

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 994**

51 Int. Cl.:

A61M 11/04 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2004 E 04754583 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 1750788**

54 Título: **Dispositivos de aerosol por condensación de múltiples dosis y métodos para formar aerosoles de condensación**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2014

73 Titular/es:

**ALEXZA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2091 STIERLIN CT.
MOUNTAIN VIEW, CA 94043, US**

72 Inventor/es:

**CROSS, STEVEN, D.;
HERBETTE, MATTHIEU;
KELLY, ANDREW, J., G.;
MYERS, DANIEL, J.;
SHEN, WILLIAM, W.;
TIMMONS, RYAN, D.;
TOM, CURTIS;
VIRGILI, JUSTIN, M. y
WENSLEY, MARTIN, J.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 446 994 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

Dispositivos de aerosol por condensación de múltiples dosis y métodos para formar aerosoles de condensación

5 Esta divulgación se refiere a dispositivos capaces de introducir una sustancia en un flujo de aire, a artículos y métodos que emplean dichos dispositivos, y en particular a artículos y métodos para producir múltiples dosis de un aerosol de condensación de un fármaco que tenga alta pureza, alto rendimiento, caracterizado por una distribución de tamaños de partícula adecuado para el suministro por inhalación, y que puede administrarse a un usuario durante una única inhalación.

10 El suministro pulmonar es conocido como un modo eficaz de administrar compuestos fisiológicamente activos a un paciente para el tratamiento de enfermedades y trastornos. Los dispositivos desarrollados para suministro pulmonar generan un aerosol de un compuesto fisiológicamente activo que se inhala por un paciente donde el compuesto puede usarse para tratar afecciones en el tracto respiratorio de un paciente y/o para entrar en la circulación sistémica del paciente. Los dispositivos para generar aerosoles de compuestos fisiológicamente activos incluyen nebulizadores, inhaladores presurizados de dosis medida, y los inhaladores de polvo seco. Los nebulizadores se basan en la atomización de soluciones líquidas de fármaco, mientras que los inhaladores presurizados de dosis medida y los inhaladores de polvo seco se basan en la suspensión y dispersión de polvo seco en un flujo de aire y/o gas inerte.

20 Los aerosoles para inhalación de compuestos fisiológicamente activos también formarse vaporizando una sustancia para producir un aerosol de condensación que comprende los compuestos activos en un flujo de aire. Un aerosol de condensación se forma cuando una sustancia en fase gaseosa formada a partir de vaporización se condensa o reacciona para formar particulados (también llamados partículas en este documento) en el aire o un gas. Ejemplos de dispositivos y métodos que emplean métodos de vaporización para producir aerosoles de condensación se desvelan en las patentes de Estados Unidos N° 6.682.716; 6.737.042; 6.716.415; 6.716.416; 6.740.307; 6.740.308; 6.737.043; 6.740.309; y 6.716.417.

30 El documento WO02/098496 se refiere al suministro por inhalación de aerosoles que contienen pequeñas partículas y desvela un dispositivo que forma aerosoles que contienen fármaco para su uso en terapia por inhalación.

35 Puede ser deseable que un dispositivo de inhalación sea capaz de suministrar múltiples dosis de un compuesto fisiológicamente activo y que cada dosis que comprende el compuesto activo se administre a un paciente durante una única inhalación. Una dosis se refiere a la cantidad una sustancia liberada durante una activación de un dispositivo de inhalación. Una dosis puede comprender, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto fisiológicamente activo. Además, los regímenes de tratamiento pueden requerir que cada una de las múltiples dosis suministradas a un paciente comprenda una cantidad controlada de un compuesto fisiológicamente activo, y que el compuesto activo administrado muestre alta pureza y esté libre de subproductos, por ejemplo, excipientes. El suministro óptimo de una dosis al tracto respiratorio de un paciente, y en particular a los pulmones de un paciente, también puede facilitarse mediante el aerosol que tiene un diámetro aerodinámico de la mediana de la masa de menos de aproximadamente 4 μm . Además, consideraciones prácticas hacen deseable que una cantidad sustancial de cada dosis contenida en el dispositivo, forme un aerosol, se emita desde el dispositivo, y se inhale por el paciente.

45 Cuando se forma un aerosol de condensación en un flujo de aire, una cierta parte del aerosol puede depositarse en elementos físicos corriente abajo tales como las paredes laterales del canal de aire que define el flujo de aire, la boquilla del dispositivo u otras estructuras y de este modo se reduce la cantidad de compuesto activo emitido por el dispositivo y disponible para la administración. En dispositivos de múltiples dosis, el envasado de las múltiples dosis dentro de un canal de aire común puede ser atractivo para producir productos compactos y de bajo coste. Sin embargo, en dispositivos de múltiples dosis, donde las múltiples dosis se disponen sobre superficies dentro de un flujo de aire, una cierta cantidad de las partículas del aerosol formadas por vaporización de una dosis corriente arriba, puede depositarse sobre superficies corriente abajo que comprenden el compuesto no vaporizado. No solamente la deposición de dosis no vaporizadas puede reducir la cantidad de compuesto activo emitido desde el dispositivo, sino que además, la deposición puede cambiar la cantidad de compuesto activo que forma las posteriores dosis. Por tanto, particularmente cuando un dispositivo incluye una gran cantidad de múltiples dosis, las últimas dosis pueden comprender una cantidad variable e incontrolada de un compuesto activo.

60 Para muchos regímenes de tratamiento, la capacidad de suministrar una dosis que comprenda una cantidad precisa, constante, y reproducible de un compuesto fisiológicamente activo puede afectar a la eficacia terapéutica de los regímenes de tratamiento, y en algunos casos, dicha capacidad también puede posibilitar nuevas terapias. Por tanto, existe la necesidad de dispositivos de inhalación y métodos para producir un aerosol de condensación que puedan suministrar de forma repetida cantidades precisas, reproducibles y/o controladas de una sustancia fisiológicamente activa.

65 La invención proporciona dispositivos para introducir una sustancia dentro de un flujo de aire que comprende un canal de aire con una entrada, y una salida; una pluralidad de soportes dispuestos dentro del canal de aire; la

sustancia dispuesta sobre el al menos un soporte; y un mecanismo configurado para vaporizar la sustancia desde el al menos un soporte tras la aplicación de energía mecánica, acústica, radiación, radiofrecuencia, óptica y/o térmica, donde un flujo de aire que pasa desde la entrada hasta la salida está dirigido a al menos un soporte de modo que la sustancia se introduce en el flujo de aire cuando se libera desde el soporte para formar un aerosol de condensación en el flujo de aire.

Ciertas realizaciones incluyen elementos de calentamiento de resistencia eléctrica que comprenden una lámina metálica para vaporizar una sustancia dispuesta sobre la misma para producir un aerosol de condensación que comprende la sustancia.

Ciertas realizaciones incluyen dispositivos para suministrar un aerosol de condensación a un sujeto que comprende una unidad de distribución y un cartucho separable. En ciertas realizaciones, la unidad de distribución comprende una primera carcasa que comprende un receptáculo para un cartucho separable; un controlador para controlar la vaporización de la sustancia; y una fuente de energía. En ciertas realizaciones, el cartucho separable comprende una segunda carcasa; un canal de aire contenida dentro de la carcasa que tiene una entrada, y una salida; una boquilla acoplada a la salida; un orificio de desviación del aire acoplado a la salida; al menos un elemento de calentamiento de resistencia eléctrica dispuesto dentro del canal de aire; una sustancia dispuesta sobre el al menos un elemento de calentamiento; y un mecanismo de accionamiento configurado para transferir energía desde la fuente de energía hasta el al menos un elemento de calentamiento; donde un flujo de aire desde la entrada hasta la salida del canal de aire causa que la sustancia se vaporice y condense en el flujo de aire para formar un aerosol de condensación.

Ciertas realizaciones incluyen métodos para introducir una sustancia vaporizada o partículas de aerosol en un flujo de aire, métodos para producir un aerosol de condensación, y métodos para administrar una sustancia a un sujeto usando los dispositivos desvelados en este documento. Para los fines de este documento, "introducir" o "introducción" significa dirigir, impulsar, arrastrar, inyectar, transportar, portar, o suspender una sustancia vaporizada o partícula de aerosol en un flujo de aire.

Otras realizaciones serán evidentes para los especialistas en la técnica a partir de la consideración y práctica de la invención desvelada en este documento. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren solamente como ilustrativos.

Debe entenderse que tanto la anterior descripción general como la siguiente descripción detallada son a modo de ejemplo y solamente explicativas y no son restrictivas de ciertas realizaciones, según se reivindica.

Descripción de los dibujos

La Fig. 1A es una ilustración esquemática que muestra la deposición de una sustancia sobre superficies corriente abajo.

La Fig. 1B es una ilustración esquemática que muestra el uso de un flujo de aire a través de una pluralidad de orificios para introducir una sustancia en un flujo de aire y minimizar de este modo la deposición de la sustancia sobre superficies corriente debajo de acuerdo con ciertas realizaciones.

Las Fig. 2A-2F son ilustraciones esquemáticas que muestran ejemplos de la circulación del flujo de aire en un dispositivo para introducir una partícula en aerosol de condensación en un flujo de aire de acuerdo con ciertas realizaciones.

La Fig. 3 es un diagrama isométrico de un cartucho separable para un dispositivo eléctrico de suministro en aerosol de condensación de múltiples dosis.

La Fig. 4 muestra el caudal de aire en el canal de aire para diferentes tasas totales de flujo de aire para un cartucho.

La Fig. 5 es una ilustración en sección transversal esquemática de un cartucho separable para un dispositivo eléctrico de suministro en aerosol de condensación de múltiples dosis que muestra la circulación del flujo de aire de acuerdo con ciertas realizaciones.

Las Fig. 6A y 6B muestran vistas de una estructura que separa el primer canal de aire y el segundo canal de aire de acuerdo con ciertas realizaciones.

La Fig. 7 es una vista isométrica de un dispositivo eléctrico de suministro en aerosol de condensación de múltiples dosis.

La Fig. 8 es un corte longitudinal en vista isométrica de una parte de un dispositivo eléctrico de suministro en aerosol de condensación de múltiples dosis.

La Fig. 9 es una vista isométrica de una unidad de distribución para un dispositivo eléctrico de suministro en aerosol de condensación de múltiples dosis.

La Fig. 10 es una ilustración esquemática que muestra una vista de una lámina metálica arqueada de acuerdo con ciertas realizaciones.

La Fig. 11 muestra un ejemplo de la distorsión de una lámina metálica plana, y una lámina metálica arqueada antes y durante el calentamiento por resistencia eléctrica.

La Fig. 12 es una vista parcial en sección transversal de un cartucho separable que incluye circulación del aire de acuerdo con ciertas realizaciones.

La Fig. 13 es un diagrama de bloques de una realización de las funciones eléctricas para un dispositivo eléctrico de suministro en aerosol de condensación de múltiples dosis.

La Fig. 14 muestra la distribución de tamaños de partícula de un aerosol de condensación que comprende una sustancia emitida desde un dispositivo eléctrico de suministro en aerosol de condensación de múltiples dosis de acuerdo con ciertas realizaciones.

La Fig. 15 muestra la reproducibilidad de la cantidad y pureza de las dosis de fentanilo emitidas desde un dispositivo eléctrico de suministro en aerosol de condensación de múltiples dosis nuevo, abierto, y parcialmente usado de acuerdo con ciertas realizaciones.

La Fig. 16 muestra un perfil de temperatura de una lámina metálica en un flujo de aire de acuerdo con ciertas realizaciones.

Las Fig. 17A y 17B muestran la uniformidad de la temperatura de una lámina metálica en un flujo de aire con fentanilo como sustancia de acuerdo con ciertas realizaciones.

La Fig. 18 muestra la cantidad de sustancia depositada sobre elementos de calentamiento corriente debajo de sustancias vaporizadas de los elementos de calentamiento precedentes para diferentes velocidades de flujo de aire con poco o ningún flujo de aire dirigido hacia arriba desde debajo de los elementos de calentamiento.

La Fig. 19 muestra la cantidad de sustancia depositada sobre elementos de calentamiento corriente debajo de dosis vaporizadas con un porcentaje del flujo de aire total dirigido hacia arriba desde debajo de los elementos de calentamiento, donde la distribución del flujo de aire estaba controlada por una capa de espuma entre el primer y segundo canal de aire.

Las Fig. 20A y 20B muestran una relación entre la temperatura de una lámina metálica y la pureza y cantidad de la dosis emitida desde un dispositivo eléctrico de suministro en aerosol de condensación de múltiples dosis de acuerdo con ciertas realizaciones.

Descripción de diversas realizaciones

Salvo que se indique de otro modo, todos los números que expresan cantidades y condiciones, y similares usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente".

En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural salvo que se indique específicamente de otro modo. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" salvo que se indique de otro modo. Además, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es limitante.

Los aerosoles de condensación pueden formarse cuando una sustancia gaseosa se condensa o reacciona para formar particulados en aire o un gas. Una sustancia gaseosa puede producirse cuando una sustancia sólida o líquida se sublima térmicamente o vaporiza. Vaporización se refiere a una transición de fase en que una sustancia cambia de un estado sólido o líquido a un estado gaseoso. Sublimación se refiere a una transición de fase en que una sustancia pasa directamente de un estado sólido a un estado gaseoso.

Tras entrar en el flujo de aire, una sustancia gaseosa puede enfriarse y, al menos en parte dependiendo de la temperatura del flujo de aire, puede condensarse para formar una partícula de aerosol. Las partículas de aerosol de condensación no suficientemente introducidas dentro del flujo de aire tienen mayor probabilidad de caer del flujo de aire depositándose sobre una superficie corriente abajo.

La introducción ineficaz de los particulados dentro del flujo de aire y la posterior deposición de los particulados sobre superficies corriente abajo se muestra en la **Fig. 1A**. La **Fig. 1A** muestra un canal de aire **10** que tiene una entrada **11** y una salida **12**. Una pluralidad de soportes **13** están localizados sobre un lateral del canal de aire **10**. La pluralidad de soportes **13** incluye el soporte **14** y soportes corriente abajo **17**. Una sustancia puede disponerse, por ejemplo, sobre el soporte **14**, y establecerse un flujo de aire **15** en el canal de aire **10** de modo que la pluralidad de soportes **10** que incluye el soporte **14** se disponga en el flujo de aire **15**. Cuando la sustancia dispuesta sobre el soporte **14** se libera del soporte **14** por, por ejemplo, vaporización, la sustancia puede formar partículas de aerosol de condensación **16** en el flujo de aire **15**. Como se muestra, cuando las partículas de aerosol no se introducen completamente dentro del flujo de aire **15**, las partículas de aerosol de condensación **16** formadas de este modo pueden depositarse sobre soportes corriente abajo **17**.

Se muestra una ilustración esquemática de un dispositivo para introducir un particulado, y en particular una sustancia en fase gaseosa que forma aerosol, dentro de un flujo de aire en la **Fig. 1B**. La **Fig. 1B** muestra un primer canal de aire **20** y un segundo de aire **21** separados por una estructura **22**. La estructura **22** comprende una pluralidad de orificios que conectan de forma fluida el primer canal de aire **20** y el segundo canal de aire **21**. Una pluralidad de soportes **28** incluyendo el soporte corriente arriba **24**, y los soportes corriente abajo **27** están dispuestos sobre la superficie de la estructura **22** dentro del primer canal de aire **20**. Como en la **Fig. 1A**, puede disponerse una sustancia, por ejemplo, sobre el soporte corriente arriba **24**. Puede establecerse un primer flujo de aire **25** en el primer canal de aire **20**, y puede establecerse un segundo flujo de aire **26** en el segundo canal de aire **21** de modo que el segundo flujo de aire **26** pase desde el segundo canal de aire **21** hasta el primer canal de aire **20** a través de la pluralidad de orificios como se indica por las flechas que apuntan hacia arriba **23**. Tras pasar a través de la pluralidad de orificios, el segundo flujo de aire **26** puede proporcionar un flujo de aire dirigido hacia la pluralidad

- de soportes **28**, incluyendo el soporte corriente arriba **24** y dirigido hacia el flujo de aire **25**. El flujo de aire **23** dirigido hacia el flujo de aire **25** puede actuar impulsando una sustancia vaporizada desde el soporte corriente arriba **24** para formar partículas de condensación de aerosol **19** que comprenden la sustancia, e introducir las partículas de condensación dentro del primer flujo de aire **25**. La introducción de las partículas de condensación **19** dentro del primer flujo de aire **25** reducirá la probabilidad de que las partículas de condensación **19** lleguen a depositarse sobre superficies corriente abajo **27**. Como se muestra en la **Fig. 1B**, introduciendo las partículas de condensación cerca del centro del primer flujo de aire **25**, pueden emitirse más partículas de condensación como un aerosol desde la salida **29** del dispositivo y pueden estar disponibles, por ejemplo, para su administración a un sujeto por inhalación.
- Otro ejemplo de un dispositivo para introducir una sustancia, y en particular, una sustancia en fase gaseosa, dentro un flujo de aire para formar un aerosol de condensación se ilustra esquemáticamente en la **Fig. 2A**. La **Fig. 2A** muestra otro esquema para la circulación de un flujo de aire a través de una pluralidad de orificios y a través de una superficie de una estructura. La **Fig. 2A** muestra un dispositivo que tiene un primer canal de aire **30**, un segundo canal de aire **31**, y una estructura **32** que separa el primer canal de aire **30** y el segundo canal de aire **31**. Aunque la estructura **32** se muestra comprendiendo dos partes, por ejemplo, como se indica por las líneas gruesas y delgadas, la estructura **32** puede comprender una parte o múltiples partes. La estructura **32** incluye una pluralidad de orificios **39** que conectan de forma fluida el primer canal de aire **30** y el segundo canal de aire **31**. El primer canal de aire **30** y el segundo canal de aire **31** se definen adicionalmente por la carcasa **34**. La carcasa **34** incluye una captación de aire **35** para permitir que el flujo de aire **36** entre en el segundo canal de aire **31**, y una salida de aire **37** para permitir que el flujo de aire **36** salga del dispositivo. Como se muestra en la **Fig. 2A**, el primer canal de aire **30** y el segundo canal de aire **31** están adicionalmente conectados de forma fluida a través de orificios y/o ranuras dimensionadas para permitir que pase una parte **38** mayor, menor o igual de flujo de aire **36** al primer canal de aire **30**, en comparación con la parte del flujo de aire que pasa a través de la pluralidad de orificios **39**. Las cantidades relativas de flujo de aire a cada canal de aire pueden alterarse para satisfacer el propósito deseado. Del mismo modo al descrito para la **Fig. 1B**, el flujo de aire a través de la pluralidad de orificios **39** indicado por las flechas pequeñas **33**, introduce la sustancia vaporizada y las partículas de condensación **41** formadas por condensación de la sustancia vaporizada liberada desde la pluralidad de soportes **40** dispuestos sobre la estructura **32** dentro del flujo de aire **36**. La introducción de las partículas de condensación **41** dentro del flujo de aire **36** reduce la deposición de las partículas de condensación **41** sobre superficies corriente abajo.
- Otra realización de un dispositivo para introducir una sustancia o partículas de condensación dentro de un flujo de aire se muestra en la **Fig. 2B**. La **Fig. 2B** muestra un dispositivo similar al de la **Fig. 2A** donde un segundo flujo de aire **42**, que es una parte del flujo de aire **36**, entra en un tercer flujo de aire **43**. El segundo flujo de aire **42** después puede pasar a través de la pluralidad de orificios **39** para proporcionar un flujo de aire dirigido hacia una pluralidad de soportes **40** y el primer canal de aire **30**. Las partículas de condensación **41** formadas por vaporización de una sustancia dispuesta sobre los soportes llega a introducirse en el flujo de aire **36**, que incluye los flujos de aire **38** y **42**.
- En otra realización, como se muestra en la **Fig. 2C**, una parte del primer flujo de aire **36** se dirige a través de un elemento poroso **44**. Al pasar a través del elemento poroso **44**, esta parte de flujo de aire pasa entre los soportes **40** y dirige el flujo de aire hacia el primer canal de aire **30**. El elemento poroso **44** puede fabricarse de cualquier material y tener cualquier tamaño de poro capaz de distribuir una parte apropiada del aire que entra en el dispositivo a través de la pluralidad de orificios formando el elemento poroso **44**. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el elemento poroso **44** puede ser una espuma de celda abierta, una malla, un material fibroso, una frita de vidrio, un filtro cerámico, un elemento microporoso, y similares.
- La eficacia con que una sustancia se introduce dentro de un flujo de aire puede depender al menos en parte de la proporción de la tasa del flujo de aire a través de la superficie de un soporte, R_1 al caudal de aire a través de la pluralidad de aberturas, R_2 . La proporción apropiada $R_1 : R_2$ para introducir de forma eficaz una sustancia dentro de un flujo de aire puede depender de varios factores tales como la velocidad del flujo de aire y la distancia del soporte desde el centro del flujo de aire. En ciertas realizaciones, $R_1 : R_2$ puede variar de 8 : 20 a 20 : 80 y en otras realizaciones puede variar de 60 : 40 a 40 : 60. La proporción $R_1 : R_2$ puede establecerse mediante las áreas relativas de los orificios a través de los cuales pasan el primer y segundo flujos de aire. Por ejemplo, con referencia a la **Fig. 2A**, una proporción de 60 : 40 significa que el área relativa del orificio/ranura a través del cual pasa el flujo de aire **38** es 60 y el área relativa de la pluralidad de orificios **39** es 40.
- Otra realización de un dispositivo para introducir una sustancia en un flujo de aire se muestra en la **Fig. 2D**. La **Fig. 2D** muestra el flujo de aire **36** entrando en el dispositivo. Una parte del flujo de aire **36** pasa a través de una pluralidad de orificios **39** y a través de una pluralidad de soportes **40**. Una segunda parte del flujo de aire **36** se desvía alrededor de la pluralidad de orificios (mostrados en la **Fig. 2D** como **38**). La parte del flujo de aire que va a través de la pluralidad de orificios **38** y la segunda parte del flujo de aire **38** se recombinan en el primer canal **30** y pasan a través de la boquilla **45** para salir del dispositivo.
- En las realizaciones mostradas en la **Fig. 1B** y **2A-D** introduciendo aire desde debajo de los soportes se minimiza la re-deposición de la sustancia vaporizada o partículas de condensación del aerosol.

Se muestran diferentes disposiciones de los soportes con respecto al flujo de aire a través del dispositivo en las **Fig. 2E y 2F**. En la **Fig. 2E**, el flujo de aire **36** entra en el primer canal de aire **30**. El flujo de aire **36** se hace circular sobre una pluralidad de soportes **40** y se recombina para pasar a través de la boquilla **45** para salir del dispositivo. En la **Fig. 2F**, el flujo de aire **36** que entra en el primer canal de aire **30** pasa sobre una pluralidad de soportes **40** para pasar a través de la boquilla **45** para salir del dispositivo.

Los conceptos subyacentes a los dispositivos a modo de ejemplo ilustrados en las **Fig. 1B, 2A-2F** pueden aplicarse a dispositivos para administrar un aerosol de condensación a un sujeto. Un sujeto incluye mamíferos y seres humanos. Un cartucho para administrar múltiples dosis de un aerosol de condensación a un sujeto que emplea flujo de aire a través de una pluralidad de orificios para facilitar la introducción de una sustancia liberada desde un soporte dentro de un flujo de aire se ilustra en la **Fig. 3**. Se muestra una vista ampliada del ensamblaje de dicho cartucho en la **Fig. 3** como la parte **50**. También se ilustra una vista en sección transversal de un cartucho ensamblado en la **Fig. 5**.

La **Fig. 3** muestra una vista isométrica del ensamblaje de un cartucho capaz de producir múltiples dosis de una sustancia para administración pulmonar. El cartucho **50** ilustrado en la **Fig. 3** comprende un primer armazón **52** y un segundo armazón **54** que pueden acoplarse para formar una carcasa. Cuando están ensamblados, un extremo del primer armazón **52** y del segundo armazón **54** forman una boquilla **56** para su inserción en la boca de un sujeto. Hay un orificio de desviación de aire **58** localizado adyacente a la boquilla **56** en el segundo armazón **54** para posibilitar que entre aire a la boquilla **56** cuando la tasa del flujo de aire generado por inhalación excede la tasa del flujo de aire controlado por una válvula de entrada de aire **62** que entra en el cartucho. La válvula de entrada de aire **62** puede ayudar a minimizar cualquier variación del flujo de aire de un usuario a otro. La tasa del flujo de aire en la carcasa puede afectar al tamaño de partícula y por tanto controlando la variación del flujo de aire se permite un mayor control sobre el tamaño de partícula generado. El orificio de desviación **58** permite flexibilidad ya que permite al usuario respirar a una velocidad cómoda sin alterar la cantidad de flujo de aire que se mueve a través de la carcasa y a través de la superficie de los soportes. Por ejemplo, una persona normalmente inhala a un caudal que varía de 30 l/min a 100 l/min. Un dispositivo, sin embargo, puede tener un caudal de 6 l/min, que se refiere al volumen de aire por tiempo que entra en el dispositivo, estando dirigido a través de la superficie de los soportes y emitido desde el dispositivo, el exceso de flujo de aire de la persona entrará en el orificio de desviación **58**. El segundo armazón **54** comprende adicionalmente una captación de aire **60** (parcialmente oculta). La captación de aire **60** incluye una válvula de aire **62** que se acopla en el receptáculo **64** del segundo armazón **54**. Como se ha analizado anteriormente, la válvula de entrada de aire **62** controla el caudal de aire del cartucho y puede ser cualquier válvula que puede controlar la cantidad de aire que entra en el dispositivo durante una única inhalación por un usuario. Ejemplos de válvulas apropiadas incluyen válvulas de batimiento (una válvula flexible que se dobla en respuesta a un diferencial de presión), válvulas cónicas, válvulas de lámina, o válvulas de aleteo que se doblan en respuesta a un diferencial de presión, y similares. El propósito de la válvula de entrada de aire **62** es controlar la cantidad de aire que entra en el cartucho independientemente del caudal de aire total durante y entre inhalaciones. El caudal de aire total incluye el caudal de aire a través de la captación de aire **60** y la válvula de entrada de aire **62**, y el caudal de aire a través del orificio de desviación de aire **58**.

La **Fig. 4** demuestra que una válvula antirretorno simple puede usarse para controlar el caudal de aire a través del cartucho a aproximadamente 6 l/min para una inhalación total que varía de 20 l/min a 90 l/min. Para generar los resultados presentados en la **Fig. 4**, se equipó un cartucho con una válvula antirretorno y se midió el caudal de aire a través del cartucho para diversos caudales de aire totales. Por tanto, usando una válvula de entrada de aire **62**, el caudal de aire a través del cartucho puede ser relativamente independiente del caudal de aire generado por una inhalación. Como se desvela en este documento, el control del flujo puede usarse para controlar el tamaño de partícula y la distribución de tamaños de partícula del aerosol de condensación emitido desde el dispositivo. Sin embargo, el tamaño de partícula y la distribución de tamaños de partícula pueden verse afectados por varios factores adicionales incluyendo, por ejemplo, la sustancia, la temperatura de vaporización de la sustancia, la temperatura del flujo de aire, y la sección del canal de aire. Por tanto, el caudal de aire puede ser uno de varios parámetros a ajustar para producir un tamaño de partícula promedio y distribución de tamaños de partícula deseados. En ciertas realizaciones, la válvula de control de aire **62** puede diseñarse para controlar el flujo de aire a través del cartucho entre 4 l/min y 8 l/min. En ciertas realizaciones, la válvula de control del flujo de aire puede activarse electrónicamente de modo que una señal proporcionada por un transductor localizado dentro del canal de aire pueda controlar la posición de la válvula, o pasivamente, tal como, por ejemplo, por un diferencial de presión entre el canal de aire y el exterior del dispositivo. Adicionalmente, el área transversal del canal de aire puede ajustarse para producir un tamaño de partícula promedio y distribución de tamaños de partícula deseados. En ciertas realizaciones, el área transversal del canal de aire varía de 0,5 cm² a 3 cm².

Como se muestra en la **Fig. 3**, un segundo armazón **54** incluye adicionalmente un mecanismo de accionamiento por respiración **67**. El mecanismo de accionamiento por respiración **67** está eléctricamente acoplado a un controlador localizado de forma remota (no mostrado) y puede enviar una señal al controlador que interpreta los datos y activa la generación de un aerosol de condensación cuando se detecta una cierta velocidad de flujo de aire pre-establecida. El mecanismo de accionamiento por respiración **67** puede ser, por ejemplo, un termistor, que detecta temperatura en respuesta a flujo de aire. El primer armazón **52** y el segundo armazón **54** también incluyen un receptáculo **68** para retener el conector eléctrico **70**. Además, puede haber un contador **66**, que identifica la cantidad de soportes que no

se han accionado porque todavía no se han calentado para vaporizar la sustancia contenida sobre los mismos.

5 Cuando el cartucho **50** se ensambla, una estructura **72** separa un primer canal de aire y un segundo canal de aire. El primer canal de aire **74** y el segundo canal de aire **76** están formados por la estructura **72** y las paredes internas opuestas del primero y segundo armazones **52**, **54**, respectivamente, como se muestra en la vista en sección transversal del cartucho ensamblado ilustrado en la **Fig. 5**. Como se muestra en la **Fig. 3**, la estructura **72** es una placa de circuito impreso que posibilita la conexión eléctrica entre el conector **70** y una pluralidad de elementos de calentamiento por resistencia eléctrica **78**. Los elementos de calentamiento **78** se montan sobre el espaciador **80** y se sueldan a las interconexiones de tierra **82** dispuestas sobre la estructura **72**. El espaciador **80** puede ser un material de aislamiento térmico tal como, por ejemplo, un material de placa de circuito impreso.

15 Como se muestra en la **Fig. 3**, la estructura **72** incluye una pluralidad de orificios **84** que se extienden sobre la mayor parte de la superficie de la estructura **72**. Cada uno de los orificios **84** se extiende a través del grosor de la estructura **72**. La estructura **72** también incluye una serie de ranuras **86** cerca del extremo de la estructura **72** sobre la cual se monta el conector **70**. La cantidad y dimensiones de pluralidad de orificios **84** y la serie de ranuras **86** determinan la proporción relativa de aire que fluye a través de la pluralidad de orificios **84** y la serie de ranuras **86** cuando un sujeto inhala sobre la boquilla **56**. Como se muestra en la **Fig. 5**, cuando un sujeto inhala sobre la boquilla **56** del cartucho **50**, se genera un flujo de aire **88** de modo que entra aire en la captación de aire **60**, el flujo de aire que entra en el dispositivo se controla por la válvula de entrada de aire **62** para entrar en el segundo canal de aire **76**. Una primera parte del flujo de aire pasa desde el segundo canal de aire **76** a través de una serie de ranuras **86** en el primer canal de aire **74** a inhalarse por un sujeto. Al mismo tiempo, una segunda parte del flujo de aire pasa a través de la pluralidad de orificios **84** y entra en el primer canal de aire **74** para inhalarse por el sujeto. Los flujos de aire que pasan a través de la pluralidad de orificios **84** y la serie de ranuras **86** se combinan para pasar a través de la boquilla **56** para salir del dispositivo.

25 Se muestra una vista superior que muestra el posicionamiento de la pluralidad de orificios **84** y la serie de ranuras **86** con respecto a la pluralidad de soportes **78** en las **Fig. 6A** y **6B**. La **Fig. 6A** muestra la estructura **72** que comprende el conector **70**, la serie de ranuras **86** y la pluralidad de orificios **84**. La serie de ranuras **86** se muestra como ranuras rectangulares. Sin embargo, la serie de ranuras **86** puede tener cualquier cantidad de aberturas, formas, y/o dimensiones que sean apropiadas para causar que una sustancia vaporizada llegue a introducirse dentro del flujo de aire para formar un aerosol de condensación que muestre las propiedades apropiadas para su administración por inhalación. La pluralidad de orificios **84** se muestra comprendiendo una serie regular de aberturas redondas. Sin embargo, la pluralidad de orificios **84** puede tener cualquier cantidad de aberturas, formas, y/o dimensiones apropiadas para causar que una sustancia vaporizada y partículas de aerosol de condensación se introduzcan dentro del flujo de aire para formar un aerosol de condensación que muestre las propiedades apropiadas para su administración por inhalación. Por ejemplo, cada fila de orificios **88** puede en su lugar ser una ranura estrecha. La pluralidad de orificios **84** también puede situarse en una disposición diferente sobre la superficie de la estructura **72**.

40 Como se muestra en la **Fig. 6B**, en ciertas realizaciones, los orificios **84** pueden posicionarse por debajo de los huecos **90** entre elementos de calentamiento adyacentes **78**. El aire que fluye desde los orificios **84** a través de los huecos **90** puede dirigir una sustancia liberada desde los soportes **78** al interior del flujo de aire. En ciertas realizaciones, al menos algunos de la pluralidad de orificios **84** pueden localizarse por debajo de al menos algunos de los soportes **78**.

45 Puede usarse un cartucho como se describe en las **Fig. 2-6** en un dispositivo de suministro en aerosol de condensación para la administración de una sustancia fisiológicamente activa a un sujeto. Se muestra una vista clara de un dispositivo de suministro en aerosol de condensación **100** ilustrativo de acuerdo con la divulgación en la **Fig. 7**. Se muestra una vista isométrica con la parte superior del dispositivo y el cartucho retirados en la **Fig. 8**, y se muestra una vista ampliada isométrica del dispositivo de suministro en aerosol de condensación **100** en la **Fig. 9**. Con referencia a la **Fig. 9**, el dispositivo de suministro en aerosol de condensación **100** incluye el cartucho **50** y una unidad de distribución **102**. Como se muestra en la **Fig. 9** el cartucho **50** puede ser una unidad separable. En ciertas realizaciones, el cartucho **50** puede ser un componente integral de la unidad de distribución **102**. La unidad de distribución **102** incluye un primer armazón **104** y un segundo armazón **106** que pueden ensamblarse para formar la carcasa de la unidad de distribución **102**. Como se muestra en la **Fig. 9**, la unidad de distribución **102** incluye adicionalmente una fuente de energía por batería **108**, y una placa de circuito impreso **110** que incorpora un controlador microprocesador **112**, una pantalla **114**, y un conector **116** para conectar la unidad de distribución con el cartucho y que también conecte el controlador **112** a la fuente de energía **108** que comprende tres pilas AAA al cartucho **50**.

60 Para suministrar un aerosol de condensación a un sujeto, el sujeto coloca la boquilla **56** del dispositivo de suministro en aerosol de condensación **100** en su boca. El sujeto después inhala sobre la boquilla **56** para generar un flujo de aire como se describe en este documento. Cuando se detecta un cierto flujo de aire mínimo o un cambio en la tasa en el flujo de aire, el dispositivo se activa. Se envía una señal desde el detector de flujo de aire al controlador para causar la conexión de la fuente de energía por baterías a al menos un soporte. Como se describe en este documento, los soportes pueden ser, por ejemplo, elementos de calentamiento por resistencia eléctrica. El calor producido por el elemento de calentamiento por resistencia eléctrica vaporiza de forma térmica la sustancia

dispuesta sobre el mismo. La sustancia vaporizada se condensa en el flujo de aire para formar partículas de condensación y por tanto, un aerosol de condensación. Como se describe en este documento, el flujo de aire que pasa desde debajo del elemento de calentamiento causa que la sustancia vaporizada desde el elemento de calentamiento o las partículas de aerosol condensadas llegue a introducirse en el flujo de aire en oposición a la deposición sobre otros soportes antes de pasar a través del cartucho. El aerosol tras pasar a través del cartucho se inhala posteriormente por el sujeto. La activación del dispositivo de suministro en aerosol de condensación, la generación del aerosol de condensación, y la inhalación del aerosol de condensación puede suceder en una única respiración. El aerosol de condensación inhalado después entra en el tracto respiratorio del sujeto donde el aerosol de condensación que comprende la sustancia activa puede depositarse en el tracto respiratorio, y en particular los alveolos pulmonares del sujeto.

Un dispositivo para generar un aerosol de condensación puede incluir al menos un soporte y en ciertas realizaciones, por ejemplo, como se muestra en las **Fig. 2-5 y 8**, puede incluir una pluralidad de soportes. Los soportes pueden proporcionar una superficie y/o estructura sobre la cual puede disponerse una sustancia a liberar en el flujo de aire. En ciertas realizaciones, los soportes pueden localizarse en un lateral del canal de aire, por ejemplo sobre la superficie de la estructura, o pueden localizarse hacia, cerca o en el centro del canal de aire. La forma y dimensiones de los soportes, y el material o materiales que forman los soportes pueden elegirse para facilitar la liberación de una sustancia dispuesta sobre los soportes tras la aplicación de energía, para minimizar la degradación de la sustancia durante la liberación, para causar un rápido calentamiento de la sustancia dispuesta sobre los mismos y/o para minimizar la cantidad de energía usada para liberar la sustancia.

La selección del material apropiado para formar el soporte también puede, al menos en parte, determinarse por la fuente de energía usada para liberar la sustancia desde el soporte. Por ejemplo, la fuente de energía para liberar la sustancia puede ser mecánica, acústica, de radiación tal como microondas, de radiofrecuencia u óptica, y/o térmica. Cuando la energía aplicada se absorbe directamente por la sustancia, el soporte puede no ser un conductor térmico. Por ejemplo, puede usarse una fuente óptica para extraer y/o vaporizar una sustancia dispuesta sobre un soporte. Como alternativa, en ciertas realizaciones, puede ser más eficaz o práctico calentar un soporte conductor térmico que transfiera energía térmica a la sustancia dispuesta sobre el mismo para liberar la sustancia desde el soporte. En dichas realizaciones, el soporte puede ser un material conductor térmico tal como un metal, una aleación metálica, un compuesto metálico que tenga más de una capa y/o composición, grafito, y similares. Por ejemplo, en ciertas realizaciones el metal puede ser acero inoxidable, cobre, níquel, aluminio, oro o plata, y puede estar metalizado con uno o más de los materiales anteriores u otros metales. En algunas realizaciones, el grosor del metalizado de la capa metálica sobre el metal puede ser dentro el intervalo entre 0,001 μm a 3 μm y en otras realizaciones.. En algunas realizaciones, el soporte puede ser un material semi-conductor.

En ciertas realizaciones, por ejemplo, cuando el dispositivo de suministro en aerosol de condensación se diseña para uso portátil con una fuente de energía de baterías, puede ser deseable un uso eficaz de la energía. La minimización de la energía usada para liberar una sustancia desde un soporte puede, al menos en parte, depender de la forma y dimensiones del soporte, los materiales que forman el soporte, y la colocación del soporte dentro del canal de aire. En ciertas realizaciones, el soporte puede comprender un material de resistencia eléctrica tal como una lámina. En ciertas realizaciones, la lámina puede ser una lámina de acero inoxidable y puede incluir una capa de uno o más materiales tales como una capa de oro para facilitar, por ejemplo, la formación de una conexión eléctrica, y/o modificar las propiedades eléctricas tales como la resistencia de una parte de la lámina. Las dimensiones apropiadas para una lámina pueden depender al menos en parte, de la resistencia deseada, la cantidad de sustancia dispuesta sobre el soporte, la cantidad de energía necesaria para vaporizar la sustancia dispuesta sobre el soporte, y/o consideraciones de estabilidad mecánica.

Para maximizar la transferencia de energía térmica producida por el soporte a la sustancia dispuesta sobre el mismo, es deseable que se aisle térmicamente un soporte conductor térmico. La minimización del área de contacto entre el soporte y el conector ayuda a aislar térmicamente el soporte. Como se muestra, por ejemplo, en la **Fig. 3**, el aislamiento térmico puede conseguirse suspendiendo el soporte en el flujo de aire por encima de la superficie de la estructura mediante un espaciador mediante el cual los extremos de la lámina metálica pueden conectarse eléctricamente a la fuente de energía. Como se muestra en las **Fig. 3, 8 y 10**, en ciertas realizaciones, la lámina metálica puede estar arqueada. Durante el calentamiento, láminas delgadas pueden tener tendencia a distorsionarse. Este fenómeno se ilustra esquemáticamente en la **Fig. 11**, donde se muestra una lámina metálica suspendida entre dos conductores. La **Fig. 11(a)** muestra una lámina metálica plana que abarca dos conductores. Durante el calentamiento, la lámina metálica plana puede distorsionarse como se muestra esquemáticamente en la **Fig. 11(b)**. En un dispositivo de suministro en aerosol de condensación de múltiples dosis que comprende varios soportes de lámina metálica, dicha distorsión mecánica de las láminas puede interaccionar con el flujo de aire para aumentar la deposición de las partículas de aerosol de condensación sobre superficies corriente abajo. Para facilitar la precisión y reproducibilidad de la cantidad de sustancia liberada tras el calentamiento desde cada soporte o elemento de calentamiento y transferirse al destinatario, puede ser deseable que las características del flujo de aire del dispositivo sean constantes para cada accionamiento del dispositivo. Aunque la distorsión de una lámina metálica pueda minimizarse usando láminas más gruesas, el calentamiento eficaz de las láminas metálicas con un consumo mínimo de energía indica el uso de láminas delgadas. Se ha descubierto que la estabilidad mecánica de una lámina metálica puede mejorarse produciendo un ligero arco en la lámina. Un ejemplo de una lámina arqueada

se muestra en la **Fig. 11(c)**. Durante el calentamiento, la lámina metálica arqueada mostrada en la **Fig. 11(c)** puede mostrar un ligero movimiento hacia arriba como se muestra en la **Fig. 11(d)**, y tras el calentamiento vuelve a la misma configuración arqueada aproximadamente que antes del calentamiento. El arco puede formarse de varios modos, tal como, por ejemplo, aunque sin limitación, el ensamblaje colocando la lámina metálica, o pluralidad de láminas metálicas sobre un mandril arqueado y uniendo los extremos a una plataforma. La lámina metálica puede ser demasiado delgada para adoptar una configuración permanente, pero puede mantenerse en ligera compresión para mantener el arco. La plataforma sobre la cual se monta la lámina metálica arqueada puede ser, por ejemplo, un espaciador tal como el espaciador **80** como se muestra en la **Fig. 3**, o puede ser la estructura **72** que separa el primer y segundo canal de aire en realizaciones donde no se emplea un espaciador. En algunas realizaciones de la invención, la altura del arco puede variar de 0,5 mm a 2 mm.

Particularmente para dispositivos portátiles de suministro en aerosol de condensación que funcionan con batería, puede ser útil minimizar la cantidad de energía usada para vaporizar una sustancia. Pueden elegirse varias características de la lámina metálica para facilitar la vaporización térmica eficaz de una sustancia desde una lámina metálica incluyendo, aunque sin limitación, el grosor de la lámina metálica, la impedancia de la lámina metálica, y la proporción del área superficial a la masa térmica de la lámina metálica. En ciertas realizaciones, el grosor de la lámina metálica puede ser menor de 0,0254 cm (0,01 pulgadas), en ciertas realizaciones, menor de 0,00254 cm (0,001 pulgadas), y en ciertas realizaciones, menor de 0,00127 cm (0,0005 pulgadas). Para minimizar la disipación de energía en el circuito eléctrico y maximizar de este modo la energía suministrada al elemento de calentamiento, puede ser deseable que la impedancia de la lámina metálica esté cuidadosamente equilibrada con la impedancia de la fuente de energía. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la diferencia entre la impedancia del elemento de calentamiento resistivo y la impedancia de la fuente de energía puede ser menor del 50 % de la impedancia de la fuente de energía, en ciertas realizaciones, menor del 10 % de la impedancia de la fuente de energía, y en ciertas realizaciones, menor del 2 % de la impedancia de la fuente de energía. Para facilitar la transferencia eficaz de energía térmica producida por el elemento de calentamiento resistivo a la sustancia dispuesta sobre el mismo, puede ser útil maximizar la proporción del área superficial del elemento de calentamiento resistivo a la masa térmica del elemento de calentamiento resistivo. Por consiguiente, en ciertas realizaciones la proporción del área superficial del elemento de calentamiento a la masa térmica del elemento de calentamiento resistivo puede ser mayor de 10 cm²/J/°C, en ciertas realizaciones, mayor de 100 cm²/J/°C, y en ciertas realizaciones, mayor de 500 cm²/J/°C.

Bajas proporciones del área superficial del elemento de calentamiento a la masa térmica del elemento de calentamiento resistivo pueden facilitar la transferencia de calor al sustrato, y conducir a una rápida vaporización térmica de la sustancia. Una rápida vaporización térmica de una sustancia puede minimizar la degradación térmica de la sustancia durante la vaporización y de este modo maximizar la pureza del aerosol de condensación formado a partir de la misma. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el soporte, y en particular, una lámina metálica puede calentarse hasta una temperatura de al menos 250 °C en menos de 500 ms, en ciertas realizaciones, hasta una temperatura de al menos 250 °C en menos de 250 ms, y en ciertas realizaciones, hasta una temperatura de al menos 250 °C en menos de 100 ms.

La transferencia eficaz de la energía térmica producida por el elemento de calentamiento resistivo a la sustancia dispuesta sobre el mismo puede facilitarse adicionalmente disponiendo la sustancia sobre la superficie como una capa delgada. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el grosor de la capa de sustancia puede variar de 0,01 μm a 50 μm, en ciertas realizaciones, puede variar de 0,01 μm a 20 μm, y en ciertas realizaciones, puede variar de 0,01 μm a 10 μm.

La cantidad de energía para vaporizar térmicamente una sustancia puede minimizarse, por ejemplo, usando un elemento de calentamiento de resistencia eléctrica que comprende una delgada lámina metálica, equilibrando cuidadosamente la impedancia del elemento de calentamiento de resistencia eléctrica a la impedancia de la fuente de energía, maximizando la proporción del área superficial del elemento de calentamiento resistivo a la masa térmica del elemento de calentamiento resistivo, y usando una delgada película de sustancia dispuesta sobre el elemento de calentamiento. Mediante un diseño y selección apropiados de al menos los parámetros anteriores, en ciertas realizaciones, la cantidad de energía para vaporizar una sustancia desde un soporte puede ser menor de 250 julios, en ciertas realizaciones, menor de 50 julios, y en ciertas realizaciones, menor de 10 julios. En realizaciones más específicas, la cantidad de energía para vaporizar un mg de sustancia desde un soporte puede ser menor de 250 julios, en ciertas realizaciones, menor de 50 julios, y en ciertas realizaciones, menor de 10 julios.

La cantidad de soportes que forman un dispositivo y/o cartucho de suministro en aerosol de condensación no está limitada particularmente. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un cartucho o dispositivo de suministro de fármaco puede comprender de 1 a 200 soportes, en ciertas realizaciones, de 1 a 50 soportes, y en ciertas realizaciones, de 1 a 25 soportes, y en ciertas realizaciones, de 1 a 10 soportes.

El cartucho puede ser separable del dispositivo de suministro en aerosol de condensación. En dichas realizaciones, un sujeto puede usar el dispositivo de suministro, por ejemplo, para administrar más de una sustancia fisiológicamente activa, o más de una dosis de la misma sustancia fisiológicamente activa reemplazando un cartucho con otro. Además, cuando todas las dosis en un cartucho particular se han agotado, el usuario puede obtener e insertar un nuevo cartucho en el dispositivo de suministro.

Aunque ciertas realizaciones de la presente divulgación pueden comprender un único soporte, se contempla que las realizaciones que comprenden una pluralidad de soportes pueden ser particularmente útiles en, por ejemplo, proporcionan un método conveniente para suministrar múltiples dosis de un compuesto fisiológicamente activo o fármaco durante un periodo de tiempo. Las expresiones compuesto fisiológicamente activo y fármaco se usan de forma intercambiable en este documento. Como se usa en este documento, un fármaco se refiere a una sustancia reconocida en una farmacopea o formulario oficial, y/o una sustancia pretendida para su uso en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad donde enfermedad se refiere a cualquier enfermedad, trastorno, afección, síntoma o indicación. En dichas realizaciones, la sustancia dispuesta sobre al menos un soporte puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco. Por ejemplo, puede disponerse una cantidad terapéuticamente eficaz o dosis de un fármaco sobre un único soporte, sobre cada uno de múltiples soportes, o sobre más de un soporte. En ciertas realizaciones de un dispositivo de suministro en aerosol de condensación, puede disponerse la misma cantidad de compuesto fisiológicamente activo sobre cada soporte. En ciertas realizaciones, pueden disponerse diferentes cantidades de un compuesto fisiológicamente activo sobre cada una de la pluralidad de soportes, o puede disponerse una cierta cantidad de compuesto activo sobre varios soportes, y una cantidad diferente de compuesto activo sobre otros varios soportes. Tener diferentes cantidades de un fármaco sobre diferentes soportes puede ser útil para realizar regímenes de tratamiento donde es útil administrar una cantidad variable de fármaco durante un periodo de tiempo.

En ciertas realizaciones, cuando el compuesto activo dispuesto sobre varios soportes es una sustancia de la que se puede hacer mal uso, puede disponerse un segundo compuesto que comprende un agonista sobre uno o más soportes diferentes. "Sustancia de la que se puede hacer mal uso" se refiere a una sustancia que puede usarse inapropiadamente, por ejemplo, administrando más de una dosificación prescrita o pretendida, o alterando la vía de administración de la vía pretendida. Por ejemplo, puede hacerse mal uso de un analgésico opiode usando el analgésico opiode para provocar un efecto de euforia, en lugar de terapéuticamente para el tratamiento del dolor. Las sustancias de las que se puede hacer mal uso incluyen sustancias reguladas por una agencia reguladora centrada en la prevención del abuso de fármacos, tales como, por ejemplo, la United States Drug Enforcement Agency (DEA). En ciertas realizaciones, una sustancia de la que se puede hacer mal uso puede ser una sustancia enumerada en el programa II, III, IV, o V de la DEA. El segundo compuesto es un compuesto químico que puede actuar para reducir o contrarrestar la actividad fisiológica y/o efectos farmacológicos de otra sustancia química. Tener tanto una sustancia de la que se puede hacer mal uso como un segundo compuesto capaz de contrarrestar los efectos de la sustancia de la que se puede hacer mal uso en el mismo dispositivo complicará la capacidad de una persona que comete abusos de retirar selectivamente la sustancia de la que se puede hacer mal uso de los elementos de calentamiento. El uso apropiado del dispositivo permitiría la activación de la sustancia de la que se puede hacer mal uso solamente en dosis prescritas.

Una sustancia a liberar puede disponerse sobre al menos una superficie de un soporte. Por ejemplo, la sustancia puede disponerse sobre la superficie enfocada al centro del primer canal de aire y/o hacia la parte del flujo de aire donde la velocidad es la más elevada. La sustancia puede aplicarse a una superficie de un soporte mediante cualquier método apropiado y puede depender al menos en parte de las propiedades físicas de la sustancia y el grosor final de la capa a aplicar. En ciertas realizaciones, los métodos para aplicar una sustancia a un soporte incluyen, aunque sin limitación, cepillado, recubrimiento por inmersión, recubrimiento por pulverización, serigrafado, estucado con rodillo, impresión por inyección, deposición en fase de vapor, recubrimiento por centrifugación, y similares. En ciertas realizaciones, la sustancia puede prepararse como una solución que comprende al menos un disolvente y aplicarse a un soporte. En ciertas realizaciones, un disolvente puede comprender un disolvente volátil tal como acetona, o isopropanol. En ciertas realizaciones, la sustancia puede aplicarse a un soporte como un producto fundido. En ciertas realizaciones, puede aplicarse una sustancia a una película que tiene un recubrimiento desprendible y transferirse a un soporte. Para sustancias que son líquidas a temperatura ambiente, pueden mezclarse agentes espesantes con la sustancia para producir una composición viscosa que comprende la sustancia que puede aplicarse a un soporte mediante cualquier método apropiado, incluyendo aquellos descritos en este documento. En ciertas realizaciones, puede formarse una capa de sustancia durante una única aplicación o puede formarse durante aplicaciones repetidas para aumentar el grosor final de la capa. En otras realizaciones, la sustancia puede aplicarse sobre más de una superficie del soporte.

En ciertas realizaciones, puede disponerse más de un compuesto activo sobre uno o más de la pluralidad de soportes. Por ejemplo, puede disponerse un primer compuesto activo sobre ciertos soportes, y puede disponerse un segundo compuesto activo sobre otros soportes, y en ciertas realizaciones, puede disponerse una composición que comprende un primer compuesto activo y un segundo compuesto activo sobre uno o más soportes.

Una dosis puede corresponder a la cantidad de compuesto activo liberado desde un único soporte, o la cantidad de compuesto activo liberado desde más de un soporte. Una dosis o dosificación como se usa en este documento se refiere a la cantidad de sustancia liberada durante una única activación de un dispositivo de suministro en aerosol de condensación. Una dosis puede comprender una cantidad terapéutica de un compuesto fisiológicamente activo, lo que significa que la dosis proporciona tratamiento eficaz de una afección y/o enfermedad en un paciente. La cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto fisiológicamente activo puede variar de un compuesto a otro, de un sujeto a otro, y puede depender de factores tales como el estado del sujeto.

En ciertas realizaciones, una sustancia dispuesta sobre al menos un soporte puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto fisiológicamente activo o fármaco. Una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a una cantidad suficiente para realizar el tratamiento cuando se administra a un paciente o usuario en necesidad de tratamiento. Tratar o tratamiento de cualquier enfermedad, afección, o trastorno se refiere a detener o mejorar una enfermedad, afección o trastorno, reducir el riesgo de adquirir una enfermedad, afección o trastorno, reducir el desarrollo de una enfermedad, afección o trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad, afección o trastorno, o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, afección o trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno. Tratar o tratamiento también se refiere a inhibir la enfermedad, afección o trastorno, físicamente, por ejemplo estabilización de un síntoma perceptible, fisiológicamente, por ejemplo, estabilización de un parámetro físico, o ambos, e inhibir al menos un parámetro físico que no es perceptible para el paciente. Además, tratar o tratamiento se refiere a retardar la aparición de la enfermedad, afección o trastorno o al menos síntomas del mismo en un paciente que puede estar expuesto a o predispuesto a una enfermedad, afección o trastorno aunque el paciente aún no experimente o presente síntomas de la enfermedad, afección o trastorno. En ciertas realizaciones, la cantidad de sustancia dispuesta sobre un soporte puede ser menor de 100 microgramos, en ciertas realizaciones, menor de 250 microgramos, en ciertas realizaciones, menor de 500 microgramos, y en ciertas realizaciones, menor de 1.000 microgramos.

Cuando se suministra un compuesto farmacéutico a un sujeto, la cantidad de sustancia que se vaporiza desde la superficie es importante. También es crítica la consistencia del suministro del compuesto. En ciertas realizaciones, al menos el 80 % de la cantidad de material dispuesto sobre cada soporte pasa a través de la salida del dispositivo para su suministro al paciente, en otras realizaciones, al menos el 90 % pasa a través de la salida, y en otras realizaciones, al menos el 98 % pasa a través de la salida.

En ciertas realizaciones, una sustancia puede comprender un compuesto farmacéutico. En ciertas realizaciones, la sustancia puede comprender un compuesto terapéutico o un compuesto no terapéutico. Un compuesto no terapéutico se refiere a un compuesto que puede usarse para propósitos recreativos, experimentales, o pre-clínicos. Las clases de fármacos que pueden usarse incluyen, aunque sin limitación, anestésicos, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antidotos, antieméticos, antihistaminas, agentes anti-infecciosos, antineoplásicos, fármacos antiparkinson, agentes antireumáticos, antipsicóticos, ansiolíticos, estimulantes y supresores del apetito, modificadores de la sangre, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, fármacos para el tratamiento de la fibrosis quística, agentes de diagnóstico, suplementos dietéticos, fármacos para la disfunción eréctil, agentes gastrointestinales, hormonas, fármacos para el tratamiento del alcoholismo, fármacos para el tratamiento de la adicción, inmunosupresores, estabilizadores de mastocitos, preparaciones para las migrañas, productos para los mareos, fármacos para el tratamiento de la esclerosis múltiple, relajantes musculares, antiinflamatorios no esteroideos, opioides, otros analgésicos y estimulantes, preparaciones oftálmicas, preparaciones para la osteoporosis, prostaglandinas, agentes respiratorios, sedantes e hipnóticos, agentes para la piel y la membrana mucosa, suplementos para dejar de fumar, agentes para el síndrome de Tourette, agentes para el tracto urinario, y agentes para el vértigo.

Ejemplos de compuestos farmacéuticos incluyen propionato de fluticasona, clonidina, triazolam, albuterol, ciclesonida, fentanilo, terbutalina, flumazenilo, triamcinolona acetona, flunisolida, ropinirol, alprazolam, buprenorfina, hiosciamina, atropina, pramipexol, bumetanida, flunitrazepam, oximorfona, colchicina, apomorfina HCl, granisetrona, pergolida, nicotina, loperamida, azatadina, naratriptano, clemastina, benzotropina, ibutilida, butorfanol, flufenazina, estradiol-17-heptanoato, zolmitriptano, metaproterenol, escopolamina, diazepam, tolterodina, estazolam, haloperidol, carbinoxamina, estradiol, hidromorfona, bromazepam, perfenazina, midazolam, metadona, frovatriptano, eletriptano, testosterona, melatonina, galantamina, ciproheptadina, brofeniramina, y clorfeniramina. En ciertas realizaciones, el compuesto se elige entre alprazolam, buprenorfina, clonidina, fentanilo, midazolam, pramipexol, ropinirol, y triazolam. En ciertas realizaciones, el compuesto se elige entre un compuesto para el tratamiento del dolor. En ciertas realizaciones, el compuesto para el tratamiento del dolor es fentanilo.

En ciertas realizaciones, un fármaco puede comprender adicionalmente sustancias para potenciar, modular y/o controlar la liberación, formación de aerosol, suministro intrapulmonar, eficacia terapéutica, potencia terapéutica, estabilidad, y similares. Por ejemplo, para potenciar la eficacia terapéutica puede co-administrarse un fármaco con uno o más agentes activos para aumentar la absorción y/o difusión del primer fármaco a través de los alvéolos pulmonares, o para inhibir la degradación del fármaco en la circulación sistémica. En ciertas realizaciones, puede co-administrarse un fármaco con agentes activos que tienen efectos farmacológicos que potencian la eficacia terapéutica del fármaco. En ciertas realizaciones, un fármaco puede comprender compuesto que pueden usarse en el tratamiento de una o más enfermedades, afecciones, o trastornos. En ciertas realizaciones, un fármaco puede comprender más de un compuesto para tratar una enfermedad, afección, o trastorno, o para tratar más de una enfermedad, afección, o trastorno.

En ciertas realizaciones, la sustancia puede comprender uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes, y/o excipientes. Farmacéuticamente aceptable se refiere a aprobado o susceptible de aprobarse por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de Estados Unidos o otra

farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

En general, las sustancias útiles en realizaciones de la divulgación pueden mostrar un calor de vaporización menor de aproximadamente 150 kJ/mol.

La cantidad de compuesto que forma una dosis no solamente puede verse afectada por la deposición de partículas de aerosol sobre el dispositivo y otros soportes en el dispositivo, sino que la cantidad de compuesto que forma una dosis puede reducirse por degradación del agente activo durante la liberación desde el soporte. Aunque se reconocerá que el grado y dinámica de degradación térmica puede depender al menos en parte de un compuesto particular, en ciertas realizaciones, la degradación térmica puede minimizarse por calentamiento rápido de la sustancia hasta una temperatura suficiente para vaporizar y/o sublimar la sustancia activa. En ciertas realizaciones, el soporte o elemento de calentamiento puede calentarse hasta una temperatura de al menos 250 °C en menos de 500 ms, en ciertas realizaciones, hasta una temperatura de al menos 250 °C en menos de 250 ms, y en ciertas realizaciones, hasta una temperatura de al menos 250 °C en menos de 100 ms.

En ciertas realizaciones, la rápida vaporización de una capa de sustancia puede suceder con descomposición térmica mínima de la sustancia, para producir un aerosol de condensación que muestre elevada pureza de la sustancia. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se descompone menos del 10 % de la sustancia durante la vaporización térmica provocando un aerosol de condensación con al menos un 90 % de pureza y en ciertas realizaciones, se descompone menos del 5 % de la sustancia durante la vaporización térmica provocando un aerosol de condensación con al menos un 95 % de pureza, y en otras realizaciones, se descompone menos del 2 % de la sustancia durante la vaporización térmica provocando un aerosol de condensación con al menos un 98 % de pureza.

Para la administración de un compuesto, el tamaño de los particulados del compuesto que comprende el aerosol puede estar dentro de un intervalo apropiado para suministro intrapulmonar. Sin limitarse por la teoría, un aerosol que tiene un diámetro aerodinámico de la mediana de la masa ("MMAD") que varía de 1 µm a 3 µm, y que varía de 0,01 µm a 0,10 µm se reconocen como óptimos para suministro intrapulmonar de compuestos farmacéuticos. Los aerosoles caracterizados por un MMAD que varía de 1 µm a 3 µm pueden depositarse sobre las paredes alveolares a través de sedimentación gravitacional y pueden absorberse en la circulación sistémica, mientras que aerosoles caracterizados por un MMAD que varía de aproximadamente 0,01 µm a 0,10 µm también pueden depositarse sobre las paredes alveolares a través de difusión. Los aerosoles caracterizados por un MMAD que varía de 0,15 µm a 1 µm generalmente se exhalan. Por tanto, en ciertas realizaciones, los aerosoles producidos usando dispositivos para producir un aerosol pueden tener un MMAD que varía de 0,01 µm a 5 µm, en ciertas realizaciones, un MMAD que varía de 0,05 µm a 3 µm, en ciertas realizaciones, un MMAD que varía de 1 µm a 3 µm y en ciertas realizaciones, un MMAD que varía de 0,01 µm a 0,1 µm. En ciertas realizaciones, los aerosoles adecuados para suministro intrapulmonar de compuestos farmacéuticos pueden caracterizarse adicionalmente por la desviación típica geométrica de la distribución de tamaños de partícula log-normal. En ciertas realizaciones, los aerosoles producidos usando los dispositivos y métodos para producir un aerosol comprenden una desviación típica geométrica de la distribución de tamaños de partículas log-normal de menos de 3, en ciertas realizaciones, menos de 2,5, y en ciertas realizaciones, menos de 2.

En ciertas realizaciones, un cartucho puede incluir una parte dispuesta en la boquilla para controlar el flujo de aire que sale del dispositivo. Se muestra una vista en sección parcial de la sección transversal del cartucho de la **Fig. 5** en la **Fig. 12**. La **Fig. 12** muestra la sección frontal del cartucho **50**, incluyendo adicionalmente una parte de circulación de aire **200** dispuesta dentro de la boquilla **56**. El flujo de aire **88** que entra en la captación de aire **60**, y la válvula de entrada de aire **62** pasa a través de los canales de aire internos para introducir partículas de aerosol de condensación, y pasa a través del orificio definido por la parte de circulación de aire **200** para emitirlo desde el dispositivo. El flujo de aire de desviación **202** entre en la abertura de desviación **58** y se desvía alrededor del exterior de la parte de circulación de aire **200**. La parte frontal **204** de la parte de circulación de aire **200** se extiende hasta cerca de la punta **206** de la boquilla **56**. El uso de la parte de circulación de aire **200** puede ser útil en el mantenimiento de un flujo de aire fluido a través del dispositivo y para facilitar el control del tamaño de partícula del aerosol de condensación.

Una realización de un dispositivo de suministro en aerosol de condensación es los sistemas eléctricos portátiles de suministro de fármacos de múltiples dosis analizados en este documento, e ilustrados en las **Fig. 7 a 9**. El sistema eléctrico de suministro de fármaco de múltiples dosis está diseñado para producir y suministrar un aerosol de condensación terapéutico en el tracto respiratorio, y en particular a las vías pulmonares, de un sujeto. Como se analiza en este documento, el dispositivo de suministro en aerosol de condensación incluye dos subsistemas, mencionados como el cartucho y la unidad de distribución. Tanto el cartucho como la unidad de distribución incorporan varios elementos electrónicos que facilitan la portabilidad, seguridad, versatilidad, y conveniencia del dispositivo de suministro. Como se desvela en este documento, el cartucho incluye el fármaco terapéutico en dosis individuales, y elementos electrónicos para detectar el flujo de aire generado por la inhalación del sujeto. La unidad de distribución incluye una fuente de energía de batería, y un microcontrolador que controla el proceso de vaporización del fármaco, y puede incluir varias funciones de comunicación. Dichas funciones de comunicación incluyen, aunque sin limitación, la identificación del cartucho, la identificación de la dosis, funciones de prevención de

mal uso, control del uso, y control de la dosis.

Se muestra un diagrama de bloques funcional de los elementos electrónicos para una realización a modo de ejemplo de un dispositivo eléctrico de suministro en aerosol de condensación de múltiples dosis **100** en la **Fig. 13**. La **Fig. 13** muestra un cartucho **130** que comprende un EEPROM **132**, un detector de respiración **134**, y veinticinco láminas metálicas recubiertas con fármacos **136**. El EEPROM **132** puede incluir, por ejemplo, un número de serie de identificación para el cartucho, una fecha de fabricación, y/o información adicional de identificación y control, y controla la cantidad de dosis restantes en el cartucho. El EEPROM **132** está conectado eléctricamente al microcontrolador **152** contenido en la unidad de distribución **150**. El microcontrolador **152** puede leer o escribir en el EEPROM **132** para actualizar y registrar los datos almacenados en el mismo. El EEPROM **132** no necesita energía para mantener los datos. El detector de accionamiento por respiración **134** incluye circuitería para la detección de flujo de aire, y está conectado eléctricamente al microcontrolador **152**. La circuitería puede comprender dos positivos detectores de temperatura tales como termistores, uno de los cuales se calienta. Aire fluyendo a través del detector calentado **134** se transduce como un cambio en el voltaje, que se controla por el microcontrolador **152**. Cuando se detecta una cierta velocidad mínima de flujo de aire **138**, el microcontrolador **152** conecta la fuente de energía **154** con al menos una de las láminas metálicas resistivas **136** para realizar la vaporización del fármaco dispuesto sobre las mismas. La pluralidad de láminas recubiertas con fármaco **136** se conecta eléctricamente a una matriz de conmutación **156** que está controlada por el microcontrolador **152**. Como se desvela en este documento, la pluralidad de láminas recubiertas con fármaco **136** puede calentarse selectivamente pasando una corriente a través de las láminas para vaporizar el fármaco de recubrimiento para formar un aerosol de condensación en el flujo de aire **138**.

Como se muestra en la **Fig. 13**, la unidad de distribución **150** incluye el microcontrolador **152**, la fuente de energía **154**, la matriz de conmutación **156**, un mecanismo de bloqueo de seguridad del hardware **158**, un conmutador accionado por el usuario **160**, y una interfaz de usuario de pantalla de cristal líquido **162**. El microcontrolador **152** incorpora software integrado y controla el funcionamiento del dispositivo de suministro en aerosol de condensación. Cuando no está en funcionamiento, el microcontrolador **152** se mantiene en modo de suspensión para conservar el consumo de energía. Tras la depresión momentánea del conmutador activado por el usuario **160**, el microcontrolador **152** se vuelve operativo. En ciertas realizaciones, el microcontrolador **152** también puede activarse insertando un cartucho en el dispositivo de suministro. El microcontrolador **152** entonces puede comprobar la presencia del cartucho **130**, y si está presente, el microcontrolador **152** lee el EEPROM **132** para determinar si el número de serie del cartucho **130** coincide con el número de serie almacenado en el controlador, y calcula la cantidad de dosis no usadas contenidas sobre las láminas recubiertas con fármaco **136** restantes en el cartucho **130**. Un propósito de acoplar el número de serie del cartucho y la unidad de distribución puede ser personalizar cartuchos individuales **130** y la unidad de distribución **150** para un paciente individual. La personalización puede programarse usando el software integrado por parte de un asistente sanitario para facilitar y personalizar un régimen de tratamiento del paciente, y para reducir el potencial de abuso evitando que un cartucho particular sea usado en una unidad de distribución que tenga un número serie diferente. Tras la verificación de los parámetros, el microcontrolador **152** actualiza la pantalla **162** con, por ejemplo, la cantidad de dosis restantes en el cartucho **130**, y espera una señal de activación desde el detector de respiración **134**. Cuando un paciente establece un flujo de aire suficiente en el cartucho **130** inhalando sobre la boquilla del cartucho, el microcontrolador **152** conecta la fuente de energía **154**, a través de la matriz de conmutación **156**, a una o más de las láminas recubiertas con fármaco **136** para liberar el fármaco para formar un aerosol de condensación que comprende el fármaco en el flujo de aire **138** del cartucho **130** que se inhala por el paciente. El microcontrolador **152** está conectado eléctricamente a la matriz de conmutación **156**, y puede conectar una o más de las láminas recubiertas con fármaco **136** a la fuente de energía **154** en un momento dado. En ciertas realizaciones, el microcontrolador **152** puede conectar una o más láminas recubiertas con fármaco **136** a la fuente de energía **154** secuencialmente, aleatoriamente, o en un orden predeterminado. Después del accionamiento para suministrar una dosis al paciente, el microcontrolador **152** puede entrar en un periodo de bloqueo en que no puede liberarse una dosis posterior hasta que acabe el periodo de bloqueo. El microcontrolador **152** puede entrar en un modo de suspensión para conservar la energía hasta su activación manual presionando el conmutador activado por el usuario **160**, insertando un cartucho en el dispositivo, y/o retirando un cartucho.

La pantalla **162** es una pantalla electrónica que puede informar a un usuario del estado actual del dispositivo, por ejemplo, si el dispositivo está en modo de suspensión o activado, y la cantidad de dosis no usadas restantes en el cartucho. El conmutador activado por el usuario **160** es un conmutador de botón de pulsación momentánea que cuando se presiona activa el sistema desde el modo de suspensión. La fuente de energía **154** comprende tres pilas alcalinas elementales que se usan para alimentar el sistema incluyendo proporcionar la energía necesaria para vaporizar el fármaco dispuesto sobre las láminas metálicas **136**. La matriz de conmutación **156** puede ser una serie de conmutadores MOSFET bajo el control del microcontrolador que acopla la energía de la fuente de energía **154** a las láminas recubiertas con fármaco **136** apropiadas. El bloqueo de seguridad del hardware **158** es un sistema redundante, independiente de software que puede evitar que se suministre más de una dosis de una vez y/o puede evitar que se suministre una segunda dosis antes de que acabe el periodo de bloqueo. El bloqueo de seguridad del hardware **158** proporciona un mecanismo redundante de seguridad en caso de mal funcionamiento del software.

En ciertas realizaciones, el dispositivo es tal que el flujo de aire total que pasa a través de la salida varía de 10 litros/min a 100 litros/min. En otras realizaciones, el flujo de aire total que pasa a través de la salida varía de 20 litros/min a 90 litros/min.

- 5 En ciertas realizaciones del dispositivo, el caudal de aire a través de la entrada es menor de 100 l/min. En otras realizaciones, el caudal de aire a través de la entrada es menor de 50 litros/min. En otras realizaciones más, el caudal de aire a través de la entrada es menor de 25 litros/min; y en otras realizaciones más, el caudal de aire a través de la entrada es menor de 10 litros/min.
- 10 También debe ser evidente a partir de las diversas realizaciones desveladas en este documento que pueden seleccionarse y/o ajustarse muchos parámetros para proporcionar un dispositivo de suministro en aerosol de condensación, y en particular un dispositivo eléctrico de suministro en aerosol de condensación capaz de suministrar múltiples dosis de una sustancia fisiológicamente activa a un paciente, suministrándose cada dosis durante una única inhalación. Se apreciará que al menos algunos de los parámetros son interactivos, y que los múltiples
- 15 parámetros pueden ajustarse por procedimientos rutinarios de optimización para generar un aerosol de condensación que comprende una dosis de una sustancia fisiológicamente activa particular. Como se analiza en este documento, dichos parámetros incluyen, aunque sin limitación las propiedades de una particular sustancia, por ejemplo, el calor de vaporización, la cantidad de sustancia que comprende una dosis, el grosor de la capa dispuesta sobre el soporte, el grosor del elemento de calentamiento, la proporción del área superficial del elemento de calentamiento a la masa
- 20 térmica del elemento de calentamiento resistivo, y el flujo de aire.

Ejemplos

25 Las realizaciones de la presente divulgación pueden definirse adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos, que describen en detalle ciertas realizaciones de la presente divulgación.

Ejemplo 1

Dispositivo eléctrico de suministro en aerosol de condensación de múltiples dosis

30 Se fabricaron dispositivos eléctricos de suministro en aerosol de condensación de múltiples dosis como se muestra en las Fig. 2-5. Las dos mitades que forman la carcasa del cartucho se moldearon a partir de acrilonitrilo-butadieno-estireno o policarbonato. La estructura que separa el primero y segundo canales de aire se fabricó a partir de material de placa de circuito impreso FR4 de 0,08128 cm (0,032 pulgadas) de grosor. Cuando se ensamblan, la placa de circuito y las paredes del cartucho definen un primer canal de aire de 8,89 cm (3,5 pulgadas) de longitud

35 que tiene un área de sección transversal de 1,5 cm², y un segundo canal de aire de 7,62 cm (3,0 pulgadas) de longitud que tiene un área de sección transversal de 1,5 cm². La resistencia total a través del cartucho era de 0,07 sqrt(cm-H₂O)/l/min a un caudal de aire total de 20 l/min y 0,09 sqrt(cm-H₂O)/l/min a 90 l/min. La válvula de flujo se diseñó para controlar el flujo entre 4 l/min y 8 l/min para un caudal total que variaba de 20 l/min a 90 l/min (véase la Fig. 4). Las placas de circuito usadas para separar el primero y segundo canales de aire se fabricaron para que

40 tuvieran diferentes disposiciones y dimensiones de orificios. En una cierta realización a modo de ejemplo, la pluralidad de orificios por debajo de las láminas metálicas comprendía una serie de 100 orificios redondos situados por debajo de los huecos entre láminas metálicas adyacentes. El sesenta por ciento del flujo de aire que entraba en la válvula de control de aire pasaba a través de una serie de ranuras y a través de los elementos de calentamiento

45 en el primer canal de aire. El cuarenta por ciento del flujo de aire pasaba a través de la pluralidad de orificios en la placa de circuito y se dirigía hacia los elementos de calentamiento y el centro del primer canal de aire.

El dispositivo incorporaba 25 soportes. Los soportes se fabricaron a partir de láminas de acero inoxidable de 0,00127 cm (0,0005 pulgadas) de grosor que tenían un área superficial de 0,2 cm² y se montaron en una

50 configuración arqueada para minimizar la distorsión durante el calentamiento. Se depositaron cincuenta µg de fentanilo sobre la superficie de cada lámina por recubrimiento por pulverización a partir de una solución que comprendía alcohol isopropílico, acetona, o acetonitrilo. La capa de 50 µg de fentanilo era de 3 µm de grosor. La resistencia de las láminas metálicas sobre las que se depositó el fentanilo era de 0,4 Ω, la proporción del área superficial de la lámina metálica a la masa térmica de la lámina de calentamiento era de 47 cm²/J/C. Se usaron tres

55 pilas AAA o una fuente de alimentación CC Hewlett Packard 6002A, dependiendo del experimento realizado, para proporcionar 1,7 julios de energía al elemento de calentamiento para vaporizar los 50 µg de fentanilo.

Ejemplo 2

Medición del tamaño de partículas del aerosol

El tamaño de las partículas del aerosol puede afectar a la eficacia terapéutica de un agente farmacéutico administrado por inhalación. Por ejemplo, aerosoles que tienen un tamaño de partículas que varía de 0,01 µm a 3 µm se consideran óptimos para suministro pulmonar. Además de la dinámica de los aerosoles durante la inhalación,

65 puede ser importante que un dispositivo de suministro en aerosol de condensación genere una distribución

constante y reproducible de tamaños de partícula. El tamaño de las partículas del aerosol puede caracterizarse por el diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (MMAD) del aerosol. El MMAD se refiere a la mediana de la distribución de los tamaños de partícula que forman el aerosol.

- 5 Las distribuciones de los tamaños de partícula del aerosol para aerosoles de condensación formados usando el dispositivo de suministro en aerosol de condensación descrito en el Ejemplo 1 se presentan en la **Fig. 14**. Cada lámina de un cartucho de 25 láminas contenía 50 µg de fentanilo como una capa de 3 µm de grosor. Se calentó una única lámina hasta una temperatura máxima de 400 °C en 350 ms en un flujo de aire de 6 l/min. La distribución del tamaño de las partículas del aerosol emitido desde el dispositivo se midió por el método de colisión de Anderson usando un Impactador Cascade Serie 20-800 Mark II de ocho fases (Anderson, Copley Scientific, Nottingham, RU). La distribución del tamaño de las partículas para dos réplicas de cada una de las láminas frontales (1-5), láminas centrales (10-15) y láminas posteriores (20-25) (más cercanas a la boquilla) se presenta en la **Fig. 14**. La distribución del tamaño de las partículas del aerosol desde cada lámina es constante, mostrando un intervalo de tamaño de partícula de aproximadamente 5,8 µm a aproximadamente 0 µm con un MMAD de 1,8 µm, y una desviación típica geométrica (GSD) de 1,7 µm.

Ejemplo 3

Efecto del flujo de aire sobre el tamaño de partícula

- 20 El flujo de aire en un dispositivo de suministro en aerosol de condensación descrito en el Ejemplo 1 se ajustó y se midió el tamaño de las partículas de cinco dosis emitidas usando el método de colisión de Anderson. El caudal de aire se aumentó de 4 l/min a 8 l/min aumentando la velocidad del flujo de aire de 1 m/s a 2 m/s. En los ensayos 1, 2, y 4, se insertó una parte de circulación de aire de desviación en la sección de boquilla del cartucho (para obtener un flujo total de aire de hasta 28,3 l/min para que el impactador Andersen funcionara apropiadamente) de modo que el
25 flujo de aire de desviación y el flujo de aire que contenía el aerosol de condensación se unieran justo antes de entrar en el impactador. En el ensayo 3, sin embargo, se introdujo aire de desviación en el flujo de aire saliente inmediatamente después de pasar sobre los elementos de calentamiento. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

TABLA 1 Efecto del caudal de aire sobre el tamaño de partículas del aerosol

	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3	Ensayo 4
Caudal de aire (l/min)	4	6	6	8
Velocidad del flujo de aire (m/s)	1	1,5	1,5	2
Porcentaje de recuperación	83	90	86	90
Dosis emitida (µg)	208	225	216	224
MMAD (µm)	2,53	1,88	1,37	1,25
GSD	1,99	2,09	2,36	2,10
FPF (1-3,5 µm) (%)	56	61	60	58
Fracción 0-2 µm (%)	37	53	69	76
Fracción < 5 µm (%)	91	98	100	100

30

Ejemplo 4

Estabilidad de fentanilo en dispositivo de múltiples dosis

- 35 Se determinó la estabilidad de fentanilo en dispositivos de suministro en aerosol de condensación de múltiples dosis midiendo la cantidad y pureza de fentanilo en una dosis emitida para un cartucho recién fabricado (líneas diagonales), un cartucho no usado que se había almacenado a temperatura ambiente durante 7 días (sombreado), y un cartucho que se usó hasta emitir 10 dosis y después se almacenó a temperatura ambiente durante 7 días (compacto). Los resultados se presentan en la **Fig. 15**.

40

Ejemplo 5

Perfil de temperatura del elemento de calentamiento

- 45 Tres pilas AAA proporcionaban 1,7 julios de energía a una lámina de acero inoxidable de 0,00127 cm (0,0005 pulgadas) de grosor sobre la cual se depositaron 50 µg de fentanilo. La velocidad del flujo de aire fue de 1 m/s correspondiente a un caudal de aire de 4 l/min. Como se muestra en la Fig. 16, la temperatura de la lámina aumentaba hasta una temperatura de aproximadamente 200 °C en 50 ms, una temperatura máxima de 400 °C en 284 ms, y volvía a temperatura ambiente en 1,5 s después de alcanzar la temperatura máxima.

50

Ejemplo 6**Mediciones de la uniformidad de la temperatura**

- 5 Se midió la uniformidad de la temperatura de una lámina que tenía una capa delgada de 50 µg de fentanilo durante el calentamiento. Los resultados se muestran en las **Fig. 17A y 17B**.

Ejemplo 8**Efecto del segundo flujo de aire sobre la deposición de partículas de aerosol**

- 10 Los efectos del flujo de aire en un cartucho sobre la deposición de las partículas de aerosol sobre superficies corriente abajo se demuestran en las **Fig. 18 y 19**. Los resultados presentados en la **Fig. 18** se obtuvieron usando un cartucho como el descrito en el Ejemplo 1 con la excepción de que no había ninguna placa de circuito separando el primero y segundo canales de aire y el flujo estaba controlado por medidores de flujo en lugar de una válvula de flujo. Los elementos de calentamiento estaban sostenidos en los bordes solamente y no había control del flujo entre el primero y segundo canales de aire; la cantidad de aire que entraba en el primero y segundo canales de aire estaba controlado por medidores de flujo en la entrada a cada canal de aire. Para los ejemplos de 1 m/s y 2 m/s en la **Fig. 18** el primero y segundo canales de aire estaban separados por un trozo de cinta para ensayar la deposición de las partículas de aerosol cuando todo el flujo de aire pasaba sobre la parte superior de los elementos de calentamiento. En el ejemplo de 90/10 1 m/s, en contraste, se retiró la cinta y se configuraron los medidores de flujo de tal modo que el 90 % del flujo de aire en la entrada entrara a través del primer canal de aire y el 10 % entrara a través del segundo canal de aire. El aire que entraba a través del segundo canal de aire tenía que fluir a través de los huecos entre los elementos de calentamiento para alcanzar la salida del canal de aire. Finalmente, en el caso de 1 m/s, cinta en 16-25 se colocó un trozo de cinta por debajo de los elementos de calentamiento 16-25 y de nuevo se configuraron los medidores de flujo de modo que el 90 % del flujo de aire en la entrada entrara a través del primer canal de aire y el 10 % entrara a través del segundo canal de aire. La cinta pretendía aumentar la cantidad de aire fluyendo pasados los elementos de calentamiento 1-15. En cada experimento los elementos de calentamiento 3, 9, 16, y 22 contenían una capa de 3 µm de grosor de 50 µg de fentanilo desde la cual se vaporizó el fentanilo, con los elementos corriente abajo calentados antes de los elementos corriente arriba de modo que no se vaporizara ninguna partícula de aerosol depositada. Como se muestra en la **Fig. 18**, para cada una de estas condiciones, se depositaron hasta aproximadamente 5 µg de fentanilo sobre cada elemento de calentamiento corriente abajo.

- 35 La **Fig.19** muestra los resultados de tres ensayos realizados usando el mismo canal de aire como se ha descrito anteriormente para los resultados de la **Fig. 18**. En estos ensayos, sin embargo, el primero y segundo canales de aire estaban separados por un delgado trozo de espuma localizado directamente por debajo de los elementos de calentamiento y los medidores de flujo se configuraron de modo que el 50 % del flujo de aire en la entrada entrara a través del primer canal de aire y el 50 % entrara a través del segundo canal de aire. La espuma creaba una bajada de presión entre el primero y segundo canales de aire, distribuyendo uniformemente el flujo desde el segundo canal de aire pasado cada elemento de calentamiento y en el centro del primer canal de aire. En estos experimentos se vaporizaron 50 µg de fentanilo desde cada uno de los 25 elementos de calentamiento (en contraste con los experimentos de la Fig. 18 donde el fentanilo se vaporizaba solamente desde 4 elementos de calentamiento) desde el elemento de calentamiento corriente abajo 25 hasta el elemento de calentamiento corriente arriba 1, y no se depositó esencialmente nada de fentanilo sobre los elementos de calentamiento corriente abajo.

Ejemplo 9**Pureza y rendimiento de la dosis emitida**

- 50 La pureza y el rendimiento de las dosis emitidas para dispositivos como los descritos en el Ejemplo 1, excepto en que el área superficial de cada soporte era de 0,25 cm², se presentan en las **Fig. 20A y 20B**. La **Fig. 20A** muestra que la pureza de una dosis de 2,4 µm de grosor, de 60 µg de fentanilo emitida desde el dispositivo es mayor del 98 % cuando la temperatura máxima del elemento de calentamiento es de al menos 375 °C. Como se muestra en la **Fig. 20B**, al menos el 96 % de la dosis de 2,4 µm de grosor, de 60 µg de fentanilo dispuesta sobre un elemento de calentamiento se emitía desde el dispositivo cuando se calentaba hasta una temperatura de al menos 375 °C. Para las **Fig. 20A y 20B**, se caracterizaron los aerosoles de condensación que comprenden fentanilo por un MMAD de 2,0 µm y una GSD de 1,8 µm.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para introducir una sustancia dentro un flujo de aire que comprende:
 - 5 una pluralidad de soportes (40) dispuestos dentro de un canal de aire; comprendiendo el canal de aire (30, 31) una entrada (35), y una salida (37) y comprendiendo una estructura que tiene una pluralidad de orificios en conexión fluida con el canal de aire a través del cual al menos una parte del flujo de aire desde la entrada hasta la salida se dirige hasta la pluralidad de soportes; y una a sustancia dispuesta sobre más de uno de la pluralidad de soportes; y
 - 10 un mecanismo configurado para vaporizar la sustancia desde cada uno de la pluralidad de soportes al aplicar energía mecánica, acústica, de radiación, radiofrecuencia, óptica y/o térmica, en el que el canal de aire está configurado para hacer circular un flujo de aire (36) dentro del canal de aire para introducir la sustancia en el flujo de aire cuando se libera desde un soporte para formar un aerosol de condensación en el flujo de aire, y mediante el cual se reduce la deposición de la sustancia (41) sobre superficies en el flujo de aire corriente abajo.
 - 15
2. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un orificio de desviación de aire acoplado a la salida.
- 20 3. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que la estructura divide el canal de aire en una primera y una segunda parte.
4. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la sustancia comprende al menos un compuesto fisiológicamente activo.
- 25 5. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la sustancia comprende una composición farmacéutica que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto fisiológicamente activo.
- 30 6. El dispositivo de la reivindicación 4, en el que el compuesto se elige entre alprazolam, buprenorfina, clonidina, fentanilo, midazolam, pramipexol, ropinirol y triazolam.
7. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que al menos uno de los soportes es un elemento de calentamiento de resistencia eléctrica.
- 35 8. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que el elemento de calentamiento de resistencia eléctrica comprende una lámina metálica.
9. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que la lámina metálica está arqueada.
- 40 10. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la pluralidad de soportes comprende una pluralidad de elementos de calentamiento de resistencia eléctrica.
11. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la sustancia se dispone sobre al menos uno de los soportes como una capa.
- 45 12. El dispositivo de la reivindicación 11, en el que el grosor de la capa está entre 0,01 μm y 10 μm .
13. El dispositivo de la reivindicación 10, en el que se dispone la misma sustancia sobre cada elemento de calentamiento de resistencia eléctrica.
- 50 14. El dispositivo de la reivindicación 10, en el que se dispone una sustancia diferente sobre al menos dos de los elementos de calentamiento de resistencia eléctrica.
15. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que la sustancia se recubre como una capa sobre ambos lados del elemento de calentamiento de resistencia eléctrica.
- 55 16. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que la sustancia se recubre como una capa sobre un único lado del elemento de calentamiento de resistencia eléctrica.
- 60 17. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el canal de aire tiene un área de sección transversal de entre 0,5 cm^2 y 3 cm^2 .
18. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una válvula de control de flujo para controlar el caudal de aire a través del canal de aire.
- 65

19. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una unidad de distribución que comprende:

una primera carcasa que comprende un receptáculo para un cartucho separable;
un controlador para controlar la liberación de la sustancia; y
una fuente de energía; y

comprendiendo un cartucho separable:

una segunda carcasa;
el canal de aire;
una boquilla acoplada a la salida;
la pluralidad de soportes;
la sustancia; y
un mecanismo de accionamiento configurado para transferir energía desde la fuente de energía hasta el al menos uno de la pluralidad de soportes.

20. El dispositivo de la reivindicación 19, que comprende adicionalmente un orificio de desviación de aire acoplado a la salida de la segunda carcasa.

21. Un método para introducir una sustancia dentro de un flujo de aire que comprende:

proporcionar una pluralidad de soportes (40) dispuestos dentro de un canal de aire, en el que la sustancia se dispone sobre al menos un soporte de la pluralidad de soportes;
comprendiendo el canal de aire (30, 31) una entrada (35) y una salida (37) y teniendo una pluralidad de orificios en conexión fluida con el canal de aire a través del cual al menos una parte del flujo de aire desde la entrada hasta la salida se dirige hasta la pluralidad de soportes;
vaporizar la sustancia desde al menos uno de los soportes en el flujo de aire aplicando energía mecánica, acústica, de radiación, radiofrecuencia, óptica y/o térmica; y
hacer circular un flujo de aire (36) dentro del canal de aire para introducir la sustancia en el flujo de aire cuando se libera desde el soporte para formar un aerosol de condensación en el flujo de aire y para reducir los depósitos de la sustancia (41) sobre superficies de soportes en el flujo de aire corriente abajo.

22. El método de la reivindicación 21, en el que al menos una parte del flujo de aire pasa a través de una pluralidad de orificios y se dirige hacia el soporte sobre el cual se dispone la sustancia.

23. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un elemento de calentamiento de resistencia eléctrica **caracterizado porque** comprende una lámina metálica que tiene un grosor menor de 0,00254 cm (0,001 pulgadas) para vaporizar una sustancia dispuesta sobre la misma para producir un aerosol de condensación que comprende la sustancia.

24. El dispositivo de la reivindicación 23, en el que la lámina metálica es de acero inoxidable.

25. El dispositivo de la reivindicación 23, en el que el grosor de la lámina metálica es menor de 0,00127 cm (0,0005 pulgadas).

26. El dispositivo de la reivindicación 23, en el que el área superficial de la lámina metálica es de entre 0,01 cm² y 50 cm².

27. El dispositivo de la reivindicación 23, en el que la lámina metálica comprende una capa metálica metalizada sobre la lámina metálica.

28. El dispositivo de la reivindicación 27, en el que el grosor de la capa metálica está entre 0,001 μm y 3 μm.

29. El dispositivo de la reivindicación 23 o 27, en el que la lámina metálica está arqueada.

30. El dispositivo de la reivindicación 29, en el que la altura del arco es de entre 0,5 mm y 2 mm.

31. El dispositivo de la reivindicación 23, en el que la proporción del área superficial del elemento de calentamiento, a la masa térmica del elemento de calentamiento es mayor de 100 cm²/J/°C.

32. El dispositivo de la reivindicación 23, en el que la proporción del área superficial del elemento de calentamiento, a la masa térmica del elemento de calentamiento es mayor de 500 cm²/J/°C.

33. El dispositivo de la reivindicación 23, en el que el elemento de calentamiento puede alcanzar una temperatura de al menos 250 °C en menos de 250 ms.

34. El dispositivo de la reivindicación 23, en el que el elemento de calentamiento puede alcanzar una temperatura de al menos 250 °C en menos de 100 ms.

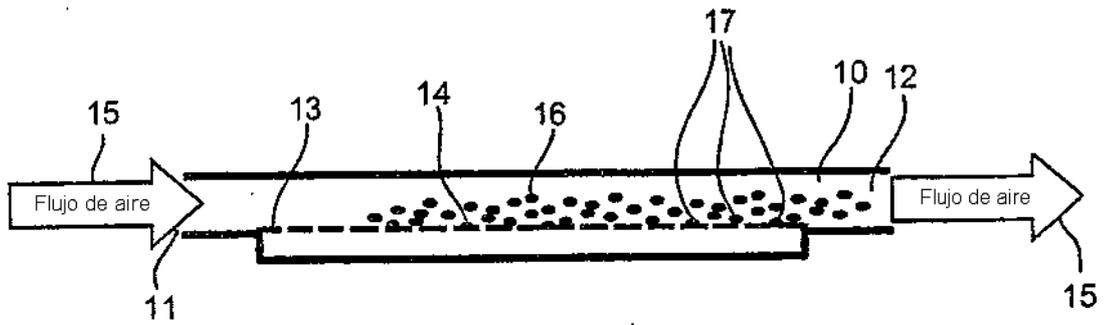


FIG. 1A

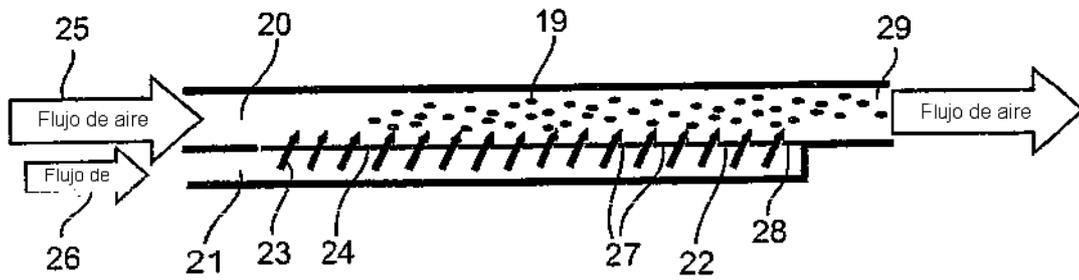


FIG. 1B

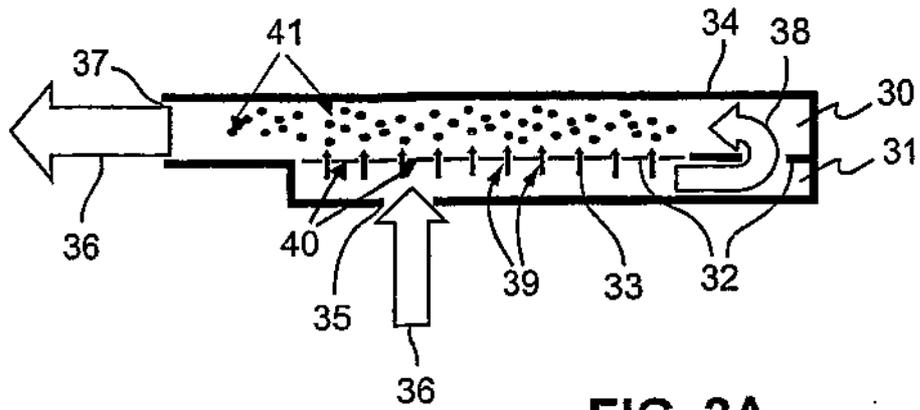


FIG. 2A

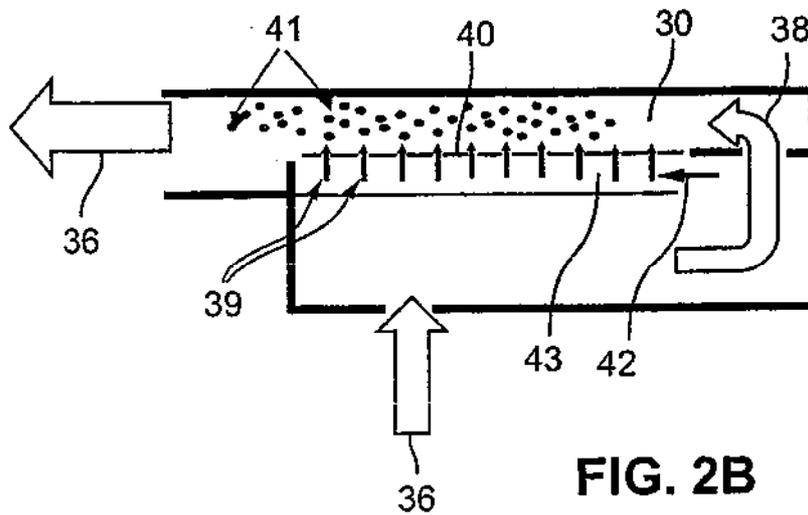


FIG. 2B

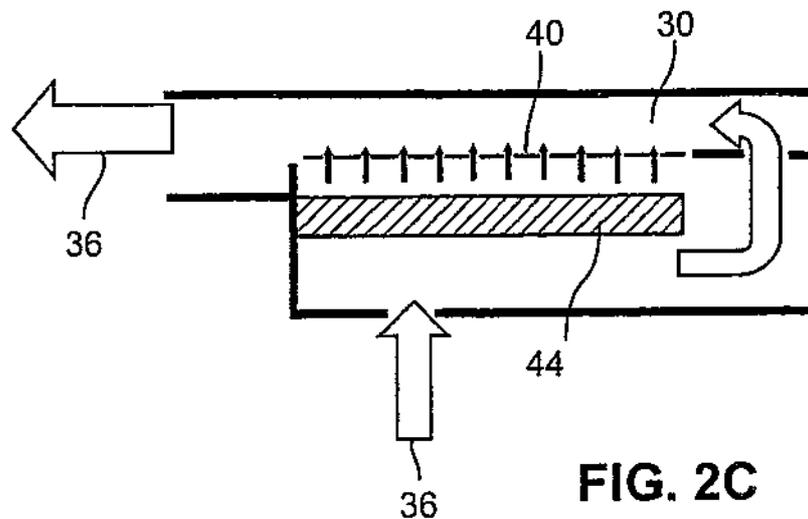


FIG. 2C

FIG. 2D

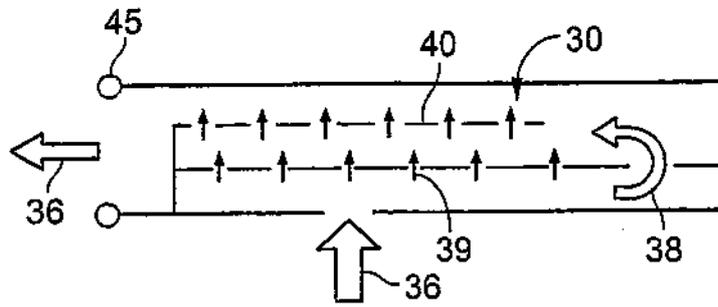


FIG. 2E

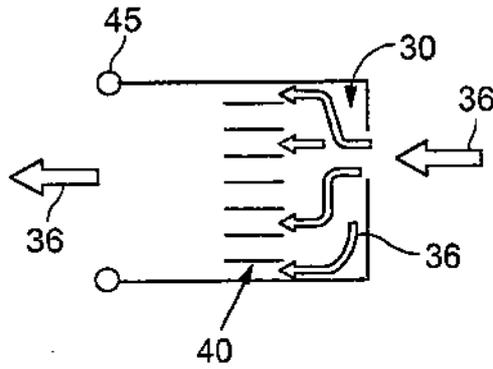
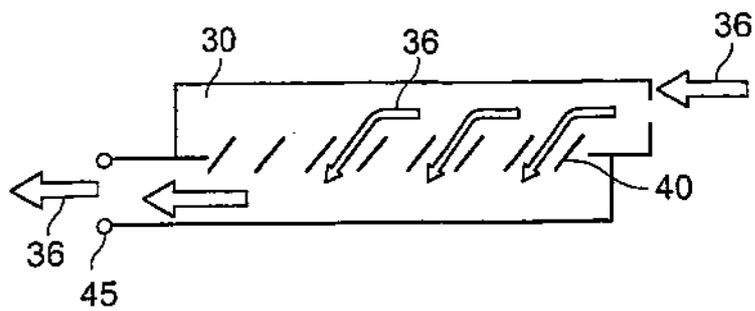


FIG. 2F



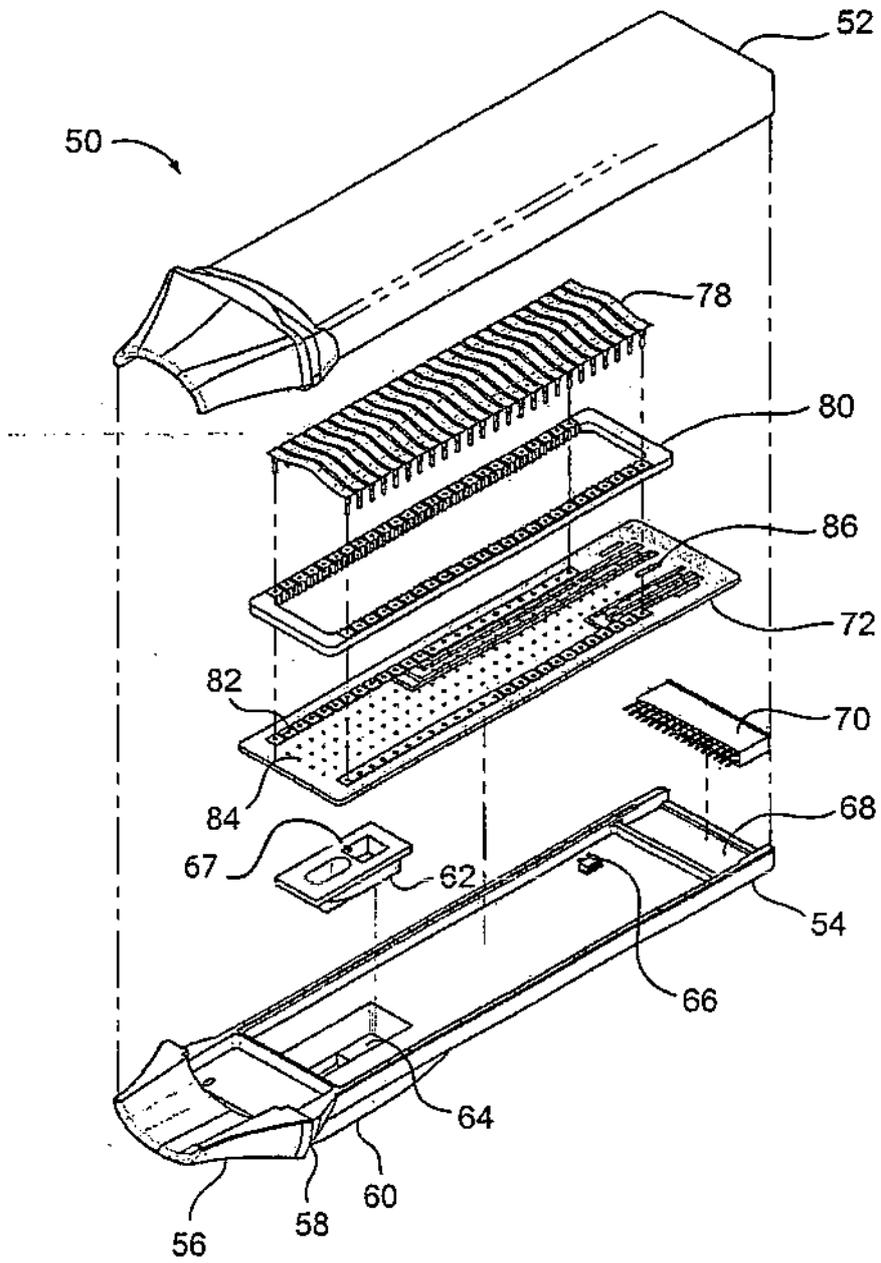


FIG. 3

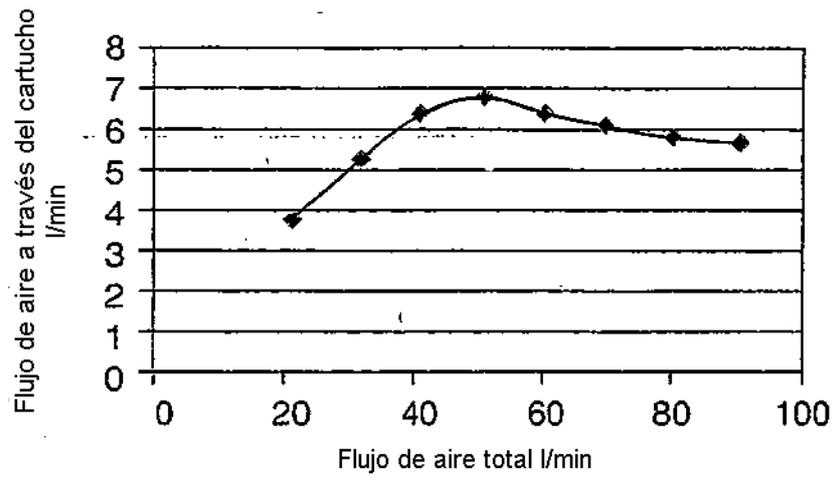


FIG. 4

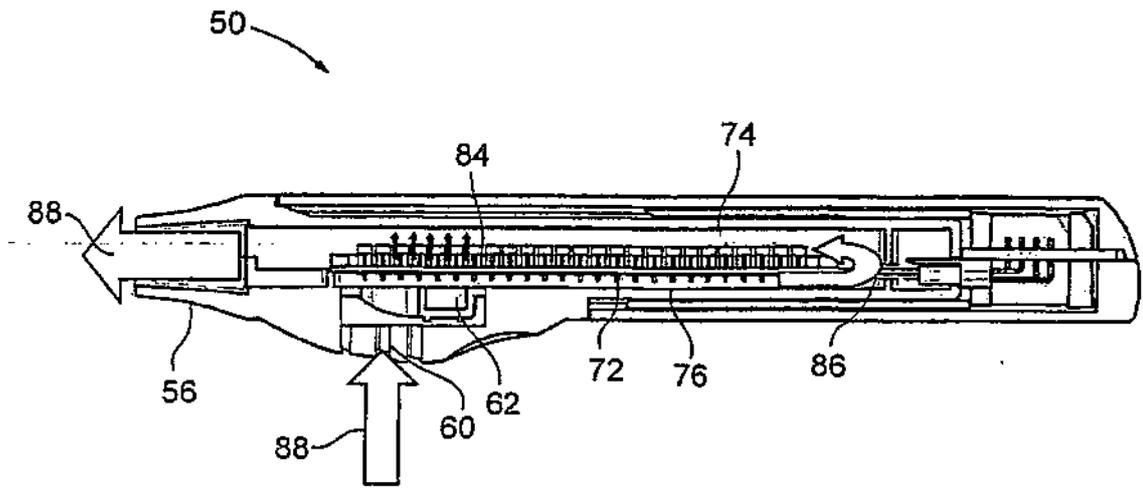
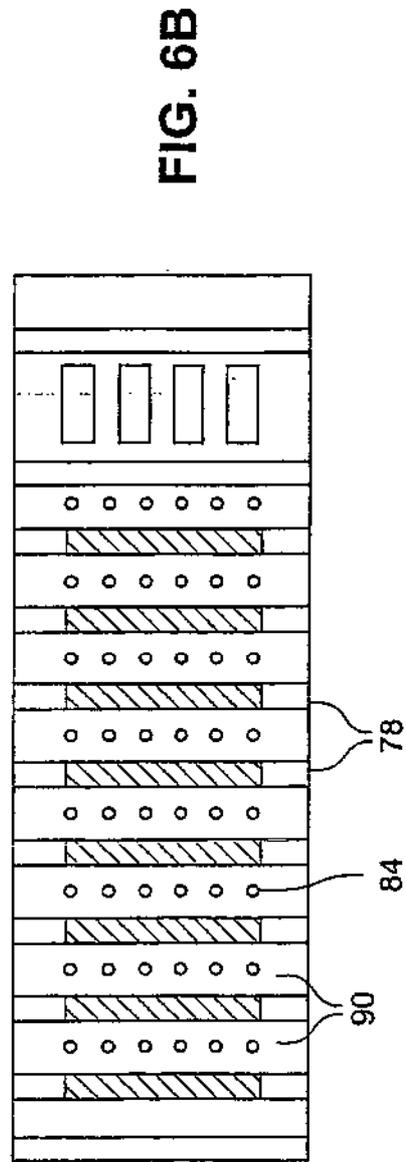
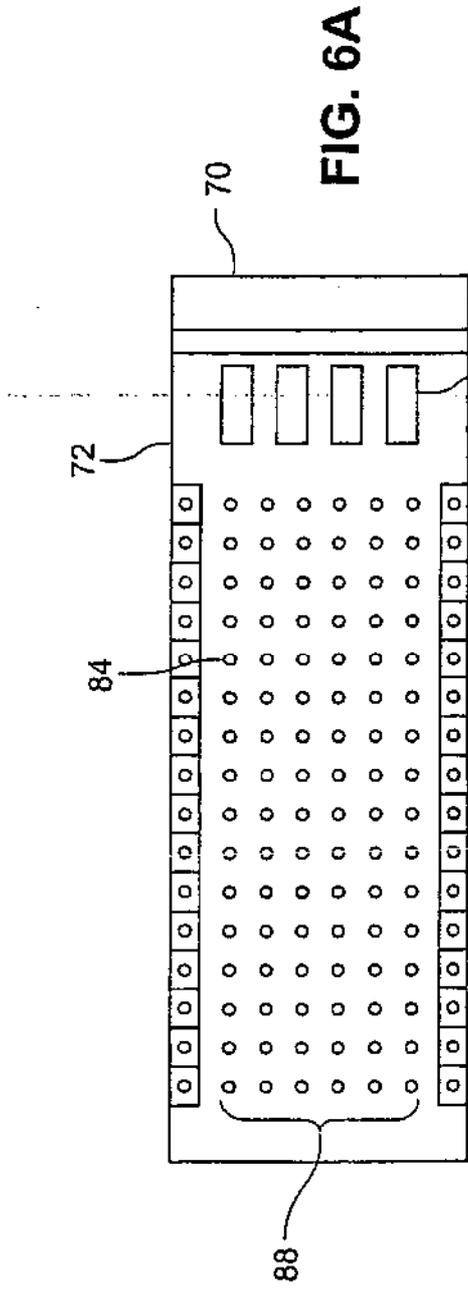


FIG. 5



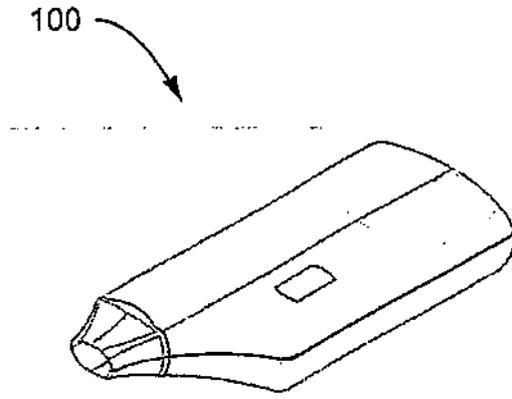


FIG. 7

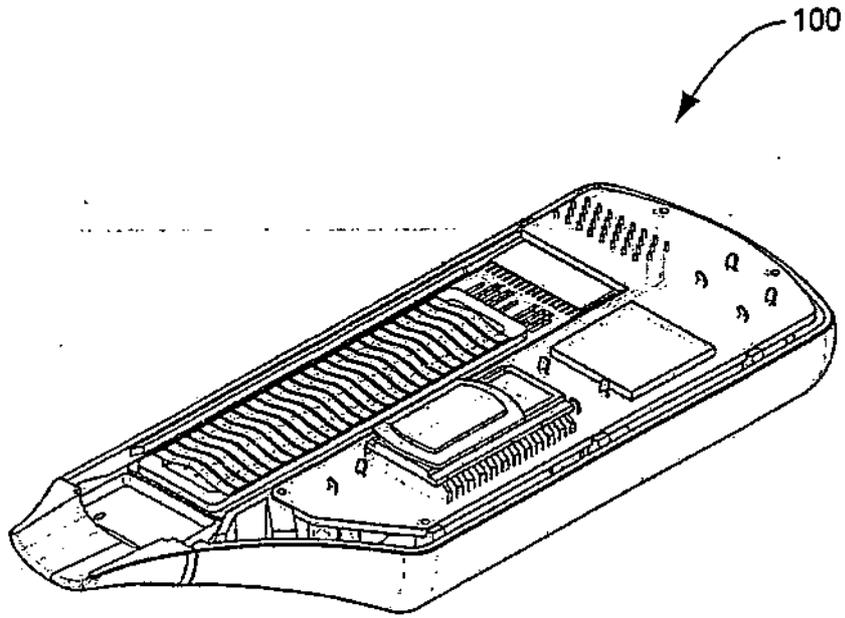


FIG. 8

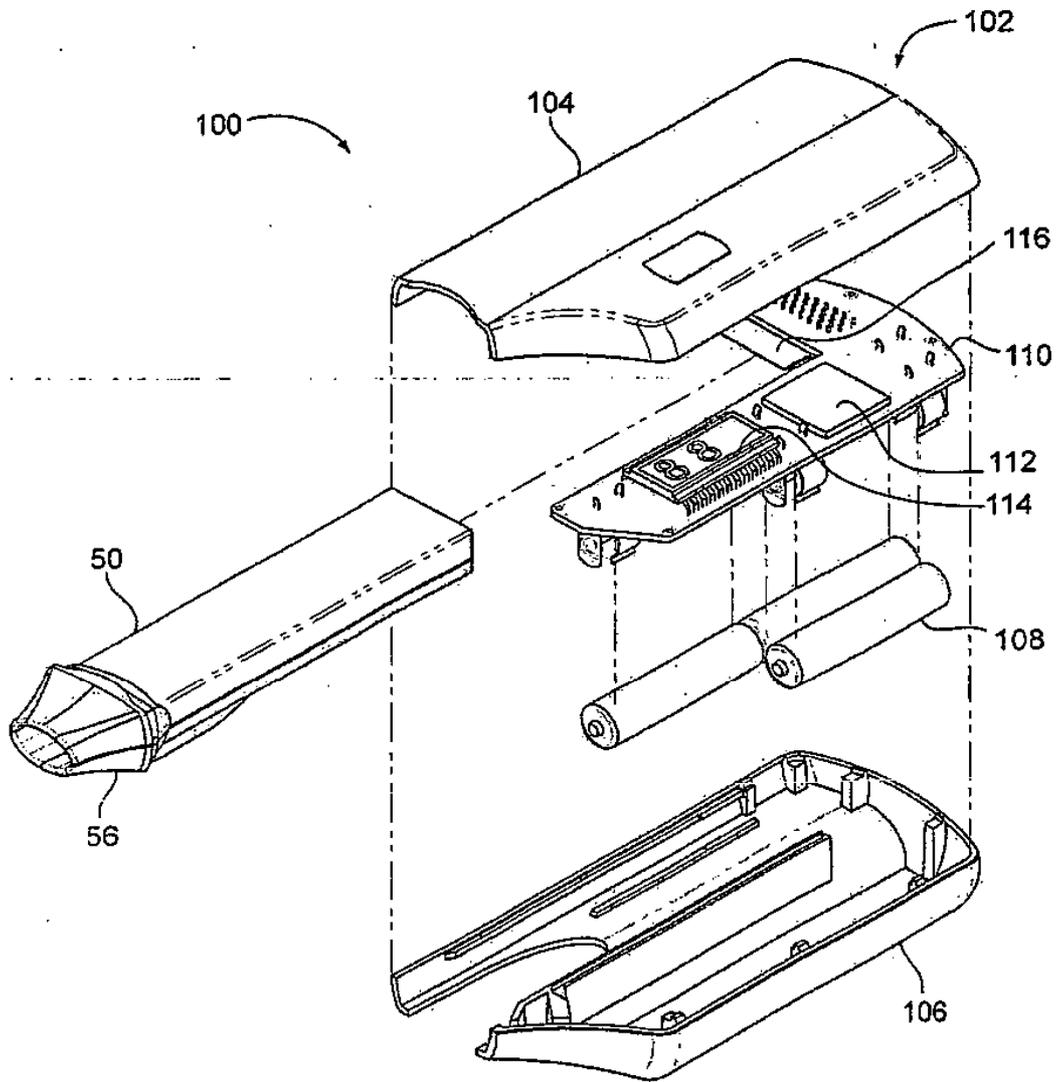


FIG. 9

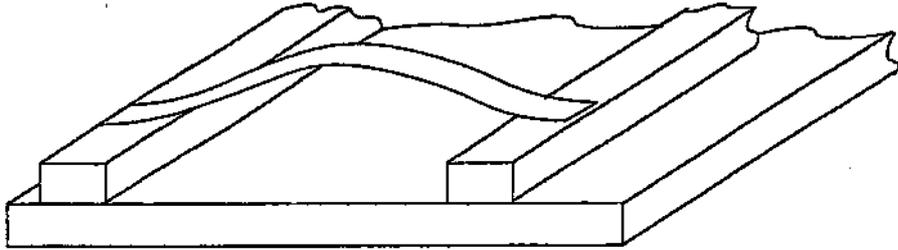
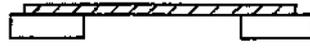


FIG. 10

FIG. 11A



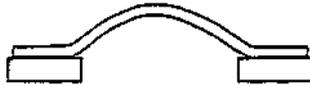
Antes de calentar la
lámina plana

FIG. 11B



Durante el calentamiento de
la lámina plana

FIG. 11C



Antes de calentar la
lámina arqueada

FIG. 11D



Durante el calentamiento
de la lámina arqueada

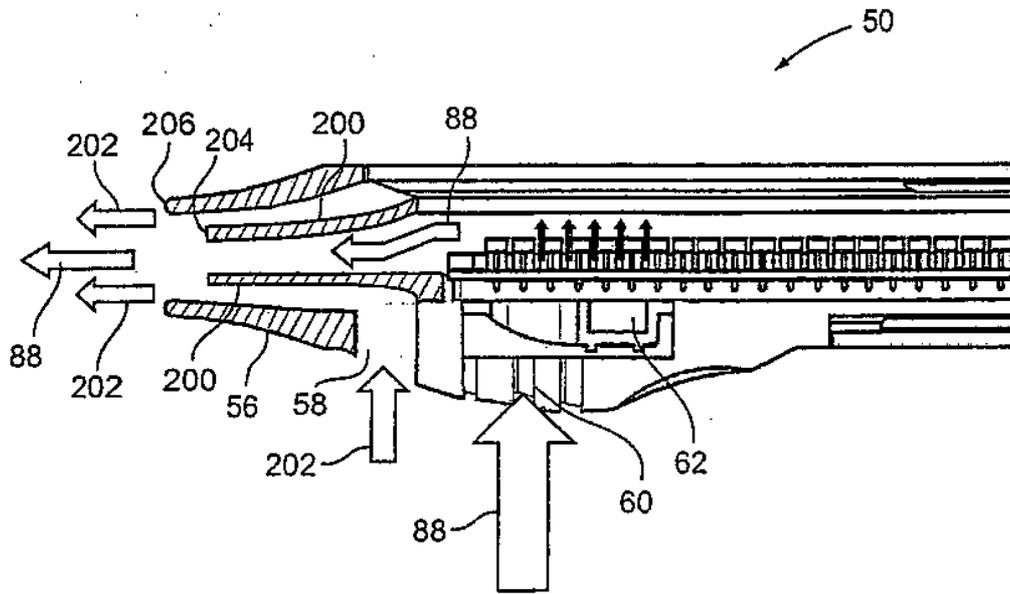


FIG. 12

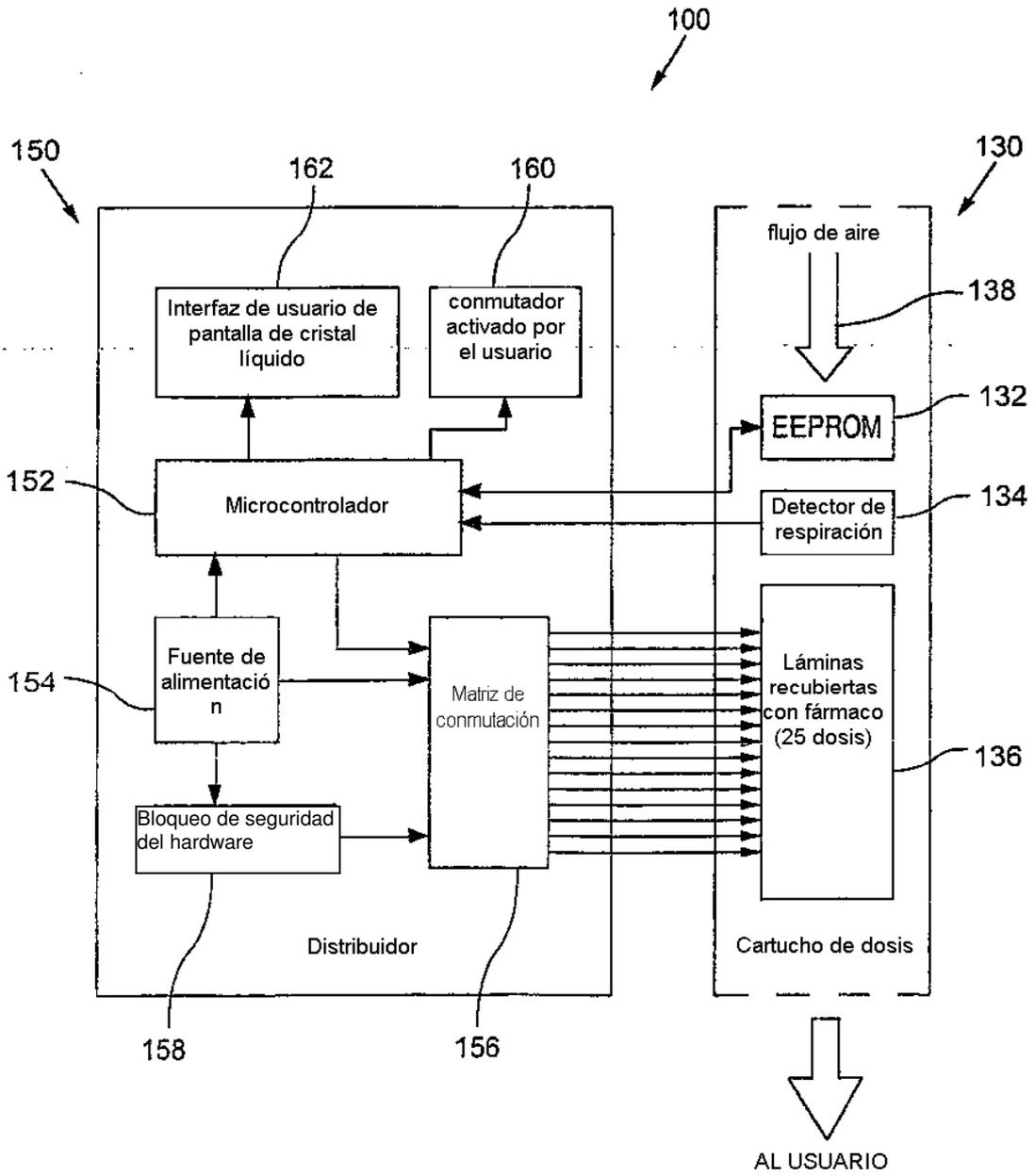


FIG. 13

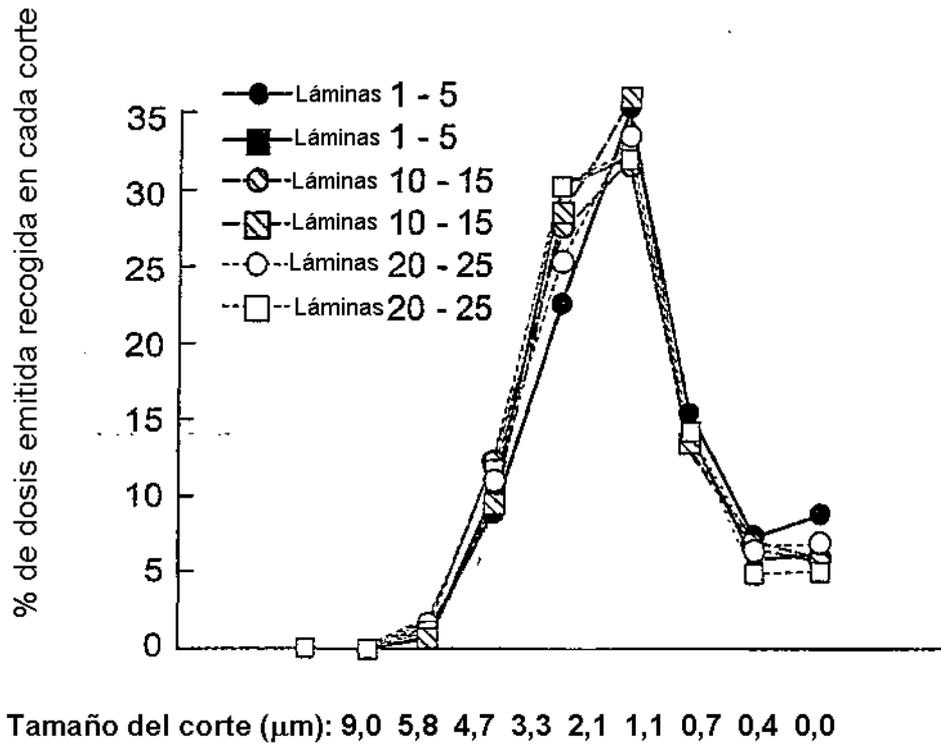


FIG. 14

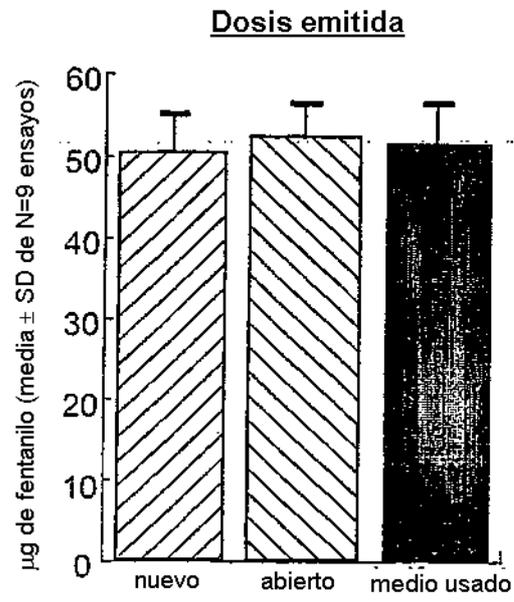


FIG. 15

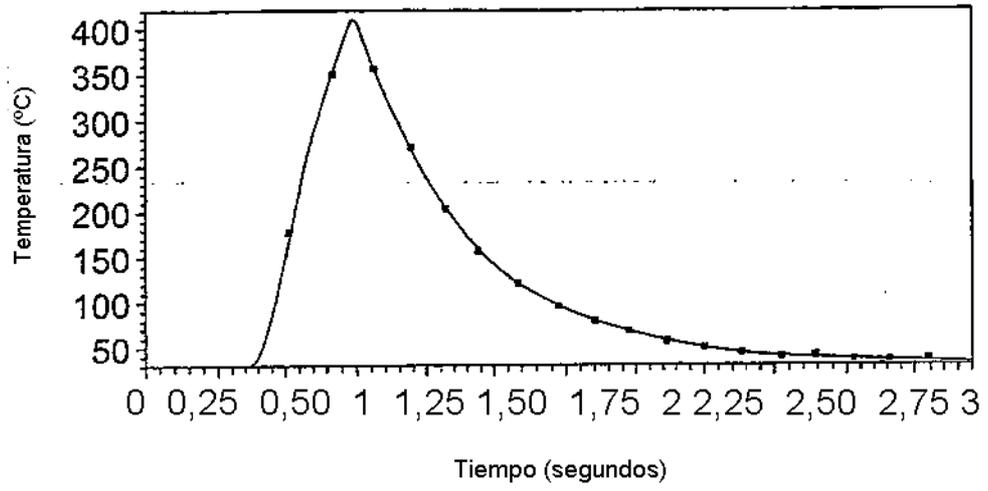


FIG. 16

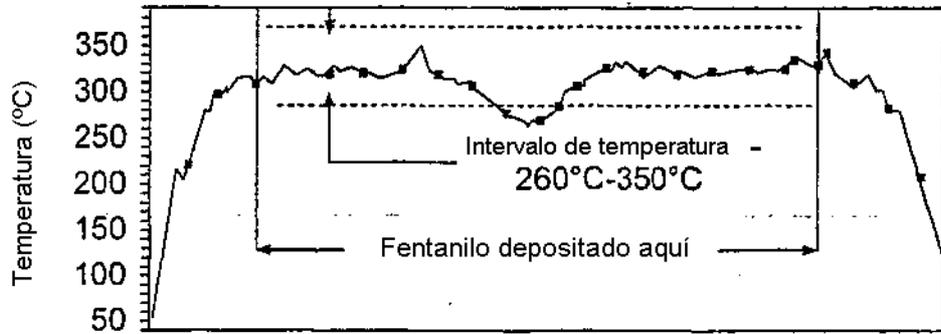


FIG. 17A

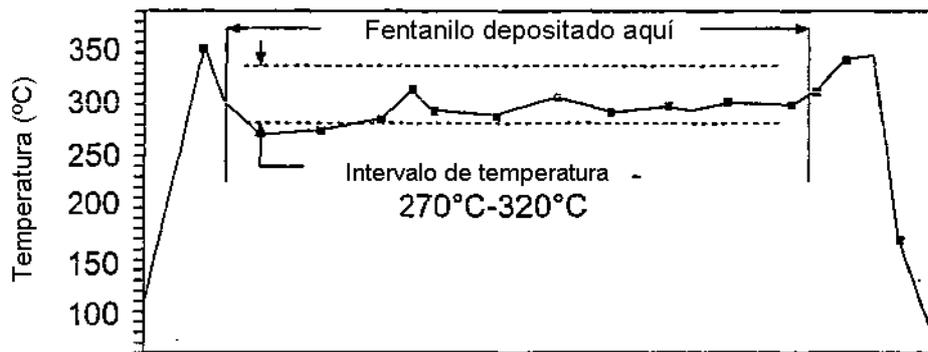


FIG. 17B

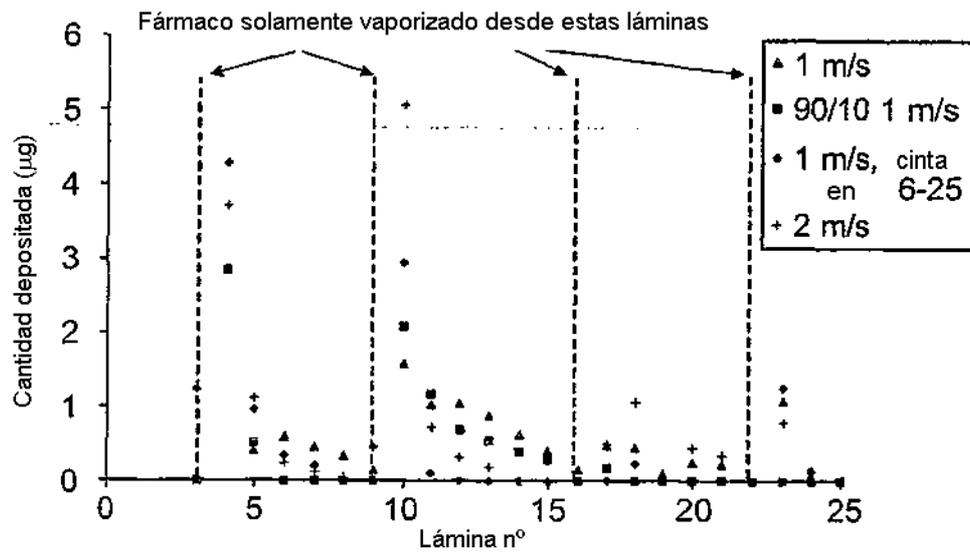


FIG. 18

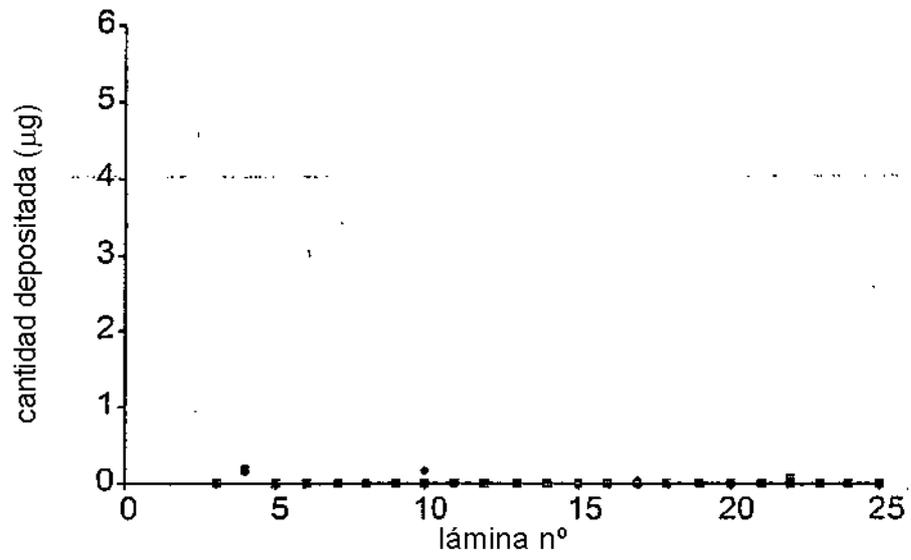


FIG. 19

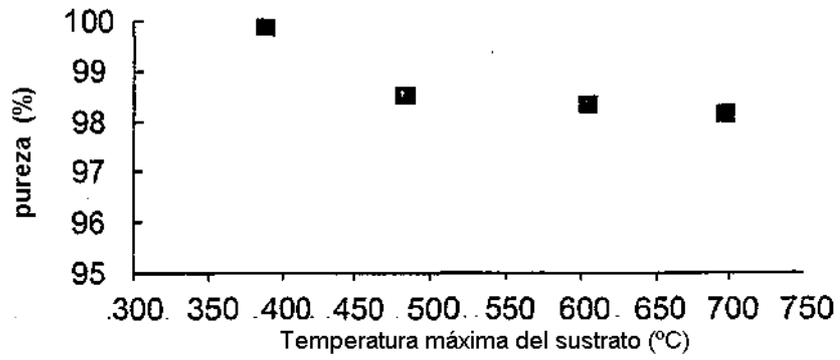


FIG. 20A

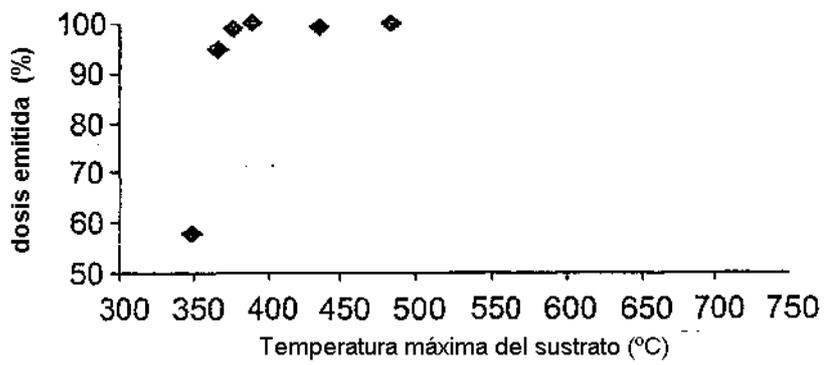


FIG. 20B