logró en las mezclas que tenían concentraciones de DOC 0,5 % y 1,0 % DOC que proporcionaron relaciones de MMAD de DOC/aerosol de 0,69 y 0,60, respectivamente. Además, la GSD de los aerosoles que tenían una concentración de DOC de 0,25 % y 0,5 % fueron relativamente elevadas, lo cual indica una distribución polidispersa del tamaño de partícula. Se logró una distribución monodispersa del tamaño de partícula en soluciones que contenían cantidades menores de DOC, es decir, 0,03125 %, 0,0625 % y 0,125 % de DOC en PG.

TABLA 2

Concentración de DOC en PG (%)	MMAD del aerosol (µm)	MMAD del DOC (µm)	GSD de DOC	Relación del MMAD de DOC/aerosol
0	1,65	-	-	-
0,03125	1,69	1,73	1,43	1,02
0,0625	1,47	1,50	1,46	1,02
0,125	1,23	1,26	1,63	1,02
0,25	1,06	1,01	3,41	1,05
0,5	0,85	0,59	3,29	0,69
1,0	0,68	0,41	2,57	0,60

[0052] Puede observarse que el empleo de una concentración lo suficientemente baja de DOC en un vehículo de propilenglicol puede ser eficaz para lograr la distribución deseada del tamaño de partícula de DOC. La solución que contiene 0,03125 % de DOC tenía un MMAD de DOC que era aproximadamente igual al MMAD del aerosol. Sin



embargo, las soluciones con concentraciones más elevadas de DOC denotaron menores valores del MMAD del aerosol. Las soluciones que tenían concentraciones más altas de DOC también tenían valores más bajos del MMAD de DOC en comparación con el MMAD de DOC de la mezcla que contenía 0,03125 % de DOC. Los valores del MMAD del primer componente y del aerosol de BUD, DOC, BZ y PhS en PG se explican en la figura 3.

5

C. Salicilato de fenilo y bencilo en propilenglicol

[0053] Unas mezclas que contenían diversas concentraciones de BZ y PhS al 0,5 % en PG se atomizaron para observar los efectos de la concentración del soluto sobre los valores del MMAD del soluto y del aerosol de cada mezcla. Los valores del MMAD del soluto y del aerosol de cada mezcla se detallan en la tabla 3:

10

TABLA 3

Concentración de BZ en PG (%)	MMAD del aerosol (µm)	MMAD del soluto (µm)	GSD de BZ	Relación del MMAD de soluto/aerosol
0	1,65	-	-	-
0,0625	1,73	1,82	1,52	1,05
0,125	1,81	1,89	1,52	1,04
0,25	1,79	1,84	1,50	1,03
0,5	1,32	1,34	1,46	1,02
0,5 PhS/PG	1,77	1,80	1,42	1,02

[0054] Según puede observarse a partir de la tabla 3, el MMAD del aerosol de las mezclas que contienen 0,0625 %, 0,125 % y 0,25 % de BZ fueron comparables con el MMAD del aerosol del PG puro. Los valores del MMAD del BZ de las mezclas que contenían 0,0625 %, 0,125 % y 0,25 % de BZ fueron de 1,82; 1,89 y 1,84 µm respectivamente. La relación del MMAD de BZ/aerosol para las mezclas de BZ/PG varió entre 1,02 y 1,05 en el intervalo de las concentraciones de soluto probadas. La relación del MMAD de BZ/aerosol de la mezcla que tenía una concentración de PhS de 0,5 % fue de 1,02. De esta manera, se logró la cocondensación en estas mezclas de BZ y PhS en PG, respectivamente, pese aún a estas concentraciones relativamente altas. Esto puede atribuirse al hecho de que el BZ y el PhS son considerablemente más volátiles que la DOC. Lejos de aceptar las imposiciones de la teoría, los solicitantes creen que la cocondensación puede ser difícil o imposible de alcanzar por encima de ciertas concentraciones críticas del primer componente. Estos valores críticos, por lo general son específicos del primer componente y del componente líquido que se emplean.

20

25

2. Efecto del punto de ebullición del componente del líquido sobre el MMAD del componente sólido

[0055] El aumento de la relación del MMAD del soluto/aerosol y el logro de una monodispersión sustancial para los componentes sólidos que tienen bajas volatilidades, como la DOC, pueden lograrse usando componentes líquidos que tengan puntos de ebullición relativamente altos. Se prepararon varias soluciones de muestra añadiendo una cantidad constante de DOC (0.5 % p/p) a diversos líquidos, a fin de determinar el efecto del punto de ebullición del líquido sobre la relación del MMAD de DOC/aerosol y la GSD del soluto.

30

[0056] Con referencia a la tabla 4, se formaron unas soluciones de DOC/líquido usando propilenglicol y líquidos que tienen un punto de ebullición mayor que el del propilenglicol. Al realizarse la atomización, estas soluciones proporcionaron relaciones de MMAD de DOC/aerosol de 0,93; 0,95; 0,96; 1,06; 1,13 y 1,02 para EG, DPG, DEG, TEG, TetEG y OA, respectivamente. Las distribuciones del tamaño de partícula de los aerosoles formados con DPG, DEG, TEG, TetEG y OA fueron sustancialmente uniformes. En comparación, una solución de DOC (0,5 % p/p) en PG y DMSO proporcionó una relación del MMAD de DOC/aerosol total menor que 0,75. El empleo de líquido con un punto de ebullición lo suficientemente alto fue eficaz para lograr la distribución predeterminada y sustancialmente monodispersa del tamaño de partícula de la desoxicorticosterona en la solución.

35

40

TABLA 4

DOC al 0,5% p/p en diferentes solventes	MMAD del aerosol ( $\mu\text{m}$ )	MMAD del soluto ( $\mu\text{m}$ )	GSD del soluto	Relación del MMAD de soluto/aerosol
PG (p. de ebullición: 188 °C)	0,85	0,59	3,29	0,68
DMSO (189 °C)	1,17	0,03	2,34	0,03
EG (198 °C)	1,08	1,01	2,87	0,93
FORM (210 °C)	0,57	0,35	2,22	0,62
DPG (232 °C)	0,78	0,75	1,82	0,95
DEG (245 °C)	0,98	0,95	2,08	0,96
TEG (288 °C)	0,45	0,48	1,94	1,06
TetEG (326 °C)	0,61	0,69	2,12	1,13
OA (333 °C)	0,29	0,30	1,47	1,02

- 5 **[0057]** El DMSO y la FORM, cada uno de los cuales tiene puntos de ebullición mayores que el que presenta el PG, proporcionaron relaciones del MMAD de DOC/aerosol (0,03 y 0,62, respectivamente) menores que la relación del MMAD de DOC/aerosol del PG. Lejos de aceptar las imposiciones de la teoría, los solicitantes creen que otras características del líquido tales como la estructura química, incidieron en los MMAD del soluto y del aerosol.
- 10 **[0058]** La figura 4 muestra un gráfico de la relación de DOC/ aerosol total como una función del punto de ebullición del componente líquido. En la figura 4 se evidencia que el uso de un componente líquido con un mayor punto de ebullición, por lo general, aumentó la relación del MMAD del soluto/aerosol.
- 15 **[0059]** Los expertos en la técnica reconocerán que ciertos medicamentos pueden obtener un beneficio a partir de la atomización e inhalación del CAG sin la cocondensación con el vehículo. Por ejemplo, se sabe que tamaños de partícula aerodinámicos sustancialmente menores que 0,5  $\mu\text{m}$ , como por ejemplo, cercanos a 0,1 o 0,2  $\mu\text{m}$ , se depositan de un modo homogéneo por la difusión de las partículas del aerosol en la periferia pulmonar extrema. Es factible que ciertos medicamentos, al depositarse en tamaños tan minúsculos desde aerosoles que tengan vehículos con un MMAD mayor puedan denotar propiedades farmacéuticas y farmacológicas o toxicológicas sustancialmente diferentes que los medicamentos con un MMAD similar al que presenta el vehículo.
- 20

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Un método para generar un aerosol que tenga una desviación geométrica estándar (GSD) deseada de un primer componente presente en el aerosol, que comprende las siguientes etapas:
- preparar una solución del primer componente en un componente líquido, de manera tal que después de la volatilización del componente líquido al hacer pasar la solución a través de un pasaje para el flujo mientras se calienta dicha solución, se forme un aerosol que tenga la GSD deseada del primer componente, donde la solución se prepara de manera tal que el punto de ebullición del componente líquido y la cantidad del primer componente allí presente se seleccionen para lograr la GSD deseada del primer componente y
  - hacer pasar la solución a través del pasaje para el flujo mientras se calienta la solución a una temperatura suficiente para volatilizar el componente líquido, donde el pasaje para el flujo comprende una salida a través de la cual fluyen el primer componente y el componente líquido volatilizado, y donde se forman las partículas del aerosol.
- 10
- 15 **2.** Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la solución se prepara de manera tal que la cantidad del primer componente allí presente se seleccione para lograr una relación deseada del diámetro de masa media del aerosol de las partículas del aerosol del primer componente al diámetro de masa media del aerosol de las partículas del aerosol del componente líquido.
- 20 **3.** Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el cual el primer componente está presente en una cantidad eficaz para hacer que la relación del diámetro de masa media del aerosol de las partículas del aerosol del primer componente al diámetro de masa media del aerosol de las partículas del aerosol del componente líquido sea superior o igual a 0,75 aproximadamente, después de la formación del aerosol.
- 25 **4.** Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el cual el primer componente está presente en una cantidad efectiva para hacer que el diámetro de masa media del aerosol de las partículas del aerosol del primer componente y el diámetro de masa media del aerosol de las partículas del aerosol sean aproximadamente iguales después de la formación del aerosol.
- 30 **5.** Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el cual el primer componente está presente en una cantidad eficaz para hacer que la relación del diámetro de masa media del aerosol de las partículas del aerosol del primer componente al diámetro de masa media del aerosol de las partículas del aerosol del componente líquido sea inferior o igual a 0,75 aproximadamente después de la formación del aerosol.
- 35 **6.** Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el cual el pasaje para el flujo es de dimensiones capilares, lo cual permite la volatilización de sustancialmente todo el componente líquido cuando el pasaje para el flujo se calienta.
- 40 **7.** Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el cual la solución se forma combinando el primer componente en forma de partículas sólidas con el componente líquido, donde el componente líquido comprende un disolvente en el cual se disuelven las partículas sólidas.
- 45 **8.** Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el cual al menos parte del primer componente se volatiliza durante el calentamiento de la solución.
- 9.** Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el cual el componente líquido volatilizado y el primer componente volatilizado se condensan después de mezclar con el aire del ambiente para formar el aerosol.
- 50 **10.** Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el cual el primer componente comprende un medicamento adecuado para tratar una afección respiratoria.
- 11.** Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el cual el primer componente es budesonida.
- 55 **12.** Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el cual la concentración del primer componente en la solución es inferior al 0,5 % en peso aproximadamente.
- 13.** Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el cual la concentración del primer componente en la solución es inferior al 0,1 % en peso aproximadamente.
- 60 **14.** Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el cual el componente líquido se selecciona del grupo que consiste en agua, propilenglicol, etilenglicol, dipropilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, alcohol oleílico y mezclas de los mismos,

15. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el cual al menos algunas de las partículas del aerosol comprenden el primer componente y el componente líquido.
- 5 16. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el cual al menos algunas de las partículas del aerosol consisten en el primer componente.
17. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el cual el primer componente fluye hacia afuera por una salida del pasaje para el flujo en forma contemporánea con el componente líquido volatilizado.
- 10 18. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el cual el diámetro de masa media del aerosol de las partículas del aerosol varía entre alrededor de 0,3 y 2  $\mu\text{m}$ .
19. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el cual la desviación geométrica estándar de la distribución del tamaño de partícula del primer componente es inferior o igual a 2 aproximadamente.

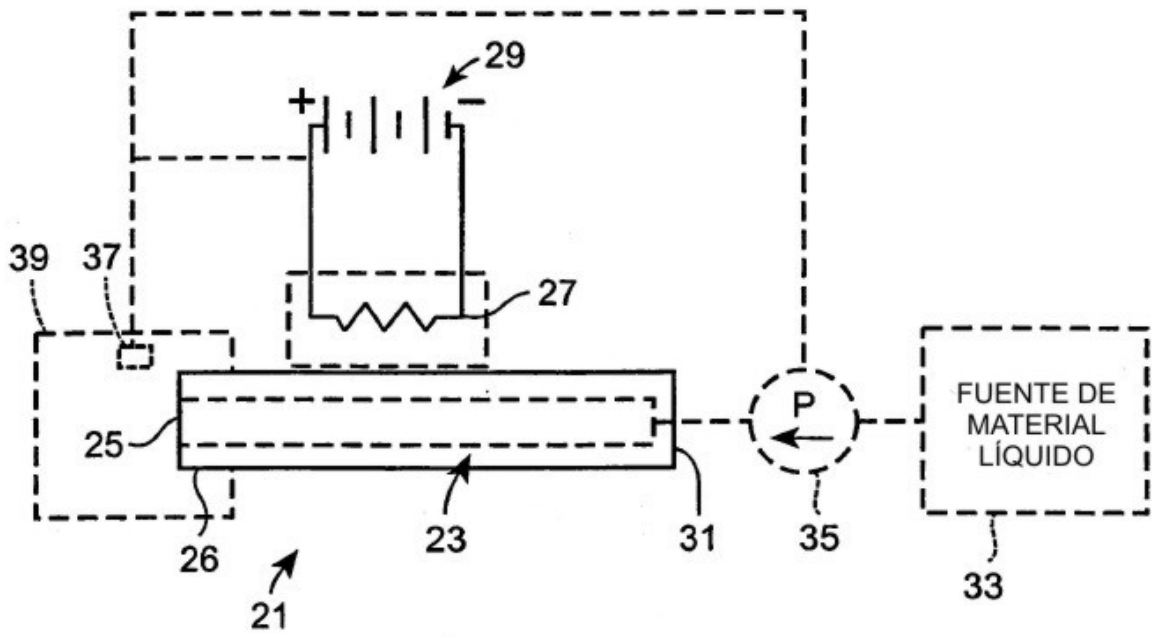


FIG. 1

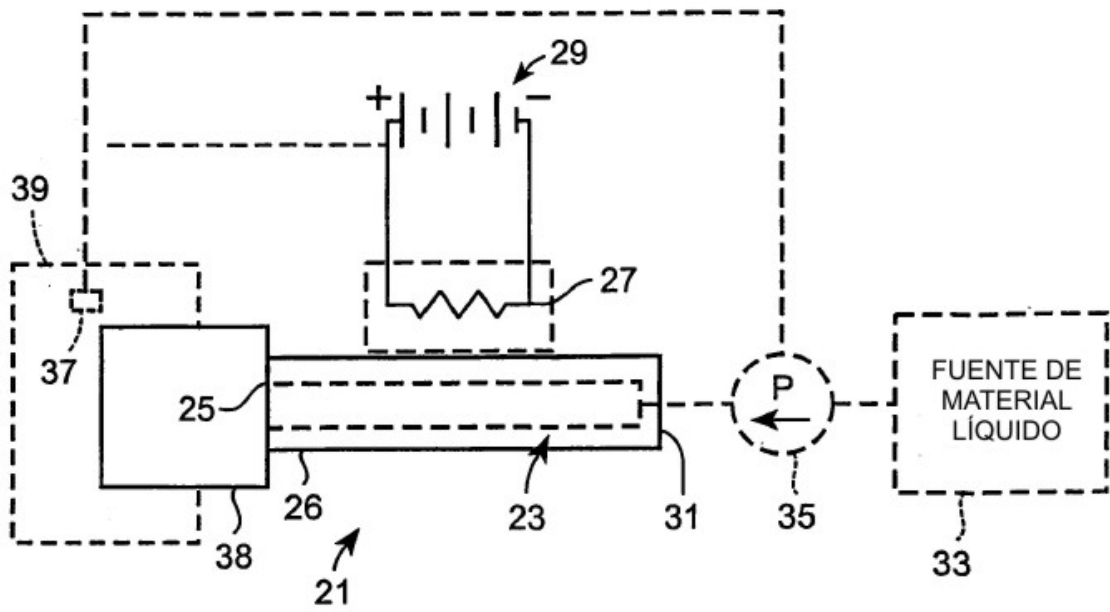


FIG. 2

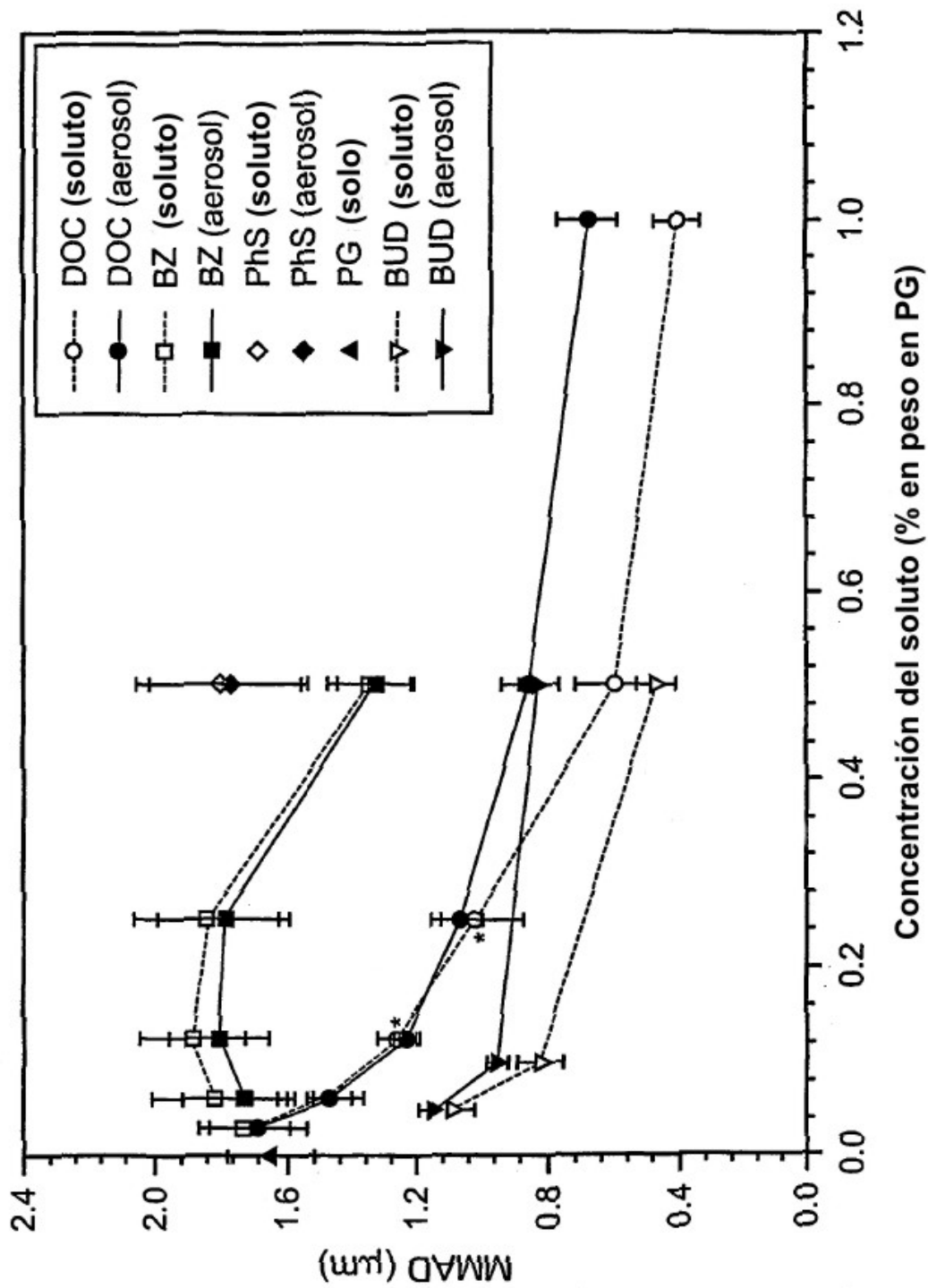
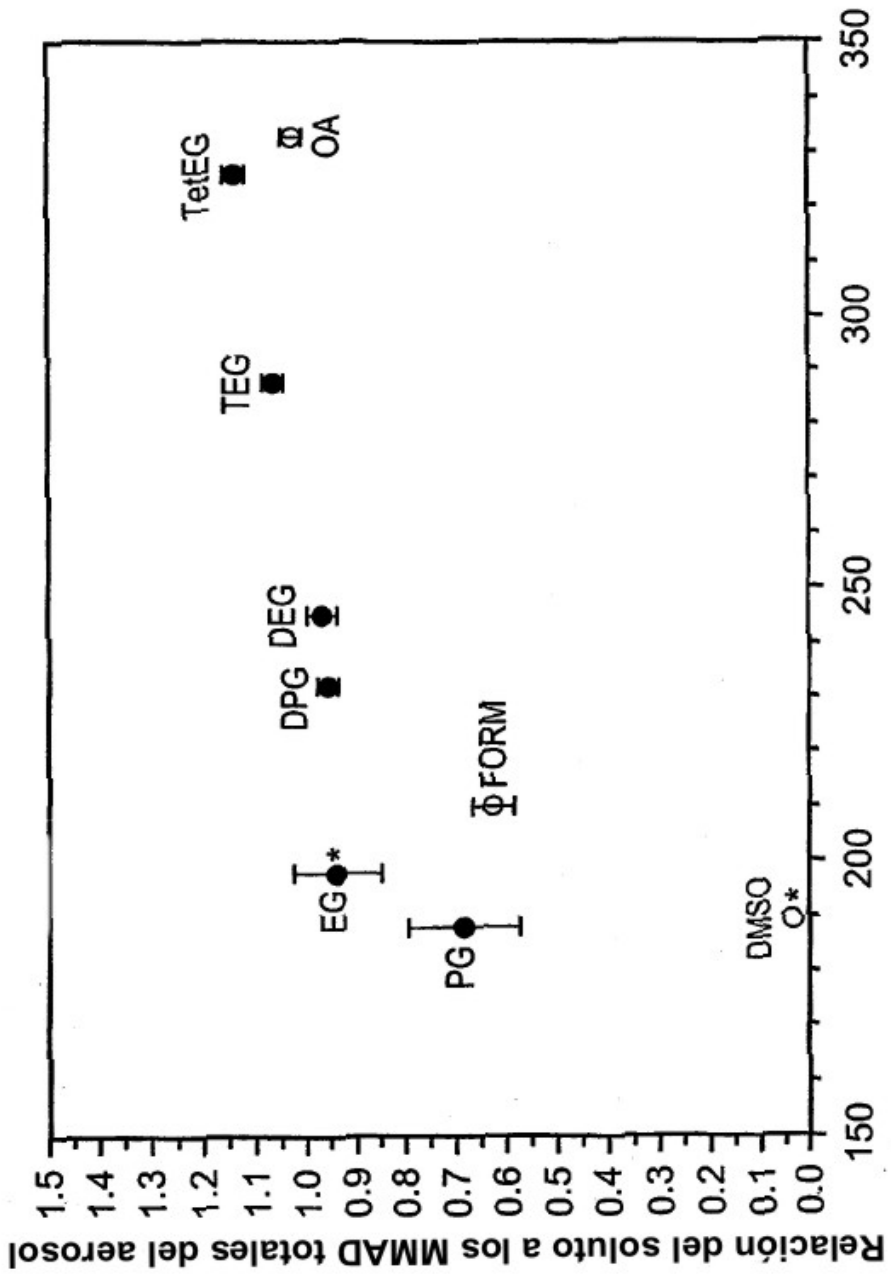


FIG. 3



Punto de ebullición del vehículo ( °C)

FIG. 4