

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 706**

51 Int. Cl.:

B05B 1/24 (2006.01)

B05B 17/04 (2006.01)

B05C 1/00 (2006.01)

A61M 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2003 E 03752006 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 1549440**

54 Título: **Dispositivo de generación de aerosol y método de uso del mismo**

30 Prioridad:

06.09.2002 US 408295 P

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

11.04.2013

73 Titular/es:

**PHILIP MORRIS USA INC. (100.0%)
6601 WEST BROAD STREET
RICHMOND, VA 23230, US**

72 Inventor/es:

**NGUYEN, TUNG, T.;
MCREA, DOUGLAS, D.;
COX, KENNETH, A.;
NICHOLS, WALTER, A.;
SMITH, ULYSSES;
GROLLIMUND, GARY, E. y
BROOKMAN, DONALD, L.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 400 706 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

Dispositivo de generación de aerosol y método de uso del mismo

Antecedentes

5 Los aerosoles son suspensiones gaseosas de partículas sólidas o líquidas finas. Los aerosoles son útiles en una amplia variedad de aplicaciones. Por ejemplo, los líquidos medicinales pueden ser administrados en forma de aerosol. Los aerosoles medicinales incluyen materiales que son útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias. En tales aplicaciones, los aerosoles pueden ser producidos por un generador de aerosol y son inhalados en los pulmones de un paciente. Los aerosoles se utilizan también en aplicaciones no médicas que incluyen, por ejemplo, dispensación de ambientadores e insecticidas y entrega de pinturas y lubricantes.

10 Son conocidos generadores de aerosol que incluyen un tubo calentado para vaporizar el líquido. Por ejemplo, la Patente norteamericana asignada comúnmente número 5.743.251, describe un generador de aerosol que incluye un tubo y un calentador operable para calentar el tubo a una temperatura suficiente para volatilizar el líquido en el tubo. El material volatilizado se expande hacia fuera de un extremo del tubo y se mezcla con el aire ambiente, formando de esta manera un aerosol.

15 Como se muestra en la figura 1, un generador de aerosol 21 descrito en la patente norteamericana número 5.743.251 incluye un tubo 23 que define un pasaje de fluido de tamaño capilar y que tiene un extremo abierto 25. Un calentador 27 está situado en posición adyacente al tubo 23. El calentador 27 está conectado a una fuente de alimentación 29. El tubo 23 incluye también un extremo de entrada 31 en comunicación de fluido con una fuente 33 de material líquido. En funcionamiento, el líquido es introducido en el tubo 23. El calentador 27 calienta una porción del tubo 23 a una temperatura suficientemente alta para volatilizar el líquido. El material volatilizado se expande fuera del extremo abierto 25 del tubo. El material volatilizado se mezcla con el aire ambiente y se condensa para formar un aerosol de condensación.

20 Otros generadores de aerosol ejemplares que incluyen un tubo calentado para vaporizar líquidos y producir un aerosol de condensación se describen en las Solicitudes de Patente norteamericana comúnmente asignadas números 09/956.966 presentada el 21 de septiembre de 2001(US 2003/0056790) y 10/003.437 presentada el 6 de diciembre de 2001, y en la patente norteamericana número 6.234.167 comúnmente asignada.

25 El documento US 2002/0079309 A1 describe un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1, así como un método de generación de aerosol de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 21.

30 Sumario

Se proporciona un dispositivo de generación de aerosol que puede producir aerosoles que tienen un tamaño de partícula deseado a partir de líquidos.

Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la invención se define en la reivindicación 1.

35 La sección de salida del pasaje de flujo puede estar configurada ya sea para aumentar o para disminuir la velocidad de salida del vapor. Controlando la velocidad de salida del vapor, el dispositivo de generación de aerosol puede producir a partir de varios líquidos, aerosoles que tienen un tamaño de partícula controlado. La porción del pasaje de flujo calentado por el calentador es preferentemente de tamaño capilar.

40 Una realización ejemplar de un método de generación de un aerosol comprende suministrar un líquido a un pasaje de flujo que incluye una sección de salida; calentar el líquido en el pasaje de flujo para producir un vapor; y cambiar la velocidad del vapor en el pasaje de flujo en la sección de salida de tal manera que el vapor salga de la sección de salida a una velocidad de salida controlada. El vapor que sale de la sección de salida se mezcla con aire para producir un aerosol con un tamaño de partícula deseado.

Dibujos

La figura 1 ilustra un generador de aerosol que tiene un pasaje capilar calentado de acuerdo con la técnica anterior.

45 La figura 2 es una vista en perspectiva de una realización del dispositivo de generación de aerosol portátil (inhala-dor) con la tapa quitada.

La figura 3 muestra el dispositivo de generación de aerosol de la figura 2 con la tapa instalada.

La figura 4 ilustra una realización de un dispositivo de generación de aerosol.

La figura 5 ilustra una realización del conjunto de entrega de fluido del dispositivo de generación de aerosol.

La figura 6 ilustra un pasaje capilar que incluye una sección de salida que tiene una sección transversal de área ampliada de acuerdo con una primera realización.

La figura 7 ilustra un pasaje capilar que incluye una sección de salida que tiene una sección transversal de área reducida de acuerdo con una segunda realización.

5 La figura 8 ilustra un pasaje capilar de una pieza que incluye una sección de salida de acuerdo con una tercera realización.

La figura 9 ilustra un pasaje capilar de una pieza que incluye una sección de salida de acuerdo con una cuarta realización.

La figura 10 ilustra una realización del pasaje capilar que incluye dos electrodos.

10 La figura 11 ilustra la relación entre el diámetro aerodinámico medio de masa (MMAD) de las partículas de aerosol y el inverso de la velocidad de salida de vapor utilizado para formar aerosoles generados a partir de propilenglicol.

La figura 12 ilustra la relación entre el MMAD del propilenglicol (PG) en aerosol y el porcentaje de alcohol oleico (OA) en el propilenglicol.

15 La figura 13 ilustra la relación entre el MMAD del alcohol oleico en aerosol y el porcentaje de alcohol oleico en propilenglicol.

Descripción detallada

Se proporciona un dispositivo de generación de aerosol. El dispositivo de generación de aerosol puede tener diferentes construcciones y tamaños y se puede utilizar para producir aerosoles que tienen tamaños de partículas diferentes.

20 El dispositivo de generación de aerosol puede producir aerosoles que tienen tamaños de partícula controlados, por lo que son adecuados para diferentes aplicaciones. Por ejemplo, para la administración de fármacos al pulmón humano, el diámetro aerodinámico medio de masa deseado (MMAD) de un aerosol depende de la porción del pulmón a la que se desea administrar el aerosol. En general, los aerosoles que tienen un MMAD menor pueden penetrar más profundamente en el pulmón que los aerosoles que tienen un MMAD más grande. El dispositivo de
25 generación de aerosol puede producir aerosoles que tienen un tamaño de partícula controlado que son efectivo para suministrar eficientemente formulaciones de fármacos a regiones seleccionadas del pulmón.

En una realización preferida del dispositivo de generación de aerosol, se hace circular un líquido medicinal a través de un pasaje de flujo de tamaño capilar en el que el líquido es calentado a una temperatura suficientemente elevada para vaporizar el líquido. El vapor sale del pasaje de flujo y se mezcla con gas, típicamente aire ambiental para producir un aerosol, que es inhalado por un usuario. El tamaño de las partículas de aerosol producidas de esta manera se puede controlar para la administración a una región objetivo del pulmón.
30

Las figuras 2 - 4 ilustran una realización ejemplar de un dispositivo 100 de generación de aerosol. El dispositivo 100 de generación de aerosol incluye una carcasa 102, una tapa de protección retirable 104 que activa un conmutador principal de encendido / apagado, (no mostrado), un conjunto 110 de entrega de fluido que incluye una fuente 106
35 de líquido y una unidad calentadora 130; una pantalla 114; una unidad de batería 116, un conector de carga 118; electrónica de control 120, un sensor de presión 122; una entrada de aire 124; un liberador 126 para separar el conjunto 110 de entrega de fluido del dispositivo 100 de generación de aerosol, un interruptor principal de activación actuado manualmente 128; un pasaje de aire 132 y una boquilla retirable 134. La figura 2 muestra la tapa 104 retirada del dispositivo 100 de generación de aerosol, mientras que la figura 3 muestra la tapa instalada.

40 La carcasa 102, la tapa 104, y la boquilla 134 se hacen preferiblemente de un material polimérico. Estas partes pueden ser fabricadas mediante moldeo por inyección de plástico, o por cualquier otra técnica adecuada. La carcasa 102 se puede fabricar en una configuración ergométrica que sea cómoda cuando la sostiene un usuario.

En una realización preferida, el conjunto 110 de entrega de fluido se puede unir de forma retirable a una porción del dispositivo 100 de generación de aerosol por cualquier construcción de unión adecuada. Por ejemplo, el conjunto
45 110 de entrega de fluido puede estar unido por una conexión mecánica, tal como un acoplamiento de ajuste a presión, o mediante un acoplamiento de torsión. Por ejemplo, se pueden proporcionar contactos conductores (no mostrados) en el dispositivo de generación de aerosol para establecer un contacto eléctrico con la unidad de calentamiento 130 cuando el conjunto 110 de entrega de fluido está unido al dispositivo de generación de aerosol. En tales realizaciones, el conjunto 110 de entrega de fluido, que incluye los componentes húmedos del dispositivo de generación de aerosol, puede ser reemplazado en el dispositivo generador de vapor como una unidad completa. Como
50 se describe a continuación, el conjunto 110 de entrega de fluido puede proporcionar aerosoles que tienen un tamaño de partícula controlado. Diferentes conjuntos 110 de entrega de fluido que pueden proporcionar aerosoles que tienen diferentes composiciones y / o tamaños de partículas pueden ser intercambiados en el dispositivo de generación de aerosol.

El conjunto 110 de entrega de fluido puede ser reemplazado después de que el líquido contenido en la fuente de líquido 106 se haya consumido. Un conjunto 110 de entrega de fluido que incluye una fuente de líquido que contiene el mismo o diferente medicamento, y que produce partículas de aerosol del mismo o diferente tamaño, se puede instalar entonces en el dispositivo de generación de aerosol.

- 5 La figura 5 ilustra una porción del conjunto 110 de entrega de fluido, incluyendo una fuente de líquido 106 y la unidad calentadora 130. El líquido es suministrado desde la fuente de líquido 106 a la unidad calentadora 130 a través de un pasaje de flujo 150.

La fuente de líquido 106 comprende un depósito 152 para contener un volumen de líquido 153. En una realización, la fuente de líquido 106 tiene una capacidad de líquido para suministrar un número seleccionado de dosis de un volumen seleccionado. Por ejemplo, las dosis pueden ser dosis de 5 μl y el depósito 152 puede ser dimensionado para contener múltiples dosis. Preferiblemente, la fuente de líquido puede contener desde aproximadamente 10 dosis hasta aproximadamente 500 dosis, por ejemplo, 50 a 250 dosis. Sin embargo, la capacidad de dosis de la fuente de líquido no está limitada y depende del volumen de la dosis deseada, la cual puede ser determinada por la aplicación deseada del dispositivo de generación de aerosol. El líquido contenido en la fuente de líquido puede ser cualquier líquido que pueda ser vaporizado y aerosolizado en el dispositivo de generación de aerosol para producir un aerosol deseado. En una realización preferida, el líquido contiene un medicamento formulado para ser inhalado en los pulmones del usuario en forma de aerosol.

La fuente de líquido 106 incluye un pasaje de flujo 154, que proporciona comunicación de fluido desde el depósito 152 al pasaje de flujo 150. El dispositivo 100 de generación de aerosol incluye al menos una válvula dispuesta para controlar el flujo del líquido desde la fuente de líquido 106 a la unidad calentadora 130. Por ejemplo, el dispositivo de generación de aerosol puede incluir una única válvula (no mostrada) para controlar el flujo del líquido en el conducto de flujo, o una pluralidad de válvulas. En una realización preferida, el dispositivo de generación de aerosol incluye una válvula de entrada 156 y una válvula de salida 158. La válvula de entrada 156 es operable para abrir y cerrar una entrada del pasaje de flujo 150, que controla la entrega de líquido desde la fuente de líquido 106 al pasaje de flujo 150. La válvula de salida 158 es operable para abrir y cerrar un extremo de salida del pasaje de flujo 150, que controla la entrega de líquido desde el pasaje de flujo 150 a un pasaje de flujo calentado.

El dispositivo 100 de generación de aerosol incluye preferiblemente una cámara de dosificación 162 situada en el pasaje de flujo 150 entre la válvula de entrada 156 y la válvula de salida 158. La cámara de dosificación 162 está dimensionada preferiblemente para contener un volumen predeterminado de líquido. Por ejemplo, la cámara de dosificación puede estar dimensionada para contener un volumen de líquido que corresponde a una dosis de medicamento en aerosol. Un elemento de descarga 164 puede ser utilizado para abrir la cámara de dosificación 162 durante un ciclo de llenado de líquido, y para vaciar la cámara de dosificación durante un ciclo de entrega de líquido, como se describe en mayor detalle a continuación.

La unidad calentadora 130 del conjunto 110 de entrega de fluido comprende un pasaje de flujo calentado 160. El pasaje de flujo 160 es preferiblemente un pasaje de flujo de tamaño capilar, referido en la presente memoria descriptiva y a continuación como un pasaje "capilar". El pasaje capilar 160 forma una porción del pasaje de flujo completo en el dispositivo 100 de generación de aerosol. El pasaje capilar 160 incluye un extremo de entrada abierto 166 y un extremo de salida abierto opuesto 168. Durante el funcionamiento del dispositivo 100 de generación de aerosol, se suministra líquido al interior del conducto capilar 160 en el extremo de entrada 166 del pasaje de flujo 150.

El pasaje capilar 160 puede tener diferentes formas de sección transversal, tales como redonda, ovalada, triangular, cuadrada, rectangular, poligonal u otras similares, así como otras formas no geométricas. Las diferentes porciones del pasaje capilar pueden tener diferentes formas de sección transversal. Como se describe a continuación, el tamaño del pasaje capilar 160 se puede definir por su área de sección transversal. Para un pasaje capilar 160 que tiene una sección transversal redonda, el tamaño del pasaje de flujo puede estar definido por su diámetro. Alternativamente, el pasaje capilar puede ser de sección transversal no circular y el tamaño del pasaje capilar 160 puede estar definido por su anchura. Por ejemplo, el pasaje capilar puede tener una anchura máxima de 0,01 a 10 mm, preferiblemente de 0,05 a 1 mm, y más preferiblemente de 0,1 a 0,5 mm. Alternativamente, el pasaje capilar puede estar definido por su área de sección transversal, que puede ser de 8×10^{-5} a 80 mm^2 , preferiblemente de 2×10^{-3} a $8 \times 10^{-1} \text{ mm}^2$, y más preferiblemente, de 8×10^{-3} a $2 \times 10^{-1} \text{ mm}^2$.

El pasaje capilar 160 comprende una sección de salida, que controla la velocidad de vapor que sale por el extremo de salida 168 del pasaje capilar, es decir, la velocidad de salida del vapor. Como se describe a continuación, el tamaño de partícula de aerosol generado por el dispositivo 100 generador de aerosol puede ser controlado variando la velocidad de salida del vapor.

Las figuras 6 - 9 ilustran varias realizaciones del pasaje capilar 260, 360, 460, 560, respectivamente. El pasaje capilar 260 incluye un extremo de entrada 266, un extremo de salida 268, una primera sección 270, y una sección de salida 272. En esta realización, la sección de salida 272 tiene un área de sección transversal mayor que la de la primera sección 270 del pasaje capilar 260. En otras realizaciones, la sección de salida puede tener la misma o diferente forma en sección transversal que otras porciones del pasaje capilar. Por ejemplo, el pasaje capilar 260 tiene una sección transversal redonda, y la sección de salida 272 tiene un diámetro mayor que la primera sección

270. Como consecuencia, cuando el líquido se desplaza aguas abajo y es vaporizado en el pasaje capilar 260 en la dirección desde el extremo de entrada 266 al extremo de salida 268 como indica la flecha A, el vapor se mueve a través de la primera sección 270 a una primera velocidad y a continuación, en la sección de salida 272. En la sección de salida 272, la velocidad del vapor se reduce a una velocidad menor que en la primera sección 270 debido a que la sección de salida 272 tiene una mayor área de sección transversal que la primera sección 270.

En otras realizaciones, la sección de salida puede tener un área de sección transversal menor que la primera sección del pasaje capilar. Por ejemplo, el pasaje capilar 360 que se muestra en la figura 7 incluye un extremo de entrada 366, un extremo de salida 368, una primera sección 370, y una sección de salida 372. La sección de salida 372 tiene un área de sección transversal menor que la primera sección 370. Como consecuencia, la salida de la sección 372 aumenta la velocidad del vapor a una velocidad mayor que la que tiene en la primera sección 370 a medida que el vapor se mueve en la dirección indicada por la flecha A.

Como consecuencia, al seleccionar el área de sección transversal de la sección de salida, la velocidad de salida del vapor desde el conducto capilar está controlada, ya sea aumentando o disminuyendo la velocidad de vapor a una velocidad deseada. Por consiguiente, el tamaño de partícula del aerosol producido a partir del vapor por el dispositivo de generación de aerosol también puede ser controlado, como se describe en mayor detalle a continuación.

El pasaje capilar puede tener más de dos secciones que tienen unas áreas de sección transversal diferentes unas de las otras (no mostradas), es decir, más de una sección que actúa como sección de salida con respecto a la sección adyacente aguas arriba cuando el fluido se mueve a través del conducto capilar. Por ejemplo, el pasaje capilar puede incluir tres secciones que tienen áreas de sección transversal diferentes unas de las otras. En tales realizaciones, el área de sección transversal del pasaje capilar puede aumentar o disminuir de tamaño desde la primera sección a la segunda sección, y aumentar o disminuir en tamaño desde la segunda sección a la tercera sección, es decir, la sección de salida. Por consiguiente, la velocidad del fluido cambia (aumenta o disminuye) cuando el fluido se mueve desde la primera sección a la segunda sección, y luego vuelve a cambiar (aumenta o disminuye) cuando se mueve desde la segunda sección a la tercera sección. La velocidad de salida del vapor está controlada por el área de sección transversal de la tercera sección.

En los pasajes capilares 260, 360 que se muestran en las figuras 6 y 7, el área de sección transversal de la primera sección 270, 370, respectivamente, es constante a lo largo de su longitud, y el área de sección transversal de la sección de salida 272, 372, respectivamente, también es constante a lo largo de su longitud. Sin embargo, en otras realizaciones, el pasaje capilar puede incluir una o más secciones en las que el área de sección transversal no es constante a lo largo de la longitud de la o las secciones. Por ejemplo, la figura 8 muestra una realización ejemplar del pasaje capilar 460 que incluye una sección de salida 472 en la que el área de sección transversal del pasaje capilar 461 cambia (aumenta) a lo largo de su longitud en una dirección hacia el extremo de salida 468. Cuando se utiliza la sección de salida 472, la velocidad de vapor a través de la sección de salida 472 disminuye en la dirección de flujo indicada por la flecha A. En otras realizaciones del pasaje capilar, el área de la sección transversal de la sección de salida puede disminuir a lo largo de su longitud (no mostrada) para aumentar la velocidad de salida del vapor.

En el pasaje capilar 460 que se muestra en la figura 8, el área de flujo en sección transversal de la sección de salida 472 aumenta continuamente a lo largo de su longitud. Sin embargo, las secciones de salida de los pasajes capilares pueden tener formas que proporcionan un aumento o disminución de la sección transversal del pasaje capilar a lo largo de la longitud de la sección de salida. Por ejemplo, como se muestra en la figura 9, el pasaje capilar 560 puede tener alternativamente un perfil escalonado, que incluye una porción en la primera sección 570 que tiene un área de sección transversal menor que una porción en la sección de salida 572. En esta realización, la velocidad del vapor disminuye en la dirección indicada por la flecha A debido al área cada vez mayor de la sección transversal del pasaje capilar.

El material que forma el pasaje capilar puede ser cualquier material adecuado, incluyendo metales, plásticos, polímeros, materiales cerámicos, vidrios, o combinaciones de estos materiales. Preferiblemente, el material es un material resistente al calor capaz de soportar las temperaturas y presiones generadas en el pasaje capilar, y también resistir los ciclos de calentamiento repetidos utilizados para generar múltiples dosis de aerosol. Además, el material que forma el pasaje capilar preferiblemente no es reactivo con el líquido que se forma en aerosol.

Los pasajes capilares 460 y 560 que se muestran en las figuras 8 y 9 tienen una construcción de una pieza. Los pasajes capilares 260 y 360 que se muestran en las figuras 6 y 7 tienen una construcción de dos piezas. En realizaciones que incluyen dos o más piezas, las piezas pueden ser unidas entre sí de cualquier manera adecuada. Las dos o más piezas pueden estar unidas de manera retirable o fija unas con las otras. Por ejemplo, el pasaje capilar puede comprender dos o más piezas de tubo. En tales realizaciones, el tamaño del pasaje capilar definido en la sección de salida puede ser suficientemente grande para recibir otro tubo, o el diámetro exterior de la sección de salida puede ser lo suficientemente pequeño para encajar dentro del orificio del otro tubo. Cualquier material de sujeción adecuado puede ser utilizado para asegurar las piezas unas a las otras, y preferentemente proporcionar una obturación de fluido. Por ejemplo, se puede utilizar cualquier adhesivo adecuado para este propósito. Para unir secciones de metal, se pueden utilizar técnicas de unión, tales como soldadura, o soldadura fuerte. Para otros mate-

riales de tubo, se puede utilizar cualquier material o técnica de unión adecuada que sea compatible con el material del tubo.

5 En otra realización alternativa, el pasaje capilar se puede formar en una estructura monolítica o de múltiples capas (laminada) (que no se muestra) de polímero, vidrio, metal y / o material cerámico. Materiales cerámicos adecuados para formar el pasaje capilar incluyen, pero no se limitan a, alúmina, circonio, sílice, silicato de aluminio, titanio, circonio estabilizado con itria, o mezclas de los mismos. Un pasaje capilar se puede formar en el cuerpo monolítico o de capas múltiples mediante cualquier técnica adecuada, incluyendo, por ejemplo, mecanizado, moldeo, extrusión, u otros similares.

10 En realizaciones que tienen una estructura monolítica o de capas múltiples, el pasaje capilar incluye una sección de salida que tiene un área de sección transversal de flujo eficaz para conseguir una velocidad de salida deseada del vapor. Por ejemplo, la estructura puede incluir dos cuerpos monolíticos separados, incluyendo un primer cuerpo monolítico que define un pasaje capilar primero, y un segundo cuerpo monolítico que define un segundo pasaje capilar en comunicación de flujo con el primer pasaje capilar, y dimensionado para controlar la velocidad de salida del vapor del segundo pasaje capilar. Los pasajes capilares en las diferentes secciones pueden tener cualquier forma adecuada de sección transversal.

15 La longitud del pasaje capilar es igual a la longitud total de las una o más secciones que lo forman. En realizaciones, el pasaje capilar puede tener una longitud de 0,5 a 10 cm, y preferiblemente de 1 a 4 cm. En los pasajes capilares 460, 560 que se muestran en las figuras 8 y 9, respectivamente, las secciones de salida respectivas 472, 572 son suficientemente largas para disminuir la velocidad del vapor en movimiento en el pasaje capilar, desde una velocidad con la que se mueve el vapor en la primera sección 470, 570, respectivamente, a la velocidad de salida deseada con la que el vapor sale por el extremo de salida del pasaje capilar.

20 El fluido suministrado desde la fuente de líquido 106 es calentado en el pasaje capilar para formar un vapor durante el funcionamiento del dispositivo 100 de generación de aerosol. En una realización preferida que se muestra en la figura 10, el tubo capilar 160 contiene un tubo metálico que se calienta al pasar una corriente eléctrica a lo largo de un tramo del capilar por medio de un primer electrodo 138 y de un segundo electrodo 140. Sin embargo, como se ha descrito más arriba, el pasaje capilar puede tener otras construcciones alternativas, tales como una construcción monolítica o de múltiples capas, que incluyen un calentador tal como un material de calentamiento por resistencia posicionado para calentar el fluido en el pasaje capilar. Por ejemplo, el material de calentamiento por resistencia puede estar dispuesto en el interior, o en el exterior, del pasaje capilar.

25 El pasaje capilar 160 puede comprender un tubo conductor de la electricidad provisto del electrodo 138, que es el electrodo de aguas abajo, y el electrodo 140, que es el electrodo de aguas arriba. Ambos electrodos se fabrican preferiblemente de cobre o de un material a base de cobre. En esta realización, el tubo capilar 160 es una construcción de perfil de temperatura controlado, tal como se describe en la solicitud norteamericana en tramitación con la presente y asignada comúnmente número de serie 09/957.026, presentada el 21 de septiembre de 2001 (US 30 2003/0056791). En el capilar de perfil de temperatura controlado, el electrodo 138 tiene una resistencia eléctrica suficiente para hacer que se caliente durante la operación del dispositivo de generación de aerosol, lo que minimiza la pérdida de calor en el extremo de salida del tubo capilar.

35 El tubo que forma el pasaje capilar puede estar hecho completamente de acero inoxidable o de cualesquiera otros materiales eléctricamente conductores adecuados. Alternativamente, el tubo puede estar hecho de un material no conductor o semiconductor que incorpora un calentador fabricado de un material eléctricamente conductor, tal como el platino. Los electrodos conectados en posiciones espaciadas a lo largo del tramo del tubo o del calentador definen una región calentada entre los electrodos. Una tensión aplicada entre los dos electrodos genera calor en la región calentada del pasaje capilar debido a la resistividad del o de los materiales que componen el tubo o el calentador, y otros parámetros tales como el área de la sección transversal y la longitud de la sección de región calentada. A medida que el fluido circula a través del conducto capilar en la región calentada entre los electrodos primero y segundo, el fluido se calienta y se convierte en vapor. El vapor pasa por la región calentada del pasaje capilar y sale por el extremo de salida. Si el líquido volatilizado es arrastrado en el aire ambiente, el fluido volatilizado sale por la salida, el líquido volatilizado preferiblemente se condensa en pequeñas gotitas, formando de esta manera un aerosol de condensación. En una realización preferida, el MMAD del tamaño de la gotita es de 0,5 μm a 2,5 μm .

40 La temperatura del líquido en el pasaje capilar se puede calcular sobre la base de la resistencia medida o calculada del elemento de calentamiento. Por ejemplo, el elemento de calentamiento puede ser una porción de un tubo de metal, o alternativamente, una banda o bobina de material de calentamiento por resistencia. La electrónica de control se puede utilizar para regular la temperatura del pasaje capilar monitorizando la resistencia del calentador.

45 El control de la resistencia puede estar basado en el simple principio de que la resistencia del calentador aumenta a medida que aumenta su temperatura. Cuando se aplica energía al elemento de calentamiento, su temperatura aumenta debido al calentamiento resistivo y la resistencia real del calentador aumenta también. Cuando la alimentación de energía se desconecta, la temperatura del calentador disminuye y su resistencia disminuye correspondientemente. Por lo tanto, por medio de la monitorización de un parámetro del calentador (por ejemplo, la tensión a través del calentador usando la corriente conocida para calcular la resistencia) y controlando la aplicación de energ-

fa, la electrónica de control puede mantener el calentador a una temperatura que corresponde a una resistencia objetivo especificada. El uso de uno o más elementos resistivos también podría ser utilizado para monitorizar la temperatura del líquido calentado en los casos en los que no se utiliza un calentador de resistencia para calentar el líquido en el pasaje capilar.

5 La resistencia objetivo se selecciona para que corresponda a una temperatura que sea suficiente para producir la transferencia de calor al material líquido de manera que el líquido se volatilice y se expanda hacia fuera por el extremo abierto del pasaje capilar. La electrónica de control activa el calentamiento, tal como por medio de la aplicación de una duración de tiempo, pulsos de energía al calentador y después y / o durante la duración indicada, determina la resistencia en tiempo real del calentador con las entradas del dispositivo de dosificación. Por lo tanto, la
10 temperatura del calentador se puede calcular utilizando un programa de software diseñado para correlacionar la resistencia medida del calentador. En esta realización, la resistencia del calentador se calcula midiendo el voltaje a través de una resistencia en derivación (no mostrada) en serie con el calentador (para determinar de esta manera la corriente que circula hacia el calentador) y midiendo la caída de tensión a través del calentador (para determinar de este manera la resistencia en base a la tensión medida y a la corriente que circula a través de la resistencia en derivación). Para obtener una dosificación continua, una pequeña cantidad de corriente puede ser pasada continuamente a través de la resistencia en derivación y el calentador con el propósito de realizar el cálculo de la resistencia y pulsos de corriente más alta se pueden utilizar para efectuar el calentamiento del calentador a la temperatura deseada.

20 Si se desea, la resistencia del calentador se puede derivar de una medida de la corriente que pasa a través del calentador, o por otras técnicas usadas para obtener la misma información. La electrónica de control a continuación realiza decisiones en lo que se refiere a enviar o no una duración adicional tiempo de aplicación de la energía en base a la diferencia entre el objetivo de resistencia deseado para el calentador y la resistencia real tal como es determinada por la electrónica de control.

25 En un modelo de desarrollo, la duración de aplicación de la energía suministrada al calentador se fijó en 1 ms. Si la resistencia del calentador monitorizado menos un valor de ajuste es menor que la resistencia objetivo, otra duración de aplicación de la energía es suministrada al calentador. El valor de ajuste tiene en cuenta factores tales como, por ejemplo, la pérdida de calor del calentador cuando no está activado, el error del dispositivo de medición y el periodo cíclico del controlador y del dispositivo de conmutación. En efecto, debido a que la resistencia del calentador varía en función de su temperatura, el control de la resistencia se puede utilizar para lograr el control de temperatura.

30 En realizaciones, el pasaje capilar 160 se puede construir a partir de dos o más piezas de tubo de acero inoxidable 304 de calibre 32. En esta realización, el electrodo de aguas abajo puede ser un tramo de 3,5 mm de un tubo de calibre 29, mientras que el electrodo de aguas arriba puede tener cualquier geometría que minimice la resistencia del electrodo, tal como pins de oro (Au) chapados en cobre (Cu).

35 La electrónica de control 120 puede controlar la temperatura del pasaje capilar 160 monitorizando la resistencia del calentador utilizado para calentar el pasaje capilar 160. Para ilustrar el funcionamiento del dispositivo de generación de aerosol, una temperatura objetivo para el pasaje capilar 160 puede ser de aproximadamente 220°C con el propósito de vaporizar el propilenglicol (PG). En esta realización, la resistencia eléctrica medida del pasaje capilar calentado 160 es preferiblemente 0,4 ohmios para una temperatura objetivo de aproximadamente 220°C. Con el fin de lograr una resistencia de 0,4 ohmios, la electrónica de control proporciona pulsos de energía al electrodo 138. En una realización, la electrónica de control 120 mide la tensión y la corriente, con el fin de calcular la resistencia a través de un tramo del pasaje capilar 160. Si la electrónica de control determina que la resistencia resultante está por debajo del valor objetivo, la electrónica de control conecta la alimentación de energía durante un periodo de tiempo seleccionado, por ejemplo, 1 milisegundo. La electrónica de control continúa repitiendo este proceso hasta que se alcanza la resistencia objetivo del pasaje capilar 160. De la misma manera, si la electrónica de control determina que la resistencia es mayor que la requerida para la temperatura del pasaje capilar 160, la electrónica de control desconecta la alimentación de energía durante un periodo de tiempo seleccionado, por ejemplo, 1 milisegundo.

En esta realización, la electrónica de control 120 puede incluir cualquier procesador capaz de controlar la resistencia del pasaje capilar 160 por medio de los electrodos 138 y 140, tales como un microchip PIC16F877, disponible en Microchip Technology Inc., ubicada en Chandler, Az, que es programado en lenguaje ensamblador.

50 Como se muestra en las figuras 4 y 5, el sensor de presión 122 está en comunicación de fluido con la boquilla 134 a través del pasaje de aire 132. El pasaje de aire 132 incluye la entrada de aire 124 a través de la cual se aspira aire del ambiente dentro de la carcasa al interior de pasaje de aire 132 cuando un usuario inhala por la boquilla 134. En una realización preferida, el dispositivo 100 de generación de aerosol es activado por un usuario que realiza la inhalación por una salida 144 de la boquilla 134. Esta inhalación provoca una presión diferencial en el conducto de aire 132, que es detectada por el sensor de presión 122. El sensor de presión 122 puede ser extremadamente sensible. Por ejemplo, el sensor de presión puede ser activado en un valor umbral seleccionado de flujo de aire a través del pasaje de aire 132, por ejemplo, tan bajo como aproximadamente 3 litros / min. Este valor es igual a menos de aproximadamente 1/10 del caudal típico de inhalación humana. En consecuencia, el usuario puede activar el sensor de presión sin perder volumen pulmonar apreciable.

Alternativamente, el conjunto 110 de entrega de fluido puede ser activado por un usuario presionando manualmente el interruptor 128.

5 El sensor de presión 122 o el conmutador 128 activan el conjunto 110 de entrega de fluido para hacer que el líquido 153 (por ejemplo, el medicamento líquido que incluye un fármaco y un vehículo líquido) fluya desde la fuente de líquido 106 al pasaje capilar 160 de la unidad calentadora 130. El líquido es calentado en el pasaje capilar 160 por el calentador a una temperatura suficientemente elevada para vaporizar el líquido. El aire ambiental se entrega a través del pasaje de aire 132 a una región 146 próxima al extremo de salida del pasaje capilar, en el que se mezcla el vapor con el aire ambiente para producir un aerosol.

10 En realizaciones alternativas, una fuente de aire presurizado se puede utilizar con el dispositivo de generación de aerosol para proporcionar aire de dilución para mezclar con el aerosol. Por ejemplo, la fuente de aire presurizado puede ser una fuente de aire comprimido situada dentro del dispositivo de generación de aerosol (no mostrado), un ventilador / soplador para hacer circular el aire al interior de la boquilla, o cualquier otro dispositivo adecuado.

15 La electrónica de control 120 puede realizar varias funciones seleccionadas en el dispositivo 100 de generación de aerosol. Por ejemplo, la electrónica de control 120 puede controlar el perfil de temperatura del pasaje capilar 160 durante el funcionamiento del dispositivo 100 de generación de aerosol. La electrónica de control 120 también puede controlar la salida de la pantalla 114. La pantalla es preferiblemente una pantalla de cristal líquido (LCD). La pantalla puede representar la información seleccionada relativa a la condición o el funcionamiento del dispositivo 100 de generación de aerosol. La electrónica de control también puede controlar el funcionamiento de la válvula de entrada 156, del miembro de descarga 164 y de la válvula de salida 158 durante el funcionamiento del dispositivo 100 de generación de aerosol; monitorizar la caída de presión inicial causada por la inhalación y detectada por el sensor de presión 122, y monitorizar la condición de la unidad de batería 116 que suministra energía eléctrica a los componentes del dispositivo de generación de aerosol.

20 En la realización que se muestra en la figura 4, la unidad de batería 116 puede ser, por ejemplo, una batería recargable, tal como un paquete de baterías de hidruro de metal de níquel de 6 voltios (NiMH) que incluye varias celdas. En esta realización, la unidad de batería incluye múltiples baterías (por ejemplo, Sanyo HF-C1U, 600 mAh NiMH) en serie, lo cual proporciona energía suficiente para hacer funcionar el dispositivo de generación de aerosol para la entrega de al menos 100 dosis de medicamento de volúmenes de 5 μ l. La unidad de batería es recargable preferiblemente a través de la toma de carga 118. La unidad de batería proporciona energía a los componentes del dispositivo de generación de aerosol (por ejemplo, la electrónica de control 120, sensor de presión 122, etc.) y al conmutador principal de encendido / apagado.

25 El conmutador principal de encendido / apagado controla la conexión y desconexión del dispositivo 100 de generación de aerosol durante la operación. El conmutador principal de encendido / apagado activa también la pantalla 114. En una realización, la pantalla proporciona información que incluye, por ejemplo, el número de dosis que permanecen dentro de la fuente de líquido 106, un fallo de la unidad calentadora 130, y una condición detectada de bajo voltaje de la unidad de batería 116. La electrónica de control 120 también puede incluir la funcionalidad por medio del procesador para mostrar el número de dosis restantes, la información respecto al cumplimiento por parte del paciente, momentos de bloqueo, y / o bloqueos de seguridad para niños.

30 Durante el funcionamiento del dispositivo 100 de generación de aerosol, un usuario retira la tapa 104 para activar los componentes del dispositivo de generación de aerosol y exponer la boquilla 134. El usuario activa el interruptor 128, o inhala por la boquilla, lo cual produce una caída de presión en el interior de la boquilla. Esta caída de presión es detectada por el sensor de presión 122, que envía entonces una señal a un controlador incluido en la electrónica de control 120, que opera el conjunto 110 de entrega de fluido.

35 La cámara de dosificación 162 se llena y se vacía por la actuación del elemento de descarga 164. El cierre del miembro de descarga 164 con la válvula de entrada 156 cerrada y la válvula de salida 158 abierta vacía el líquido en la cámara de dosificación 162, lo cual fuerza el líquido presente en el conducto de flujo 150 aguas abajo de la cámara de dosificación al interior del pasaje capilar 160. La cámara de dosificación 162 asegura que un volumen deseado de líquido en forma de aerosol sea entregado por el dispositivo 100 generador de aerosol al usuario. La cámara de dosificación puede tener un volumen de dosis seleccionado, por ejemplo, de 5 μ l. Sin embargo, la cámara de dosificación puede tener cualquier volumen deseado dependiendo de la aplicación del dispositivo 100 de generación de aerosol. Después de la entrega del volumen deseado del medicamento al pasaje capilar 160, la salida de la válvula 158 se cierra, y el pasaje de flujo 150 se vuelve a llenar con el líquido de la fuente de líquido 106.

40 Durante un ciclo de llenado del dispositivo 100 de generación de aerosol, la cámara de dosificación 162 se llena de líquido desde la fuente de líquido 106. Durante el ciclo de llenado, la válvula de entrada 156 está abierta y la válvula de salida 158 está cerrada, mientras el elemento de descarga 164 se abre para permitir que el líquido llene la cámara de dosificación 162.

45 Durante el entrega del líquido al pasaje capilar 160, la válvula de entrada 156 está cerrada. Cuando la válvula de entrada 156 se cierra, la válvula de salida 158 se abre mientras el elemento de descarga 164 está cerrado para

vaciar la cámara de dosificación 162 y forzar el líquido desde el pasaje de flujo 150 al interior del conducto capilar calentado 160.

5 El líquido circula a través del conducto capilar calentado 160 y sale de la sección de salida en forma de vapor. En la salida del pasaje capilar 160, el aire ambiente proporcionado a través del pasaje de aire 132 se mezcla con el vapor para formar un aerosol tal como un aerosol de condensación.

10 Como se describe más adelante, el tamaño de partícula del aerosol se puede controlar mediante la selección del tamaño de la sección de salida del pasaje capilar. El dispositivo de generación de aerosol también puede producir aerosoles con concentraciones elevadas. Preferiblemente, las partículas de aerosol tienen un MMAD entre aproximadamente $0,5 \mu\text{m}$ y aproximadamente $2,5 \mu\text{m}$. Como se ha descrito más arriba, el dispositivo de generación de aerosol puede proporcionar aerosoles que tienen un tamaño de partícula controlado, incluidos los aerosoles dimensionados para la entrega dirigida de fármacos al pulmón. Estos aerosoles ofrecen una serie de ventajas para la entrega de fármacos al pulmón profundo. Por ejemplo, la deposición en la boca y en la garganta se reduce al mínimo, mientras que la deposición en el pulmón profundo se maximiza, especialmente cuando se combina con aguantar la respiración. Además, cuando se utiliza un vehículo hidrófilo adecuado, la deposición se puede mejorar adicionalmente por crecimiento higroscópico.

15 El dispositivo de generación de aerosol preferiblemente genera aerosoles en los que el 95% de las partículas de aerosol (gotitas de aerosol) se encuentran en el intervalo de entre aproximadamente $0,5 \mu\text{m}$ y aproximadamente $2,5 \mu\text{m}$. El dispositivo de generación de aerosol preferiblemente incorpora un chip de procesador para controlar el proceso de generación. El procesador, con sensores adecuados, también dispara la generación de aerosol en cualquier momento deseado durante una inhalación. El fármaco que va a ser aerosolizado está provisto de un vehículo portador. Por medio de la elección de vehículos hidrófilos adecuados, el dispositivo de generación de aerosol se puede aprovechar del crecimiento higroscópico en el sistema respiratorio.

20 La operación del dispositivo de generación de aerosol preferido para suministrar medicamentos en aerosol es como sigue. En primer lugar, se suministra un vehículo portador de líquido al pasaje capilar calentado junto con un medicamento. El líquido se vaporiza en el pasaje capilar y sale como un chorro de vapor desde el extremo abierto del pasaje capilar. El chorro de vapor arrastra y se mezcla con el aire ambiente y forma un aerosol, por ejemplo, el vapor se enfría y se condensa para formar un aerosol fino altamente concentrado. Como se ha descrito más arriba, la aplicación de calor para vaporizar el líquido se logra típicamente por calentamiento resistivo al pasar una corriente eléctrica a través del calentador. La energía aplicada se ajusta para maximizar la conversión del líquido en un vapor.

25 El dispositivo de generación de aerosol puede formar aerosoles en un intervalo de caudales de flujo de fluidos que dependen del tamaño del pasaje capilar y de la energía disponible para vaporizar el líquido. Un líquido que se puede usar para demostrar la generación de aerosol para la administración de fármacos es el propilenglicol (PG) obtenido como grado USP (CAS # 57-55-6) por Fisher Scientific en Atlanta, Georgia. El PG tiene un punto de ebullición de 189°C y una densidad de $1,036 \text{ g / ml}$. Los compuestos solutos que se utilizan como modelos para medicamentos incluyen trifenilmetano (CAS # 519-73-3) y alcohol oleico (OA) (CAS # 143-28-2) también disponible en Fisher Scientific en Atlanta, Georgia

30 La adición de un soluto, tal como un fármaco, al PG puede cambiar el proceso de condensación debido a que el soluto puede actuar como agente de nucleación para el PG. Si el soluto tiene una presión de vapor similar a la del PG, el soluto se condensa en el aerosol al mismo tiempo que se condensa el PG.

35 En una realización ejemplar en la que el soluto es menos volátil que el PG, el soluto puede iniciar tempranamente el proceso de condensación y servir como un agente de nucleación para la condensación posterior del PG. En esta realización, se puede producir una diferencia entre la distribución química del soluto y la distribución de masa del aerosol total. Esto se manifiesta en MMAD diferentes para el soluto y el PG. Éstos no son dos aerosoles separados, sino más bien, se produce un aerosol que tiene una composición química variable en función del tamaño. Los MMAD pueden ser una función de la concentración de soluto.

40 Como se apreciará, el dispositivo de generación de aerosol puede realizar la vaporización y la formación de aerosoles controladamente de formulaciones de fármacos. El dispositivo de generación de aerosol puede proporcionar una entrega inmediata de aerosol a un paciente, con lo cual no pierde capacidad pulmonar, la cual puede estar limitada debido a la salud del paciente. Además, el dispositivo de generación de aerosol puede proporcionar una entrega constante de cantidades controladas de formulación de fármaco a un paciente.

Ejemplo 1

45 Se realizaron pruebas para demostrar que la velocidad de salida del vapor desde el pasaje capilar del dispositivo de generación de aerosol está relacionada con el tamaño de partículas del aerosol que se forma a partir del vapor. Cada uno de los capilares A, B y C, que tienen una construcción tubular y que tienen diámetros nominales del pasaje capilar respectivos de $0,15 \text{ mm}$, $0,22 \text{ mm}$ y $0,27 \text{ mm}$, se usaron para formar aerosoles. Los capilares A, B y C no incluyen una sección de salida para cambiar la velocidad del vapor.

Los aerosoles fueron generados a partir de propilenglicol 100% utilizando los capilares A, B y C. La figura 11 muestra la relación entre el MMAD de las partículas de aerosol y el inverso de la velocidad de salida del vapor desde el pasaje capilar para los capilares A, B y C. Como se muestra, para cada uno de los tres diámetros de pasaje capilar, el MMAD de las partículas de aerosol aumentó linealmente con el inverso de la velocidad de salida, es decir, con la disminución en la velocidad de salida. Estos resultados experimentales demuestran que controlando de la velocidad de salida del vapor, el tamaño de partículas de los aerosoles puede ser controlado.

Ejemplo 2

Las pruebas se realizaron también para demostrar el efecto de la adición de una sección de salida al pasaje en el tamaño de partículas del aerosol. Se utilizaron capilares D, E y F que tienen una construcción tubular. El capilar D no incluye una sección de salida y tenía un diámetro nominal del pasaje capilar de 0,22 mm. El capilar E incluye una primera sección (pieza) de capilar del mismo diámetro de pasaje capilar que el capilar D, y una sección de salida en forma de un tubo capilar que tiene un mayor diámetro nominal de pasaje capilar de 0,4 mm asegurado a la primera sección para formar una pasaje capilar que tiene una configuración similar a la del pasaje capilar 260 que se muestra en la figura 6. El capilar F incluía una primera sección que tenía un diámetro nominal de pasaje capilar de 0,15 mm y una sección de salida que tenía un mayor diámetro nominal del pasaje capilar de 0,27 mm fijado a la primera sección. La Tabla 1 muestra el diámetro del pasaje capilar de la primera sección y de la sección de salida, y la longitud total del pasaje capilar de los capilares D, E y F.

TABLA 1

Capilar	Diámetro del pasaje capilar de la sección primera (mm)	Diámetro del pasaje capilar de la sección de capilar (mm)	Longitud del capilar (mm)
D	0,22	-	24
E	0,22	0,4	24
F	0,15	0,27	24

Un calentador se colocó en relación con el pasaje capilar de los capilares D, E y F para calentar el fluido introducido en el pasaje capilar a una temperatura suficientemente elevada para vaporizar el líquido. El líquido usado era propilenglicol que contenía diversos contenidos de alcohol oleico. El líquido fue vaporizado en los capilares D - F para determinar la relación entre el MMAD de las partículas de aerosol de los aerosoles generados y la velocidad de salida del fluido (vapor) que salen de los pasajes capilares.

Las figuras 12 y 13 muestran los resultados de la prueba. La figura 12 ilustra la relación entre el MMAD del propilenglicol (PG) en aerosol que tiene varios porcentajes de alcohol oleico en el propilenglicol. Como se muestra en la figura 12, el capilar E que incluye la sección de salida del pasaje capilar de mayor diámetro produjo el mayor MMAD para el líquido en aerosol, mientras que el capilar D sin una sección de salida produjo el menor MMAD. También, para cada uno de los capilares D, E y F, el MMAD disminuyó significativamente cuando el contenido de alcohol oleico varió de 0% a 10%, pero no cambia significativamente con un mayor contenido de alcohol oleico.

La figura 13 ilustra la relación entre el MMAD del alcohol oleico (OA) en aerosol en el PG y varios porcentajes de alcohol oleico en el PG. Como se muestra en la figura 13, el capilar E también produjo el mayor MMAD para el líquido en aerosol, mientras el capilar D produjo el menor MMAD.

Como consecuencia, los resultados demuestran claramente que mediante la incorporación de una sección de salida en el pasaje capilar, el tamaño de partículas del aerosol puede ser controlado. Además, variando el tamaño del pasaje de flujo definido por la sección de salida, el tamaño de partículas de aerosol puede ser controlado adicionalmente.

Ejemplo 3

Un capilar G de una pieza que tenía un diámetro constante y un capilar H de una pieza que tenía una configuración similar al pasaje capilar 560 que se muestran en la figura 9 se ensayaron para demostrar adicionalmente el efecto de la sección de salida en el tamaño de partícula de las partículas de aerosol de PG producidas utilizando los capilares. En particular, el capilar G tenía un diámetro constante de pasaje capilar de 0,22 mm a lo largo de su longitud. El capilar H incluía una primera sección que tenía un diámetro nominal de pasaje capilar de 0,22 mm y una sección de salida en el extremo de salida tenía un diámetro de pasaje capilar mayor que 0,22 mm. Para el capilar G, los valores medidos del MMAD de las partículas de aerosol variaron de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,3 micrómetros. Para el capilar H, los valores del MMAD medidos de las partículas de aerosol se encontraban en el intervalo de

aproximadamente 2,2 a aproximadamente 2,6 micrómetros. Estos resultados de la prueba demuestran, además, que mediante la incorporación de una sección de salida en el pasaje capilar, el tamaño de partícula del aerosol puede ser controlado.

- 5 Los modos ejemplares de realización de la invención que se han descrito más arriba no pretenden ser limitativos. Por ejemplo, aunque que un tubo capilar calentado ha sido descrito como la construcción preferida del pasaje capilar, el pasaje capilar puede comprender uno o más canales en un laminado que tiene un calentador dispuesto a lo largo del o de los canales, múltiples disposiciones de tubo capilar, un pasaje que tiene un calentador situado en el interior del pasaje, disposiciones coaxiales incluyendo un canal anular para el flujo de fluido, u otras similares.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de generación de aerosol (100), que comprende:

una fuente de líquido (106);

un pasaje de flujo (160; 260; 360; 460; 560) que tiene una porción calentada, en comunicación de fluido con la fuente de líquido (106), incluyendo el pasaje de flujo una primera sección (270; 370; 470; 570) que tiene un extremo de entrada (166; 266; 366; 466; 566) y una sección de salida (272; 372; 472; 572) que tiene un extremo de salida (168; 268; 368; 468; 568), en el que la primera sección está situada aguas arriba de la sección de salida y tiene un área de sección transversal diferente de la de la sección de salida;

un calentador (130);

una fuente de alimentación (116); y

un controlador (120) operable para suministrar energía desde la fuente de alimentación (116) al calentador (130)

caracterizado porque el calentador (130) está dispuesto para calentar el líquido en la primera sección (270; 370; 470; 570) del pasaje de flujo (160; 260; 360; 460; 560) y **porque** el controlador (120) es operable para mantener el calentador (130) en un intervalo de temperatura eficaz para vaporizar el líquido en la primera sección (270; 370; 470; 570) del pasaje de flujo (160; 260; 360; 460; 560), teniendo el vapor en la primera sección (270; 370; 470; 570) una primera velocidad, y siendo determinada la velocidad de salida del vapor a través del extremo de salida (168; 268; 368; 468; 568) por el área de la sección transversal de la sección de salida (272; 372; 472; 572), saliendo el vapor por el extremo de salida (168; 268; 368; 468; 568) y mezclándose con el aire para formar un aerosol.

2. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el pasaje de flujo (460) (560) tiene una construcción de una pieza.

3. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sección de salida (272; 372; 472; 572) del pasaje de flujo tiene una área de sección transversal mayor que la primera sección (270; 370; 470; 570) de tal manera que la sección de salida está configurada para disminuir la velocidad de salida del vapor de forma que el diámetro aerodinámico medio de masa de las partículas de aerosol de vapor se incrementa.

4. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la sección de salida (272; 372; 472; 572) es un material seleccionado del grupo que consiste en metales, plásticos, polímeros, materiales cerámicos, vidrios, y combinaciones de los mismos.

5. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sección de salida (272; 372; 472; 572) es un material diferente que una porción del pasaje de flujo adyacente a la sección de salida.

6. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sección de salida (272; 372; 472; 572) está unida a una porción del pasaje de flujo adyacente a la sección de salida.

7. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sección de salida (272; 372; 472; 572) tiene una forma de la sección transversal redonda.

8. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el pasaje de flujo (160; 260; 360; 460; 560) comprende una segunda sección de salida aguas arriba de la sección de salida.

9. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sección de salida (272; 372; 472; 572) tiene un área de flujo de sección transversal que varía a lo largo de la longitud de la sección de salida.

10. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el área de flujo en sección transversal de la sección de salida (272; 372; 472; 572) varía de manera continua a lo largo de la longitud de la sección de salida.

11. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el pasaje de flujo es un pasaje de flujo de tamaño capilar (160; 260; 360; 460; 560).

12. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el pasaje de flujo es un pasaje de tamaño capilar que comprende un tubo capilar, un cuerpo monolítico, o una estructura de capas múltiples.

13. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además, al menos una válvula (156) dispuesta entre la fuente de líquido (106) y el pasaje de flujo (160; 260; 360; 460; 560), siendo

operativo el controlador para accionar la válvula (156) y abrir y cerrar el pasaje de flujo (160; 260; 360; 460; 560) para controlar el flujo del líquido desde la fuente de líquido (106) al pasaje de flujo.

14. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además:
- 5 una boquilla (134) a través del cual el aerosol es inhalado por un usuario del dispositivo de generación de aerosol;
- un sensor de presión (122);
- un pasaje de aire (132) a través del cual se suministra aire al interior de la boquilla; y
- una válvula que abre y cierra el pasaje de aire (132);
- 10 en el que el controlador (120) es operable para actuar la válvula dentro de un periodo de tiempo predeterminado después de que el sensor de presión detecta una caída de presión en la boquilla (134) cuando el usuario inhala por la boquilla (134) para permitir que el aire sea suministrado a la boquilla (134).
15. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el pasaje de flujo (160; 260; 360; 460; 560) comprende una cámara de dosificación (162) que tiene un volumen predeterminado, y el dispositivo generador de aerosol comprende un miembro de descarga (164) operable para entregar una cantidad de líquido igual al volumen predeterminado al interior de la porción calentada del pasaje de flujo (160; 260; 360; 460; 560).
16. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el líquido comprende un medicamento y un vehículo portador.
17. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, que es un inhalador portátil.
- 20 18. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la fuente de líquido (106), el pasaje de flujo (160; 260; 360; 460; 560) y el calentador (130) comprenden un conjunto (110) de entrega de fluido que está unido de manera separable al dispositivo de generación de aerosol.
19. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el pasaje de flujo (160; 260; 360; 460; 560) tiene una anchura máxima de 0,05 mm a 1 mm.
- 25 20. Un dispositivo de generación de aerosol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el pasaje de flujo (160; 260; 360; 460; 560) tiene una longitud de 0,5 cm a 10 cm.
21. Un método para generar un aerosol, que comprende:
- 30 suministrar un líquido desde una fuente de líquido (106) a un pasaje de flujo (160; 260; 360; 460; 560), que tiene una porción calentada, incluyendo una primera sección (270; 370; 470; 570) que tiene un extremo de entrada (166; 266; 366; 466; 566) y una sección de salida (272; 372; 472; 572) que tiene un extremo de salida (168; 268; 368; 468; 568), en el que la primera sección se encuentra dispuesta aguas arriba de la sección de salida y tiene un área de sección transversal diferente a la de la sección de salida;
- calentar el líquido en la primera sección (270; 370; 470; 570) del pasaje de flujo (160; 260; 360; 460; 560) utilizando un calentador (130); **caracterizado porque** el método comprende, además:
- 35 mantener el calentador (130) en un intervalo de temperatura seleccionado para vaporizar el líquido en la primera sección (270; 370; 470; 570) del pasaje de flujo (160; 260; 360; 460; 560) aguas arriba de la sección de salida (272; 372; 472; 572);
- determinar el área de la sección transversal de la sección de salida (272; 372; 472; 572) para controlar la velocidad de salida del vapor a través del extremo de salida (168; 268; 368; 468; 568); y
- 40 mezclar el vapor con aire para producir un aerosol, controlando la velocidad de salida del vapor el tamaño de partícula del aerosol.
22. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende reducir el área de la sección transversal de la sección de salida (272; 372; 472; 572) para aumentar la velocidad de salida del vapor, de tal manera que el diámetro aerodinámico medio de masa de las partículas de aerosol del aerosol se reduzca.
- 45 23. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, en el que las partículas de aerosol del aerosol tienen un diámetro aerodinámico medio de masa de menos de 2,5 micrómetros.
24. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el pasaje de flujo es un pasaje de flujo de tamaño capilar (160; 260; 360; 460; 560).

25. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende, además:
suministrar un volumen predeterminado de líquido dentro de la porción calentada del pasaje de flujo (160; 260; 360; 460; 560); y
calentar el volumen predeterminado del líquido para producir el vapor.
- 5 26. Un método de acuerdo con la reivindicación 25 que comprende, además:
detectar una caída de presión en una boquilla (134) del dispositivo de generación de aerosol causada por la inhalación de un usuario en la boquilla (134);
suministrar el volumen predeterminado de líquido al interior de la porción calentada del pasaje de flujo (160; 260; 360; 460; 560) después de la detección de la caída de presión; y
10 entregar el aerosol al usuario a través de la boquilla (134).
27. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende producir continuamente el aerosol.
28. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el líquido comprende un medicamento y un vehículo portador.
29. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende, además:
15 realizar las etapas de la reivindicación 21 utilizando un primer conjunto (110) de entrega de fluido;
retirar el primer conjunto de entrega de fluido del dispositivo de generación de aerosol;
unir un segundo conjunto de entrega de fluido al dispositivo de generación de aerosol; y
repetir las etapas de la reivindicación 21 utilizando el segundo conjunto de entrega de fluido.
- 20 30. Un método de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el primer conjunto de entrega de fluido (110) suministra un primer líquido, y el segundo conjunto de entrega de fluido suministra un segundo líquido diferente del primer líquido.
- 25 31. Un método de acuerdo con la reivindicación 29, que comprende producir un primer aerosol que contiene partículas que tienen un primer diámetro aerodinámico medio de masa con el primer conjunto de entrega de fluido (110), y producir un segundo aerosol que contiene partículas que tienen un segundo diámetro aerodinámico medio de masa diferente del primero diámetro aerodinámico medio de masa con el segundo conjunto de entrega de fluido.
- 30 32. Un método de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el primer conjunto (110) de entrega de fluido comprende una primera sección de salida que tiene un primer extremo de salida con una primera área en sección transversal de flujo, y el segundo conjunto de entrega de fluido comprende una segunda sección de salida que tiene un segundo extremo de salida con una segunda área de flujo en sección transversal diferente de la primera área de sección transversal

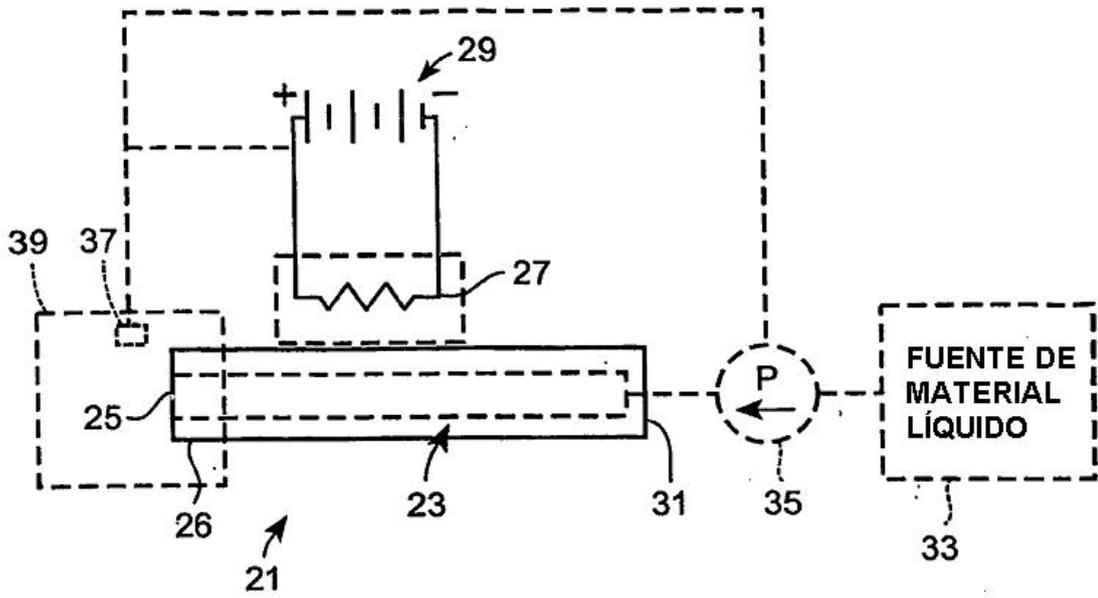


FIG. 1

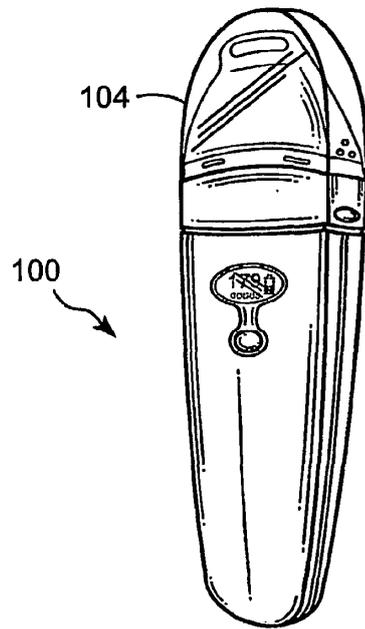
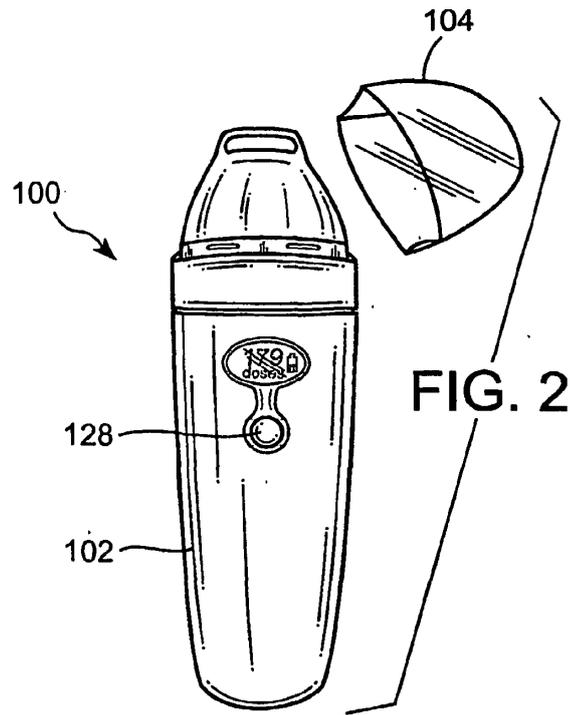


FIG 3

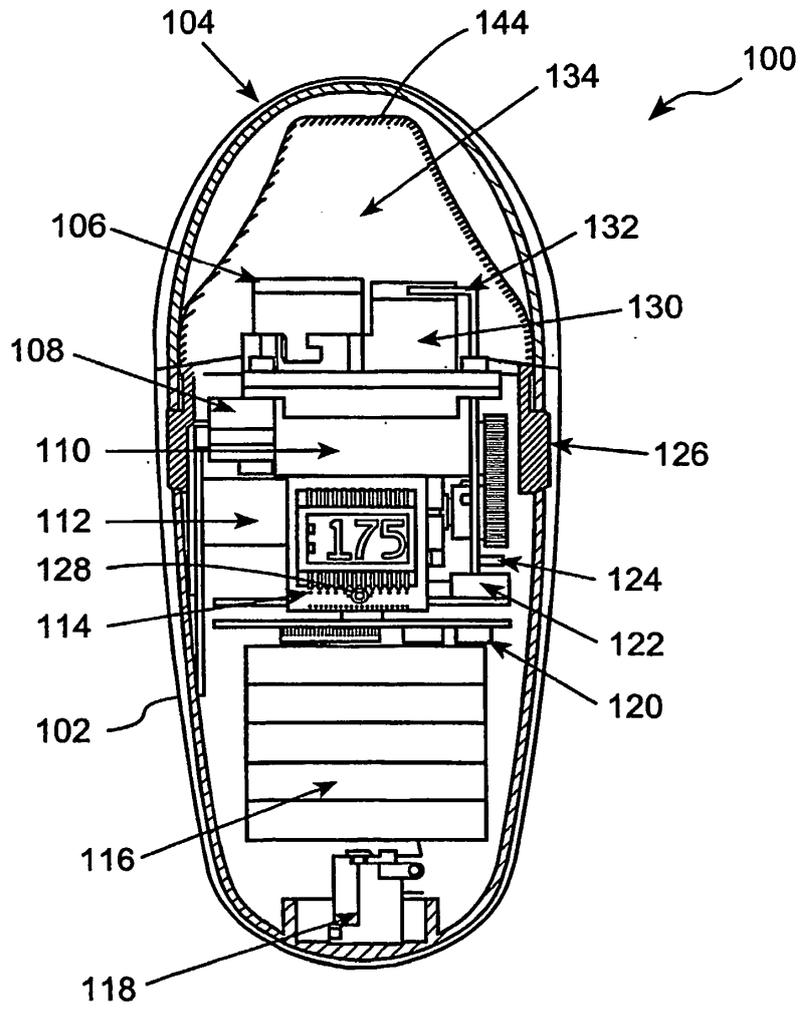


FIG. 4

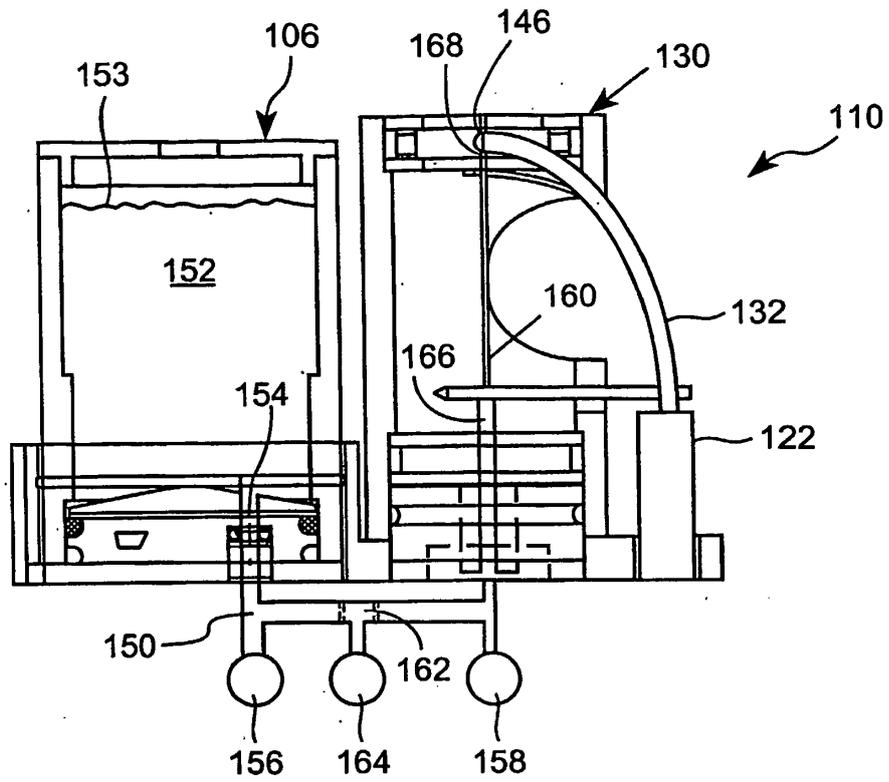


FIG. 5

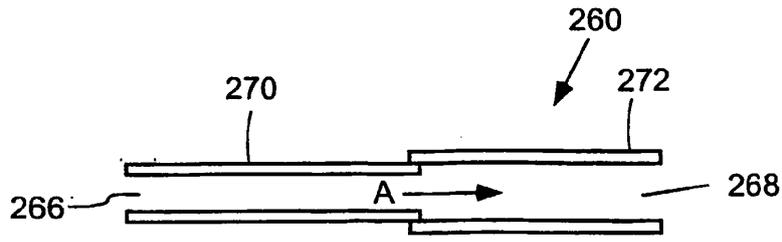


FIG. 6

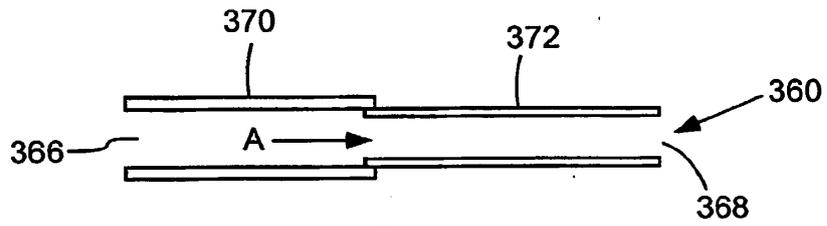


FIG. 7

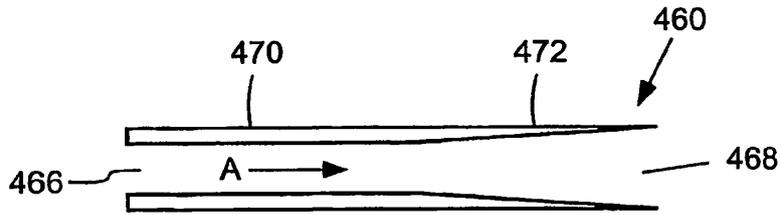


FIG. 8

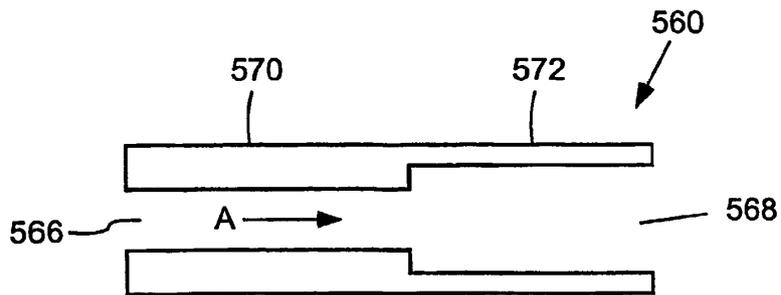


FIG. 9

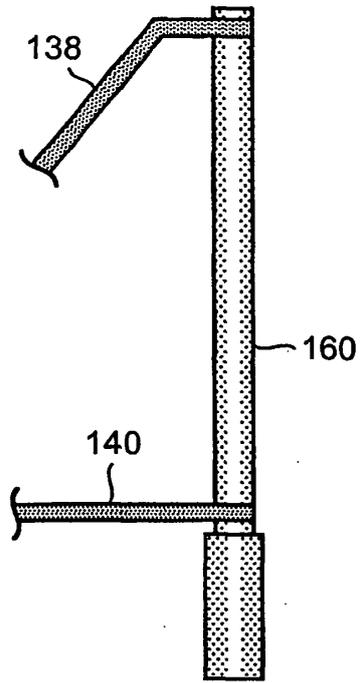


FIG. 10

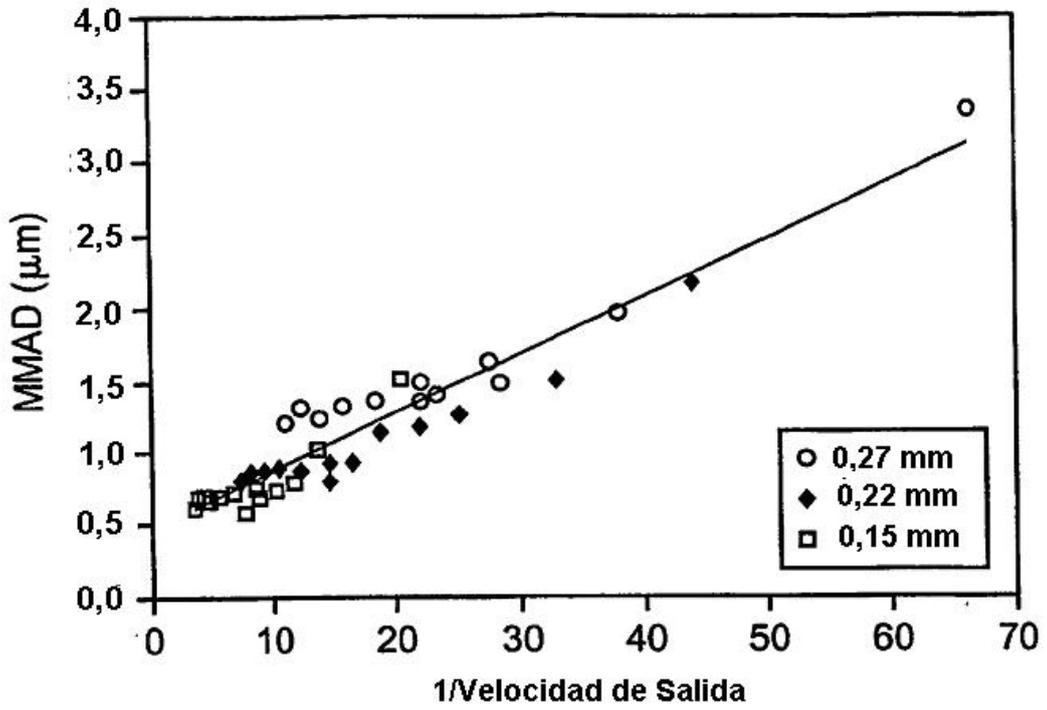


FIG. 11

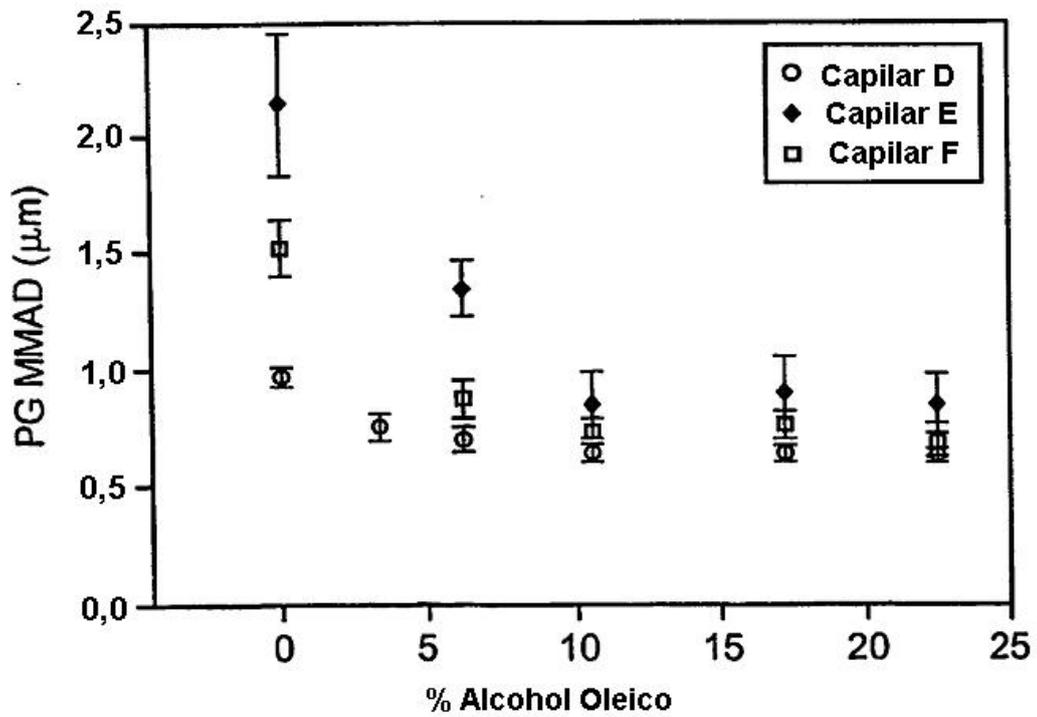


FIG. 12

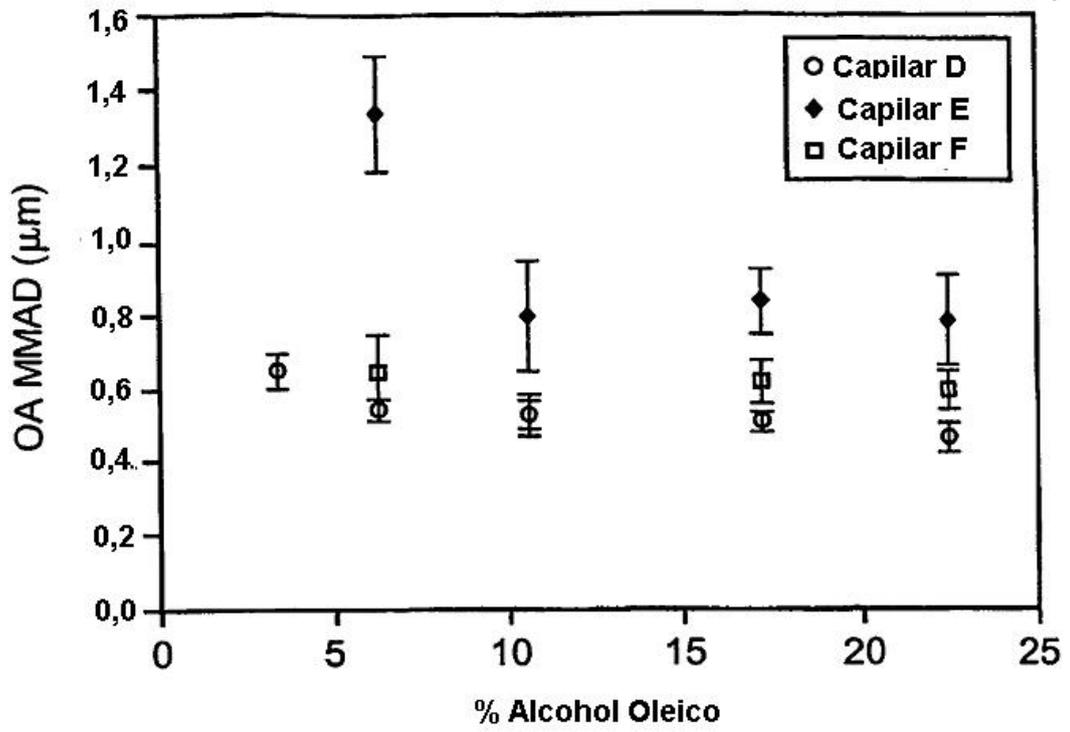


FIG. 13