

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 847**

51 Int. Cl.:

**A61K 6/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.1999 E 09176963 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2013 EP 2149359**

54 Título: **Sistema de aerosolización con placa vibratoria**

30 Prioridad:

**11.06.1998 US 95737**

**08.09.1998 US 149426**

**18.05.1999 US 313914**

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

**25.04.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS PHARMA AG (100.0%)**

**LICHTSTRASSE 35**

**4002 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**IVRI, YEHUDA;**

**DE YOUNG, LINDA R;**

**WU, CHENG H.;**

**CATER, MIRO S.;**

**KUMAR, VIJAY y**

**FLIERL, MARKUS**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 401 847 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

Sistema de aerosolización con placa vibratoria

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La invención hace referencia, en general, al campo de la terapia por medio de la inhalación de un fármaco, y en particular con la inhalación de sustancias químicas en forma de aerosol. En un aspecto, la invención proporciona un inhalador portátil que tiene un cartucho para el almacenamiento de una sustancia química en estado seco y un dispensador de líquido para introducir un líquido a la sustancia para formar una solución. Inmediatamente después de la formación de la solución, el inhalador forma un aerosol con la solución de tal manera que pueda ser administrada a un paciente.

10 La atomización de medicamentos líquidos se está convirtiendo en una forma prometedora para suministrar, de forma efectiva, muchos medicamentos a un paciente. En particular, existe potencial para suministrar a los pulmones péptidos de proteínas y otras entidades biológicas. Muchas de ellas se degradan fácilmente y se hacen inactivas si se conservaran en forma líquida. Las proteínas y los péptidos muestran a menudo una mayor estabilidad en estado sólido. Este es el resultado principalmente de dos factores. Primero, se reduce la concentración de agua, un reactivo en diferentes rutas para la degradación de proteínas. Ver Stability of Protein Pharmaceuticals, M.C. Manning, K. Patel y R.T. Borchardt, Pharm. Res. 6, 903-918 (1989), cuya revelación compete se incorpora en la presente patente a modo de referencia. Segundo, las proteínas y otros excipientes se encuentran inmovilizados en el estado sólido. El agua es un reactivo en las reacciones de hidrólisis, incluida la modificación y el corte de los péptidos, y la desamidación. Disminuyendo la concentración de agua por medio de secado por criodesecación, o secado por pulverización, se reduce la concentración de este reactivo, y por lo tanto estas formas de degradación.

25 La movilidad de los péptidos o las proteínas, así como de otras moléculas en la formulación, se reducen en el estado sólido o seco. Ver, Molecular Mobility of Amorphous Pharmaceutical Solids Below Their Glass Transition Temperatures, B.C. Hancock, S.L. Shamblin, y G. Zografi, Pharm. Res. 12, 799-806 (1995). Para los péptidos o proteínas, esto reduce la tasa de interacciones moleculares así como los cambios de conformación intramoleculares o las fluctuaciones en la conformación. La minimización de las interacciones intermoleculares reducirá la agregación/precipitación de proteínas y péptidos, y también reducirá la tasa de difusión de los reactivos químicos hacia la proteína o el péptido lo cual reducirá la velocidad de las rutas de degradación química. La reducción en los cambios de conformación intramolecular reduce la velocidad a la cual los grupos potencialmente reactivos se tornan disponibles para la interacción química o intermolecular. La velocidad de esta reacción puede disminuir en la medida en que se reduce la concentración de agua, y la movilidad de la proteína.

35 Una forma de producir una proteína en estado sólido o seco es transformando el líquido en un polvo fino. Cuando se la utiliza para ser suministrada por inhalación, tales polvos deben estar compuestos de pequeñas partículas con un diámetro medio de masa de 1 a 5 micras, con una distribución ajustada de tamaño de partícula. Sin embargo, este requerimiento incrementa los costes de procesamiento y de empaquetado del polvo seco. Ver también la patente estadounidense No. 5.654.007 titulada "Methods and System for Processing Dispersible Fine Powders" y la patente estadounidense 5.458.135 titulada "Methods and Devices for Delivering Aerosolized Medicaments".

40 Una forma mas sencilla de transformar una solución líquida en una forma sólida o seca, es utilizar un proceso de criodesecación en donde una solución líquida se convierte en una sustancia sólida que puede ser reconstituida fácilmente en una solución líquida disolviéndola con un líquido, tal como agua. En consecuencia, un objeto de la presente invención es proporcionar una forma para almacenar una sustancia sólida y combinar dicha sustancia sólida con un líquido para formar una solución. Una vez formada la solución, es otro objeto de la presente invención transportar rápidamente la solución a un dispositivo de atomización para permitir que dicha solución se disperse en forma de aerosol para su administración. De esta manera, la solución se dispersa en forma de aerosol inmediatamente después de su reconstitución de tal manera que se reduce la velocidad de degradación de la sustancia.

45 Se encuentran disponibles una variedad de dispositivos de nebulización para la atomización de soluciones líquidas. Por ejemplo, se describe un ejemplo de aparato de atomización en la patente estadounidense No. 5.164.740, de Ivri ("la patente 740"). La patente 740 describe un aparato que incluye un transductor ultrasónico y una placa con orificios unida al transductor. La placa con orificios incluye orificios ahusados que se emplean para producir pequeñas gotitas de líquido. El transductor hace vibrar la placa a frecuencias relativamente altas, de tal manera que cuando se coloca el líquido en contacto con la superficie posterior de la placa con orificios y la placa vibra, las gotitas de líquido serán eyectadas a través de los orificios. El aparato descrito en la patente 740 ha contribuido a la producción de pequeñas gotitas de líquido sin la necesidad de colocar una cámara hidráulica en contacto con la placa con orificios, como en diseños previamente propuestos. En vez de eso, pueden colocarse pequeños volúmenes de líquido sobre la superficie posterior de la placa con orificios y sostenida a la superficie posterior por medio de fuerzas de tensión superficial.

5 Se describe una modificación del aparato de la patente 740 en las patentes estadounidenses Nos. 5.586.550 ("la patente 550") y 5.758.637 ("la patente 637"). Estas dos referencias describen un generador de gotitas que es particularmente útil para la producción de un alto flujo de gotitas en una distribución de tamaño estrecha. Como se describe en la patente 550, el uso de una placa no plana con orificios, es ventajosa para permitir que más orificios eyecten gotitas de líquido. Además, pueden formarse gotitas de líquido en el rango de alrededor de 1 µm hasta alrededor de 5 µm, de tal manera que el aparato será útil para el suministro de fármacos a los pulmones.

10 En consecuencia, es un objeto adicional de la presente invención proporcionar dispositivos y métodos para facilitar la transferencia de soluciones líquidas (de manera preferente, aquellas que acaban de ser reconstituidas), hacia tales aparatos de aerosolización de tal manera que las soluciones puedan ser atomizadas para su inhalación. Para lograrlo, una consideración importante que debe tenerse en cuenta es la administración de la dosis apropiada. Por lo tanto, es aún otro objeto de la invención asegurar que se transfiere la cantidad apropiada de medicamento líquido a un generador de aerosol, de tal manera que pueda administrarse la cantidad apropiada a los pulmones.

La patente WO96/31289 describe métodos y aparatos para administrar líquidos en forma de un atomizador.

### RESUMEN DE LA INVENCION

15 Los aspectos y ejemplos de la presente invención se encuentran expuestos en las reivindicaciones.

#### El Dispensador de Líquido

20 En una realización a modo de ejemplo, el dispensador de líquido comprende una bomba mecánica que está unida a un recipiente hermético. Se dispone el dispensador de líquido dentro de una carcasa del inhalador y se configura para suministrar un volumen predeterminado de líquido cada vez que se accione la bomba mecánica. El líquido dispensado fluye entonces directamente desde la bomba hacia el cartucho para formar una solución que a su vez se deposita sobre el generador de aerosol.

25 En un aspecto en particular, el líquido es una solución salina o agua estéril, y puede opcionalmente contener un aditivo antimicrobiano. Como se mencionó anteriormente, la sustancia sólida en el cartucho comprende, de manera preferente, un producto químico que se encuentra en estado seco, el cual se reconstituye dentro de una solución durante la introducción del líquido desde el dispensador de líquido.

30 En un aspecto particularmente preferente, la bomba mecánica comprende una bomba de pistón que se conecta al recipiente hermético. La bomba de pistón comprende una pieza de pistón cargada con un resorte que se desliza dentro de una pieza de cilindro que define una cámara reguladora. Cuando se mueve la pieza de pistón hasta una posición de llenado, la cámara reguladora se llena con líquido del recipiente hermético. Cuando se lo libera, la pieza de pistón se mueve hasta una posición de dispensación, para dispensar un volumen conocido de líquido desde la cámara reguladora. De esta forma, cada vez que se opera la bomba, se dispensa un volumen unitario de líquido desde la bomba de pistón.

35 En un aspecto particularmente preferente, el movimiento de la pieza de pistón hacia la posición de llenado crea un vacío dentro de la pieza cilíndrica que gradualmente se incrementa hasta que la pieza de pistón alcanza un punto en donde se encuentra un pasaje entre la pieza del pistón y la pieza cilíndrica. En este punto, la pieza de pistón ha alcanzado la posición de llenado para permitir que el líquido del recipiente hermético sea arrastrado por el vacío dentro de la cámara reguladora del cilindro. En este punto, la pieza de pistón se libera y retorna por la fuerza del resorte hasta la posición de dispensación. Durante el recorrido de retorno de la pieza del pistón a la posición de dispensación, el líquido en la cámara reguladora se desplaza a través de una salida de la bomba.

40 En otro aspecto particular, se configura la bomba de pistón para entregar volúmenes de líquido en el rango de alrededor de 10 µL hasta alrededor de 50 µL cada vez que se opere la bomba. En otro aspecto, se configura la bomba de pistón para que dispense un volumen unitario completo solamente si el usuario baja completamente el pistón hasta la posición de llenado. Si se baja solamente parcialmente la pieza de pistón, no se dispensará líquido. De esta forma, se evita una dosificación parcial.

45 En aún otro aspecto, el dispensador de líquido incluye además una válvula que sirve para eliminar el volumen muerto en la bomba de pistón, inhibiendo así la entrada de microbios dentro del dispensador de líquido. La válvula comprende preferiblemente un asiento tubular de válvula que se dispone en forma deslizante alrededor de un extremo distal de la pieza del pistón. De esta forma, el líquido dentro de la cámara reguladora mueve el asiento tubular de la válvula en forma distal sobre la pieza del pistón para permitir que el líquido en la cámara reguladora sea dispensado por flujo entre la pieza del pistón y el asiento de la válvula tubular, cuando la pieza del pistón se mueve hacia la posición de dispensación. El asiento tubular de la válvula también se puede deslizar dentro de la pieza cilíndrica, y la pieza cilíndrica define un movimiento distal de tope a tope del asiento tubular de válvula con relación a la pieza del pistón después que el volumen unitario de líquido ha sido dispensado desde la cámara reguladora.

Además, cuando el resorte fuerza al extremo distal de la pieza del pistón dentro de un extremo distal del asiento tubular de válvula, se proporciona un sellado hermético entre la pieza del pistón y el asiento tubular de válvula para prevenir la entrada de microbios dentro de la bomba de pistón. Por tanto, el uso del asiento tubular de válvula en combinación con la pieza del pistón y la pieza cilíndrica, permite que se dispense un volumen unitario del líquido dentro de la bomba de pistón y además proporciona un cierre hermético para prevenir el flujo de microbios dentro de la bomba de pistón.

#### El Cartucho de Fármaco

El cartucho de la invención permite el almacenamiento de un producto químico en estado seco. Cuando se introduce un líquido en el cartucho, la sustancia química se disuelve dentro del líquido para formar una solución justo antes de la aerosolización de la solución.

En un modo de realización a modo de ejemplo, el cartucho comprende una carcasa que tiene una abertura de entrada y una abertura de salida. Dentro de la carcasa se encuentra una sustancia química que se encuentra en estado seco. En la medida en que el líquido fluye a través de la carcasa, la sustancia se disuelve y fluye a través de la abertura de salida como una solución. La sustancia química puede ser una cualquiera de una variedad de sustancias químicas, tales como proteínas, péptidos, entidades químicas de pequeñas moléculas, materiales genéticos y otras macromoléculas y molécula pequeñas utilizadas como productos farmacéuticos. Una sustancia particular es una proteína liofilizada tal como interferón alfa o alfa 1 prolantina. La sustancia liofilizada es retenida preferiblemente en una estructura soporte para incrementar el área superficial que está en contacto con el líquido, incrementando así la velocidad a la cual la sustancia se disuelve. La estructura soporte se configura preferiblemente para retener a la sustancia liofilizada en una matriz tridimensional de tal manera que el área superficial de la sustancia que está en contacto con el líquido se incrementa. Tipos de ejemplos de estructuras soporte incluyen materiales porosos de celda abierta que tienen muchas vías tortuosas de flujo las cuales mejoran la mezcla de tal manera que la solución que sale por el extremo de salida se homogeniza. Alternativamente, la estructura soporte puede construirse de un material sintético tejido, un tamiz metálico, una pila de vidrio sólido o granulado plástico, y similares.

Cuando se usa en conexión con el aparato para la aerosolización de la invención, el accionamiento del dispensador de líquido introduce líquido en la abertura de entrada, a través de la estructura soporte para disolver la sustancia, y por fuera de la abertura de salida donde está dispuesto sobre el generador de aerosol como una solución. El generador de aerosol es operado entonces para dispersar en forma de aerosol la solución. De esta forma, se almacena la sustancia en un estado sólido hasta el momento de ser utilizada. Como se describió previamente, el flujo de líquido desde el dispensador de líquido, se produce durante el golpe de retorno de la pieza de pistón, esto es, mientras la pieza de pistón viaja hasta la posición para dispensar. Ya que el golpe de retorno se controla por medio del resorte, no depende del usuario. De esta forma, la velocidad de flujo es la misma cada vez que se opera el dispensador de líquido, proveyendo así una vía para reconstituir la solución en forma consistente y repetida.

En un aspecto particular, el cartucho incluye un mecanismo de acoplamiento en la abertura de entrada para acoplar el cartucho al dispensador del líquido. De esta forma, se configura el cartucho para ser extraído del dispensador del líquido de tal forma que pueda ser extraído después de cada uso y ser descartado. En aún otra modalidad, el cartucho se llena con la sustancia química mientras se encuentra en estado líquido. La sustancia es entonces criodesecada y convertida al estado sólido mientras se encuentra en el cartucho.

#### El Generador de Aerosol

En un modo de realización a modo de ejemplo, el generador de aerosol que se emplea para dispersar en forma de aerosol la solución del cartucho, se construye en una forma similar a aquella descrita en las patentes estadounidenses Nos. 5.596.550 y 5.578.637. En resumen, el generador de aerosol comprende una pieza que puede vibrar que tiene una superficie frontal, una superficie posterior, y una pluralidad de aberturas que se extienden entre las dos superficies. Las aberturas son ahusadas tal como se describe en la patente estadounidense No. 5.164.740. En un aspecto particular, la pieza que vibra tiene, de manera preferente, forma hemisférica, con las aberturas ahusadas extendiéndose desde la superficie cóncava hacia la superficie convexa. En uso, se suministra la solución del cartucho a la superficie posterior de la pieza que vibra que tiene una gran abertura. A medida que se hace vibrar la pieza que vibra, las aberturas emiten la solución desde las pequeñas aberturas sobre la superficie frontal en forma de una pulverización en aerosol. El usuario entonces simplemente inhala la pulverización en forma de aerosol para suministrar el producto químico a los pulmones de los pacientes.

#### Modos de realización alternativos

La presente invención además proporciona métodos y aparatos a modo de ejemplo para la aerosolización de una solución. En una realización a modo de ejemplo, un aparato comprende un cartucho que tiene una primera cámara, una segunda cámara, y una división móvil entre la primera y la segunda cámara. Se incluye una abertura de salida

5 en el cartucho y está en comunicación con la segunda cámara. Se dispone un líquido en la primera cámara, y una sustancia que se encuentra en estado seco en la segunda cámara. El aparato incluye además un pistón que se puede trasladar dentro del cartucho para transferir el líquido desde la primera cámara y dentro de la segunda cámara para formar una solución. Se proporciona además un generador de aerosol y está dispuesto cerca de la abertura de salida para recibir la solución desde el cartucho y producir una solución en aerosol. De esta forma, puede mantenerse la sustancia en estado seco como en otras realizaciones hasta que se encuentren listas para la aerosolización. Para formar la solución, el pistón se mueve dentro del cartucho para forzar al líquido desde la primera cámara dentro de la segunda cámara. El traslado adicional del pistón fuerza a la solución recientemente formada, desde la segunda cámara dentro del generador de aerosol en donde se forma el aerosol de la solución.

10 En un aspecto particular, el divisor tiene una posición de partida en donde se forma un sellado hermético entre el divisor y el cartucho. De esta forma, puede mantenerse el líquido en la primera cámara hasta que el pistón se traslade. Preferiblemente, el cartucho incluye al menos una ranura que está dispuesta al menos en parte, entre la primera y la segunda cámaras. De esta forma, en la medida en que se mueve el pistón dentro de la primera cámara, el líquido (generalmente incompresible) mueve al divisor hacia la segunda cámara para permitirle al líquido pasar  
15 alrededor del divisor y dentro de la segunda cámara. La ranura preferiblemente termina en la segunda cámara de tal manera que cuando el pistón mueve al divisor dentro de la segunda cámara, se forma un sellado hermético entre el cartucho y el divisor para forzar a la solución desde la segunda cámara y fuera de la abertura de salida.

20 En algunos casos, puede ser deseable arrastrar la solución de regreso dentro de la primera cámara para facilitar la mezcla. Esto puede estar acompañado por el retiro hacia atrás del pistón a través de la primera cámara para crear un vacío en la primera cámara. Para dispensar la solución, el pistón se traslada de vuelta a través de la primera y segunda cámaras como se describió antes.

25 En un aspecto particular, se dispone un filtro a través de la abertura de salida para prevenir que salgan grandes partículas de la cámara y obstruyan al generador de aerosol. En otro aspecto, el aparato incluye un motor para trasladar el pistón. De esta forma, puede suministrarse una solución en aerosol al paciente, simplemente accionando el motor.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 ilustra una vista en corte parcial de un ejemplo de aparato que tiene un generador de aerosol para la aerosolización de líquidos, de acuerdo a la invención.

30 La Figura 2 es un diagrama esquemático de un sensor de inhalación de flujo para detectar cuando un paciente comienza a inhalar desde un aparato de aerosolización, de acuerdo a la invención.

La Figura 3 es una vista transversal de costado de un generador de aerosol del aparato para la aerosolización de la Figura 1.

35 Las Figuras 4-9 ilustran vistas transversales de costado de un contenedor y de una bomba de pistón, utilizados en los aparatos de la Figura 1 para suministrar un volumen predeterminado de líquido al generador de aerosol. Las vistas ilustradas en las Figuras 4-9 muestran diferentes estados de la bomba de pistón cuando mide y transfiere líquidos desde el contenedor hasta el generador de aerosol.

La Figura 10 es una vista esquemática de un sistema de aerosolización que tiene un cartucho extraíble que soporta una sustancia en estado sólido, de acuerdo a la invención.

40 La Figura 11 ilustra el sistema de aerosolización de la Figura 10, que tiene el cartucho extraído para la limpieza del generador de aerosol, de acuerdo con la invención.

La Figura 12 es una vista transversal de costado de un aparato alternativo para la aerosolización de una solución de acuerdo a la invención.

La Figura 13 ilustra un cartucho de cámara doble para fármacos y un generador de aerosol del aparato de la Figura 12.

45 Las Figuras 14-17 ilustran el cartucho para fármacos de la Figura 13 en diferentes estados de operación para dispensar una solución dentro del generador de aerosol de acuerdo con la invención.

La Figura 18 ilustra al aparato de la Figura 1 con una alternativa de cartucho para suministrar líquidos al generador de aerosol de acuerdo a la invención.

La Figura 19 ilustra al cartucho y al generador de aerosol de la Figura 18.

La Figura 20 es una vista transversal del cartucho de la Figura 19.

La Figura 21 es una vista más detallada del cartucho de la Figura 19.

5 La Figura 22 es una vista transversal de costado de un sistema dispensador que tiene un cartucho para fármacos y una bomba de pistón de acuerdo con la invención.

#### DESCRIPCIÓN DE MODOS DE REALIZACIÓN ESPECÍFICOS

10 La presente invención proporciona ejemplos de sistemas, aparatos y métodos para reconstituir una sustancia sólida que se encuentra en estado seco, con un líquido tal como agua, para formar una solución y para transportar la solución hasta un generador de aerosol para su posterior atomización. En un modo de realización a modo de ejemplo, el sistema comprende un dispensador de líquido, un cartucho que contiene la sustancia que está en estado seco, y un generador de aerosol. En uso, el cartucho se acopla a una salida del dispensador. El usuario entonces acciona el dispensador de líquido para dispensar el líquido desde el dispensador y entre dentro del cartucho. A medida que el líquido fluye a través del cartucho, la sustancia seca se disuelve dentro del líquido y sale del cartucho como una solución. De manera preferente, el cartucho se reemplaza y se desecha después de cada uso. En un modo de realización preferente, se posiciona un extremo de salida del cartucho cerca del generador de aerosol de tal manera que la solución dispuesta en el generador de aerosol se encuentra fácilmente disponible para su atomización.

20 En una alternativa, se emplea un proceso en dos etapas para reconstruir la solución y suministrarla al generador de aerosol. Primero, se suministra al cartucho una porción de un volumen unitario de líquido, tal como la mitad de un volumen unitario, cuando se opera el dispensador de líquido. El usuario espera entonces una cantidad de tiempo predeterminada, tal como alrededor de 10 segundos, y opera nuevamente el dispensador de líquido para suministrar suficiente líquido dentro del cartucho para forzar a una unidad de volumen de la solución desde el cartucho dentro del generador de aerosol. De esta forma, se provee un período de tiempo para permitir que más sustancia se disuelva en el líquido.

25 En otro aspecto de la invención, se proveen ejemplos de sistemas y métodos para medir volúmenes relativamente pequeños de líquido directamente desde un contenedor y para suministrar el volumen medido a un atomizador. Los sistemas y métodos se configuran para medir y suministrar en forma precisa, volúmenes relativamente pequeños de líquido, típicamente en el rango desde alrededor de 10  $\mu\text{L}$  hasta alrededor de 100  $\mu\text{L}$ . Cuando se suministran volúmenes en el rango desde alrededor de 10  $\mu\text{L}$  hasta alrededor de 50  $\mu\text{L}$ , los ejemplos de la invención emplean preferiblemente el uso de una bomba de pistón que se conecta a un recipiente hermético como se describe con más detalle más adelante. Para volúmenes en el rango desde alrededor de 50  $\mu\text{L}$  hasta alrededor de 100  $\mu\text{L}$ , se emplea preferiblemente una bomba farmacéutica, tal como una bomba medidora de dosis S4, disponible comercialmente con Somova S. p.A. Milán, Italia. Opcionalmente, tales bombas farmacéuticas pueden contener también un medicamento farmacéutico que puede ser suministrado directamente al generador de aerosol. Como ejemplo, el medicamento farmacéutico puede comprender una suspensión de esteroide cólica para el tratamiento del asma.

30 Otra característica de los dispensadores de líquidos de la invención es que ellos se configuran para prevenir o reducir sustancialmente la posibilidad de contaminación. De esta forma, cada dosis posterior suministrada por el dispensador de líquido no se contamina cuando se la suministra al atomizador. Refiriéndonos ahora a la Figura 1, se describirá un ejemplo de aparato 10 para atomización de un líquido. El aparato 10 comprende una carcasa 12 que se configura para contener los diferentes componentes del aparato 10. La carcasa 12 se construye preferiblemente liviana y tamaño de bolsillo, típicamente moldeada de material plástico. La carcasa 12 se divide en dos porciones separables. Una primera porción 14 incluye un compartimiento electrónico y una segunda porción 16 incluye un compartimiento para contener al líquido para contener un recipiente hermético 18, un generador de aerosol 22, y una boquilla 20 a través de la cual se dispensa el líquido atomizado al paciente. Convenientemente, la segunda porción puede separarse de la primera porción 14 deslizando un botón 23. Opcionalmente, puede disponerse de la segunda porción 16 que tiene al líquido que contiene al componente después de la separación de la primera porción 14. Puede disponerse de la segunda porción 16 junto con el recipiente hermético 18, o puede disponerse separadamente del recipiente hermético 18.

50 El aparato 10 incluye además un sensor de inhalación de flujo 24 que detecta el flujo de inhalación producido por el paciente cuando inhala desde la boquilla 22. Por la detección de la inhalación, el sensor 24 envía una señal eléctrica a un circuito electrónico (no se muestra) que a su vez envía un voltaje alterno para hacer vibrar una pieza piezoeléctrica 26 del generador de aerosol 22 para la aerosolización de un líquido. El sensor 24 comprende preferiblemente una lámina flexible y un sensor electroóptico. La lámina flexible se deflecta en respuesta a la inhalación de la corriente de aire producida cuando un paciente inhala de una boquilla 20. El sensor óptico se

configura para detectar la deflexión de la lámina flexible de tal manera que pueda producirse la señal para hacer vibrar a la pieza piezoeléctrica 26.

En referencia ahora a la Figura 2, se describirá un diagrama esquemático de un sensor de flujo de inhalación 24. El sensor de flujo 24 comprende una lámina flexible 28 que tiene una extensión 3D. El sensor de flujo de inhalación 24 incluye además un sensor óptico 32 que incluye un diodo de emisión de luz (LED) 34 y un transistor sensible a la luz 36 ubicado en yuxtaposición al LED 34 de tal manera que el LED 34 transmite continuamente un haz de luz 38 hacia el transistor 36. Cuando el paciente inhala, el flujo de aire en la inhalación causa que la lámina flexible 28 se deflecte y mueva la extensión 30 hacia abajo hasta que cruce el haz de luz 38 causando la interrupción óptica que la detecta el transistor 36. El transistor 36 envía entonces una señal para disparar la activación de un generador de aerosol para producir un aerosol.

Configurando al sensor de flujo de inhalación 24 de esta forma, el generador de aerosol 22 se acciona solamente en respuesta a la detección de un flujo de aire de inhalación producido por un paciente. De esta manera, se le puede administrar al paciente una dosis unitaria utilizando ya sea una inhalación sencilla o inhalaciones múltiples. Preferiblemente, el sensor de flujo de inhalación 24 se dispara con una velocidad de flujo de inhalación de al menos 15 litros por minuto. Sin embargo, se apreciará que el sensor 24 puede ser construido para dispararse ya sea a velocidades de flujo altas o bajas. El ajuste del punto de accionamiento puede estar acompañado por la alteración de la rigidez en la flexibilidad de la lámina 28, por medio de la selección de diferentes materiales para la construcción de la lámina 28, o cambiando el espesor de la lámina 28.

De manera alternativa, el sensor de flujo de inhalación puede construirse de un componente de película piezoeléctrica. El componente de película piezoeléctrica produce una señal eléctrica cuando se deflecta. La magnitud de la señal eléctrica es proporcional a la magnitud de la deflexión. De esta forma, la señal eléctrica que produce el componente de película piezoeléctrica puede ser utilizada para detectar la magnitud del flujo de inhalación. De esta forma, la salida del generador de aerosol puede ajustarse en proporción al flujo de aire de la inhalación. Tal salida proporcional del generador de aerosol es particularmente ventajosa ya que previene la coalescencia de partículas y controla la producción del aerosol de acuerdo con el flujo de inhalación. El control de la salida del aerosol puede ajustarse encendiendo y apagando secuencialmente al generador de aerosol. La relación entre el tiempo encendido y el apagado, generalmente definido como el ciclo de servicio, afecta al flujo neto. Un ejemplo de componente de película piezoeléctrica con tales características se encuentra comercialmente disponible con ATO Autochem Sensors, Inc., Valley Forge, Pensilvania.

En referencia nuevamente a la Figura 1, el circuito electrónico (no mostrado) incluye, dentro de la primera porción 14, componentes eléctricos para detectar la presencia de líquido en el generador de aerosol 22 y para enviar una señal al usuario indicando que todo el líquido ha sido dispersado en forma de aerosol. De esta forma, el usuario sabrá si se requerirán inhalaciones adicionales con miras a recibir la cantidad prescrita de medicamento. El circuito sensor preferiblemente comprende un circuito sensor de voltaje (no mostrado) que detecta el voltaje a través de la pieza del elemento piezoeléctrico 26. Ya que el voltaje que atraviesa a la pieza piezoeléctrica 26 está relacionada en forma proporcional con la cantidad de líquido en contacto de tensión superficial con una placa de orificios 40 (ver Figura 3) del generador de aerosol 22, puede determinarse, con base en el voltaje, si quedó algo de líquido. Por ejemplo, cuando se inicia la aerosolización, el voltaje es alto. Al final de la aerosolización el voltaje es bajo, indicando así que el proceso de aerosolización está cerca de completarse. De manera preferente, el circuito sensor se configura para que se dispare cuando cerca del 95% del líquido haya sido dispersado en forma de aerosol. Cuando se dispara, el circuito sensor enciende un diodo emisor de luz (LED) 42 indicando que la dosis prescrita ha sido suministrada.

En referencia ahora a la Figura 3, se describirá la construcción del generador de aerosol 22 con mayor detalle. Como se describió anteriormente, el generador de aerosol 22 incluye una placa de orificios que puede vibrar 40 y una pieza piezoeléctrica anular 26. El generador de aerosol 22 comprende además una pieza en forma de copa 44 a la cual se unen la pieza piezoeléctrica 26 y la placa de orificios 40 como se muestra. La pieza en forma de copa 44 incluye un agujero circular 46 sobre el cual se dispone la placa de orificios 40. Los cables (no mostrados) conectan a la pieza piezoeléctrica 26 con la circuitería eléctrica dentro de la porción 14 (ver Figura 1), que a su vez se emplea para hacer vibrar a la pieza piezoeléctrica 26.

La pieza en forma de copa 44 se construye preferiblemente de un metal de bajo amortiguamiento, tal como el aluminio. La placa de orificios 40 se dispone para recibir el líquido del recipiente hermético 18 (ver Figura 1). Aunque no se muestre, la placa de orificios 40 incluye una pluralidad de aberturas ahusadas que se adelgazan desde la superficie posterior 48 hacia la superficie frontal 50. Ejemplos de placas ahusadas que pueden ser utilizadas con la invención incluyen a aquellas descritas en la patente 740, la patente 550 y la patente 637, antes mencionadas a modo de referencia.

La placa de orificios 40 se construye de un material que puede ser producido por medio de un procedimiento de electroformado metálico. Como ejemplo, la placa de orificios 40 puede electroformarse a partir de paladio o una aleación de paladio, tal como paladio-cobalto o paladio-níquel. La placa de orificios 40 puede además

electroplatearse con oro para mejorar su resistencia de la corrosión o puede construirse de oro sólido o de aleaciones de oro. Alternativamente, la placa de orificios 40 puede construirse de níquel, aleación de níquel-oro, o una combinación de níquel y aleación de níquel-oro dispuesta de tal manera que la aleación de níquel-oro cubra las superficies externas de la placa de orificios. La aleación de níquel-oro puede formarse utilizando un proceso de electroplateado con oro seguido por difusión a una temperatura elevada como se describe en forma general en Van Den Belt, TGM, "The diffusion of platinum and gold in nickel measured by Rutherford Fact Scattering Spectrometry", Thin Solid Film, 109 (1983) pgs. 1-10. Un material particular que puede ser utilizado para construir la placa de orificios comprende alrededor del 80% de paladio y alrededor del 20% de níquel, así como otras aleaciones paladio-níquel como se describe en forma general en J.A. Abys y colaboradores, "Annealing Behavior of Palladium-Nickel Alloy Electro Deposits", Plating and Surface Finishing, agosto 1996. También se puede introducir una pequeña cantidad de manganeso al níquel durante el proceso de electroformación, de tal manera que el níquel puede ser tratado con calor a una temperatura elevada como se describe en general en la patente estadounidense No. 4.108.740. La aleación de oro-níquel es particularmente útil para la protección de los componentes de níquel, y particularmente los componentes electroformados de níquel, de la corrosión formada causada por la porosidad del revestimiento metálico. El proceso de difusión puede ser útil para otras aplicaciones que requieren protección contra la corrosión para los componentes de níquel, y particularmente los componentes electroformados de níquel, tales como, por ejemplo, placas de orificios por inyección, otras placas de boquillas pulverizadoras, y similares.

Como otra alternativa, la resistencia a la corrosión de la placa de orificios puede mejorarse construyendo la placa de orificios de una estructura electroformada de un compuesto que tiene dos capas, con la primera capa electroformada comprendiendo níquel y la segunda capa electroformada comprendiendo oro. El espesor del oro en el compuesto preferiblemente de al menos dos micras, y más preferiblemente, de al menos cinco micras. Alternativamente, la segunda capa puede estar electroformada con paladio u otro metal resistente a la corrosión. Las superficies externas de la placa de orificios pueden estar recubiertas también con un material que previene el crecimiento bacterias, tales como polimixina o plata. Opcionalmente, pueden aplicarse otros recubrimientos que mejoran la humectabilidad, de la placa de orificios.

En un modo de realización, la placa de orificios se protege de líquidos corrosivos recubriendo dicha capa con agentes que formen un enlace covalente con la superficie sólida a través de una fracción de enlazamiento químico. Se prefieren tales agentes debido a que típicamente son biocompatibles con los líquidos farmacéuticos ácidos. El agente puede ser fotoreactivo, esto es, activado cuando se lo somete a la acción de la luz o puede activarse cuando se lo somete a la humedad o a cualquier otro medio de energía. Además el agente puede tener diferentes propiedades superficiales, por ejemplo hidrófobas, hidrofílicas, eléctricamente conductoras o no conductoras. Aún más, más de un agente puede estar formado sobre la superficie de los otros. Los tipos de recubrimientos que pueden ser incluidos sobre la placa de orificios, se describen en las patentes estadounidenses Nos. 4.979.959, 4.722.906, 4.826.759, 4.973.493, 5.002.582, 5.073.484, 5.217.492, 5.258.041, 5.263.992, 5.414.075, 5.512.329, 5.714.360, 5.512.474, 5.563.056, 5.637.460, 5.654.460, 5.654.162, 5.707.818, 5.714.551 y 5.744.515.

Se dispone la pieza en forma de copa 44 dentro de una carcasa 52 que previene que los líquidos entren en contacto con la pieza piezoeléctrica 26 y con la pieza en forma de copa 44. La pieza en forma de copa 44 se suspende dentro de la carcasa 52 por medio de dos anillos elásticos 54 y 56. El anillo 54 se posiciona entre la carcasa 52 y la circunferencia de la pieza en forma de copa 44. El anillo 56 se posiciona entre el diámetro interior de la pieza piezoeléctrica 26 y una pieza protectora 58. Tal arreglo proporciona un sellado hermético que previene el contacto de líquidos con la pieza piezoeléctrica 26 sin suprimir el movimiento vibratorio de la pieza en forma de copa 44.

Con referencia nuevamente ahora a la Figura 1, el generador de aerosol 22 está axialmente alineado con la boquilla 20 de tal manera que cuando la pieza piezoeléctrica 26 vibra, las gotitas de líquido se eyectan a través de la boquilla 20 y están disponibles para inhalación por parte del paciente. Como se describió antes, dispuesto dentro de la segunda porción 16 se encuentra un recipiente hermético 18 que contiene al medicamento líquido que va a ser atomizado por el generador de aerosol 22. El recipiente hermético 18 está completamente unido a la bomba mecánica 60 que se configura para dispensar un volumen unitario de líquido a través de una boquilla 62 hacia el generador de aerosol 22. La bomba 60 se acciona presionando el botón 64 que empuja al recipiente hermético 18 hacia abajo para generar el movimiento de la bomba como se describe con más detalle más adelante. La presión sobre el botón 64 también aplica presión sobre un microinterruptor eléctrico 66 dentro de la segunda porción 16. Cuando se acciona, el microinterruptor 66 envía una señal al circuito eléctrico dentro de la primera porción 14 causando que un diodo de emisión de luz (LED) (no mostrado) centellee indicando que el aparato 10 está listo para ser usado. Cuando el paciente inicia la inhalación, ésta es percibida causando el accionamiento del generador de aerosol.

Como se ilustra en la Figura 3, la bomba 60 envía un volumen unitario de líquido 68 (mostrada con una línea estantigua) hacia la superficie posterior 48 de la placa de orificios 40. El volumen suministrado 68 se adhiere a la placa de orificios 40 por medio de una interacción superficial sólido/líquido y por medio de fuerzas de tensión superficial hasta que se percibe la inhalación por parte del paciente. En ese punto, la pieza piezoeléctrica 26 es accionada para eyectar gotitas de líquido desde la superficie frontal 50 desde donde ellas son inhaladas por el paciente. Proveyendo el volumen suministrado 60 en una cantidad unitaria de volumen, se puede atomizar una dosis

precisa de medicamento líquido y suministrarla a los pulmones del paciente. Aunque el recipiente hermético 18 de la Figura 1 se muestra como estando configurado para suministrar directamente el líquido dispensado a la placa con orificios, la bomba 60 puede alternativamente ser configurada para recibir un cartucho que contiene un producto químico en estado seco como se describe con mayor detalle más adelante.

5 Con referencia ahora a las Figuras 4-10, se describirá una representación esquemática de un recipiente hermético 138 y una bomba de pistón 140, para ilustrar un ejemplo de método para dispensar un volumen unitario de un medicamento líquido a una placa de orificios, tal como la placa de orificios 40 del aparato 10 (ver las Figuras 1 y 3). El recipiente hermético 138 comprende una carcasa 142 que tiene un extremo abierto 144 alrededor del cual se coloca una tapa 146. Dispuesta contra el extremo abierto 144 se encuentra una arandela 148 que proporciona un sellado hermético para prevenir el escape de líquidos de la carcasa 142. Encima de la arandela 148 está una pieza cilíndrica. La tapa 146 sostiene en forma segura a la pieza cilíndrica 150 y a la arandela 148 a la carcasa 142. La pieza cilíndrica 150 incluye una abertura cilíndrica 151 que permite que el líquido entre desde el recipiente hermético 138. La pieza cilíndrica 150 en combinación con la arandela 148, sirve también para ubicar en forma segura una pieza de soporte 152 alrededor de la cual se dispone un resorte de compresión 154.

10  
15 La bomba de pistón 140 comprende una pieza de pistón 156, una pieza cilíndrica 150, un asiento de válvula 158 y un resorte de compresión 154. La pieza de pistón 156 tiene un extremo frontal 156A y un extremo distal 156B, con el extremo frontal 156A proporcionando el movimiento del pistón y el extremo distal 156B proporcionando la operación de la válvula.

20 La bomba de pistón 140 se configura de tal manera que cada vez que se oprime el asiento de válvula 158 hacia el recipiente hermético 138 y luego se lo libera, se dispensa un volumen unitario de líquido a través de una abertura ahusada 161 en el asiento de válvula 158. El asiento de válvula 158 incluye un hombro de asiento de válvula 158A que se presiona para mover el asiento de válvula internamente, causando que el asiento de válvula 158 engrane con el extremo distal 156B para cerrar la abertura ahusada 161.

25 Como se muestra en la Figura 5, en la medida en que la pieza de pistón 156 se deprime más dentro de la pieza cilíndrica 150, se comprime el resorte 154 y comienza a formarse una cámara reguladora 168 entre el extremo frontal 156A y la pieza cilíndrica 150. El extremo frontal 156A y el extremo distal 156B se construyen preferiblemente de un material elástico blando que proporciona un sellado hermético con la pieza cilíndrica 150 y el asiento de válvula 158, respectivamente. Debido al sellado hermético entre el extremo frontal 156A y la pieza cilíndrica 150, se crea un vacío dentro de la cámara reguladora 168 por la depresión de la pieza de pistón 156.

30 A medida que la pieza de pistón 156 se mueve más dentro de la pieza cilíndrica 150 (ver Figura 6), el resorte 154 se comprime más y el extremo frontal 156A se mueve más allá de la abertura cilíndrica 151 de tal manera que se provee una abertura entre el extremo frontal 156A y la pieza cilíndrica 150. En la medida en que el extremo frontal 156A pasa el borde de la pieza cilíndrica 150, el líquido del recipiente hermético 138 es arrastrado dentro de la pieza cilíndrica 150 por el vacío que se creó dentro de la cámara reguladora 168. En la Figura 6, la pieza de pistón 156 está en la posición de llenado.

35 Al final del recorrido interior, el usuario libera la presión sobre el asiento de válvula 158, permitiéndole al resorte 154 empujar a la pieza de pistón 156 nuevamente hacia su posición inicial. Como se ilustra en la Figura 7, por el recorrido de retorno de la pieza de pistón 156 hacia la posición inicial, el extremo frontal 156A engrana nuevamente a la pieza cilíndrica 150 y forma un sellado hermético entre las dos superficies para prevenir que nada de líquido desde la cámara reguladora 168 fluya nuevamente dentro del recipiente hermético 138.

40 Ya que el líquido dentro de la cámara reguladora 168 es generalmente incompresible, mientras que el resorte 154 empuja la pieza de pistón 156, el líquido dentro de la cámara reguladora 168 fuerza al asiento de válvula 158 a deslizarse en forma distal sobre la pieza de pistón 156. Haciéndolo así, se permite al líquido dentro de la cámara reguladora 168 que escape desde la cámara reguladora a través de la abertura ahusada 161 del asiento de válvula 158 como se ilustra en la Figura 8.

45 Como se ilustra en las Figuras 7-9, se dispensa el líquido desde la cámara reguladora 168 de la abertura ahusada 161 mientras que el extremo frontal 156A recorre una longitud L. Mientras que el extremo frontal 156A pasa a través de la longitud L, está en contacto con la pieza cilíndrica 150. De esta forma, se fuerza al líquido dentro de la cámara reguladora 168, fuera de la abertura ahusada 161 durante esta longitud del recorrido. Después de pasar a través de la Longitud L, el extremo frontal 156A sale de la relación de sellamiento con la pieza cilíndrica 150 de tal manera que no se dispensa más líquido desde la abertura ahusada 161. Por esto, la cantidad de líquido dispensada es proporcional al diámetro de la pieza cilíndrica 150 sobre la longitud L. Como tal, la bomba de pistón 140 puede ser diseñada para dispensar un volumen conocido de líquido cada vez que la pieza de pistón 156 viaja desde la posición inicial hasta la posición de llenado y luego nuevamente a la posición inicial. Ya que la pieza de pistón 156 debe estar completamente oprimida hasta la posición de llenado con miras a crear una abertura entre el extremo frontal 156A y la pieza cilíndrica 150, se provee una vía para asegurarse de que no se puedan dispensar volúmenes parciales.

Como se muestra en la Figura 9, el asiento de válvula 158 incluye un hombro 170 que engrana un tope 172 sobre la pieza cilíndrica 150 para detener el movimiento distal del asiento de válvula 158 con relación a la pieza cilíndrica 150. En este punto, la bomba de pistón 140 está en la posición final para dispensar, que corresponde a la posición inicial como se ilustró inicialmente en la Figura 4. En esta posición, el resorte 154 fuerza al extremo distal 156B de la pieza de pistón 156 dentro de la abertura ahusada 161 para proveer un sellado hermético y prevenir que entren contaminantes dentro del pistón 140.

El asiento de válvula 158 se recubre, de manera preferente, con un material que inhiba la proliferación de bacterias. Tales recubrimientos pueden incluir, por ejemplo, recubrimientos que tienen una carga eléctrica positiva, tales como polimixina, polietiliminina, plata, o similares.

La presente invención proporciona además una forma conveniente para almacenar sustancias químicas en estado sólido o seco y para disolver luego la sustancia química con líquido del recipiente hermético para formar una solución. De esta forma, las sustancias químicas que de otra manera son susceptibles de degradación, pueden ser almacenadas en estado seco de tal manera que se extienda la vida útil en almacenamiento del producto. Un ejemplo de realización de un cartucho 180 para almacenar tales sustancias químicas que están en estado seco se ilustra en la Figura 10. Por conveniencia de ilustración, el cartucho 180 será descrito en conexión con la bomba de pistón 140 y el recipiente hermético 138, que a su vez puede estar acoplado a un aparato de aerosolización, tal como el aparato 10, para la aerosolización de un medicamento tal como previamente se describió. El cartucho 180 comprende un contenedor cilíndrico 182 que tiene una abertura de entrada 184 y una abertura de salida 186. La abertura de entrada 182 tiene un tamaño para ser acoplada a la bomba de pistón 140 como se muestra. Dispuesto dentro del contenedor 182 está un primer filtro 188 y un segundo filtro 190. El filtro 188 está dispuesto cerca de la abertura de entrada 184, y el segundo filtro 190 está dispuesto cerca de la abertura de salida 186. Una sustancia química 192 que se encuentra en estado seco se dispone entre los filtros 188 y 190. La sustancia química 192 se mantiene preferiblemente dentro de una estructura de soporte para incrementar la velocidad a la cual se disuelve la sustancia química.

La estructura de soporte puede ser construida de una variedad de materiales que se suministran para incrementar la velocidad a la cual se disuelve la sustancia química. Por ejemplo, la estructura de soporte puede comprender un material de celda abierta tal como el material con matriz de politetrafluoroetileno (PTFE), comercialmente disponible con Porex Technologies, Farbum, Georgia. Preferiblemente, tal material de celda abierta tiene un tamaño de poro en el rango que va desde aproximadamente 7  $\mu\text{m}$  hasta alrededor de 500  $\mu\text{m}$ , y más preferiblemente alrededor de 250  $\mu\text{m}$ . Alternativamente pueden ser utilizados varios otros materiales plásticos para construir la matriz de celda abierta, incluidos polietileno (HDPE), polietileno de peso molecular ultra alto (UHMW), polipropileno (PP), fluoruro de polivinilideno (PVDF), nylon 6 (N6), polietersulfona (PES), etil vinil acetato (EVA), y similares. Alternativamente, la estructura de soporte puede estar construida de un material sintético tejido, un tamiz metálico, una pila de vidrio sólido o granulados plásticos, y similares.

Un ejemplo de un método para colocar una sustancia química 192 dentro de un contenedor 182 es rellenando un contenedor 182 con la sustancia química, en tanto que la sustancia química esté en estado líquido y luego liofilizar la sustancia hasta un estado seco mientras que la sustancia se encuentre dentro del cartucho. De esta forma, el relleno del cartucho 180 con una sustancia química puede ser controlado en forma precisa y repetida. Sin embargo, se apreciará que la sustancia química puede ser colocada dentro del cartucho 180 cuando se encuentre en estado sólido.

La liofilización es un ejemplo de proceso ya que tenderá a reducir la velocidad de las vías de degradación física y química. Si la sustancia comprende una proteína o un péptido, tanto el ciclo de liofilización (y el contenido de humedad resultante) como la formulación del producto pueden optimizarse durante el desarrollo del producto para estabilizar a la proteína antes de congelarla, secarla y para su almacenamiento a largo tiempo. Ver Freeze Drying of Proteins, M. J. Pikal, BioPharm. 3, 18-26 (1990); Moisture Induced Aggregation of Lyophilized Proteins in the Solid State, W. R. Liu, R. Langer, A. M. Klibanov, Biotech. Bioeng. 37, 177-184 (1991); Freeze Drying of Proteins. II, M. J. Pikal, BioPharm. 3, 26-30 (1990); Dehydration Induced Conformational Transitions in Proteins and Their Inhibition by Stabilizers, S. J. Prestrelski, N. Tedeschi, S. Arakawa, y J. F. Carpenter, Biophys. J. 65, 661-671 (1993); y Separation of Freezing and Drying Induced Denaturalization of Lyophilized Proteins Using Stress-Specific Stabilization, J. F. Carpenter, S. J. Prestrelski, y T. Arakawa, Arch. Biochem. Biophys. 303, 456-464 (1993). El ajuste de la formulación de pH y/o de la adición de una gran variedad de aditivos incluidos azúcares, polisacáridos, polioles, aminoácidos, metilaminas, ciertas sales, así como otros aditivos, se ha visto que estabilizan a la proteína propicia para la liofilización.

Como ejemplo, lo cual no tiene un sentido limitativo, se empaquetó un cartucho con pequeños granulados de vidrio que tiene un diámetro aproximadamente de 0,5 mm. Se llenó el cartucho con una solución de lisozima en una concentración de 10 mg/ml. Para mejorar su estabilidad, se combinó la solución con una forma de azúcar y con una solución amortiguadora. La solución amortiguadora fue citrato de sodio, y el azúcar fue manitol. La solución fue entonces liofilizada en el cartucho.

La sustancia liofilizada puede contener adicionalmente un mejorador de solubilidad, tal como un tensoactivo como se describe en el Journal of Pharmaseutical Science Technology que es J. Pharmsei. Technology, 48; 30-37 (1994). Para ayudar a la proyección de la sustancia química a partir de las reacciones destructivas mientras se encuentra en estado seco, se pueden añadir diferentes azúcares como lo describen Crowe y colaboradores, "Stabilization of Dry Phospholipid Bilayer and Proteins by Sugars", Biochem. J. 242: 1-10 (1987), y Carpenter y colaboradores, "Stabilization of Phosphofruktokinase with Sugars Drying Freeze-Drying", Biochemica. et Biophysica Acta 923: 109-115 (1987).

En uso, el cartucho 180 se acopla a la bomba de pistón 140 y la bomba de pistón 140 se opera como se describió previamente para dispensar un volumen conocido de líquido dentro del cartucho 180. El líquido suministrado fluye a través de la sustancia química 192, y la sustancia química 192 se disuelve dentro del líquido y fluye fuera de la abertura de salida 186 como una solución líquida 194. La abertura de salida 186 se distancia de una placa de orificios 196 de un generador de aerosol 198 de tal manera que la solución líquida 198 se depositará sobre la placa de orificios 196 como se observa. El generador de aerosol 198 incluye además un número acoplado 200 y una pieza piezoeléctrica 202 y opera de manera similar al generador de aerosol 22 como se describió antes. Por tanto, cuando se opera el generador de aerosol 198, la solución líquida 194 se eyecta desde la placa de orificios 196 en forma de gotitas como se observa.

Una característica importante de la presente invención es que el cartucho 180 es extraíble de la bomba de pistón 140 de forma tal que el cartucho 180 pueda ser descartado después de cada uso. Como se ilustra en la Figura 11, después que se ha extraído el cartucho 180, el usuario puede opcionalmente accionar la bomba de pistón 140 para suministrar nuevamente un volumen de líquido 204 directamente a la placa de orificios 96. Se opera entonces el generador de aerosol 198 de tal manera que, en forma similar a un limpiador de ultrasonido, la acción vibratoria elimine cualquier solución residual de la placa de orificios 196. Los líquidos que pueden mantenerse dentro del recipiente hermético 138 para formar la solución y para limpiar la placa de orificios 196, incluyen agua estéril, una mezcla de agua con etanol u otros desinfectantes, y similares.

En resumen, la invención proporciona un aparato portátil para la aerosolización, que es capaz de almacenar una sustancia química en estado seco, y para reconstituir la sustancia química con líquido para formar una solución justamente antes de su administración. La invención también provee técnicas para la aerosolización de la solución y para limpiar el generador de aerosol. También se apreciará que el aparato para la aerosolización tal como se describe en la presente patente, puede ser utilizado para dispersar en forma de aerosol un medicamento líquido que no está almacenado dentro del cartucho, de tal manera que el medicamento líquido pasa directamente desde la bomba de pistón y hacia la placa de orificios para su aerosolización.

El aparato 10 puede, de manera opcional, ser configurado para avisar al usuario cuando se requiere una limpieza. Tal característica se realiza mejor proveyendo un procesador dentro de la segunda porción 14 que se programa para incluir una cantidad esperada de tiempo requerida para la aerosolización de la dosis recibida desde el recipiente hermético 18. Si se excede la cantidad de tiempo esperada antes de que la dosis completa se disperse en forma de aerosol, puede asumirse que los orificios en la placa de orificios están obstruidos, requiriéndose una limpieza para aclarar los mismos. En tal evento, el procesador envía una señal a un LED sobre el aparato 10 indicando que se requiere de una limpieza.

Para determinar si todo el líquido ha sido dispersado en aerosol en el período de tiempo esperado, el procesador registra la cantidad de tiempo que el generador de aerosol está accionado. Cuando el generador de aerosol ha sido accionado durante el tiempo esperado, se acciona el circuito sensor de voltaje para detectar si permanece alguna cantidad de líquido sobre la placa de orificios como se describió previamente.

En referencia ahora a la Figura 12, se describirá un modo de realización alternativo de un aparato 300 para la atomización de una solución líquida. El aparato 300 incluye una carcasa 302 que está dividida en dos porciones separadas en forma similar a la realización de la Figura 1. Una primera porción 304 incluye diferentes piezas electrónicas, y una segunda porción 306 incluye un compartimiento para contener al líquido. Se dispone un generador de aerosol 308 que es similar al generador de aerosol 22 de la Figura 1 en una segunda porción 306 para dispersar en aerosol la solución, en donde se encontrará disponible para su inhalación a través de una boquilla 310. Convenientemente el generador de aerosol 308 incluye un labio 312 para atrapar la solución y mantenerla en contacto con el generador de aerosol 308 hasta que se produzca la aerosolización. El generador de aerosol 308 anteriormente dispuesto es un cartucho 314 para fármaco. Como se describirá con más detalle más adelante, el cartucho 314 se emplea para producir una solución que se suministra al generador de aerosol 308 para la aerosolización.

Un husillo madre 316 se acopla al cartucho 314. A su vez, el husillo madre 316 se acopla a un micromotor 318 sin núcleo, de corriente continua. Cuando se acciona el motor 318 causa que un eje 320 gire. Este movimiento rotacional es convertido en un movimiento lineal por medio del husillo madre 316 para trasladar un pistón 322 dentro del cartucho 314 como se describe con gran detalle más adelante. El motor 318 se acciona por medio de la electrónica apropiada contenida en la primera porción 304. Además, una fuente de alimentación, tal como una

batería también está contenida dentro de la primera porción 304 para suministrarle energía al motor 318. El generador de aerosol 38 se opera en forma esencialmente idéntica a aquella previamente descrita en conexión con el aparato de la Figura 1.

5 Con relación ahora a la Figura 13, se describirá con mayor detalle la construcción del cartucho 314. El pistón 322 incluye un botón de acoplamiento 324 que empata con un conector 326 del husillo madre 316. El botón de acoplamiento 324 y el conector 326 se configuran para facilitar el acoplamiento y desacoplamiento fáciles. Típicamente, el motor 318 y el husillo madre 316 se acoplan en forma segura a la carcasa 308 (ver Figura 12), mientras que el cartucho 314 está configurado para ser extraído de la carcasa 302. De esta forma, cada vez que se requiere un nuevo cartucho de fármaco, este puede ser fácilmente insertado en el aparato 300 y acoplado con el  
10 husillo madre 316.

El husillo madre 316 se configura de tal manera que cuando el motor 318 origina la rotación del eje 320 en el sentido de las agujas del reloj, el husillo madre 316 se mueve hacia abajo. Alternativamente, cuando el motor 318 se devuelve, el husillo madre 316 se mueve hacia arriba. De esta manera, el pistón 322 puede moverse hacia delante y hacia atrás dentro del cartucho 314. El motor 318 se calibra preferiblemente de tal manera que el pistón 322 pueda ser movido hasta posiciones seleccionadas dentro del cartucho 314 como se describe con gran detalle más  
15 adelante.

El cartucho 314 incluye una primera cámara 328 y una segunda cámara 330. Aunque no se muestra por conveniencia de la ilustración, la primera cámara 328 se llena con un líquido, y la segunda cámara 330 incluye una sustancia que se encuentra en estado seco. Tal sustancia comprende preferiblemente un fármaco liofilizado, aunque pueden emplearse otras sustancias similares a las de la realización de la Figura 1. La primera cámara 328 y la segunda cámara 330 están separadas por un divisor 332. Como se muestra en la Figura 13, el divisor 332 está en posición inicial que forma un sellado hermético entre el divisor 332 y el cartucho 314, de tal manera que el líquido se mantiene dentro de la primera cámara 328 hasta que el divisor 332 se mueve de su posición inicial como se describe más adelante.  
20

El cartucho 314 incluye una abertura de salida 333 que está dispuesta en forma muy cercana al generador de aerosol 308. Una vez que se forma la solución dentro del cartucho 314, se dispensa a través de la abertura de salida 333 y sobre el generador de aerosol 308 donde se producirá su aerosolización para ser administrado al paciente. Dispuesto a través de la abertura de salida 333 se encuentra un filtro 334 que sirve para prevenir que las partículas más grandes de fármaco lleguen al generador de aerosol 308, causando así obstrucciones potenciales de los  
25 orificios dentro del generador de aerosol 308.  
30

Con referencia ahora a las Figuras 14-17, se describirá la operación del cartucho 314 para producir una solución que es enviada al generador de aerosol 308. El cartucho 314 se construye en forma similar al cartucho de fármaco descrito en la patente estadounidense No 4,226,236. Como se muestra en la Figura 14, el cartucho 314 se encuentra en la posición inicial donde el divisor 332 mantiene al líquido dentro de la primera cámara 328. Cuando se encuentra en la posición inicial puede insertarse el cartucho 314 dentro del aparato 300 y acoplarse al husillo madre 316 (ver Figura 13). Cuando una solución en forma de aerosol está lista para su administración a un paciente, se acciona el motor 318 (ver Figura 13) para causar que el husillo madre 316, traslade al pistón 322 dentro del cartucho 314 como se ilustra en la Figura 15. Mientras se traslada el pistón 322 dentro del cartucho 314, éste comienza a moverse a través de la primera cámara 328. Ya que el líquido es generalmente incompresible, el líquido forzará al divisor 332 a moverse en dirección de la segunda cámara 330. Formadas en las paredes del cartucho 314 se encuentran una o más ranuras 336 que están ubicadas en comunicación con la primera cámara 328 mientras el divisor 332 se mueve desde su posición inicial. Como tal, el líquido dentro de la primera cámara 328 es forzado dentro de la cámara 330 como lo ilustran las flechas. Una vez que el líquido es capaz de fluir alrededor del divisor 332, la presión que actúa contra él es aliviada de tal manera que permanece generalmente en la posición mostrada en la Figura 15. Mientras el líquido entra dentro de la segunda cámara 330, el fármaco liofilizado se disuelve dentro del líquido para formar una solución.  
35  
40  
45

Como se ilustra en la Figura 16, el pistón 322 se traslada hasta que engrana al divisor 332. En este punto, todo el líquido ha sido transferido desde la primera cámara 328 dentro de la segunda cámara 330. En este punto, opcionalmente puede desearse mezclar la solución que se ha formado recientemente dentro de la segunda cámara 330. Esto puede estar acompañado por el traslado del pistón 322 hacia atrás, hacia la posición ilustrada en la Figura 15. Haciéndolo así se crea un vacío dentro de la primera cámara 328 para arrastrar a la solución desde la segunda cámara 330 dentro de la primera cámara 328. Mientras que la solución fluye a través de las ranuras 336, se agita la solución causando su mezcla. El pistón 322 puede entonces trasladarse hacia atrás hasta la posición mostrada en la Figura 16 para mover el líquido hacia atrás dentro de la segunda cámara 330. Este proceso puede repetirse tantas veces como se necesite para obtener una mezcla apropiada.  
50  
55

Después de obtener dicha mezcla, la solución está lista para ser dispensada sobre el generador de aerosol. Para hacer esto, el pistón 332 se mueve a través de la segunda cámara 330 como se ilustra en la Figura 17. A su vez, el

divisor 332 es empujado contra el filtro 334 para cerrar completamente la segunda cámara 330, y forzar para que todo el líquido salga por la abertura 333.

Una ventaja particular del cartucho 314 es que se dispensa un volumen preciso de fármaco sobre el generador de aerosol 308 para asegurar que el paciente recibirá la dosis apropiada. Además, manteniendo el fármaco en estado seco, puede incrementarse la vida útil en almacenamiento como se describió previamente.

Después de dispensar la solución, el cartucho 314 puede ser extraído y remplazado con otro cartucho de fármaco de reemplazo. Opcionalmente puede insertarse un cartucho de limpieza dentro del aparato 300 que incluye una solución limpiadora. Esta solución limpiadora se dispensa sobre el generador de aerosol 308 por operación del motor 318. El generador de aerosol 308 puede ser operado entonces para limpiar sus orificios utilizando la solución de limpieza.

Con referencia ahora a la Figura 18, se describirá un aparato alternativo 400 para atomizar un líquido. El aparato 400 es esencialmente idéntico al aparato 10, excepto que el recipiente hermético 18 ha sido remplazado con un cartucho de alimentación continua 402. El cartucho 402 está configurado para alimentar líquido continuamente hacia el generador de aerosol 22 sobre demanda, de tal manera que siempre habrá suficiente líquido disponible cada vez que se accione el generador de aerosol 22. El cartucho 402 también asegura que no se suministrará exceso de líquido, esto es, que suministrará únicamente tanto líquido como se atomice. El cartucho 402 se construye en forma similar a los cartuchos descritos en la solicitud copendiente de patente estadounidense con serial No 08/471.311, presentada en abril 5 de 1995.

Como se ilustran las Figuras 19-21, el cartucho 402 comprende un depósito para líquido 404 y una cara 406 que es adyacente a la placa de orificios del generador de aerosol 22 para suministrar líquido desde el depósito para líquido 404 hasta la placa de orificios. Una vía capilar 408 se extiende entre el depósito 404 y la cara 406 para suministrar líquido hacia la cara 406 por acción capilar. Con miras a superar el vacío que se produce en el depósito 404, un canal de ventilación 410 está en comunicación con la vía 408. De esta forma, puede entrar aire al depósito 404 para reducir el vacío y permitir que líquido adicional sea transferido desde el depósito 404.

En otro modo de realización, puede acoplarse un cartucho de fármaco a una bomba de pistón para formar un sistema dispensador que es utilizado para suministrar una formulación a un generador de aerosol. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 22, un sistema dispensador 430 comprende un cartucho 432 y una bomba de pistón 434. El cartucho 432 imita después al cartucho 314 de la Figura 14, e incluye una primera cámara 436 y una segunda cámara 438. Dentro de la cámara 436 se encuentra dispuesto un líquido (no mostrado), y dentro de la segunda cámara 438 se encuentra dispuesta una sustancia seca 440. Un divisor 442 separa las cámaras. En uso, un embolo 444 se mueve a través de la cámara 436 para forzar al divisor 442 hacia adelante, y permitir al líquido que entre en la cámara 438 y forme una solución.

La bomba de pistón 434 puede construirse de manera similar a la bomba 138 de la Figura 4. La bomba 434 se opera para dispensar un volumen de la solución desde la cámara 438. La bomba 434 puede estar dispuesta cerca a un generador de aerosol de tal manera que un volumen de la solución estará disponible para atomización. De esta forma, pueden proveerse volúmenes conocidos de una solución que se formó a partir de una sustancia directa, en una forma conveniente y fácil.

También se describe en la presente un método para la aerosolización de una sustancia, donde dicho método comprende transferir un líquido desde una primera cámara hacia una segunda cámara que tiene una sustancia en estado seco para formar una solución, transferir la solución desde la segunda cámara hacia una pieza de atomización; y operar la pieza de atomización para la aerosolización de la solución.

También se describe en la presente un aparato para la aerosolización, donde el aparato comprende un cartucho que tiene una primera cámara, una segunda cámara, un divisor móvil entre la primera y segunda cámaras, y una abertura de salida en comunicación con la segunda cámara, en donde se encuentra un líquido en la primera cámara y una sustancia que está en estado seco en la segunda cámara, un pistón que se traslada dentro del cartucho para transferir el líquido desde la primera cámara hacia la segunda cámara para formar una solución y un generador de aerosol dispuesto cerca de la abertura de salida para recibir la solución del cartucho y producir una solución en aerosol.

También se describe un aparato para hacer que un volumen predeterminado de líquido esté disponible para la posterior atomización, el aparato comprende un recipiente adaptado para conservar una reserva de líquido, una bomba de pistón que comprende una pieza de pistón y una pieza cilíndrica, en donde la pieza de pistón se desliza dentro de la pieza cilíndrica, y en donde la pieza cilíndrica define una cámara de medición, en donde la cámara de medición se adapta para ser llenada con líquido de la reserva cuando la pieza de pistón se mueve a una posición de llenado, y en donde la bomba de pistón se adapta para proporcionar un volumen conocido del líquido desde la cámara de medición cuando la pieza de pistón se mueve a una posición para dispensar.

También se describe en la presente patente, un aparato para nebulizar un líquido, donde dicho aparato comprende: una carcasa, una pieza vibratoria dispuesta dentro de la carcasa, donde la pieza vibratoria comprende una superficie frontal, una superficie posterior, y una pluralidad de orificios que se extienden entre ellas, un suministrador de líquido dispuesto dentro de la carcasa que se adapta para suministrar un volumen predeterminado de líquido a la superficie posterior, y un vibrador que hace vibrar la pieza vibratoria para expulsar gotitas de líquido desde la superficie frontal de la pieza vibratoria, en donde el suministrador de líquido comprende un recipiente adaptado para conservar una reserva de líquido, y una bomba de pistón que comprende una pieza de pistón y una pieza cilíndrica que define una cámara de medición, en donde la cámara de medición se adapta para ser llenada con líquido de la reserva cuando la pieza de pistón se desplaza dentro de la pieza cilíndrica hacia una posición de llenado, y en donde la bomba de pistón se adapta para dispensar un volumen conocido del líquido desde la cámara de medición cuando la pieza de pistón se desplaza hacia una posición para dispensar.

También se describe un método para hacer que un volumen predeterminado de líquido esté disponible para atomización, el método comprende arrastrar líquido desde un recipiente hacia el interior de una cámara de medición con un vacío para llenar la cámara de medición con líquido y dispensar un volumen conocido del líquido desde la cámara de medición, de manera tal que un volumen conocido de líquido esté disponible para su atomización.

La invención ha sido descrita ahora en detalle, sin embargo se apreciará que ciertos cambios y modificaciones pueden ser efectuados. Por lo tanto, el alcance y contenidos de la presente invención no se ven limitados por la descripción precedente. En lugar de ello, el alcance y contenido serán definidos por las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de aerosolización que comprende:

5 un generador de aerosol (22) que incluye una carcasa (52), una pieza en forma de copa (44), una pieza protectora (58), una placa de orificios (40) que presenta una pluralidad de orificios en la misma y una pieza piezoeléctrica anular (26) para hacer vibrar la placa de orificios, donde la pieza piezoeléctrica está conectada al circuito eléctrico para hacer vibrar la pieza piezoeléctrica, en donde la placa de orificios y la pieza piezoeléctrica se encuentran acopladas a la pieza en forma de copa, donde la placa de orificios se dispone sobre un orificio en la pieza en forma de copa que está suspendida dentro de la carcasa mediante un primer anillo elástico (54) situado entre la carcasa y la pieza en forma de copa, y mediante un segundo anillo elástico (56) situado entre la pieza piezoeléctrica y la pieza protectora;

10 medios para suministrar un líquido para su aerosolización a la placa de orificios, en donde el líquido se dispersa en forma de aerosol cuando la placa de orificios se hace vibrar; y un circuito sensor electrónico con componentes eléctricos para detectar la presencia de líquido en la placa de orificios mediante la detección de un voltaje a través de la pieza piezoeléctrica, donde el voltaje es indicativo de la cantidad de líquido que permanece en la placa de orificios, y para enviar una señal que indique cuándo se ha dispersado en forma de aerosol todo el líquido.

2. Un sistema de aerosolización de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, en donde el circuito sensor se encuentra configurado para ser disparado cuando aproximadamente el 95% del líquido ha sido dispersado en forma de aerosol.

20 3. El sistema de aerosolización de la reivindicación 1, o 2, que además comprende un diodo emisor de luz que se enciende para indicar que se ha administrado una dosis prescrita.

4. Un método para la aerosolización de un líquido con un sistema de aerosolización de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el método comprende:

suministrar el líquido a la placa de orificios (40);

25 excitar la pieza piezoeléctrica (26) acoplada a la placa de orificios de manera que la placa de orificios vibre, dispersando el líquido en forma de aerosol;

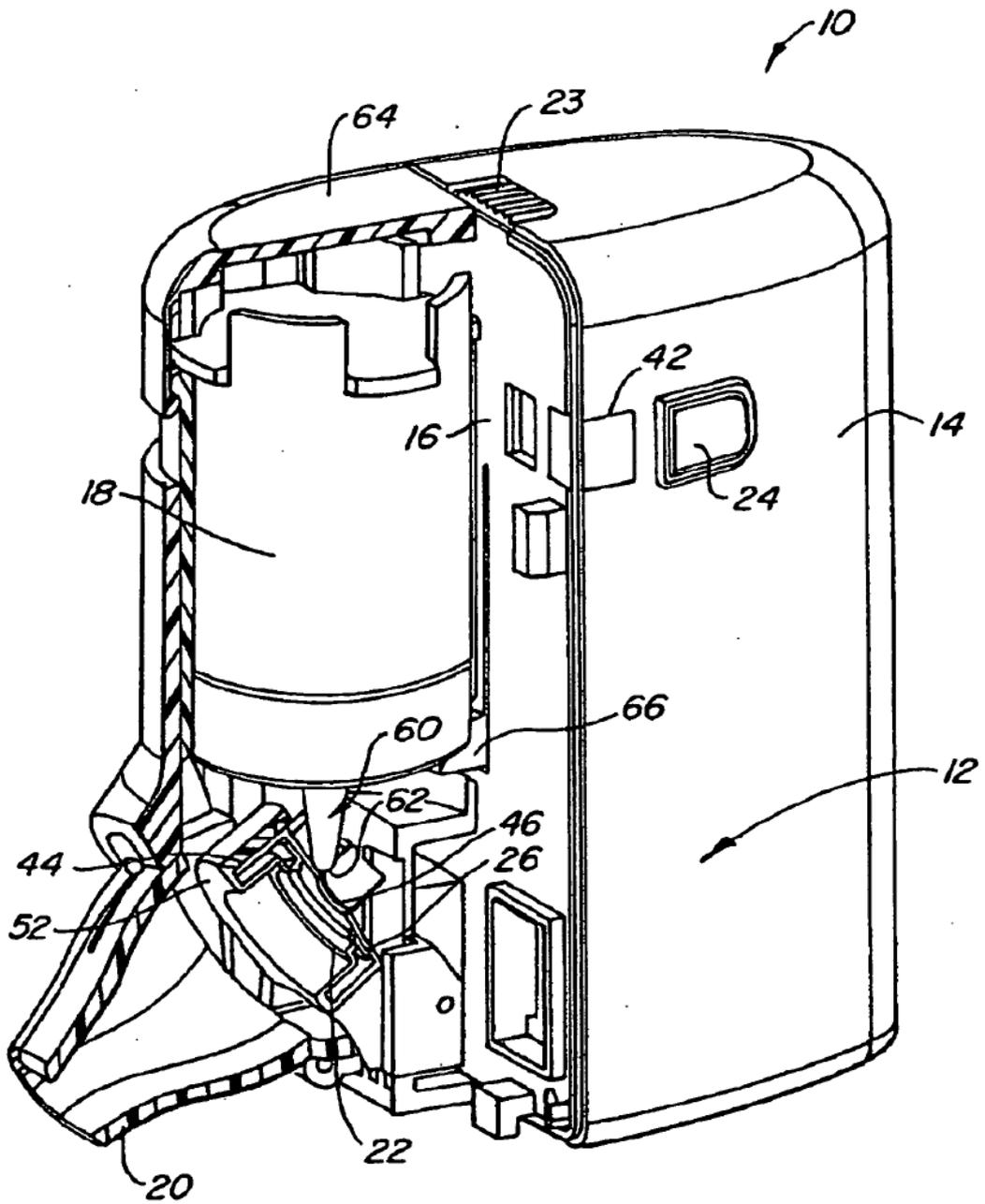
detectar la cantidad de líquido que permanece en la placa de orificios mediante la detección de un voltaje a través de la pieza piezoeléctrica, siendo el voltaje indicativo de la cantidad de líquido que permanece en la placa de orificios; y

30 generar una señal cuando sustancialmente todo el líquido en la placa de orificios haya sido dispersado en forma de aerosol;

en donde el líquido dispersado en forma de aerosol ya no es administrado a un cuerpo humano o animal.

5. El método de acuerdo a la reivindicación 4, que además comprende disparar el circuito sensor cuando aproximadamente el 95% del líquido en la placa de orificios ha sido dispersado en forma de aerosol.

35 6. El método de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, que además comprende el encendido de un diodo emisor de luz para indicar que una dosis prescrita ha sido administrada.



**FIG. 1.**

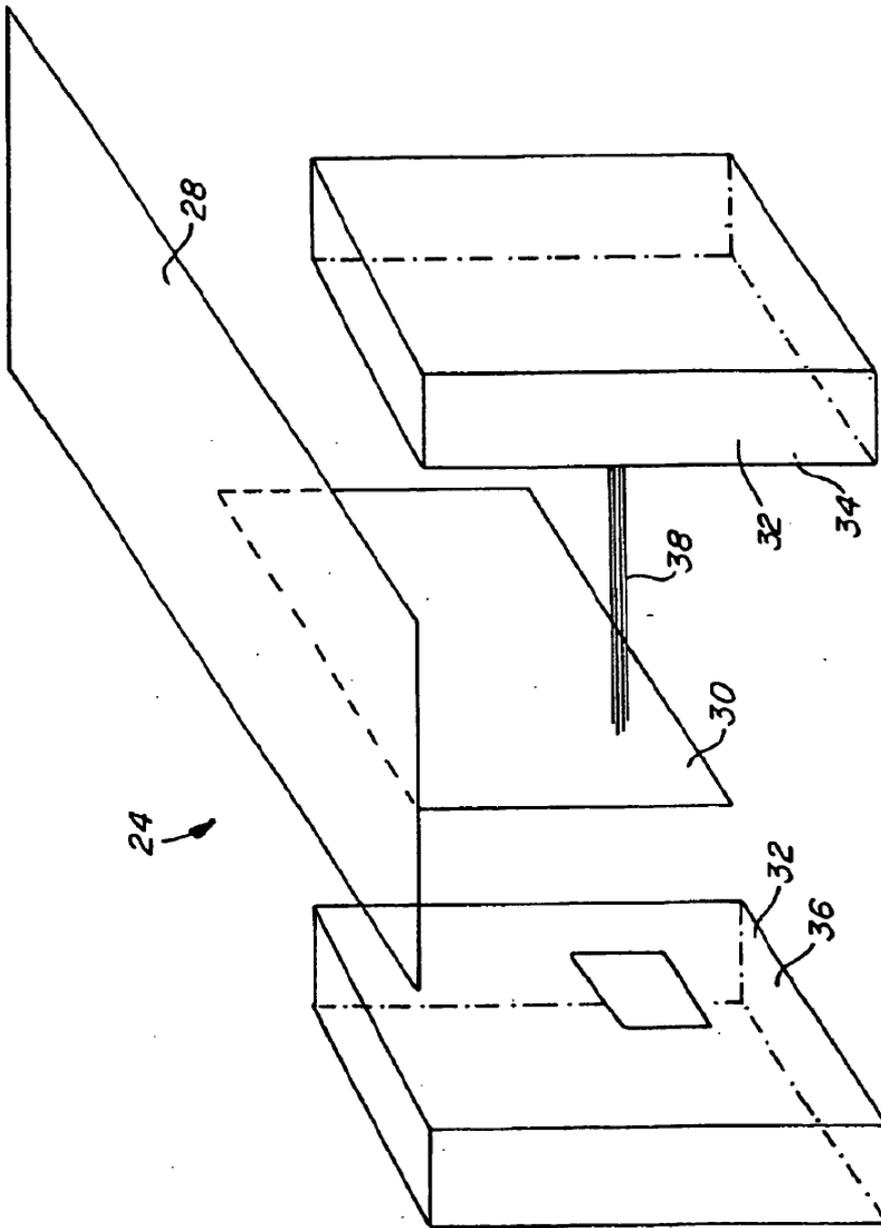


FIG. 2.

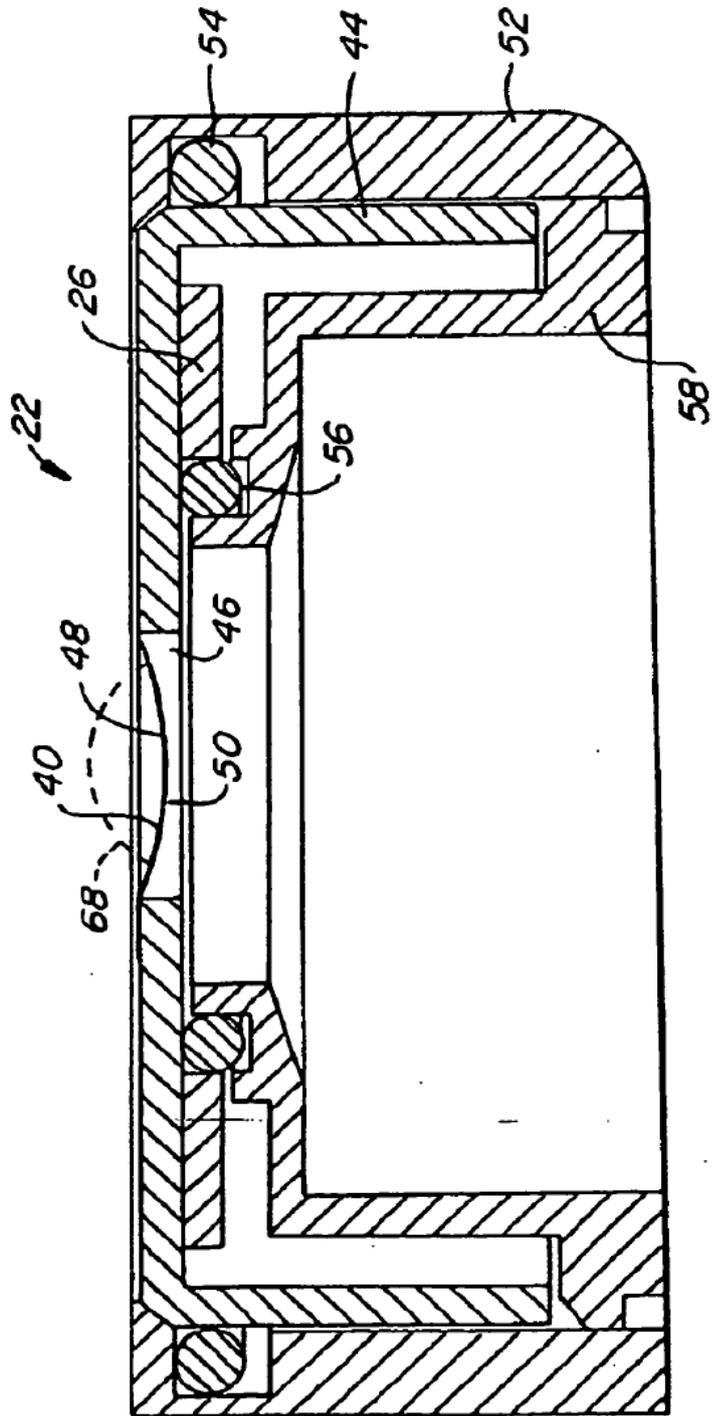


FIG. 3.

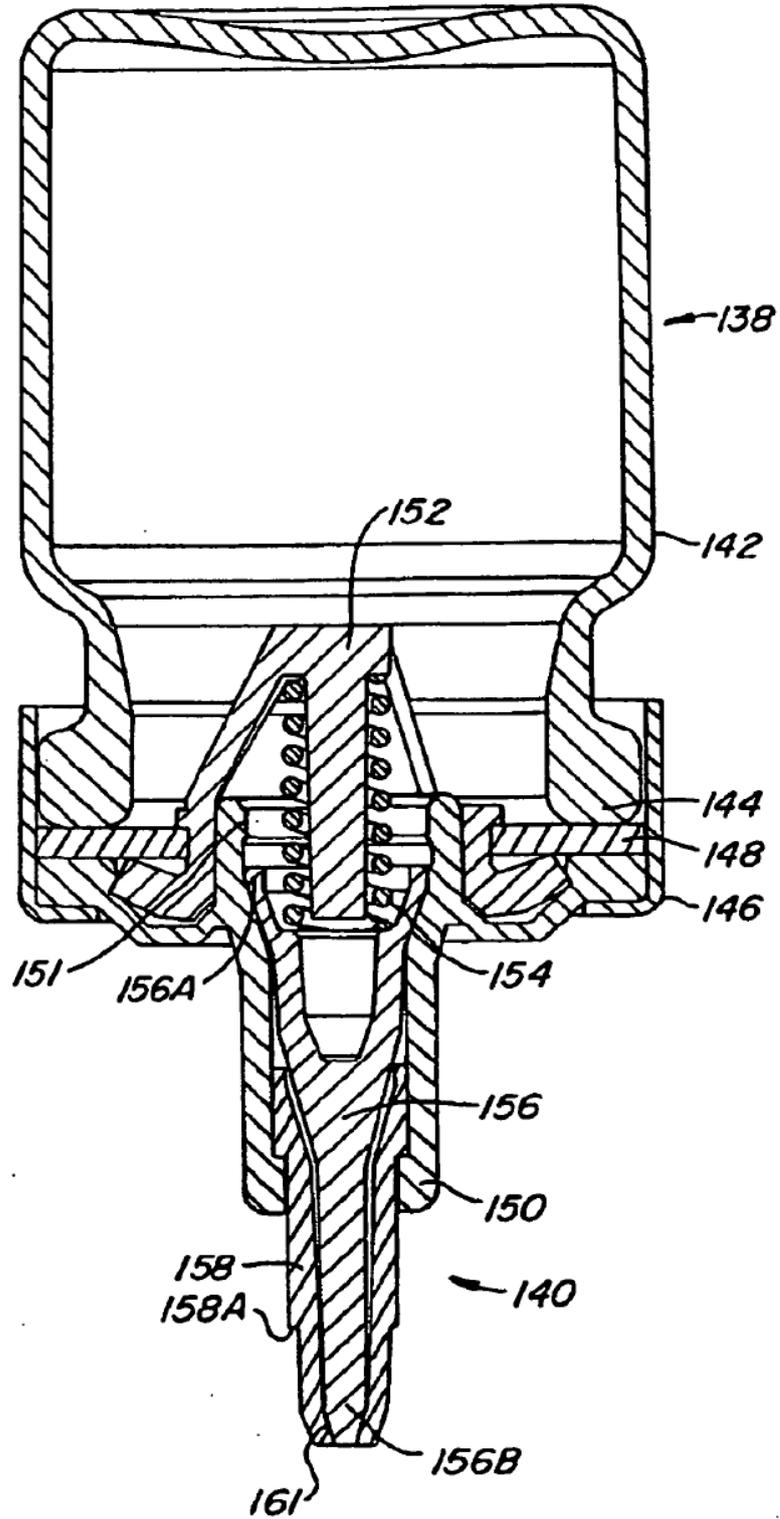


FIG. 4.

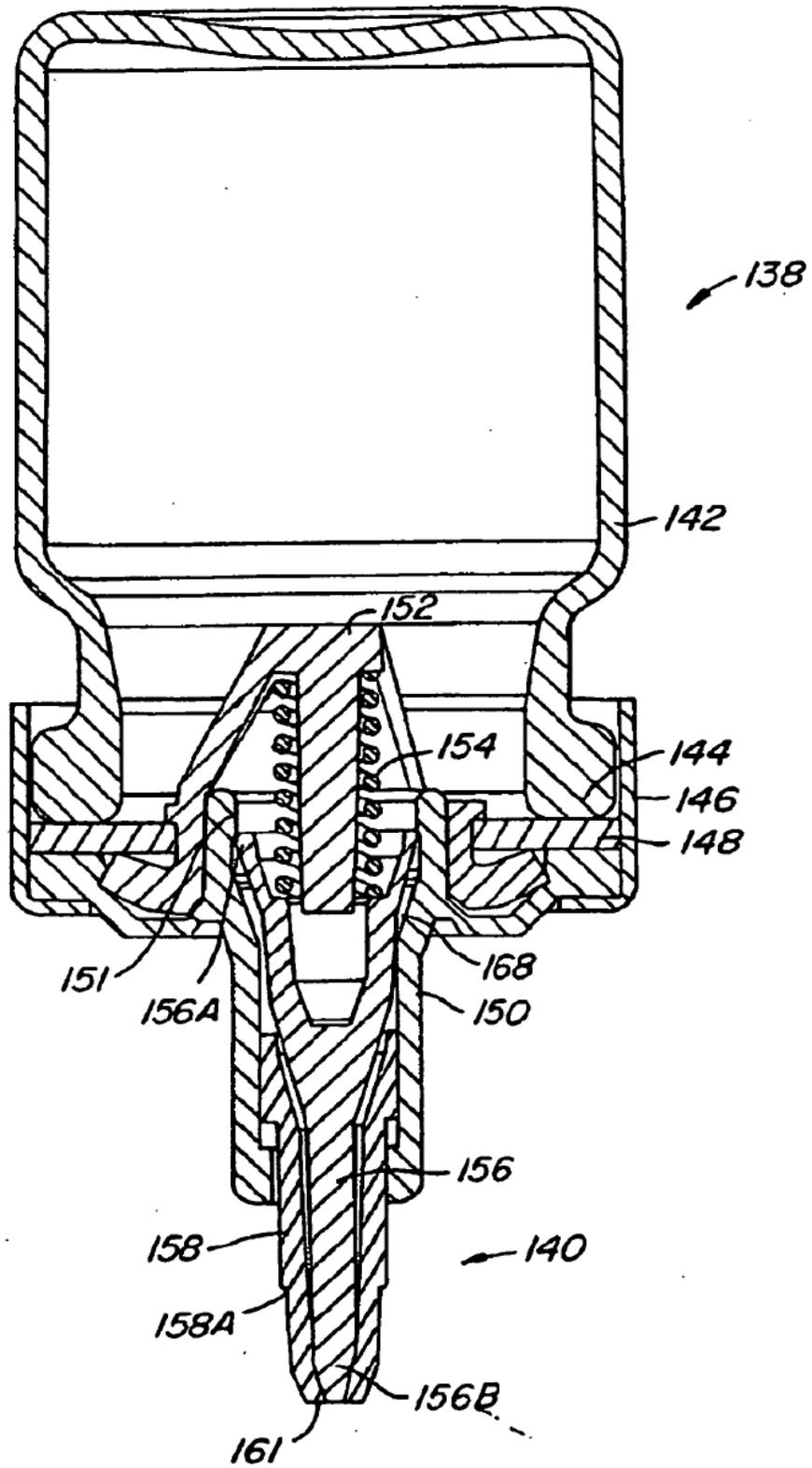


FIG. 5.

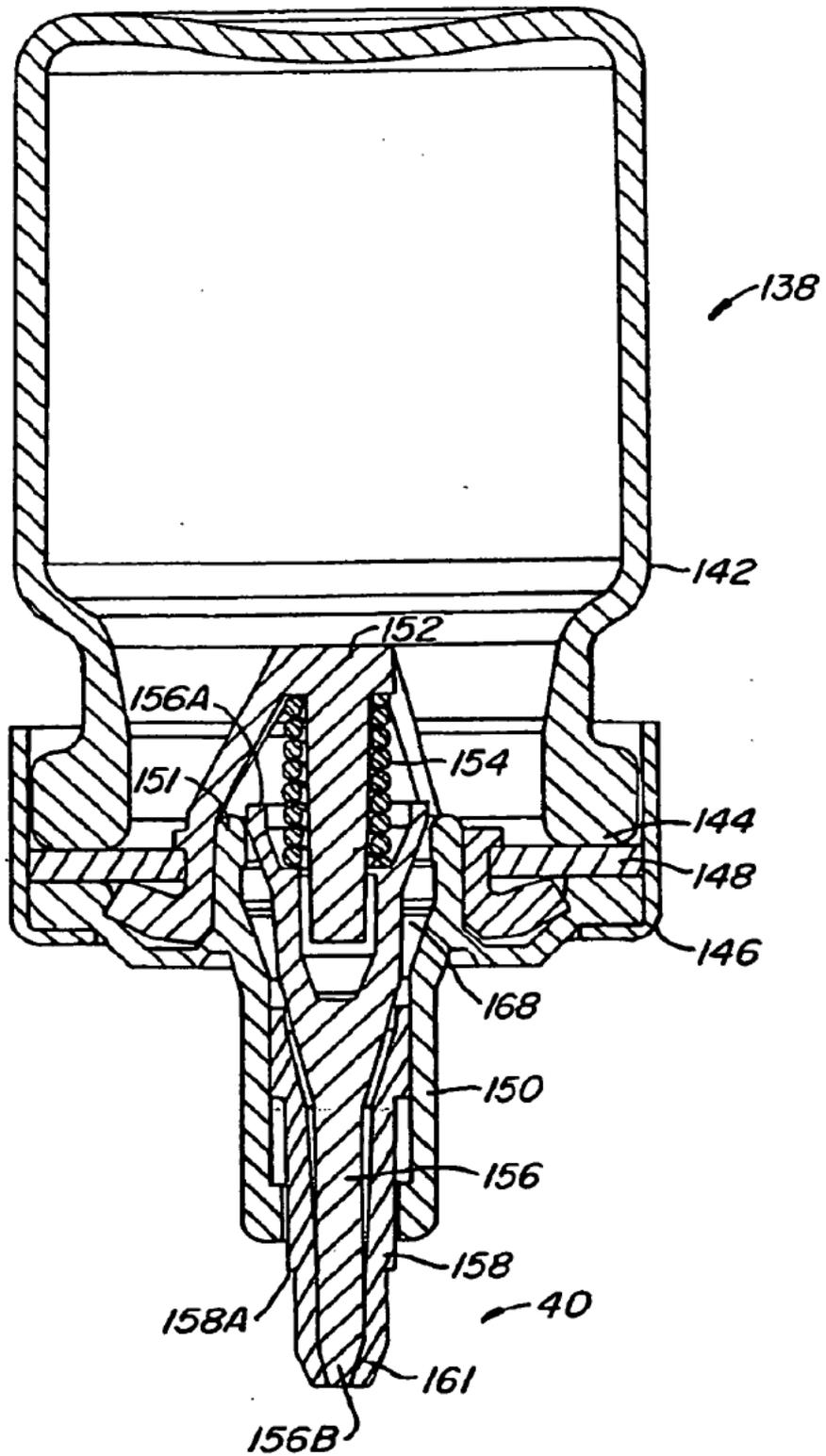


FIG. 6.

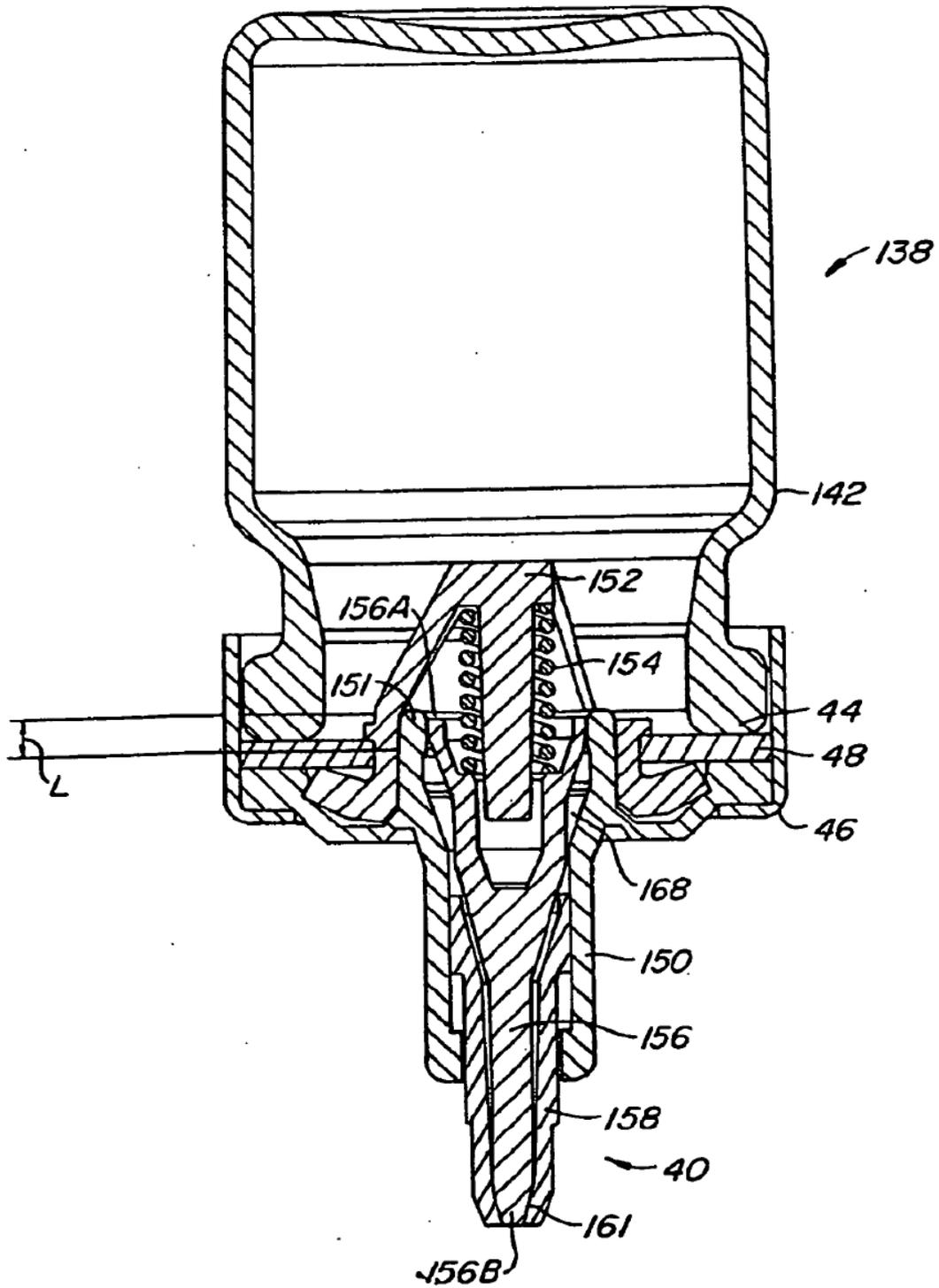


FIG. 7.

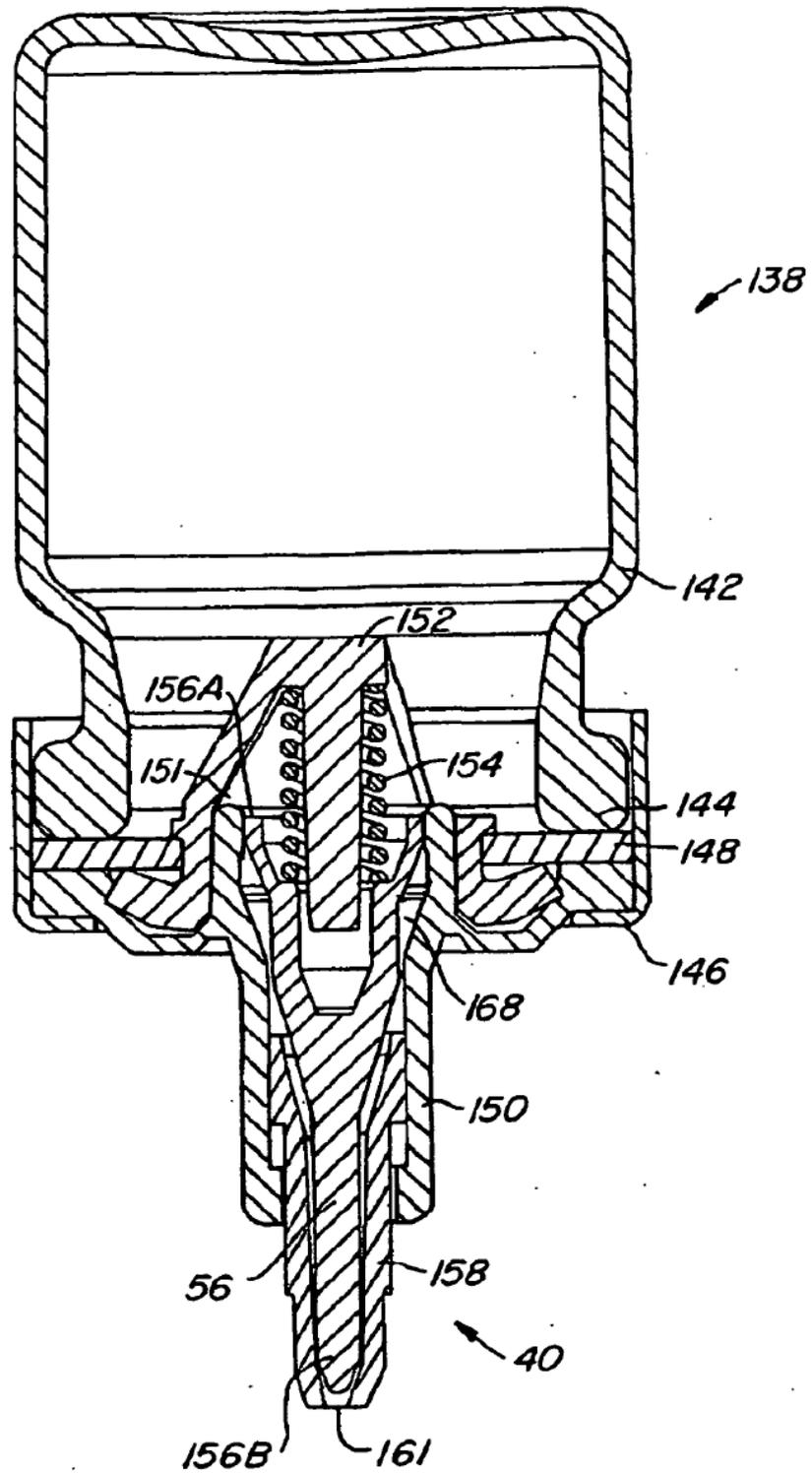


FIG. 8.

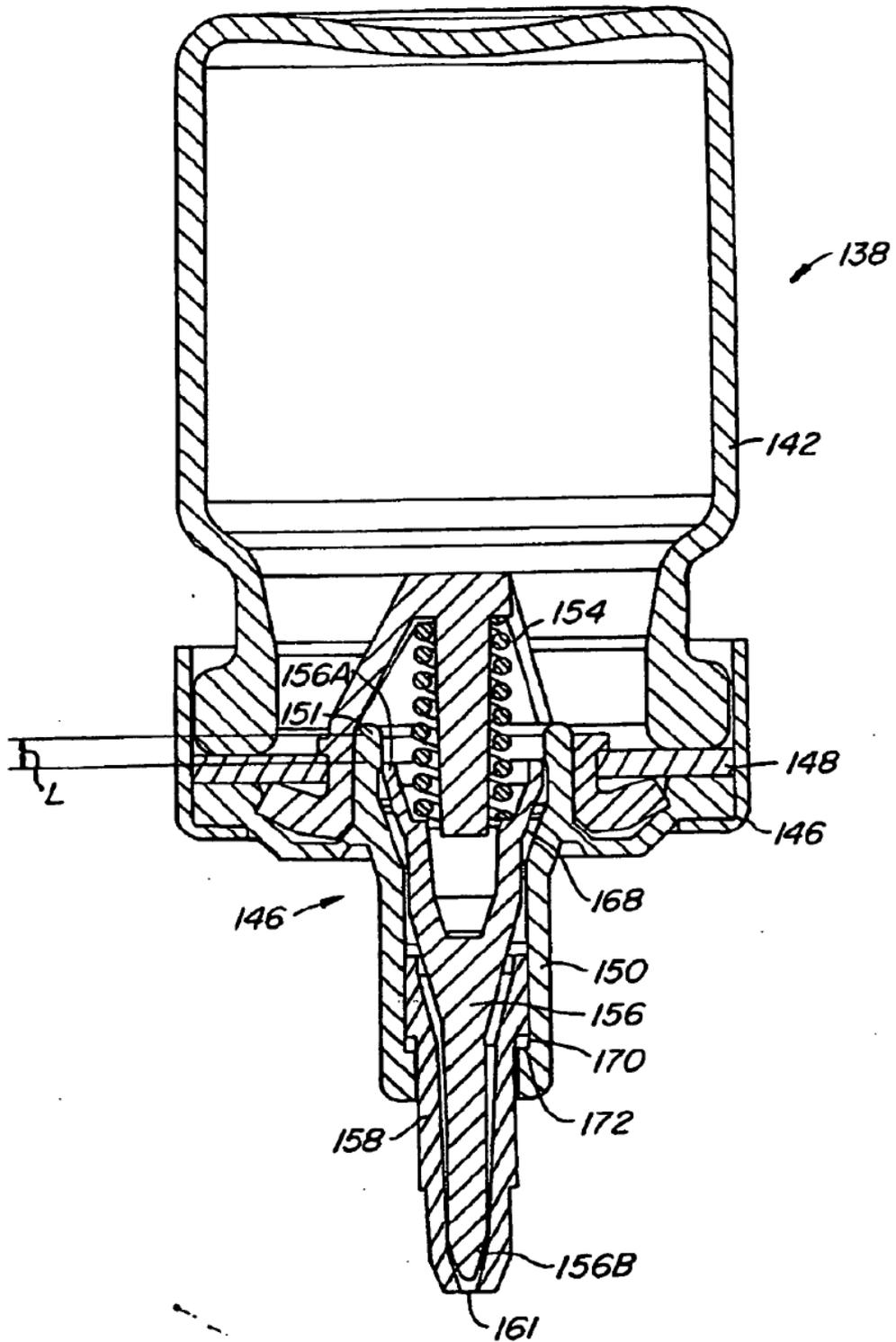
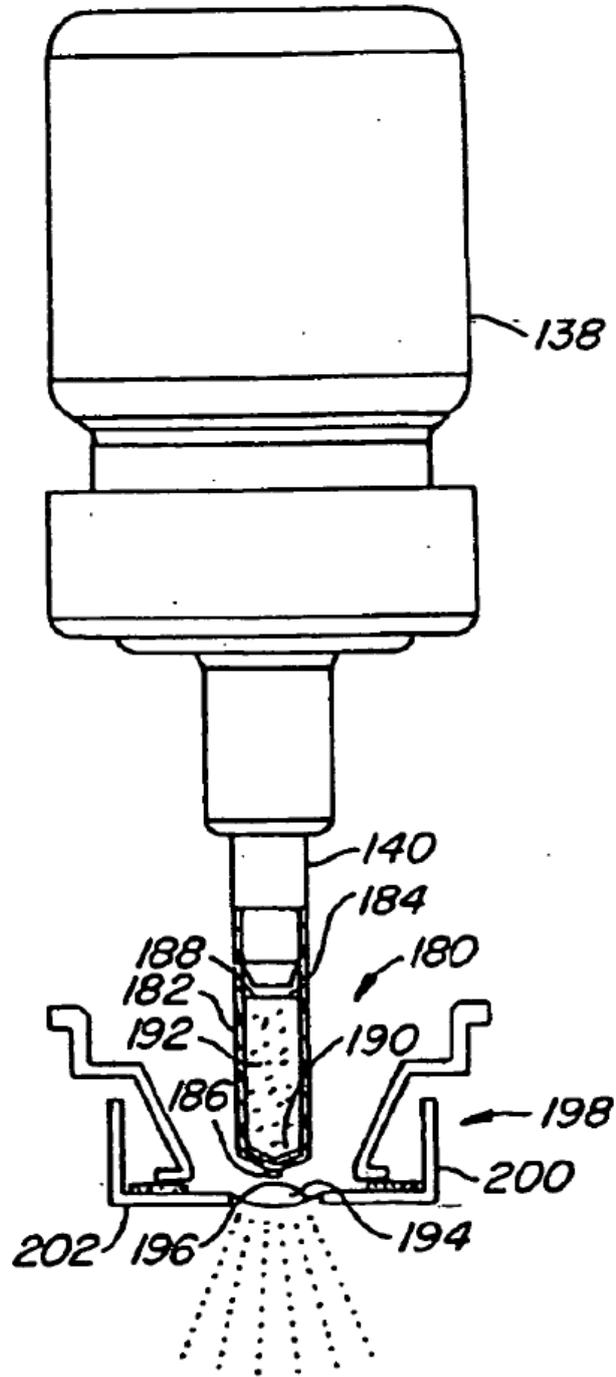
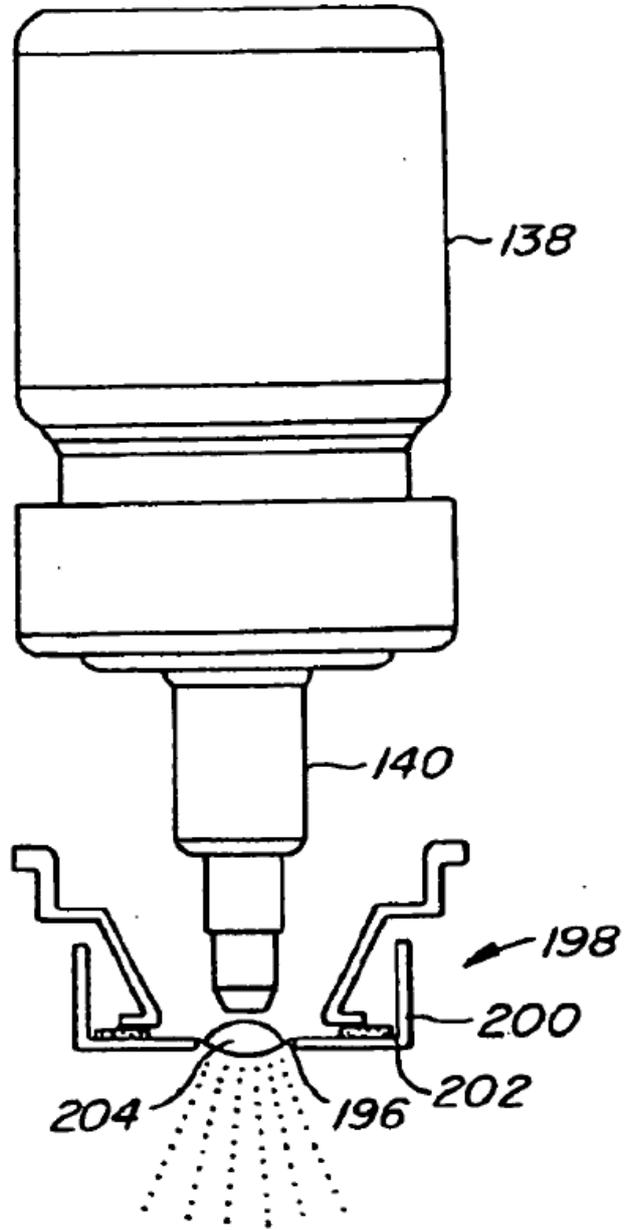


FIG. 9.

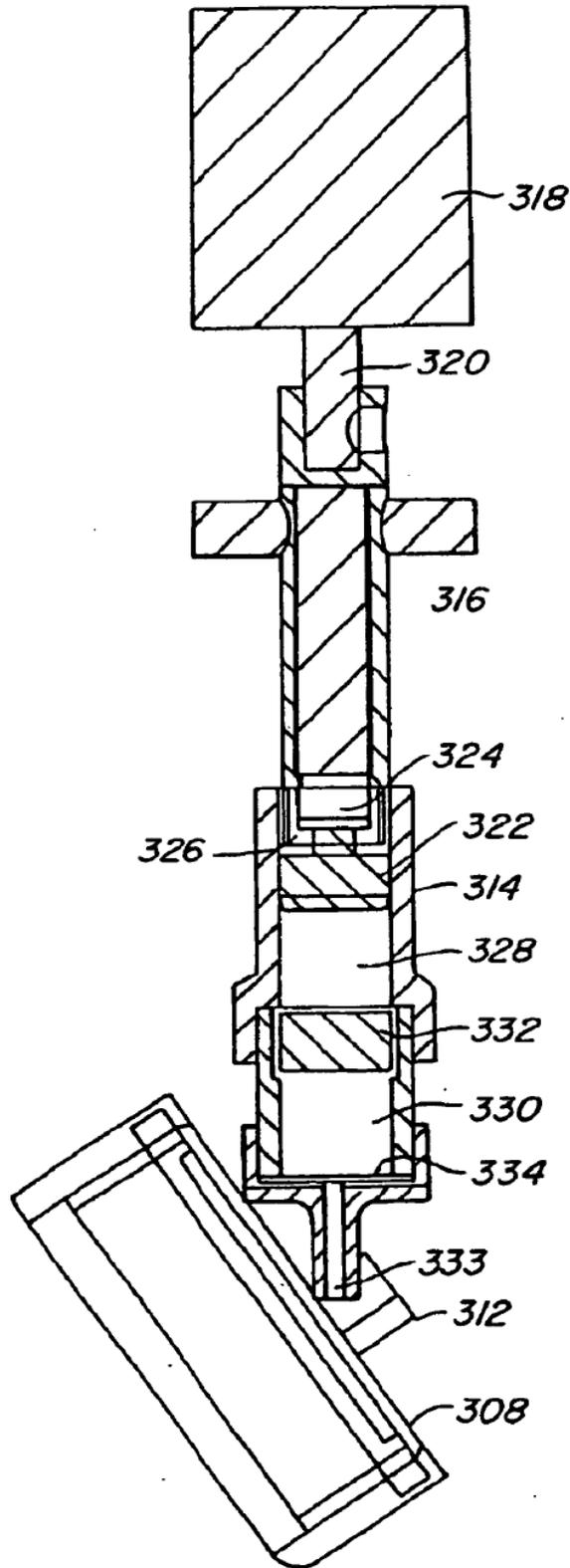


**FIG. 10.**

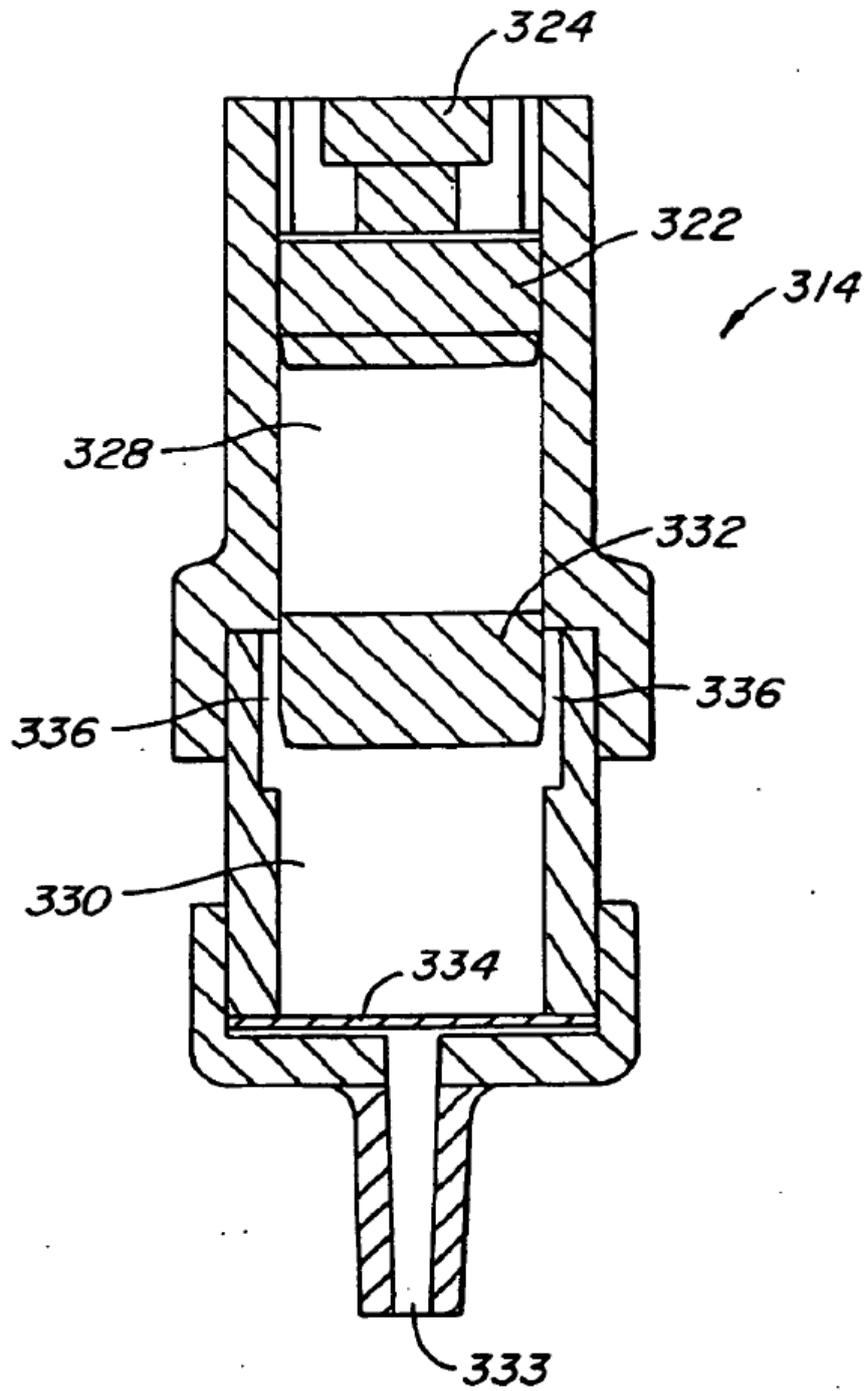


**FIG. II.**

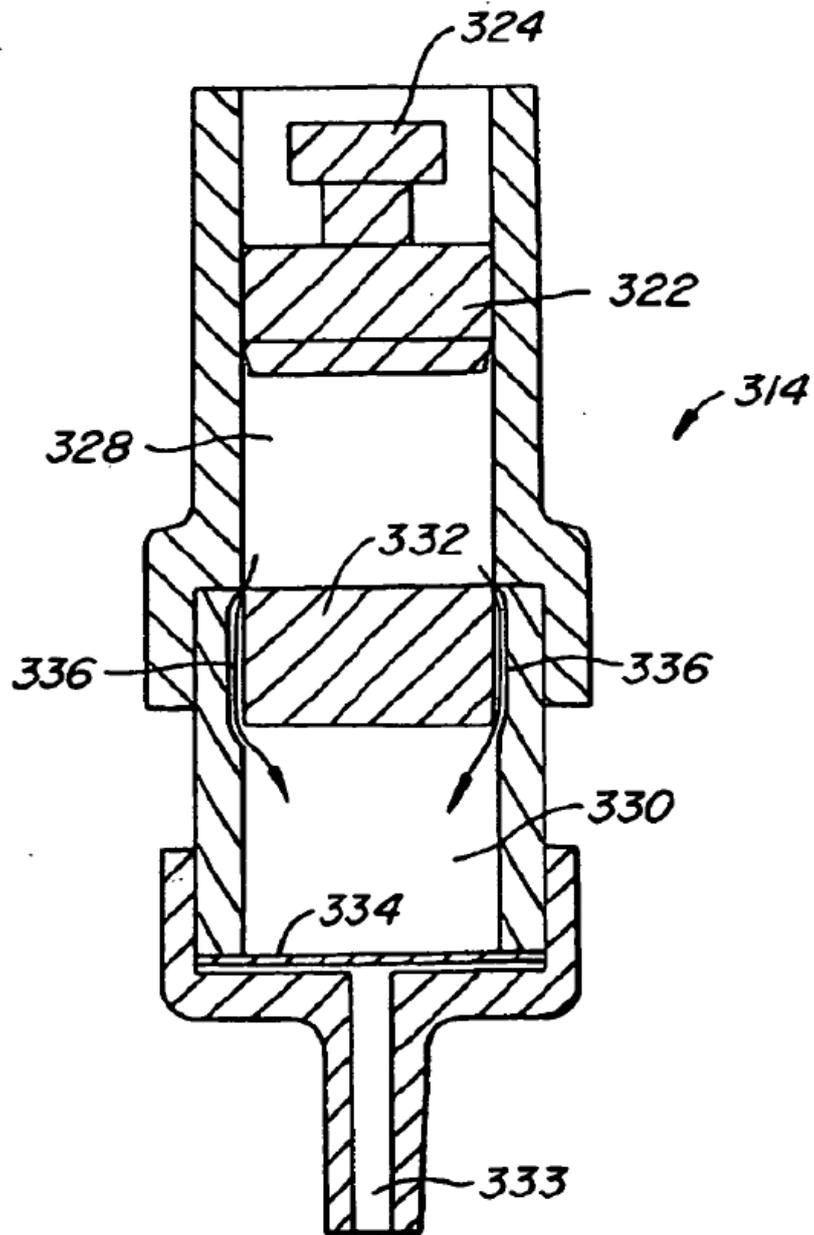




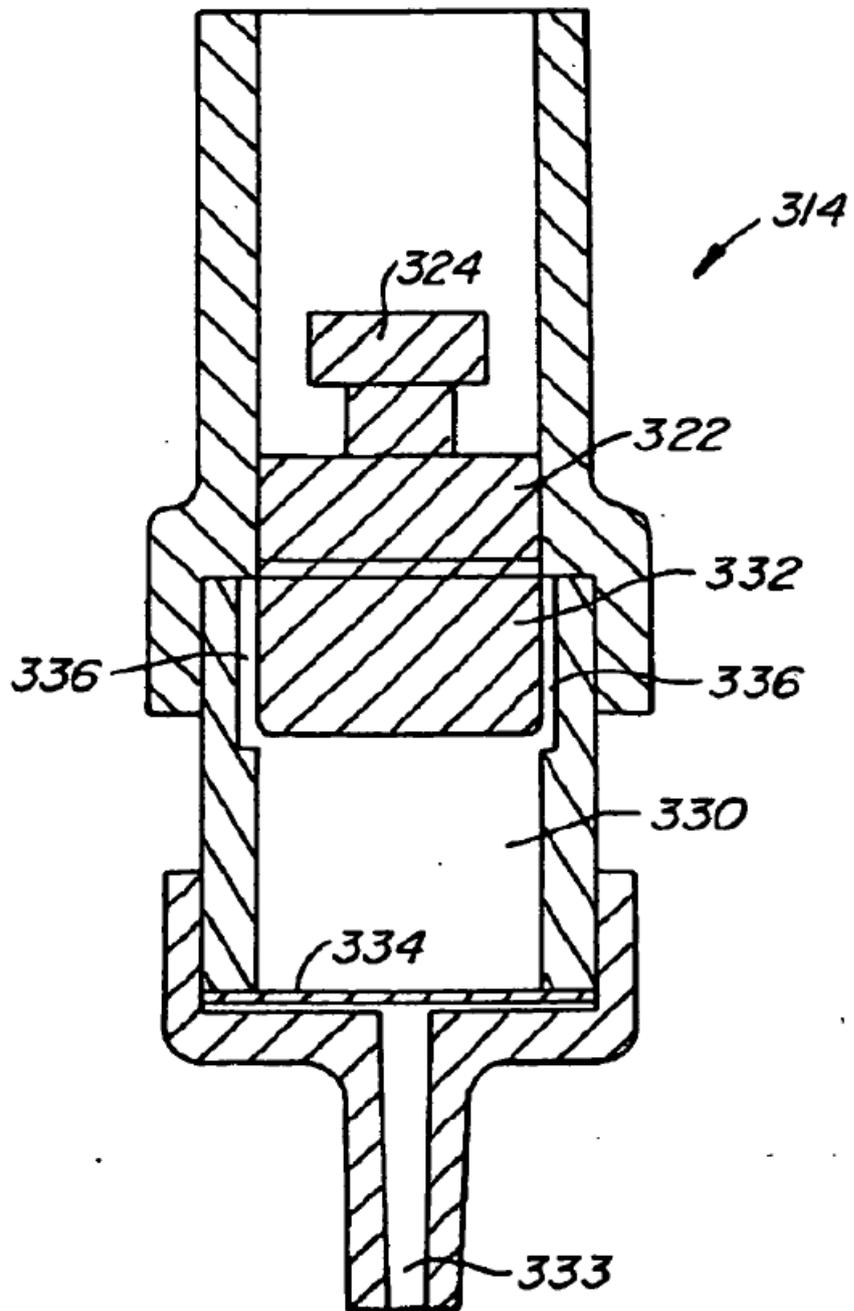
**FIG. 13.**



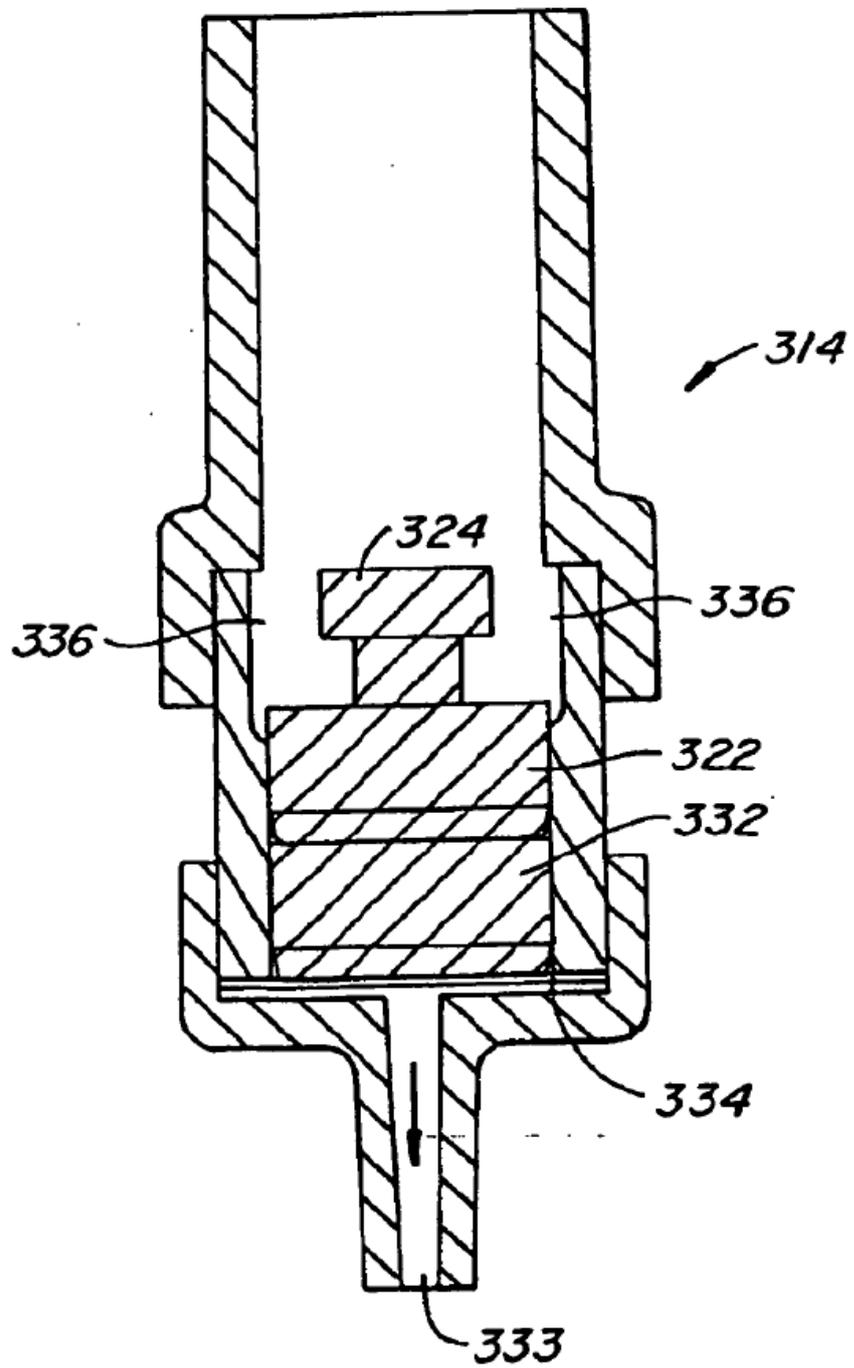
**FIG. 14.**



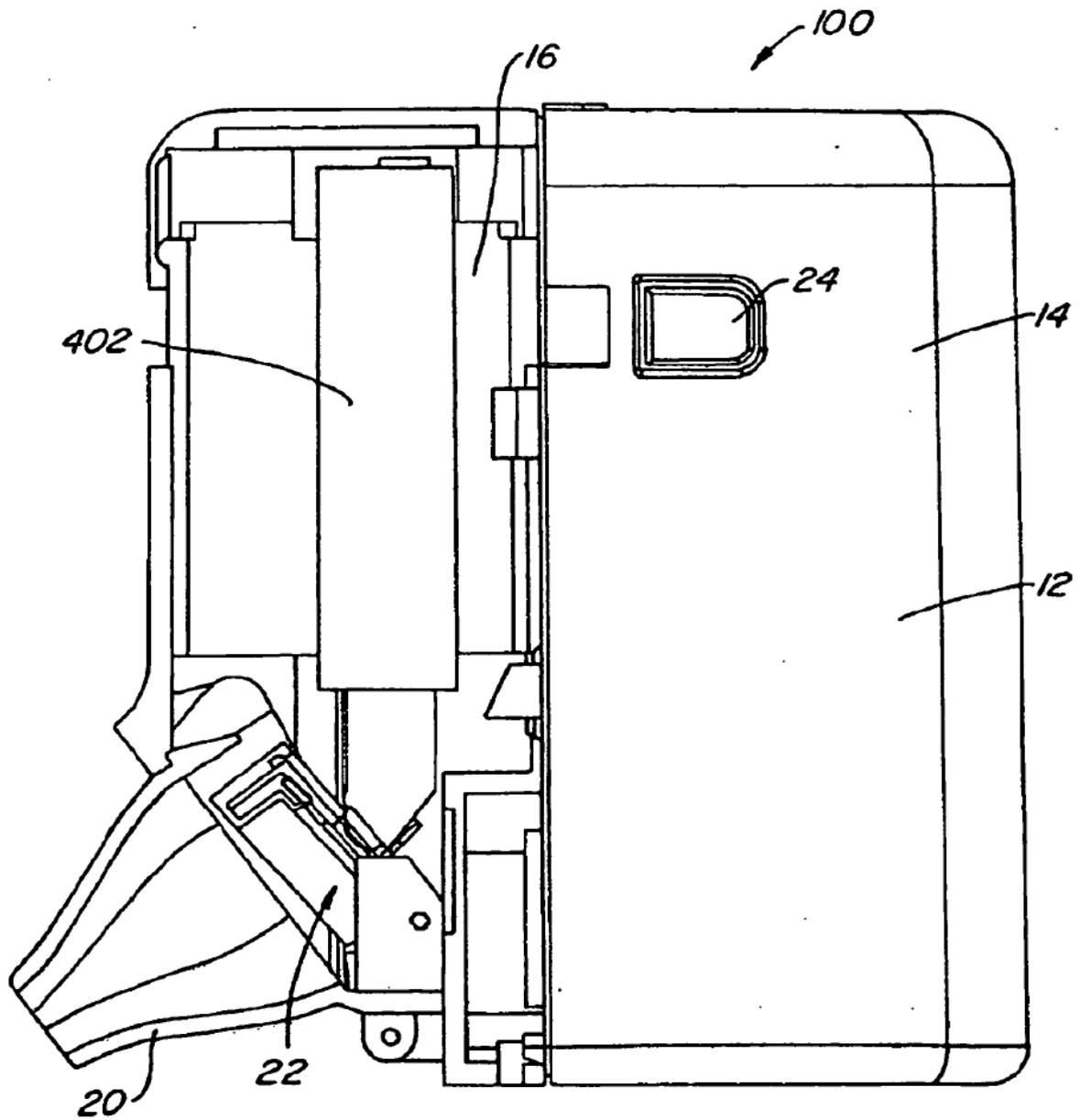
**FIG. 15.**



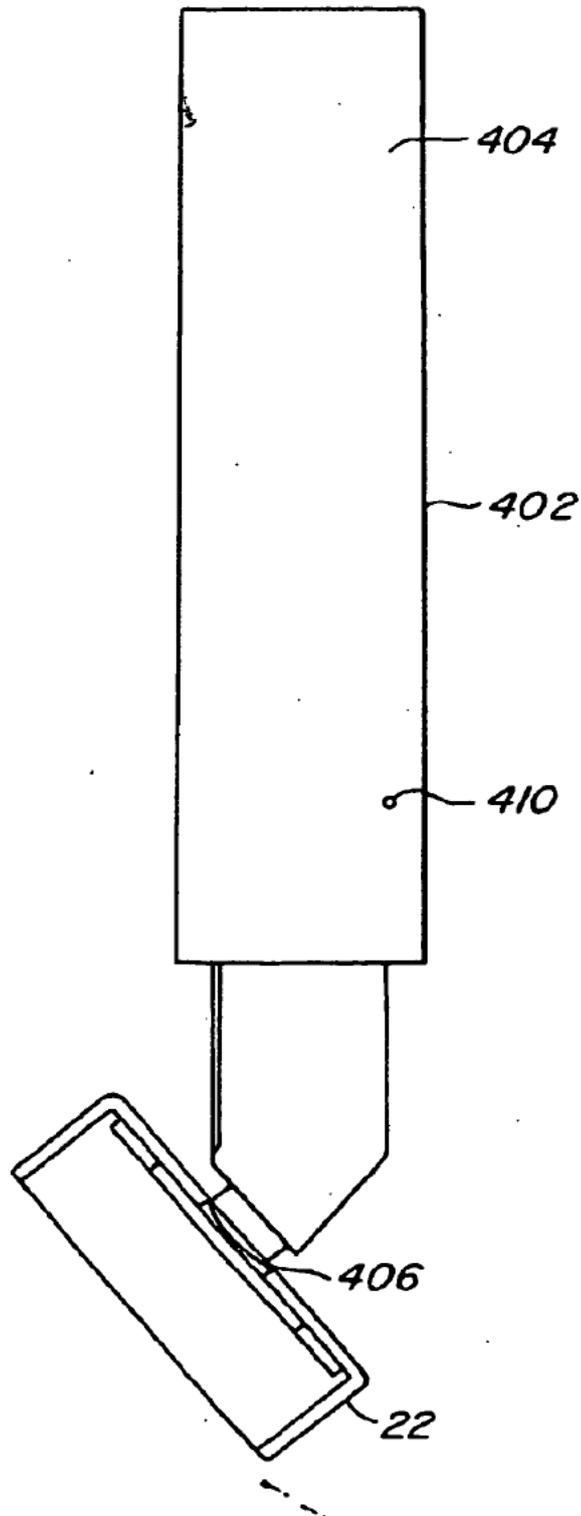
**FIG. 16.**



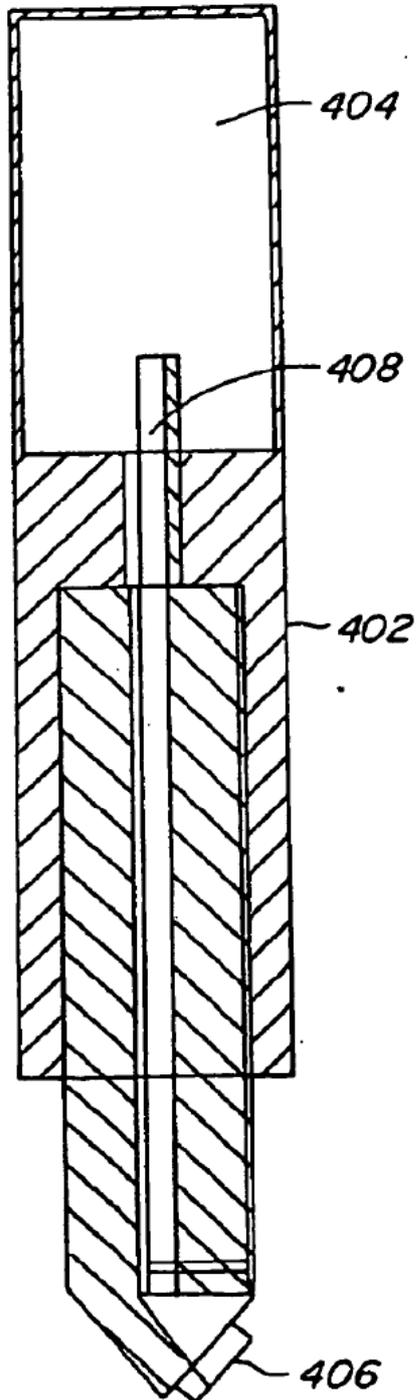
**FIG. 17.**



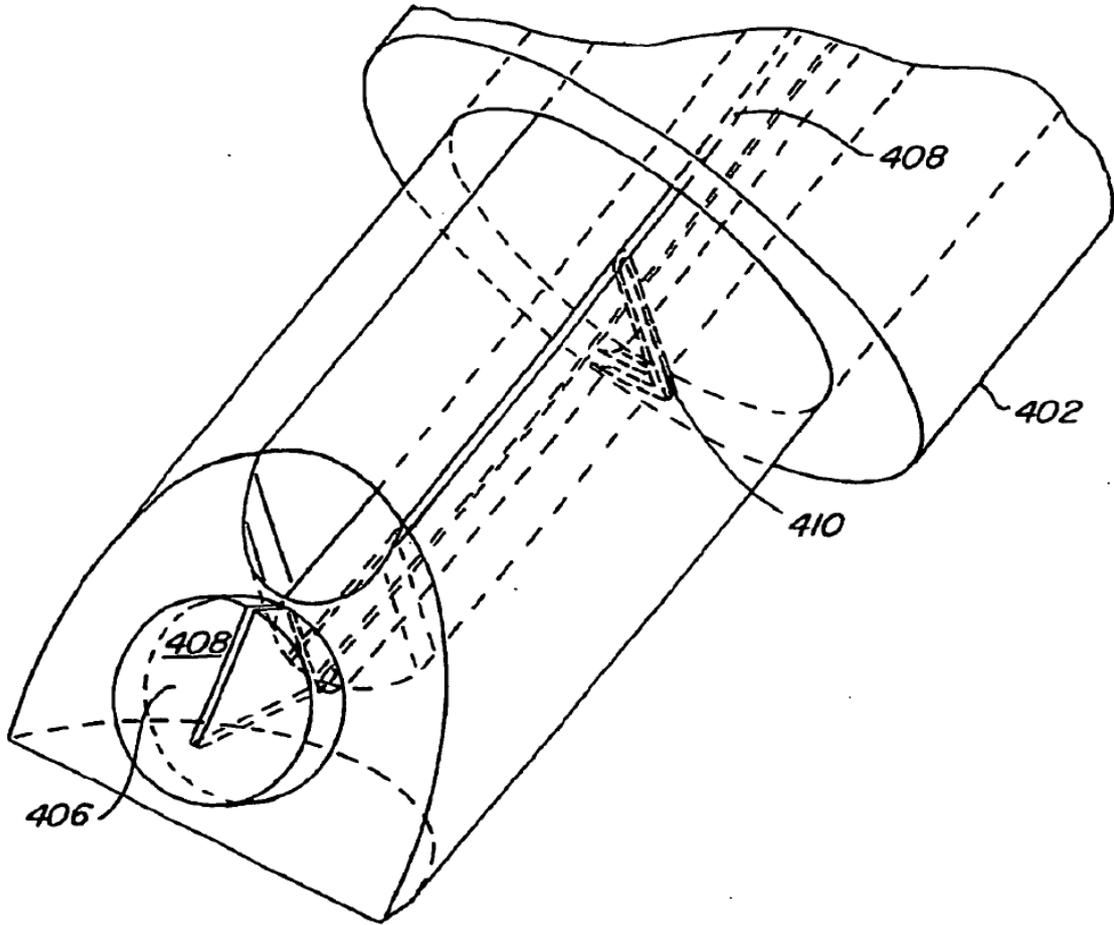
**FIG. 18.**



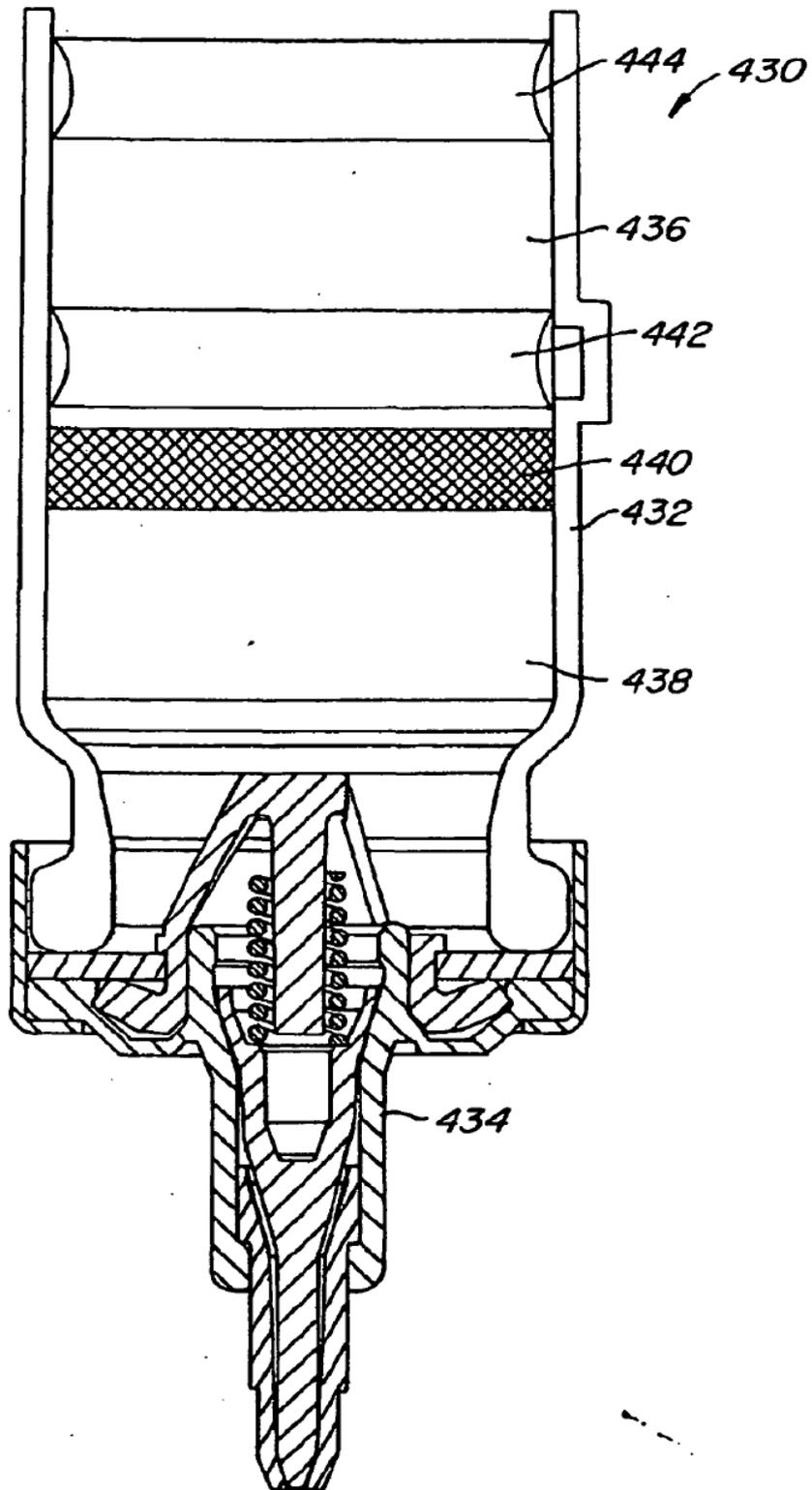
**FIG. 19.**



**FIG. 20.**



**FIG. 21.**



**FIG. 22.**