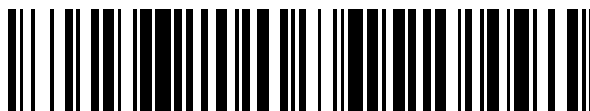


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 410**

51 Int. Cl.:

**A61M 11/00** (2006.01)

**A61M 15/00** (2006.01)

**A61M 16/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2005 E 05740048 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 1745247**

54 Título: **Generadores de aerosol y métodos para producir aerosoles**

30 Prioridad:

**23.04.2004 US 564591 P**

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

**12.02.2016**

73 Titular/es:

**PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A. (100.0%)  
Quai Jeanrenaud 3  
2000 Neuchâtel, CH**

72 Inventor/es:

**NICHOLS, WALTER A.;  
GUPTA, RAJIV;  
FAISON, GENE G. y  
COX, KENNETH A.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 559 410 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**

Generadores de aerosol y métodos para producir aerosoles

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere generalmente a métodos para producir aerosoles.

**5 Antecedentes**

Los aerosoles pueden usarse en una amplia variedad de aplicaciones. Por ejemplo, se conoce el uso de aerosoles para aplicaciones médicas que incluyen el tratamiento de enfermedades respiratorias, tal como mediante el suministro de fármacos por medio de pulverizaciones de aerosol que incluyen partículas finamente divididas de líquidos y/o sólidos, por ejemplo, polvos, medicamentos, etc., que se inhalan hacia los pulmones de un paciente. Los aerosoles pueden usarse, además, en otras aplicaciones, tales como introducir fragancias en habitaciones, distribuir insecticidas, inyectar combustibles en motores de vehículos, y aplicar pinturas, lubricantes y otras sustancias.

Los generadores de aerosol y los métodos para producir aerosoles con los generadores de aerosol se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos de propiedad mancomunada núms. 5.743.251, 6.234.167 y 6.491.233.

15 El documento WO 2004/022242 describe otro método para producir un aerosol en donde el líquido se suministra a un paso de flujo de un generador de aerosol. El líquido en una porción del paso de flujo se calienta para vaporizarse completamente. Después de salir por la salida del paso de flujo, el fluido vaporizado se mezcla con aire del ambiente y así se condensa en pequeñas gotitas. Se forma así un aerosol por condensación.

20 Para muchas aplicaciones, la efectividad de los generadores de aerosol puede, al menos en parte, relacionarse con la distribución de tamaño de partículas de los aerosoles que producen. La distribución de tamaño de partículas del aerosol puede afectar dónde se depositan las partículas de aerosol, así como también cuán bien se utilizan las partículas una vez que se depositan. Por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades médicas, puede ser conveniente depositar una formulación de fluidos dentro de los pulmones de un paciente mediante el uso de un aerosol. En tales casos, la distribución de tamaño de partículas del aerosol puede afectar si cantidades significativas de la formulación se depositan en la garganta o boca del paciente en lugar de en los pulmones del paciente donde la formulación sería más efectiva. Además, las distribuciones menos favorables de tamaño de partículas pueden tardar más para que la formulación se absorba una vez que se deposite.

30 En algunas aplicaciones, los generadores de aerosol pueden diseñarse para suministrar formulaciones que pueden, por ejemplo, componerse de excipientes tales como agua, etanol y mezclas de ambos que se combinan con varios medicamentos. Algunos generadores de aerosol para funcionar hacen pasar las formulaciones a través de un tubo para producir un aerosol. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 6.501.052 describe un generador de aerosol capilar controlado por la temperatura y la velocidad de flujo que incluye dos zonas de calentamiento separadas opcionalmente por una región en la cual se induce una caída de presión.

35 El taponamiento en tales tubos de suministro de la formulación puede afectar la capacidad de los generadores de aerosol de medir con precisión y repetidamente las cantidades apropiadas de las formulaciones, para generar un aerosol que tenga una distribución deseada de tamaño de partículas y aparte de eso puede obstaculizar la efectividad del generador. Así, existe una necesidad en la técnica de resolver las deficiencias en los generadores de aerosol conocidos.

**Resumen**

40 De conformidad con la presente invención, se proporciona un método para producir un aerosol con un generador de aerosol que comprende: un paso de flujo que incluye un extremo de entrada, un extremo de salida y una primera sección de flujo; un estrangulamiento en el extremo de salida del paso de flujo, el estrangulamiento que define una segunda sección de flujo del paso de flujo aguas abajo de la primera sección de flujo; y un calentador dispuesto a lo largo de la primera sección de flujo el cual se adapta para calentar el líquido en la primera sección de flujo para producir vapor en la primera sección de flujo que se expulsa desde el extremo de salida, en donde el paso de flujo comprende una estructura laminada que incluye una primera pieza que tiene una superficie en la cual se forma una ranura o canal, y una segunda pieza que se adapta para cubrir la ranura o canal para definir el paso de flujo. De conformidad con la invención, el método comprende: suministrar un líquido al extremo de entrada del paso de flujo que incluye el extremo de salida, la primera sección de flujo y el estrangulamiento en el extremo de salida, el estrangulamiento que define una segunda sección de flujo del paso de flujo aguas abajo de la primera sección de flujo; y calentar el líquido en la primera sección de flujo para producir vapor en la primera sección de flujo el cual se expulsa con gotitas de líquido desde el extremo de salida por lo cual las gotitas del líquido expulsado se dividen en gotitas más pequeñas.

55 Así, solamente una porción del líquido suministrado al generador de aerosol se vaporiza por el calentador. A medida que se expulsa desde la salida del paso de flujo, el vapor formado dentro de la primera sección de flujo obliga a las

gotitas del líquido no vaporizado a salir del paso de flujo. El estrangulamiento en el extremo de salida del paso de flujo provoca que estas gotitas relativamente gruesas se dividan en gotitas más pequeñas, del tamaño de aerosol. En consecuencia, mediante la división de las gotitas gruesas en unas más pequeñas, el método de la invención puede proporcionar ventajosamente un aerosol satisfactorio que tiene características convenientes tales como la distribución de tamaño de partículas.

**Figuras**

La Figura 1 ilustra un ejemplo de un generador de aerosol.

La Figura 2 es una ilustración esquemática de un paso de flujo capilar calentado.

La Figura 3 muestra otro ejemplo de un generador de aerosol.

10 La Figura 4 es una vista en sección transversal de un ejemplo de un paso de flujo que incluye un estrangulamiento en la forma de un inserto que tiene una sección transversal reducida en el extremo de salida.

La Figura 5 es una vista en sección transversal de otra modalidad preferida de un paso de flujo que incluye un estrangulamiento en la forma de una punta conformada que tiene una sección transversal reducida en el extremo de salida.

15 La Figura 6 es una vista en elevación frontal del paso de flujo mostrado en la Figura 5.

La Figura 7 ilustra un paso de flujo calentado que incluye el paso de flujo mostrado en la Figura 5.

La Figura 8 es una vista en sección transversal de otro ejemplo de un paso de flujo que incluye un estrangulamiento de dos piezas que tiene una sección transversal reducida en el extremo de salida.

La Figura 9 es una vista en elevación frontal del paso de flujo mostrado en la Figura 8.

20 La Figura 10 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de sulfato de salbutamol y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1 % de sulfato de salbutamol en 80 % de etanol/20 % de agua.

25 La Figura 11 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de sulfato de salbutamol y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol que incluye un paso de flujo que tiene un inserto en el extremo de salida para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1 % de sulfato de salbutamol en 80 % de etanol/20 % de agua.

La Figura 12 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de cromoglicato sódico y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1 % de cromoglicato sódico en 80 % de etanol/20 % de agua.

30 La Figura 13 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de cromoglicato sódico y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol que incluye un paso de flujo que tiene un estrangulamiento en la forma de un inserto en el extremo de salida para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1 % de cromoglicato sódico en 80 % de etanol/20 % de agua.

35 La Figura 14 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de hidrocioruro de buprenorfina y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1,5 % de hidrocioruro (HCl) de buprenorfina en una mezcla de etanol/agua.

40 La Figura 15 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de HCl de buprenorfina y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol que incluye un paso de flujo que tiene un estrangulamiento del inserto en el extremo de salida para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1,5 % de HCl de buprenorfina en una mezcla de etanol/agua.

45 La Figura 16 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de HCl de buprenorfina y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol que incluye un paso de flujo que tiene un estrangulamiento del inserto en el extremo de salida para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1,5 % de HCl de buprenorfina en un 95 % de etanol/5 % de agua para longitudes de tubos capilares de 25 mm, 30 mm y 35 mm.

50 La Figura 17 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de HCl de buprenorfina y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol que incluye un paso de flujo que tiene un estrangulamiento del inserto en el extremo de salida para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1,5 % de HCl de buprenorfina en un 95 % de etanol/5 % de agua para diferentes longitudes del inserto de 3 mm, 4 mm, 5 mm y 6 mm.

La Figura 18 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de HCl de buprenorfina y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol que incluye un paso de flujo que tiene un estrangulamiento en la forma de una punta conformada para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1,5 % de HCl de buprenorfina en un 95 % de etanol/5 % de agua para puntas conformadas que tienen diferentes áreas de sección transversal abiertas de 894  $\mu\text{m}^2$ , 2013  $\mu\text{m}^2$ , 3257  $\mu\text{m}^2$ , 4967  $\mu\text{m}^2$  y 6798  $\mu\text{m}^2$ .

La Figura 19 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de HCl de buprenorfina y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol que incluye un paso de flujo que tiene un estrangulamiento de la punta conformada con un área de sección transversal abierta de 6798  $\mu\text{m}^2$  para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1,5 % de HCl de buprenorfina en un 95 % de etanol/5 % de agua para una velocidad de flujo del líquido de 10 l/s.

La Figura 20 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de HCl de buprenorfina y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol que incluye un paso de flujo que tiene un estrangulamiento de la punta conformada con un área de sección transversal abierta de 6798  $\mu\text{m}^2$  para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1,5 % de HCl de buprenorfina en un 95 % de etanol/5 % de agua para una velocidad de flujo del líquido de 20  $\mu\text{l/s}$ .

La Figura 21 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de HCl de buprenorfina y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol que incluye un paso de flujo que tiene un estrangulamiento de la punta conformada con un área de sección transversal abierta de 4968  $\mu\text{m}^2$  para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1,5 % de HCl de buprenorfina en un 95 % de etanol/5 % de agua para una velocidad de flujo del líquido de 10 l/s.

La Figura 22 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de HCl de buprenorfina y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol que incluye un paso de flujo que tiene un estrangulamiento de la punta conformada con un área de sección transversal abierta de 4968  $\mu\text{m}^2$  para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1,5 % de HCl de buprenorfina en un 95 % de etanol/5 % de agua para una velocidad de flujo del líquido de 20  $\mu\text{l/s}$ .

La Figura 23 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de HCl de buprenorfina y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol que incluye un paso de flujo que tiene un estrangulamiento de la punta conformada con un área de sección transversal abierta de 3257  $\mu\text{m}^2$  para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1,5 % de HCl de buprenorfina en un 95 % de etanol/5 % de agua para una velocidad de flujo del líquido de 10  $\mu\text{l/s}$ .

La Figura 24 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de HCl de buprenorfina y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol que incluye un paso de flujo que tiene un estrangulamiento de la punta conformada con un área de sección transversal abierta de 3257  $\mu\text{m}^2$  para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1,5 % de HCl de buprenorfina en un 95 % de etanol/5 % de agua para una velocidad de flujo del líquido de 20  $\mu\text{l/s}$ .

La Figura 25 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de cromoglicato sódico y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol que incluye un paso de flujo sin un estrangulamiento, un paso de flujo que tiene un estrangulamiento de la punta conformada con un área de sección transversal abierta de 903  $\mu\text{m}^2$  y un paso de flujo que tiene una punta conformada con un área de sección transversal abierta de 3280  $\mu\text{m}^2$  para el aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 3 % de cromoglicato sódico en 100 % de agua.

La Figura 26 es una microfotografía (7.000 X) con microscopio electrónico de barrido (SEM) de partículas de insulina en aerosol producido a partir de una formulación de HUMULIN R.

La Figura 27 es una microfotografía con SEM (15.000 X) de partículas de insulina en aerosol producido a partir de una formulación de HUMULIN R.

La Figura 28 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de HCl de buprenorfina y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol que incluye un paso de flujo que tiene una longitud de 25 mm con una punta conformada para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1,5 % de HCl de buprenorfina en 95 % de etanol/5 % de agua.

La Figura 29 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de HCl de buprenorfina y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol que incluye un paso de flujo que tiene una longitud de 35 mm con una punta conformada para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1,5 % de HCl de buprenorfina en 95 % de etanol/5 % de agua.

La Figura 30 muestra la relación entre el % de recuperación de partículas de aerosol de HCl de buprenorfina y la potencia aplicada al calentador de un generador de aerosol que incluye un paso de flujo que tiene una longitud de

25 mm con una punta conformada para un aerosol producido a partir de una formulación líquida que contiene 1,5 % de HCl de buprenorfina en 95 % de etanol/5 % de agua a una velocidad de flujo de 20 µl/s.

### Descripción detallada

5 Los generadores de aerosol que son útiles para producir aerosoles a partir de líquidos incluyen un paso de flujo en el cual se introduce un líquido. Los aerosoles pueden producirse mediante el calentamiento del líquido en el paso de flujo para transformar una porción del líquido en un vapor, y expulsar el fluido desde el paso de flujo. El fluido expulsado puede mezclarse con aire para producir un aerosol.

10 Los generadores de aerosol pueden operarse para producir aerosoles a partir de líquidos que contienen un líquido altamente volátil y un segundo componente, que se suspende en el aerosol. Por ejemplo, el líquido altamente volátil puede ser un excipiente líquido altamente volátil para suministrar un medicamento. Ventajosamente, el excipiente se volatiliza fácilmente con una mínima entrada de energía. A manera de ejemplo no limitante los líquidos altamente volátiles pueden incluir agua, así como también otros líquidos que tienen un punto de ebullición similar a ese del agua. Otro portador altamente volátil preferido es el alcohol etílico (etanol), el cual tiene un punto de ebullición de aproximadamente 78 °C a una presión de 1 atmósfera. El etanol es un excipiente aceptado por la Administración Federal de Medicamentos (FDA) en productos de medicamentos administrados por medio de inhalación. El etanol puede usarse en combinación con otros líquidos, por ejemplo, en soluciones de etanol/agua. En una modalidad ilustrativa, el excipiente puede comprender aproximadamente 20 % a 80 % en volumen de agua y aproximadamente 80 % a 20 % en volumen de etanol. En otra modalidad ilustrativa, el excipiente puede comprender aproximadamente 80 % a 100 % en volumen de agua y hasta aproximadamente 20 % en volumen de etanol. Las formulaciones pueden incluir aditivos, tales como surfactantes, líquidos de baja volatilidad y otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, glicerol, propilenglicol (PG) en cantidades de hasta 80 % en volumen.

25 Varias sustancias pueden incluirse en la formulación líquida para producir los aerosoles, en dependencia de la aplicación deseada de la formulación líquida. Por ejemplo, la formulación líquida puede comprender un medicamento que puede suministrarse a un paciente mediante un aerosol. Los tipos ilustrativos de medicamentos que pueden usarse incluyen, pero sin limitarse a, analgésicos, preparados para la angina, antialérgicos, antibióticos, antihistaminas, antitusígenos, broncodilatadores, diuréticos, anticolinérgicos, hormonas y agentes antiinflamatorios, tales como los descritos en la patente de Estados Unidos núm. 6.153.173. La formulación líquida puede seleccionarse para proporcionar una dosis deseada del medicamento por medio de la inhalación del aerosol. La formulación puede ser en la forma de una solución, suspensión, dispersión o emulsión.

30 Los medicamentos ilustrativos que pueden usarse incluyen, pero sin limitarse a, insulina, hidrocloreto de buprenorfina, cromoglicato sódico, sulfato de salbutamol, sulfato de isoproterenol, sulfato de metaproterenol, sulfato de terbutalina, acetato de pirbuterol, xinato de salmeterol, formoterol, dipropionato de beclometasona, flunisolida, fluticasona, budesónida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, flunisolida y fluticasona.

35 Sin embargo, en algunas modalidades la formulación líquida puede no incluir un medicamento. Por ejemplo, la formulación líquida puede contener otro tipo de sustancia, tal como una pintura, fragancia o combustible para aplicaciones de investigación, comerciales o industriales. Los expertos en la técnica apreciarán que puede ser importante para muchas formulaciones mantener su integridad química, física y de actividad después del proceso de formación de las partículas del aerosol. Por ejemplo, mantener la integridad química, física y de actividad de la formulación de polipéptidos tal como la formulación de insulina puede ser importante en muchas aplicaciones. En consecuencia, las condiciones que degradarían estas características de la formulación deben evitarse donde sea apropiado.

40 La Figura 1 representa un ejemplo de un generador portátil de aerosol 10 que comprende un alojamiento 11 y componentes dentro del alojamiento que incluyen un paso de flujo 20 y componentes opcionales que incluyen una fuente de líquido 12, una válvula 14 dispuesta a lo largo del paso del suministro 80 en comunicación continua con la fuente de líquido 12 y el paso de flujo 20, un sensor de presión 15 y un controlador 16. La fuente de líquido 12 puede unirse de manera extraíble al generador de aerosol 10 para permitir que la fuente de líquido 12 se reemplace con otra fuente de líquido que contenga la misma o una diferente formulación líquida. Una boquilla 18 puede disponerse en comunicación continua con el paso de flujo 20. El controlador 16 puede incluir las conexiones eléctricas adecuadas y equipos auxiliares, tales como un suministro de energía (por ejemplo, batería recargable o reemplazable), que cooperan con el controlador 16 para operar la válvula 14 y el sensor 15, y suministrar electricidad para efectuar el calentamiento del paso capilar 20.

45 Para operar el generador de aerosol 10, la válvula 14 se abre para permitir que el líquido se suministre desde la fuente de líquido 12 hacia el paso de flujo 20. Por ejemplo, en una modalidad preferida, el líquido puede suministrarse al paso de flujo 20 cuando el sensor 15 detecte que se ha aplicado una presión predeterminada de vacío a la boquilla 18 por un usuario que intenta inhalar el aerosol desde el generador de aerosol 10. A medida que el líquido que comprende una suspensión, solución o emulsión que contiene un medicamento u otra sustancia se suministra desde la fuente de líquido 12 hacia el paso de flujo 20, el controlador 16 controla la cantidad de potencia

aplicada al líquido en el paso de flujo 20 de manera que el líquido se caliente hasta una temperatura suficientemente alta para volatilizar al menos una porción del líquido, esto es, para formar un vapor. Por ejemplo, al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más del líquido puede calentarse hasta un estado de vapor por el calentador mientras está en el paso de flujo. En otra modalidad preferida, el generador de aerosol 10 puede operarse manualmente sin el sensor 15 por medio de un usuario que activa un interruptor mecánico, interruptor eléctrico, o similares. El vapor producido mediante el calentamiento del líquido y los líquidos arrastrados se expulsan desde el extremo de salida 29 del paso de flujo 20. El vapor expulsado se mezcla con el aire del ambiente para formar un aerosol inhalado por un usuario que aspira en la boquilla 18.

El generador de aerosol mostrado en la Figura 1 puede modificarse para utilizar diferentes disposiciones de fuentes de líquidos. En una modalidad preferida, la fuente de líquido 12 incluye una válvula que puede funcionar para suministrar un volumen predeterminado de líquido hacia el paso de flujo 20 para producir un aerosol. En otra modalidad preferida, la fuente de líquido 12 se dimensiona para contener un volumen deseado de líquido, por ejemplo, una única dosis predeterminada de líquido o múltiples dosis del líquido. La dosis es el volumen de líquido que se suministra al paso de flujo 20 y se convierte en un aerosol durante un ciclo de inhalación. En otras modalidades, la(s) válvula(s) se omite(n) y la fuente de líquido 12 puede incluir una bomba de jeringa, o similares, que suministra el líquido hacia el paso de flujo 20.

El calentador del generador de aerosol 10 se localiza para calentar una sección de volatilización del paso de flujo 20. El calentador puede incluir, por ejemplo, una o más paredes del paso de flujo 20. Tal(es) pared(es) se hace(n) a partir de un material conductor eléctrico, de manera que la tensión aplicada calienta el paso de flujo 20 y el líquido contenido en el paso de flujo. En otras modalidades preferidas, el paso de flujo puede incluir un material no conductor o semiconductor, tal como vidrio o silicio, y un calentador hecho de un material resistivo, tal como platino o similares, depositado en o sobre una capa de material a lo largo del paso de flujo. Ejemplos de construcciones de calentadores y técnicas para fabricar disposiciones de calentadores pueden encontrarse en la patente de Estados Unidos núm. 6.701.922, concedida el 9 de marzo de 2004 y la solicitud de patente de Estados Unidos núm. 10/648.282, presentada el 27 de agosto de 2003.

El paso de flujo 20 puede hacerse de varios materiales, que incluyen metales, cerámicas, vidrios, plásticos, polímeros y sus combinaciones. En una modalidad preferida, el paso de flujo 20 se define por un tubo con dimensiones de capilar de un metal conductor eléctrico, por ejemplo, acero inoxidable o similares. Alternativamente, el paso de flujo 20 puede ser de un material no conductor (por ejemplo, una cerámica, tal como alúmina, un vidrio, o un polímero, tal como KAPTON, que es un material de poliimida disponible de E.I. du Pont de Nemours and Co., con sede en Wilmington, Delaware) o un material semiconductor (por ejemplo, silicio) e incluye un calentador de un material conductor eléctrico, tal como platino o similares, para calentar el líquido en el paso de flujo. Los materiales de cerámica pueden conformarse, por ejemplo, por colada de barbotina. Los materiales de vidrio pueden conformarse por moldeo. Con respecto a los materiales poliméricos, el paso de flujo puede conformarse por cualquier técnica adecuada, tal como ablación láser.

La Figura 2 representa un generador capilar de aerosol 30 que incluye un tubo de dimensiones capilares 25 que define un paso de flujo 20 que tiene un extremo de entrada 21 a través del cual el líquido se suministra dentro del paso de flujo, y un extremo de salida 29 a través del cual se expulsan el vapor y el líquido. En la modalidad, el paso de flujo 20 no tiene estrangulamiento. El generador capilar de aerosol 30 incluye un calentador que tiene un primer electrodo 32 y un segundo electrodo 34 conectados al tubo capilar 25 en lugares respectivos separados longitudinalmente 23 y 26. Los electrodos 32, 34 dividen el paso de flujo 20 en una sección de alimentación aguas arriba 22 entre el extremo de entrada 21 y el primer electrodo 32, una sección calentada 24 entre el primer electrodo 32 y el segundo electrodo 34, y una punta aguas abajo 28 entre el segundo electrodo 34 y el extremo de salida 29 del tubo capilar 25. Opcionalmente, la sección calentada entre el primer electrodo 32 y el segundo electrodo 34 puede incluir un dispositivo de enfriamiento 31 unido al tubo capilar 25. Preferentemente, el dispositivo de enfriamiento 31 se localiza en una porción de la sección calentada adyacente a o cerca del segundo electrodo 34.

En el generador capilar de aerosol 30, el líquido se suministra desde una fuente de líquido 50 en el paso de flujo 20 del tubo capilar 25 a través del extremo de entrada 21. A medida que el líquido se hace fluir a través del tubo capilar 25 desde la sección de alimentación 22 hacia la sección calentada 24, el calor se genera por la aplicación de una tensión y el paso de una corriente eléctrica entre el primer electrodo 32 y el segundo electrodo 34. El calor aplicado se transmite al líquido en la sección calentada 24. Al menos un poco del líquido alcanza una temperatura suficientemente alta para transformarse en vapor, el cual pasa desde la sección calentada 24 a la punta 28 y sale del extremo de salida 29 del tubo capilar 25.

A medida que el líquido fluye a través del tubo capilar 25, la conducción de calor hacia el líquido es alta debido al relativamente alto coeficiente de transferencia de calor entre el líquido y la pared del tubo capilar 25. El líquido calentado que se convierte en vapor continúa su movimiento aguas abajo a lo largo de la sección calentada 24. La transición de fase por ebullición se produce en el tubo capilar 25 cuando el líquido se convierte en vapor, que genera una oscilación de presión en el paso de flujo.

Se ha observado que cuando ciertas formulaciones líquidas que incluyen un líquido altamente volátil, tal como un excipiente altamente volátil (por ejemplo, agua, etanol y sus mezclas) y otra sustancia (por ejemplo, un

medicamento), se calientan en el paso de flujo para producir un vapor, puede ser difícil lograr el suministro reproducible de un aerosol que contiene el medicamento. Particularmente, pueden producirse oscilaciones significativas de presión en el paso de flujo cuando tales formulaciones líquidas que incluyen un líquido altamente volátil se vaporizan con el resultado de que no se logra el deseado diámetro aerodinámico mediano de masa (“MMAD”) para el aerosol. El MMAD para un aerosol es el diámetro aerodinámico medio geométrico de las partículas de aerosol. En un aerosol, el 50 % en peso de las partículas será menor que el MMAD y el 50 % será mayor.

Se ha encontrado que las grandes oscilaciones de presión que se producen en el tubo capilar 25 cuando se vaporizan líquidos altamente volátiles se relacionan con los cambios en la posición del menisco líquido dentro del tubo capilar 25. El lugar del “menisco” se define en la presente descripción como el lugar más lejano aguas abajo del líquido en contacto con una superficie interna de la pared que define el tubo capilar 25. Debido a que el coeficiente de transferencia de calor entre la pared del paso de flujo y el vapor es bajo, la temperatura de la pared aguas abajo de la posición del menisco puede hacerse más alta que una máxima temperatura deseada para producir un aerosol de buena calidad. Se ha determinado que cuando los aerosoles se producen mediante el uso de líquidos altamente volátiles, tales como un excipiente altamente volátil, la posición del menisco cambia constantemente dentro del paso de flujo en respuesta a los cambios de presión que se producen cuando se vaporizan tales líquidos.

Los significativos cambios de presión que se ha determinado que se producen en el paso de flujo del generador de aerosol durante la vaporización de líquidos altamente volátiles pueden producir inestabilidades no deseadas en el rendimiento del generador de aerosol. Específicamente, tales fluctuaciones de presión provocan que cambie el punto de ebullición de los líquidos altamente volátiles en el paso de flujo. Además, mientras el menisco se mueve dentro del paso de flujo, el fluido que originalmente se movió hacia el extremo de salida del paso de flujo puede, debido a las fluctuaciones de presión, invertir la dirección y moverse hacia el extremo de entrada del paso de flujo, por lo cual se calienta una segunda vez en el paso de flujo. El movimiento inverso del menisco puede crear una gran sección de vapor dentro del paso de flujo. Consecuentemente, son más probables de producirse la acumulación de sólidos y la obstrucción asociada dentro del paso de flujo.

Inesperadamente se ha determinado que pueden producirse aerosoles de alta calidad a partir de formulaciones líquidas que contienen un líquido altamente volátil mediante la provisión de un estrangulamiento en el extremo de salida del paso de flujo. El estrangulamiento se configura para ocluir parcialmente el extremo de salida del paso de flujo y disminuir el área de sección transversal del paso de flujo en el extremo de salida. El estrangulamiento define una sección de flujo aguas abajo del paso de flujo que tiene un área de sección transversal que es más pequeña que el área de sección transversal de la sección calentada 24, o “sección de volatilización”, del paso de flujo aguas arriba del estrangulamiento.

Aunque sin desear quedar ligado a ninguna teoría particular, se cree que el paso de flujo estrangulado produce los aerosoles mediante un mecanismo de cizallamiento del fluido. Particularmente, durante el funcionamiento del generador de aerosol, el vapor se produce en la sección calentada 24. El vapor crea alta presión y proporciona una fuerza impulsora para expulsar el líquido del paso de flujo. Reducir el área de sección transversal en el extremo de salida del paso de flujo aumenta la velocidad del vapor que atraviesa la punta y se cree que crea fuerzas de cizallamiento suficientemente grandes para dividir las gotitas gruesas en unas más pequeñas, lo cual aumenta la eficiencia de conversión de la formulación líquida en un aerosol respirable. Una alta velocidad del vapor puede lograrse mediante el aumento de la velocidad de flujo del líquido en el paso de flujo o mediante la cantidad de energía que se aplica al paso de flujo por el calentador, lo cual aumenta la fracción del vapor de la formulación. Las gotitas líquidas arrastradas desde la película del líquido en la superficie interna del paso de flujo se exponen súbitamente a un flujo de vapor de alta velocidad, que resulta en una alta velocidad relativa entre la gotita y el vapor. Se plantea la hipótesis de que el esfuerzo de corte creado por este diferencial de velocidades crea una inestabilidad Kelvin-Helmholtz que provoca la división de las gotitas. El tamaño de gotita por encima del cual puede esperarse que se produzca tal división es una función de la presión dinámica, la tensión superficial y las fuerzas viscosas. Para los líquidos de baja viscosidad, tal como las formulaciones de 100 % de agua, la deformación de una gotita se determina principalmente por la relación de la fuerza aerodinámica a la fuerza de tensión superficial, la cual se da por el número de Weber adimensional  $= (\rho_{\text{vap}} U_{\text{R,vap}}^2 D) / \sigma$ , donde  $\rho_{\text{vap}}$  es la densidad del vapor,  $U_{\text{R,vap}}$  es la velocidad relativa entre la gotita y el vapor,  $D$  es el diámetro de la gotita, y  $\sigma$  es la tensión superficial del líquido. Generalmente se acepta que, para gotitas líquidas de baja viscosidad expuestas súbitamente a una corriente de aire de alta velocidad, el valor crítico del número de Weber es aproximadamente 13. Mediante el uso de este valor, puede calcularse el diámetro más pequeño o crítico de la gotita que puede dividirse en un flujo de gas compresible a alta velocidad.

Como se muestra en la Figura 3, una modalidad preferida de un generador de aerosol 120 incluye un tubo capilar de dimensiones capilares 25, tal como un tubo capilar que tiene un extremo de entrada 21, un extremo de salida 29, y un estrangulamiento 60 en el extremo de salida 29. El generador de aerosol 120 incluye, además, un calentador que tiene un primer electrodo 32 y un segundo electrodo 34 conectados al tubo capilar 25 y a un suministro de energía 33. Los electrodos 32, 34 definen una sección calentada 24 entre el primer electrodo 32 y el segundo electrodo 34, y una punta aguas abajo entre el segundo electrodo 34 y el extremo de salida 29 del tubo capilar 25. En una modalidad preferida, el tubo capilar 25 tiene un diámetro interno de aproximadamente 0,025 mm a aproximadamente 0,5 mm, con mayor preferencia, de aproximadamente 0,025 mm a aproximadamente 0,25 mm, o de

aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 0,2 mm, y la sección calentada 24 tiene, preferentemente, una longitud de aproximadamente 5 mm a aproximadamente 40 mm, con mayor preferencia, de aproximadamente 15 mm a aproximadamente 25 mm, para velocidades preferidas de flujo del líquido de aproximadamente 5  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 30  $\mu\text{l/s}$ .

- 5 El generador de aerosol 120 puede incluir, opcionalmente un manguito 70 que rodea el tubo capilar 25 para controlar la transferencia de calor hacia y desde el tubo capilar, y una tapa de extremo 72 en el extremo de salida 29 para impedir que el material expulsado desde el paso de flujo fluya de regreso hacia el espacio que rodea el tubo capilar 25.

10 En una modalidad preferida, el estrangulamiento es un inserto 160 en el paso de flujo en el extremo de salida 29, como se representa en la Figura 4. El tubo capilar 25 y el inserto 160 pueden ser del mismo material o de materiales diferentes. El material puede seleccionarse a partir de metales, cerámicas, vidrios, plásticos, polímeros y sus combinaciones. El inserto 160 puede tener una longitud de, por ejemplo, de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 10 mm, con mayor preferencia, de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 6 mm. En las modalidades del inserto 160 que tienen una sección transversal abierta circular, el diámetro interno del inserto 160 es, preferentemente, de aproximadamente 0,001 pulgadas (aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ ) a aproximadamente 0,01 pulgadas (aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ ), con mayor preferencia, de aproximadamente 0,001 pulgadas (aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ ) a aproximadamente 0,003 pulgadas (aproximadamente 75  $\mu\text{m}$ ). La relación de la sección transversal del paso de flujo a la sección transversal abierta del estrangulamiento puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 30:1. Esta relación puede proporcionarse, además, para otras configuraciones del estrangulamiento, tal como las configuraciones descritas más abajo. Para los insertos 160 que tienen una sección transversal abierta circular o una no circular, el área de sección transversal abierta del inserto 160 es, preferentemente, de aproximadamente 500  $\mu\text{m}^2$  a aproximadamente 51.000  $\mu\text{m}^2$ , con mayor preferencia, de aproximadamente 500  $\mu\text{m}^2$  a aproximadamente 8.000  $\mu\text{m}^2$ , aún con mayor preferencia, de aproximadamente 500  $\mu\text{m}^2$  a aproximadamente 3.000  $\mu\text{m}^2$  o de aproximadamente 500  $\mu\text{m}^2$  a aproximadamente 1.000  $\mu\text{m}^2$ . Estas dimensiones de los insertos son, preferentemente, para velocidades de flujo del líquido de aproximadamente 5  $\mu\text{l/s}$  a aproximadamente 30  $\mu\text{l/s}$ . A velocidades de flujo más altas, puede aumentarse el área de sección transversal del diámetro interno del inserto.

30 Como se muestra en la Figura 4, el inserto 160 puede unirse al paso de flujo 20 mediante una unión 63 formada por cualquier técnica adecuada en dependencia de los materiales del tubo capilar 25 y el inserto 160. En una modalidad preferida, el paso de flujo 20 y el inserto 160 son del mismo o de diferentes materiales metálicos, y pueden unirse, por ejemplo, mediante soldadura, estañado o soldadura de bronce.

35 Como se muestra en las Figuras 5-7, el generador de aerosol, el tubo capilar 225 puede incluir un estrangulamiento en la forma de una punta conformada 260 en el extremo de salida del paso de flujo 20. La punta conformada 260 incluye una sección de flujo 66. La punta conformada 260 puede conformarse por cualquier técnica adecuada. Por ejemplo, la punta conformada 260 puede conformarse mediante la inserción de un mandril, tal como un alambre cilíndrico, una distancia deseada en el paso de flujo 20, y después la deformación del tubo capilar 225 alrededor del mandril, tal como por rizado. El mandril puede tener una forma y área de sección transversal deseadas que definen la forma y el tamaño deseados de la sección de flujo 66. En una modalidad preferida, el mandril es un alambre cilíndrico macizo y la sección de flujo 66 tiene una sección transversal circular o prácticamente circular. Como se muestra en la Figura 5, la superficie interna del tubo capilar 225 incluye una superficie ahusada 65 entre la superficie interna que define la sección calentada 24 y la punta conformada 260. La superficie ahusada 65 puede tener cualquier contorno adecuado.

45 Un tubo capilar con punta 225 puede hacerse a partir de un pedazo de 35 mm de tubería K32EG (tubería de acero inoxidable 304 con un diámetro interno de aproximadamente 0,0075 pulgadas y diámetro externo de aproximadamente 0,0009 pulgadas - disponible de K Tube Corporation, Poway, California). En esta modalidad, el electrodo 34 es un alambre de acero inoxidable de 0,012 pulgadas o 0,013 pulgadas de diámetro de aproximadamente 9 mm de longitud. Mediante la alteración del material y la geometría del electrodo 34, puede cambiarse la temperatura del capilar. La punta 260 se fabrica mediante la conformación del tubo capilar 225 alrededor de un alambre de tungsteno de 0,002 pulgadas de diámetro que da un área abierta terminada de aproximadamente 2600  $\mu\text{m}^2$ .

50 En aún otra modalidad, la punta 260 del tubo capilar 225 puede conformarse mediante el cierre por soldadura de un extremo del tubo capilar para formar un recinto en forma de cúpula. Se hace después una abertura en el recinto en forma de cúpula mediante la perforación o el corte láser de un agujero del diámetro deseado más pequeño. Alternativamente, un capilar con punta puede conformarse mediante la unión de una tapa de metal a un extremo de un capilar mediante el encaje a presión de la tapa en el capilar o mediante la soldadura de la tapa en su lugar. Ya sea antes o después de unir la tapa al capilar, puede usarse un láser para perforar un orificio en la tapa de metal de un diámetro que es menor que el diámetro interno del capilar. El tamaño del orificio puede controlarse mediante la regulación del diámetro del punto láser, el diámetro de la máscara del láser y la densidad de energía del láser. Un beneficio de este método de fabricación es la capacidad de controlar con precisión las dimensiones de la salida del capilar con punta resultante a través del cual fluyen los vapores y líquidos expulsados. Estas dimensiones pueden



afectar el tamaño de partícula, la velocidad y el ángulo de atomización resultantes del aerosol. Este método es, además, confiable y escalable comercialmente.

Otro método para formar un capilar con punta es mediante deposición electrolítica de capas de metal dentro de un tubo capilar. Preferentemente, el tubo capilar es de acero inoxidable. Este método implica sumergir una longitud deseada del tubo capilar dentro de una solución del electrolito apropiado y galvanizar el pedazo sumergido con el metal. Opcionalmente, las superficies exteriores sumergidas del tubo capilar pueden recubrirse o enmascararse para impedir la deposición sobre las superficies exteriores del tubo. Alternativamente, las superficies exteriores pueden desgastarse o maquinarse para remover el metal depositado no deseado.

La punta conformada 260 del paso de flujo 20 puede tener una longitud, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 3 mm. En modalidades del tubo capilar 225 en las cuales la punta conformada 260 incluye una sección de flujo 66 que tiene una sección transversal abierta circular, el diámetro de la sección de flujo 66 es, preferentemente, de aproximadamente 0,001 pulgadas a aproximadamente 0,01 pulgadas, con mayor preferencia, de aproximadamente 0,001 pulgadas a aproximadamente 0,003 pulgadas. Para las secciones de flujo 66 que tienen una sección transversal circular o no circular, el área de sección transversal de la sección de flujo 66 es, preferentemente, de aproximadamente  $500 \mu\text{m}^2$  a aproximadamente  $51.000 \mu\text{m}^2$ , con mayor preferencia, de aproximadamente  $500 \mu\text{m}^2$  a aproximadamente  $8.000 \mu\text{m}^2$ . Estas dimensiones de la punta conformada son, preferentemente, para velocidades de flujo del líquido de aproximadamente  $5 \mu\text{l/s}$  a aproximadamente  $30 \mu\text{l/s}$ .

Las Figuras 8 y 9 representan otro generador de aerosol. El paso de flujo capilar puede ser un cuerpo monolítico de una pieza 325 que incluye un estrangulamiento 360 que define una sección de flujo 366 en el extremo de salida 29 del paso de flujo 20. El cuerpo monolítico puede conformarse, por ejemplo, mediante un proceso de moldeo. La sección de flujo 366 puede tener una forma circular o no circular. Como una alternativa, el paso de flujo capilar puede ser una estructura laminada. Por ejemplo, la estructura laminada puede incluir una pieza que tiene una superficie en la cual se forma una ranura o canal, y otra pieza que se adapta para cubrir la ranura o canal para definir el paso de flujo. El paso de flujo en la estructura laminada incluye un estrangulamiento en el extremo de salida. El estrangulamiento puede conformarse mediante la disminución de la profundidad de la ranura o canal en el extremo de salida, en comparación con la porción de la ranura o canal aguas arriba del extremo de salida.

Durante el funcionamiento del generador de aerosol 120, el líquido se suministra al extremo de entrada 21 del tubo capilar 25 desde una fuente de líquido. Se hace pasar corriente eléctrica a través del tubo 25, de manera que el calentador se activa para calentar el líquido en la sección calentada 24 del paso de flujo 20 de manera que al menos un poco del líquido se convierte en vapor. El vapor, así como también el líquido que pueden no volatilizarse en la sección calentada 24, se expulsan desde el paso de flujo a través de la sección de flujo definida por el estrangulamiento 60.

El aerosol producido por el generador de aerosol puede caracterizarse de diferentes maneras. Particularmente, la calidad del aerosol puede caracterizarse por la distribución de tamaño de partículas del aerosol, y/o la recuperación de uno o más componentes del aerosol. Con respecto a la distribución de tamaño de partículas, la masa de las partículas de aerosol que tienen un tamaño menor que algún tamaño seleccionado puede ser la base para la caracterización del aerosol. El tamaño de partículas seleccionado puede ser, por ejemplo, un determinado tamaño que facilita la penetración profunda en los pulmones. Por ejemplo, el aerosol puede tener un MMAD de menos que  $10 \mu\text{m}$ , preferentemente, de aproximadamente  $0,01 \mu\text{m}$  a aproximadamente  $1 \mu\text{m}$ , o de aproximadamente  $1 \mu\text{m}$  a aproximadamente  $3 \mu\text{m}$  o de aproximadamente  $1 \mu\text{m}$  a aproximadamente  $5 \mu\text{m}$ .

El suministro de aerosol puede caracterizarse alternativamente por la dosis emitida, y/o la dosis respirable, de uno o más componentes de un aerosol. El(Los) componente(s) puede(n) ser uno o más medicamentos, por ejemplo. La dosis emitida es la relación de la masa del(de los) componente(s) por el dispositivo vaporizador de fluidos a una dosis medida del(de los) componente(s) hacia el paso capilar (esto es, dosis emitida = [masa de la dosis del(de los) componente(s)] x 100). La dosis respirable es la relación de la masa de las partículas de aerosol más pequeñas que un tamaño seleccionado, x, a la dosis emitida (esto es, dosis respirable = [masa de partículas de aerosol < x/dosis emitida] x 100).

Se realizaron pruebas comparativas para determinar las características de rendimiento del calentador del generador capilar de aerosol (calentador de CAG) para calentadores ilustrativos de paso de flujo de dimensiones capilares. Los calentadores de CAG se usaron para suspender un líquido en aerosol.

Los generadores capilares de aerosol pueden sufrir taponamientos durante el funcionamiento. Ciertas formulaciones usadas en generadores capilares de aerosol, por ejemplo, formulaciones de insulina, pueden ser particularmente propensas al taponamiento. Inesperadamente, se ha encontrado que enfriar áreas de un tubo capilar cerca de la salida de un generador de aerosol, tal como el generador capilar de aerosol 30 representado en la Figura 2, puede mitigar el taponamiento. El enfriamiento puede lograrse mediante la unión de uno cualquiera o más de una variedad de dispositivos de enfriamiento 31 en o cerca de la salida 29 del tubo capilar 25 para evitar el sobrecalentamiento o secar excesivamente la formulación calentada. Sobrecalentar o secar excesivamente la formulación puede producir que provoque la deposición de sólidos en las porciones del tubo capilar en el extremo aguas abajo de la sección calentada 24 y cerca de la punta 28. Aunque los dispositivos de enfriamiento pueden localizarse aguas abajo de la

sección calentada 24 y el electrodo 34, como se representa en la Figura 2, un dispositivo de enfriamiento 31 puede localizarse ventajosamente aguas arriba del electrodo 34.

En particular, el dispositivo de enfriamiento 31 se localiza, preferentemente, a lo largo de la mitad aguas abajo de la sección calentada 24, pero aguas arriba y cerca de o adyacente al electrodo 34. El dispositivo de enfriamiento, preferentemente, disminuye la temperatura de la sección del tubo capilar 25 a la cual se une en aproximadamente 10 °C a aproximadamente 100 °C cuando se compara con un generador capilar de aerosol 30 que funciona sin el dispositivo de enfriamiento. Con mayor preferencia, el dispositivo de enfriamiento disminuye la temperatura de la sección enfriada en aproximadamente 30 °C a aproximadamente 85 °C y aún con mayor preferencia, en aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C.

De conformidad con una alternativa, el enfriamiento se logra por la localización de un disipador de calor en o cerca de la punta 28 del tubo capilar 25, unido a una porción aguas abajo de la sección calentada 24 adyacente al electrodo 34. Los disipadores de calor adecuados pueden ser en forma de una masa de material conductor en contacto con el tubo capilar 25, y conformarse y dimensionarse para lograr una velocidad deseada de disipación del calor desde la porción en contacto del tubo capilar 25 a medida que se expulsa el fluido calentado. Los factores que pueden afectar la masa y la forma del disipador de calor o, efectivamente, el rendimiento deseado de los dispositivos de enfriamiento en general pueden incluir: la temperatura y la cantidad de calor almacenado en el fluido que se expulsa a través del paso de flujo 20, la velocidad del flujo de fluido a través del paso de flujo 20, el tiempo entre usos del generador capilar de aerosol 30 cuando no se expulsa fluido, y la temperatura ambiente.

En un generador capilar ilustrativo de aerosol 30, el dispositivo de enfriamiento es un disipador de calor unido a una sección del tubo capilar 25 aguas arriba y adyacente al electrodo 34. En esta modalidad, el disipador de calor se hace a partir de un disco de bronce que tiene un diámetro externo de aproximadamente 0,4 pulgadas y grosor de aproximadamente .009 pulgadas y una junta metálica que tiene un diámetro externo de aproximadamente 0,25 pulgadas un diámetro interno de aproximadamente 0,1 pulgadas y un grosor de aproximadamente 0,035 pulgadas. La junta metálica puede hacerse a partir de acero. Los dos discos se unen entre sí, preferentemente, mediante soldadura de bronce. En este caso, el electrodo 34 puede soldarse en bronce a la cara aguas abajo del disco de bronce y perforar un agujero a través del electrodo y el disco de bronce a través del cual se extiende la tubería capilar 25.

### **Ejemplo 1**

Se realizaron pruebas para evaluar la influencia sobre la producción de aerosol de la instalación de un inserto en el paso de flujo de un calentador de CAG para producir aerosoles a partir de diferentes formulaciones líquidas que incluyen un portador de alta volatilidad, esto es, etanol/agua. La evaluación se realizó mediante la comparación del rendimiento de un calentador de CAG sin estrangulamiento (CAG sin punta) con ese de un calentador de CAG que tenía un estrangulamiento (CAG con punta). El calentador de CAG incluía un paso de flujo de tubería K32EG con un diámetro interno de aproximadamente 0,006 pulgadas (aproximadamente 150 micrómetros), un área de sección transversal de flujo de aproximadamente 18.000 micrómetros<sup>2</sup> y una longitud de 35 mm. El calentador de CAG no incluía un manguito o tapa.

En una prueba, una formulación líquida que contenía 1 % de sulfato de salbutamol en 80 % de etanol/20 % de agua se suministró hacia el paso de flujo a una velocidad de flujo de 5 µl/s. Se determinó el % de dosis medida real del sulfato de salbutamol recuperado en función de la potencia aplicada al calentador de CAG. Las partículas de aerosol se recolectaron mediante el uso de un recolector de partículas que incluía un tubo en forma de L (codo) en comunicación continua con el extremo de salida del paso de flujo, y un filtro en el extremo de salida del codo. La "recuperación total" representa la cantidad total de material depositado sobre la punta del paso de flujo, el codo y el filtro. La recuperación en la punta es el material líquido que quedó sobre la punta del paso de flujo y no se suspendió en aerosol. La recuperación en el codo es de partículas relativamente grandes que corresponden a tamaños de partículas que probablemente se atraparían en la garganta de un usuario. La recuperación sobre el filtro es el aerosol que alcanzaría los pulmones de un usuario. En consecuencia, es conveniente lograr un alto % de recuperación del aerosol en el filtro, y no en la punta ni el codo. Como se muestra en la Figura 10, el % de recuperación sobre el filtro alcanzó un máximo de aproximadamente 30 %, y el % total de recuperación varió de aproximadamente 88 % a aproximadamente 95 % sobre el intervalo de potencia aplicada.

En una prueba comparativa, el calentador de CAG se modificó para incluir un estrangulamiento mediante la colocación de un inserto tubular de calibre 35 con un diámetro interno de 0,002 pulgadas (aproximadamente 51 micrómetros) y un área de sección transversal de flujo de 2027 micrómetros<sup>2</sup> en el paso de flujo en el extremo de salida. Como se muestra en la Figura 11, en comparación con la Figura 10, la recuperación se mejoró por el inserto dado que el % de recuperación sobre el filtro varió de aproximadamente 71 % a aproximadamente 83 %, y el % total de recuperación fue aproximadamente 100 % sobre el intervalo de potencia aplicada.

En otra prueba comparativa, un calentador de CAG sin estrangulamiento se usó para suspender en aerosol cromoglicato sódico, que se usa para el tratamiento del asma. Una formulación líquida que contenía 1 % de cromoglicato sódico en 40 % de etanol/60 % de agua se suministró hacia el paso de flujo a una velocidad de flujo de

5 µl/s. Como se muestra en la Figura 12, el máximo % de recuperación sobre el filtro fue aproximadamente 35 % sobre el intervalo de potencia aplicada.

En otra prueba, la misma formulación de cromoglicato sódico se suministró hacia el paso de flujo de un calentador de CAG que incluía un inserto tubular de calibre 35 a una velocidad de flujo de 5 µl/s. Los resultados de la prueba se muestran en la Figura 13. Mediante la comparación de los resultados mostrados en la Figura 12, puede observarse que el inserto mejoró la recuperación del aerosol, dado que el % de recuperación sobre el filtro varió de aproximadamente 44 % a aproximadamente 54 %, y el % total de recuperación fue aproximadamente 99 % sobre el intervalo de potencia aplicada.

Se realizó una prueba comparativa adicional con un medicamento usado para el tratamiento del dolor. Una formulación líquida que contiene 1,5 % de hidrocloruro (HCl) de buprenorfina en una mezcla de etanol/agua se suspendió en aerosol mediante el uso de un calentador de CAG sin estrangulamiento. Como se muestra en la Figura 14, el máximo % de recuperación sobre el filtro estuvo cerca de 70 % y se lograron recuperaciones totales de al menos 100 %.

En otra prueba, la misma formulación líquida de HCl de buprenorfina se usó con un calentador de CAG que incluye un estrangulamiento en la forma de un inserto tubular de calibre 35. Los resultados de la prueba se muestran en la Figura 15. Mediante la comparación de estos resultados con los mostrados en la Figura 14, puede observarse que el estrangulamiento mejoró la recuperación del aerosol, dado que el % de recuperación sobre el filtro fue al menos aproximadamente 95 %, y la recuperación total fue aproximadamente 100 % sobre el intervalo de potencia aplicada.

### **Ejemplo 2**

Se realizaron pruebas para evaluar la influencia sobre la recuperación del aerosol de la variación de la longitud del paso de flujo del calentador de CAG. El calentador de CAG incluía un paso de flujo con un estrangulamiento en la forma de un inserto tubular de calibre 35 en el extremo de salida. El calentador de CAG no incluía un protector o tapa. Una formulación líquida que contenía 1,5 % de HCl de buprenorfina en 95 % de etanol/5 % de agua se suministró hacia el paso de flujo a una velocidad de flujo de 10 µl/s.

En una primera serie de pruebas, el paso de flujo fue un tubo capilar de calibre 30 que tenía un diámetro interno de aproximadamente 0,006 pulgadas y un área de sección transversal de flujo de aproximadamente 18.000 µm<sup>2</sup>. Se probaron diferentes longitudes de tubos capilares de 25, 30 y 35 mm. En una segunda prueba, el paso de flujo fue de tubería K32EG que tenía una longitud de 25 mm. Los resultados de la prueba para el % de dosis medida real del HCl de buprenorfina recuperado en función de la potencia aplicada al calentador de CAG para las diferentes longitudes del paso capilar se muestran en la Figura 16. El % de recuperación de HCl de buprenorfina sobre el filtro varió desde más de 80 % a más de 90 %, y el % total de recuperación fue hasta aproximadamente 100 % sobre el intervalo de potencia aplicada. Estos resultados de prueba muestran que para los calentadores de CAG que incluyen un paso de flujo capilar con estrangulamiento, pueden lograrse altas recuperaciones del aerosol para un intervalo de longitudes del paso de flujo, y sobre un intervalo de niveles de potencia aplicada.

### **Ejemplo 3**

Se realizaron pruebas para evaluar la influencia sobre la producción de aerosol de la variación de la longitud del estrangulamiento del calentador de CAG. El calentador de CAG incluía un paso de flujo de tubería K32EG que tenía una longitud de 35 mm. Los estrangulamientos en la forma de insertos de tubería de calibre 35 que tenían longitudes de 3 mm, 4 mm, 5 mm y 6 mm se instalaron por separado en el extremo de salida del paso de flujo. El calentador de CAG no incluía un manguito o tapa. Una formulación líquida que contenía 1,5 % de HCl de buprenorfina en 95 % de etanol/5 % de agua se suministró hacia el paso de flujo a una velocidad de flujo de 10 µl/s. La Figura 17 muestra los resultados de la prueba para el % de dosis medida real del HCl de buprenorfina recuperado sobre un filtro en función de la potencia aplicada al calentador de CAG. El % de recuperación sobre el filtro fue al menos aproximadamente 78 % para las diferentes longitudes del inserto. La recuperación no cambió significativamente por el aumento de la longitud del estrangulamiento. Estos resultados de prueba muestran que los calentadores de CAG que incluyen un estrangulamiento en el paso de flujo capilar pueden proporcionar altas recuperaciones de aerosol sobre un intervalo de longitudes de estrangulamiento, y sobre un intervalo de niveles de potencia aplicada.

La "presión fría" dentro del paso de flujo capilar, esto es, la presión del líquido en el paso de flujo con el calentador de CAG apagado, se determinó para cada una de las longitudes del inserto mediante el uso de un líquido que contiene 95 % de etanol/5 % de agua. La presión fría más alta se midió para el inserto de 6 mm de largo, y la presión fría más baja para el inserto de 3 mm de largo.

### **Ejemplo 4**

Se realizaron pruebas para evaluar la influencia sobre la producción de aerosol de la variación del área abierta del estrangulamiento de la punta conformada del calentador de CAG. El calentador de CAG incluía un paso de flujo de tubería K32EG que tenía una longitud de 35 mm. Una formulación líquida que contenía 1,5 % de HCl de buprenorfina en 95 % de etanol/5 % de agua se suministró hacia el paso de flujo a una velocidad de flujo de 10 µl/s. Se probaron pasos de flujo capilares que tenían estrangulamientos de la punta conformada con respectivas áreas de sección transversal abiertas de 894 µm<sup>2</sup>, 2013 µm<sup>2</sup>, 3257 µm<sup>2</sup>, 4967 µm<sup>2</sup> y 6798 µm<sup>2</sup>. Como se muestra en la Figura

18, el % de recuperación de HCl de buprenorfina sobre el filtro fue el más alto para el estrangulamiento que tiene la más pequeña área de sección transversal abierta, y fue el más bajo para el estrangulamiento que tiene la más grande área de sección transversal abierta.

5 La presión fría dentro del paso de flujo capilar se determinó para cada paso de flujo capilar que tenía un estrangulamiento de la punta conformada mediante el uso de un líquido que contenía 95 % de etanol/5 % de agua. Se encontró que la presión fría disminuía a medida que aumentaba el área de sección transversal abierta del estrangulamiento. La presión fría más alta se midió para el estrangulamiento que tenía la menor área de sección transversal abierta, y la presión fría más baja para el estrangulamiento que tenía la más grande área de sección transversal abierta.

10 La "presión caliente" dentro del paso de flujo capilar, esto es, la presión del fluido en el paso de flujo con el calentador de CAG encendido para calentar el paso de flujo, se determinó para cada uno de los pasos de flujo capilares que tenían un estrangulamiento de la punta conformada. El líquido usado contenía 95 % de etanol/5 % de agua. Los resultados de la prueba revelaron que la presión caliente disminuía a medida que aumentaba el área de sección transversal abierta, y la presión caliente aumentaba a medida que la potencia aplicada se aumentaba sobre el intervalo de 7 a 9 vatios.

### **Ejemplo 5**

Se realizaron pruebas para evaluar la influencia sobre la producción de aerosol de la variación de la velocidad de flujo de la formulación líquida en el paso de flujo del calentador de CAG. El calentador de CAG incluía un paso de flujo que tenía un estrangulamiento de la punta conformada. Se probaron diferentes áreas de sección transversal abiertas del estrangulamiento. En una primera prueba, el calentador de CAG incluía un paso de flujo de tubería K32EG que tenía una longitud de 35 mm y un estrangulamiento de la punta conformada con un área de sección transversal abierta de  $6798 \mu\text{m}^2$ . Una formulación líquida que contenía 1,5 % de HCl de buprenorfina en 95 % de etanol/5 % de agua se suministró hacia el paso de flujo a velocidades de flujo de 10  $\mu\text{l/s}$  y 20  $\mu\text{l/s}$ . La presión de funcionamiento observada aumentó con el aumento de la velocidad de flujo a partir de un promedio de aproximadamente 55 psi a aproximadamente 120 psi con el aumento en la velocidad de flujo. Como se muestra en la Figura 19, para la velocidad de flujo del líquido de 10  $\mu\text{l/s}$ , el % de recuperación de HCl de buprenorfina sobre el filtro fue aproximadamente 70 %, y la recuperación total fue aproximadamente 100 %. Como se muestra en la Figura 20, para la velocidad de flujo del líquido de 20  $\mu\text{l/s}$ , el % de recuperación de HCl de buprenorfina sobre el filtro aumentó a aproximadamente 80 %, y la recuperación total fue aproximadamente 100 %.

30 En otra prueba, el calentador de CAG incluía un paso de flujo de tubería K32EG que tenía una longitud de 35 mm y un estrangulamiento de la punta conformada con un área de sección transversal abierta de  $4968 \mu\text{m}^2$ . Una formulación líquida que contenía 1,5 % de HCl de buprenorfina en 95 % de etanol/5 % de agua se suministró hacia el paso de flujo a velocidades de flujo de 10  $\mu\text{l/s}$  y 20  $\mu\text{l/s}$ . La presión de funcionamiento observada aumentó a partir de un promedio de aproximadamente 80 psi a aproximadamente 180 psi con el aumento en la velocidad de flujo. Como se muestra en la Figura 21, para la velocidad de flujo del líquido de 10  $\mu\text{l/s}$ , el % de recuperación de HCl de buprenorfina sobre el filtro fue aproximadamente 86 %, y la recuperación total fue aproximadamente 100 %. Como se muestra en la Figura 22, para la velocidad de flujo del líquido de 20  $\mu\text{l/s}$ , el % de recuperación de HCl de buprenorfina sobre el filtro aumentó a aproximadamente 91 %, y la recuperación total se acercó a 100 %.

40 En una prueba adicional, el calentador de CAG incluía un paso de flujo de tubería K32EG que tenía una longitud de 35 mm y un estrangulamiento de la punta conformada con un área de sección transversal abierta de  $3257 \mu\text{m}^2$ . Una formulación líquida que contenía 1,5 % de HCl de buprenorfina en 95 % de etanol/5 % de agua se suministró hacia el paso de flujo a velocidades de flujo de 10  $\mu\text{l/s}$  y 20  $\mu\text{l/s}$ . La presión de funcionamiento observada aumentó a partir de un promedio de aproximadamente 130 psi a aproximadamente 250 psi con el aumento en la velocidad de flujo. Como se muestra en la Figura 23, para la velocidad de flujo del líquido de 10  $\mu\text{l/s}$ , el % de recuperación de HCl de buprenorfina sobre el filtro fue hasta aproximadamente 87 %, y la recuperación total fue aproximadamente 100 %. Como se muestra en la Figura 24, para la velocidad de flujo del líquido de 20  $\mu\text{l/s}$ , el % de recuperación de HCl de buprenorfina sobre el filtro aumentó a aproximadamente 91 %, y la recuperación total fue aproximadamente 100 %.

### **Ejemplo 6**

50 Se realizaron pruebas para evaluar la producción de aerosol mediante el uso de un calentador de CAG con una formulación líquida que contenía 100 % de agua como el portador y 3 % de cromoglicato sódico. La velocidad de flujo del líquido fue 20  $\mu\text{l/s}$ . El calentador de CAG incluía un paso de flujo de tubería K32EG que tenía una longitud de 35 mm. Se probaron construcciones de calentadores de CAG sin punta que incluían un paso capilar sin estrangulamiento (esto es, que tenían el mismo diámetro interno a lo largo de su longitud), y pasos capilares con punta que tenían un estrangulamiento de la punta conformada con respectivas áreas de sección transversal abiertas de  $903 \mu\text{m}^2$  y  $3280 \mu\text{m}^2$ . Como se muestra en la Figura 25, el % de recuperación de cromoglicato sódico fue aproximadamente 10 % para el paso capilar sin estrangulamiento. El % de recuperación de cromoglicato sódico aumentó significativamente mediante el uso de un CAG con un estrangulamiento en su salida. La más alta recuperación de aerosol se midió para el estrangulamiento con la más pequeña área de sección transversal abierta.

Los resultados de las pruebas muestran que pueden lograrse altas recuperaciones del aerosol mediante el uso de un portador de 100 % de agua, sobre un amplio intervalo de niveles de potencia aplicada.

- 5 En otra prueba comparativa, un aerosol se produjo mediante el uso de un calentador de CAG que incluía un paso de flujo sin estrangulamiento de tubería calibre 35 con la misma formulación líquida suministrada a una velocidad de flujo de 20  $\mu\text{l/s}$ . El diámetro aerodinámico mediano de masa promedio (MMAD) de las partículas de aerosol de cromoglicato sódico fue aproximadamente 1,6  $\mu\text{m}$ . En una prueba comparativa, un aerosol se produjo mediante el uso de un calentador de CAG que incluía un paso de flujo con estrangulamiento de tubería calibre 35 que tenía un estrangulamiento de la punta conformada con un diámetro interno de aproximadamente 0,002 pulgadas, con la misma formulación líquida suministrada a la misma velocidad de flujo. El MMAD promedio de las partículas de aerosol de cromoglicato sódico fue aproximadamente 0,8  $\mu\text{m}$ , que muestra que el tamaño de partículas disminuye a medida que disminuye el tamaño del estrangulamiento. Se plantea la hipótesis de que este resultado se debe a una más alta velocidad del vapor dentro del diámetro interno más pequeño de la punta del capilar, que produce un mayor esfuerzo de corte de las gotitas arrastradas dentro de la punta, que provoca la formación de partículas más pequeñas.
- 10
- 15 En una prueba comparativa adicional, se evaluó el efecto sobre el tamaño de partículas del aerosol de cromoglicato sódico de añadir una sustancia de baja volatilidad a una formulación líquida. La formulación líquida contenía 100 % de agua como el portador, 3 % de cromoglicato sódico y respectivas concentraciones de 0 %, 5 % y 10 % de glicerol, un compuesto de baja volatilidad. La velocidad de flujo del líquido fue 10  $\mu\text{l/s}$ . El aerosol se produjo mediante el uso de un calentador de CAG con punta que incluía un paso de flujo de tubería calibre 35 con una punta con estrangulamiento. Los tamaños de MMAD de las partículas del aerosol de cromoglicato sódico se determinó que eran 1,6  $\mu\text{m}$ , 2,2  $\mu\text{m}$  y 3,0  $\mu\text{m}$  para las concentraciones de glicerol de 0 %, 5 % y 10 %, respectivamente.
- 20

### **Ejemplo 7**

- Se realizaron pruebas para mostrar que los aerosoles de insulina de un tamaño conveniente de partículas de aerosol pueden producirse mediante el uso de modalidades del CAG con punta que incluyen un paso capilar con estrangulamiento. El CAG con punta incluía un paso de flujo que tenía una longitud de 35 mm y un estrangulamiento de la punta conformada que tenía una longitud de aproximadamente 0,02 pulgadas y un diámetro abierto de aproximadamente 0,002 pulgadas. Se probaron dos formulaciones líquidas diferentes de insulina, la primera formulación contenía HUMULIN R, la cual está disponible de Eli Lilly y Company, con sede en Indianápolis, Indiana. La formulación de HUMULIN R tenía una concentración de insulina de 500 unidades/ml. La otra formulación de insulina fue una formulación improvisada de 2 % de insulina humana (SIGMA, producto núm. 10259, que está disponible de Sigma-Aldrich, Inc., con sede en San Luis, Misuri) en una solución acuosa de 90 % de agua/10 % de 0,1 N HCl. La velocidad de flujo de ambas formulaciones líquidas fue 10  $\mu\text{l/s}$ . Debe apreciarse que cada una de estas formulaciones puede considerarse como un líquido altamente volátil para los propósitos de producir aerosoles con un CAG con punta.
- 25
- 30
- 35 LA TABLA 1 muestra los resultados de la prueba para producción de aerosol mediante el uso de la formulación de HUMULIN R para diferentes niveles de potencia aplicada. Se muestran el MMAD de las partículas del aerosol de insulina y el % de la fracción de partículas finas, esto es, el porcentaje del número total de partículas de insulina analizadas que tenía un tamaño de partículas de menos que aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ . El tamaño de las partículas de aerosol se determinó mediante el uso de un impactor en cascada MOUDI de múltiples etapas, que está disponible de MSP Corporation, con sede en Shoreview, Minnesota. El impactor en cascada se dispuso aguas abajo de un tubo en forma de L (codo) en comunicación continua con el extremo de salida del paso de flujo. Las partículas de insulina en aerosol tenían un máximo MMAD de 2,0  $\mu\text{m}$  y un mínimo % de la fracción de partículas finas de aproximadamente 81 %. Las Figuras 26 y 27 son microfotografías con microscopio electrónico de barrido a una ampliación de 7.000 X y 15.000 X, respectivamente, que muestran las partículas de insulina en aerosol que se produjeron.
- 40
- 45

TABLA 1

Prueba núm.	Insulina Formulación	Potencia aplicada (vatios)	MMAD ( $\mu\text{m}$ )	% de fracción de partículas finas
1	HUMULIN R	10,0	1,4	86,21
2	HUMULIN R	908	1,5	81,35
3	HUMULIN R	10,1	1,5	85,96
4	HUMULIN R	9,7	2,0	87,22
5	HUMULIN R	9,6	1,8	86,75

La TABLA 2 muestra los resultados de la prueba para la producción de aerosol mediante el uso de la formulación improvisada de insulina. Las partículas de insulina en aerosol tenían un máximo MMAD de 2,1  $\mu\text{m}$  para tres niveles de potencia (11,4; 11,8 y 12,4 vatios) aplicada al calentador. El % de la fracción de partículas finas de las partículas de aerosol estuvo por encima de 50 % para todos los niveles de potencia aplicada.

TABLA 2

Prueba núm.	Insulina Formulaciones	Potencia aplicada (vatios)	MMAD ( $\mu\text{m}$ )	% de fracción de partículas finas
6	Improvisada Formulación	11,4	1,4	80,6
7	Improvisada Formulación	11,8	1,1	85,9
8	Improvisada Formulación	12,4	1,3	82,1
9	Improvisada Formulación	8,7	2,1	53

Como se explica en la solicitud de patente de Estados Unidos cedida de manera mancomunada núm. 10/648.282, el electrodo en el extremo aguas abajo o de salida de la sección calentada de un CAG sin punta se proporciona con una resistencia eléctrica predeterminada que provoca que el electrodo se caliente cuando se aplica tensión, y de ese modo minimiza un gradiente de temperatura entre la pared del tubo capilar en el extremo aguas abajo de la sección calentada y el electrodo aguas abajo. La resistividad eléctrica, el área de sección transversal, y la longitud del electrodo en el extremo aguas abajo de la sección calentada pueden seleccionarse para minimizar o eliminar tal gradiente de temperatura e impedir que el electrodo aguas abajo actúe como un disipador de calor, que de ese modo minimiza la pérdida de calor desde el extremo aguas abajo de la sección calentada. La resistividad eléctrica del electrodo aguas abajo que logra el equilibrio óptimo de transferencia de calor a lo largo del tubo capilar puede seleccionarse para adaptar los cambios en el perfil térmico como una función de la velocidad deseada de flujo de fluido y/o vapor a través del tubo. Sorprendentemente, el CAG con punta puede producir aerosoles que tienen fracciones emitidas y respirables convenientes sin necesidad de un electrodo aguas abajo diseñado especialmente.

### **Ejemplo 8**

Se realizaron pruebas para evaluar la producción de aerosol mediante el uso de un calentador de CAG sin un electrodo de alta resistencia aguas abajo. Las pruebas se llevaron a cabo mediante el uso de un electrodo de Cu-Be enchapado en oro aguas abajo unido directamente a un paso de flujo de tubería K32EG que tenía una longitud de 25 mm y un estrangulamiento de la punta conformada con un área de sección transversal abierta de 2582  $\mu\text{m}^2$ . Una formulación líquida que contenía 1,5 % de HCl de buprenorfina en 95 % de etanol/5 % de agua se suministró hacia el paso de flujo a una velocidad de flujo de 10  $\mu\text{l/s}$ . Como se muestra en la Figura 28, el % de recuperación de HCl de buprenorfina sobre el filtro varió de aproximadamente 80 % a aproximadamente 94 %, y la recuperación total fue aproximadamente 100 %, sobre un amplio intervalo de potencia aplicada de aproximadamente 5 vatios a aproximadamente 9,7 vatios. En una segunda prueba, la longitud del paso capilar fue 35 mm. Como se muestra en la Figura 29, el % de recuperación de HCl de buprenorfina sobre el filtro varió de aproximadamente 85 % a aproximadamente 94 %, y la recuperación total fue aproximadamente 100 %, sobre un intervalo de potencia aplicada de aproximadamente 7 vatios a aproximadamente 9 vatios.

Mediante la unión de un electrodo de un buen conductor eléctrico, tal como Cu-Be, directamente al paso de flujo de un material, tal como acero inoxidable que tiene una más alta resistencia que el electrodo, pueden simplificarse la fabricación de los calentadores de CAG con puntas y/o disminuirse los costos de producción.

### **Ejemplo 9**

Se ha determinado que el CAG con punta puede proporcionar la producción de aerosol deseada para varias formulaciones que contienen medicamentos sobre un amplio intervalo de niveles de potencia del calentador. Se realizaron pruebas para evaluar las recuperaciones del aerosol a niveles disminuidos de potencia aplicada. El calentador de CAG incluía un paso de flujo de tubería K32EG que tenía una longitud de 25 mm y un estrangulamiento de la punta conformada con un área de sección transversal abierta de 2400  $\mu\text{m}^2$ . El calentador de

CAG no incluía un electrodo de alta resistencia aguas abajo. Una formulación líquida que contenía 1,5 % de HCl de buprenorfina en 95 % de etanol/5 % de agua se suministró hacia el paso de flujo a una velocidad de flujo de 20 µl/s. La cantidad mínima de potencia suministrada requerida para completar la vaporización de esta formulación puede calcularse que es aproximadamente 16 vatios. Como se muestra en la Figura 30, sin embargo, el % de recuperación de HCl de buprenorfina sobre el filtro varió de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, y la recuperación total fue aproximadamente 100 %, sobre un amplio intervalo de potencia aplicada de aproximadamente 6 vatios a 17 vatios. En consecuencia, los resultados de la prueba muestran que los calentadores de CAG que incluían un paso de flujo con estrangulamiento proporcionaron recuperaciones convenientes del aerosol a niveles de potencia tan bajos como aproximadamente 35 % del valor calculado para que se produzca el 100 % de la vaporización.

Mediante la provisión de la capacidad de producir recuperaciones convenientes del aerosol a niveles de potencia más bajos que los esperados, los calentadores de CAG que incluyen un paso de flujo con estrangulamiento proporcionan, además, la capacidad de producir mayores dosis de formulaciones líquidas, tal como una dosis más grande de medicamentos, por ejemplo, dosis de 40 µL en función de dosis de 20 µL con un paso de flujo sin estrangulamiento. Por ejemplo, debido a la capacidad para generar las recuperaciones deseadas del aerosol a menores niveles de potencia, pueden vaporizarse más altas velocidades de flujo de las formulaciones líquidas en un tiempo de suministro preestablecido. Además, los calentadores de CAG proporcionan la capacidad de producir una dosis dada de una formulación líquida, por ejemplo, una dosis de 20 µL de un medicamento mediante el uso de un menor suministro de energía, por ejemplo, baterías de menores dimensiones y peso.

Los resultados de la prueba descrita en los Ejemplos 8 y 9 e ilustrados en las Figuras 28-30 muestran ventajas inesperadas del CAG con punta. Se obtuvieron muy altas recuperaciones en el filtro en cada uno de esos ejemplos sobre un amplio intervalo de la potencia aplicada. Estos incluyen un intervalo de potencia de 5 a aproximadamente 9,75 amperes como se ilustra en la Figura 28 y un intervalo de 6 a 17 amperes como se ilustra en la Figura 30. Un intervalo de potencia más pequeño pero aún significativamente expandido se ilustra en la Figura 29.

Una ventaja inesperada del CAG con punta es que la cantidad de energía necesaria para vaporizar el líquido en el CAG fue menor que la que se había predicho sobre una base teórica. Por ejemplo, en la Figura 28, la cantidad de potencia necesaria calculada teóricamente para vaporizar la formulación líquida particular era aproximadamente 8 vatios. Sorprendentemente se observaron altas recuperaciones con una potencia aplicada de tan poco como 5 vatios, un nivel de potencia cerca del 30 % por debajo del nivel de potencia calculado para obtener 100 % de vaporización. Similares resultados se obtuvieron para los experimentos realizados e ilustrados en las Figuras 29 y 30. Se deduce que cuando el CAG con punta se incorpora en un generador portátil de aerosol, potencialmente pueden disminuirse los requisitos de potencia para el funcionamiento y así la capacidad de la batería. Una capacidad de la batería reducida pero aún aceptable podría conducir a un diseño más compacto de los inhaladores portátiles. Otra ventaja es que el sistema de control usado en un generador de aerosol que incorpora un CAG con punta puede simplificarse dado que este no necesita tener la capacidad de mantener la potencia suministrada al calentador dentro de un intervalo extremadamente estrecho. Se deduce que los circuitos de control y los procesos asociados pueden ser menos complejos y potencialmente menos caros para diseñar y fabricar inhaladores que incorporan un CAG con punta.

La Figura 25 muestra que se obtuvieron rendimientos del filtro relativamente bajos con el uso de un CAG sin estrangulamiento sobre un intervalo de potencia muy amplio. Los CAG con punta, por otro lado, fueron capaces de proporcionar sustancialmente más altos rendimientos en el filtro que varían de aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 % sobre no solamente un amplio intervalo de potencia sino, además, un intervalo de potencia tan bajo como aproximadamente 5 vatios el cual está muy por debajo de la cantidad calculada de potencia de 16 vatios para vaporizar completamente la formulación líquida. Se apreciará fácilmente que el CAG con punta ofrece considerable flexibilidad en el diseño y la fabricación de los inhaladores usados para suministrar formulaciones líquidas en forma de aerosol.

Aunque la invención se ha ilustrado y descrito de acuerdo con las modalidades preferidas, se reconoce que pueden hacerse variaciones y cambios en la misma sin apartarse de la invención como se establece en las reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES:**

- 1.Un método para producir un aerosol con un generador de aerosol que comprende:  
un paso de flujo (20) que incluye un extremo de entrada (21), un extremo de salida (29) y una primera sección de flujo (24);
- 5 un estrangulamiento (60) (260) (360) en el extremo de salida (29) del paso de flujo, el estrangulamiento define una segunda sección de flujo (66) (366) del paso de flujo (20) aguas abajo de la primera sección de flujo (24); y  
un calentador (32, 34) dispuesto a lo largo de la primera sección de flujo el cual se adapta para calentar el líquido en la primera sección de flujo (24) para producir vapor en la primera sección de flujo (24) que se expulsa desde el extremo de salida (29),
- 10 en donde el paso de flujo (20) comprende una estructura laminada que incluye una primera pieza que tiene una superficie en la cual se forma una ranura o canal, y una segunda pieza que se adapta para cubrir la ranura o canal para definir el paso de flujo (20),  
el método comprende:  
15 suministrar un líquido al extremo de entrada (21) del paso de flujo (20) que incluye el extremo de salida (29), la primera sección de flujo (24) y el estrangulamiento (60) (260) (360) en el extremo de salida (29), el estrangulamiento define una segunda sección de flujo (66) (366) del paso de flujo aguas abajo de la primera sección de flujo; y  
calentar el líquido en la primera sección de flujo (24) para producir vapor en la primera sección de flujo (24) el cual se expulsa con gotitas de líquido desde el extremo de salida (29) por lo cual las gotitas del líquido expulsado se dividen en gotitas más pequeñas.
- 20 2.Un método de conformidad con la reivindicación 1, que incluye: suministrar energía al calentador (32, 34) con un suministro de energía; y controlar en funcionamiento del suministro de energía con un controlador (16) para suministrar una cantidad efectiva de energía al calentador para calentar la formulación líquida en la primera sección de flujo (24) para producir un vapor que se expulsa desde el extremo de salida (29).
- 25 3.Un método de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde la primera sección de flujo (24) del paso de flujo (20) tiene una primera área de sección transversal que es mayor que una segunda área de sección transversal de la segunda sección de flujo (66) (366) del paso de flujo en el extremo de salida (29), y la relación de la primera área de sección transversal a la segunda área de sección transversal es de aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 30:1.
- 30 4.Un método de conformidad con la reivindicación 1, 2 ó 3, en donde el paso de flujo (20) es un primer tubo de dimensiones capilares (25) (225) y el estrangulamiento (60) (360) es un segundo tubo de dimensiones capilares (160) dimensionado para encajar dentro del primer tubo de dimensiones capilares.
- 5.Un método de conformidad con la reivindicación 4, en donde el estrangulamiento (60) (260) (360) tiene una longitud de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 10 mm, o de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 6 mm.
- 35 6.Un método de conformidad con la reivindicación 4 ó 5, en donde la segunda sección de flujo (66, 366) tiene un diámetro de aproximadamente 0,025 mm (0,001 pulgadas) a aproximadamente 0,25 mm (0,01 pulgadas).
- 7.Un método de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde el paso de flujo (20) y el estrangulamiento (60) (260) (360) son del mismo material o de un material diferente, seleccionándose el material del grupo que consiste de metales, cerámicas, vidrios, plásticos, polímeros y sus combinaciones.
- 40 8.Un método de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde la segunda sección de flujo (66) (366) tiene una sección transversal redonda o no redonda.
- 9.Un método de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde el paso de flujo (20) y el estrangulamiento (60) (260) (360) son de un material metálico.
- 45 10.Un método de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde la primera sección de flujo (24) y la segunda sección de flujo (66) (366) del paso de flujo son de dimensiones capilares.
- 11.Un método de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde el paso de flujo (20) tiene una dimensión transversal máxima de aproximadamente 0,025 mm a aproximadamente 0,25 mm.
12. Un método de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde las múltiples piezas del paso de flujo se moldean, se funden o se maquinan.



13. Un método de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde el paso de flujo (20) es de dimensiones capilares y comprende un tubo capilar (25) (225), un cuerpo monolítico (325), o una estructura laminada.
- 5 14. Un método de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en el cual el generador de aerosol es un generador portátil de aerosol y comprende, además, una boquilla (18) en comunicación continua con el extremo de salida (29) del paso de flujo (20) a través del cual un usuario puede aspirar el aerosol desde el generador de aerosol.
- 10 15. Un método de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en el cual el generador de aerosol incluye una fuente de líquido (12) en comunicación continua con el extremo de entrada (21) del paso de flujo (20), la fuente de líquido (12) contiene una formulación líquida que incluye un medicamento.
16. Un método de conformidad con la reivindicación 15, en el cual el generador de aerosol comprende, además:
- un suministro de energía; y
- una válvula (14) dispuesta entre la fuente de líquido (12) y el paso de flujo (20);
- 15 y en el cual el método comprende, además, controlar el flujo de líquido desde la fuente de líquido hacia la entrada y el suministro de potencia desde el suministro de energía al calentador para mantener el calentador en un intervalo de temperaturas efectivo para vaporizar el líquido en el paso de flujo (20) mediante el uso de un controlador (16) operable para accionar la válvula (14) para controlar el flujo del líquido desde la fuente de líquido (12) hacia el extremo de entrada (21) del paso de flujo (20) y para controlar el suministro de potencia desde el suministro de energía hacia el calentador (32, 34).

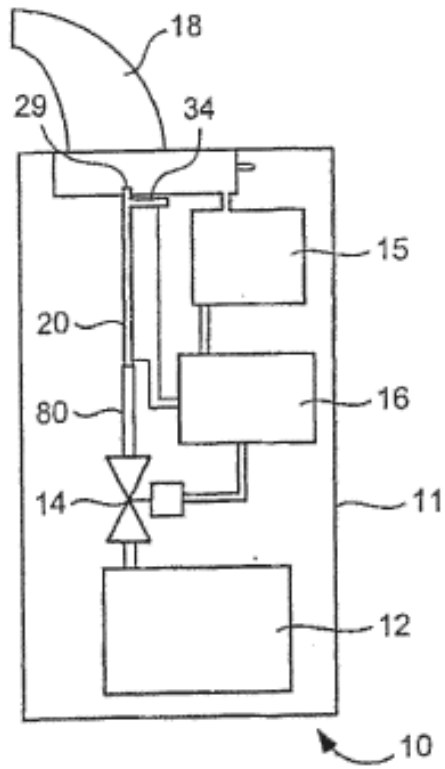


Fig. 1

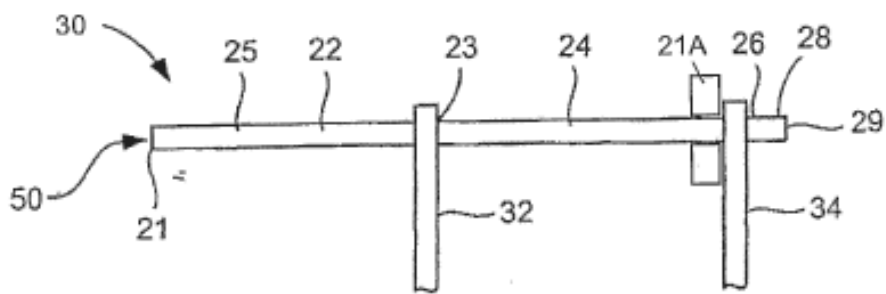
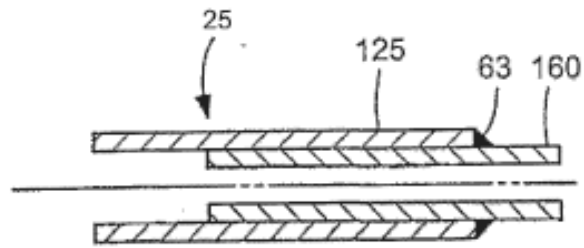
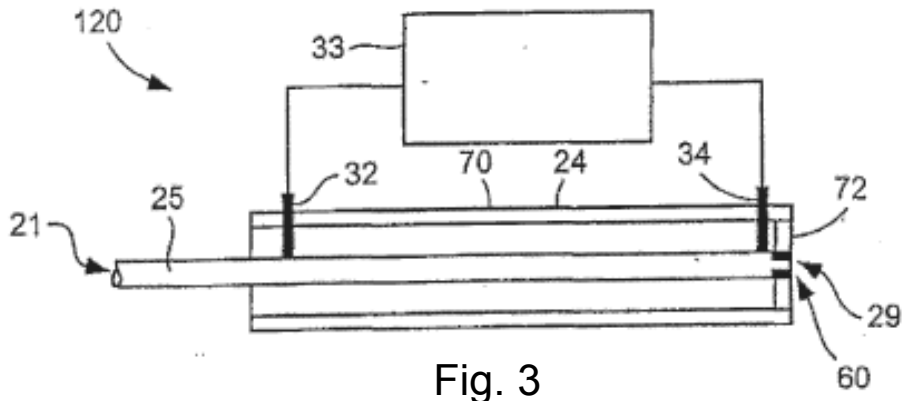


Fig. 2



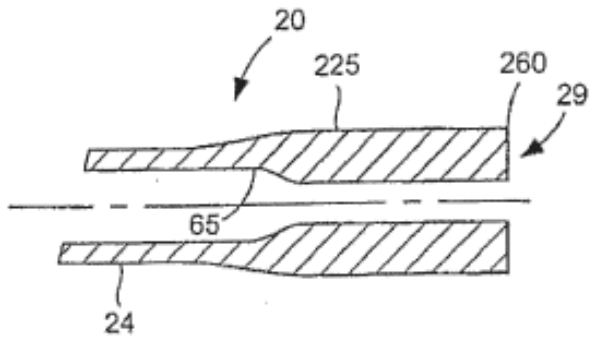


Fig. 5

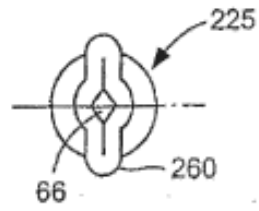


Fig. 6

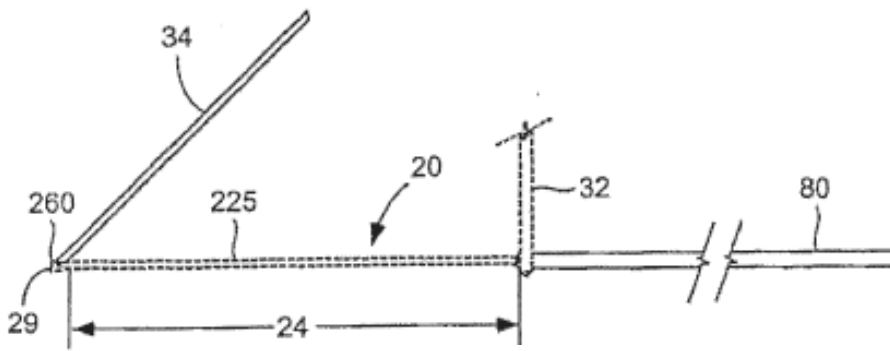


Fig. 7

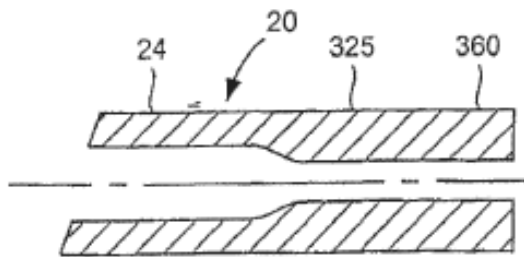


Fig. 8

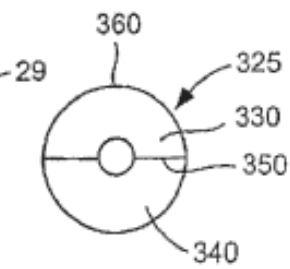


Fig. 9

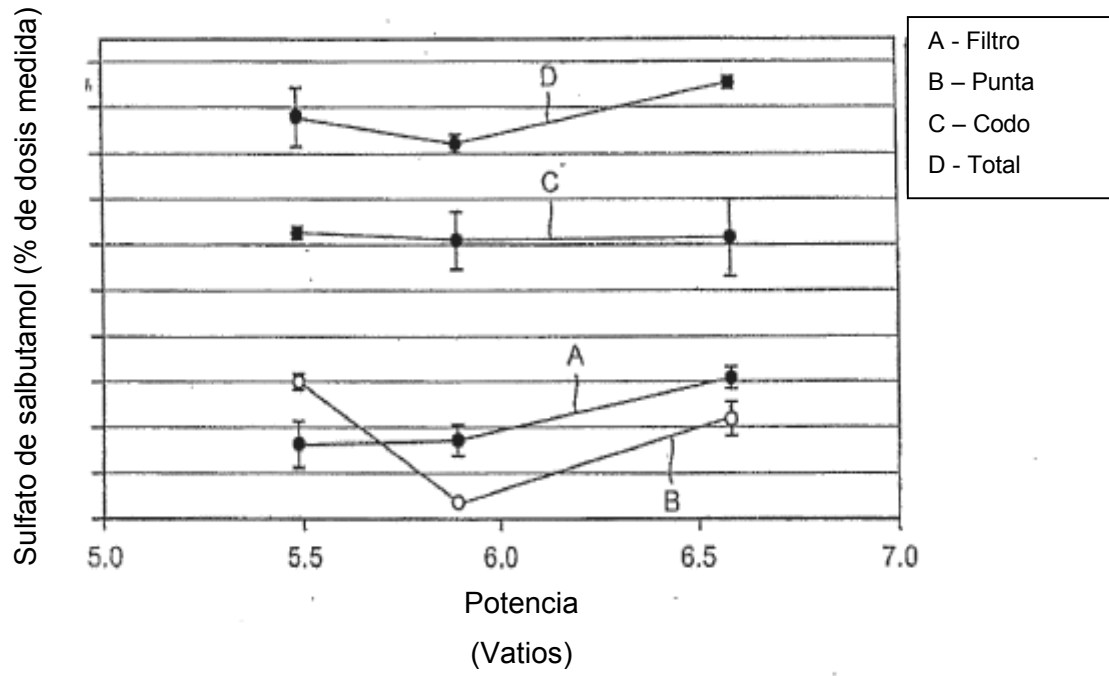


Fig. 10

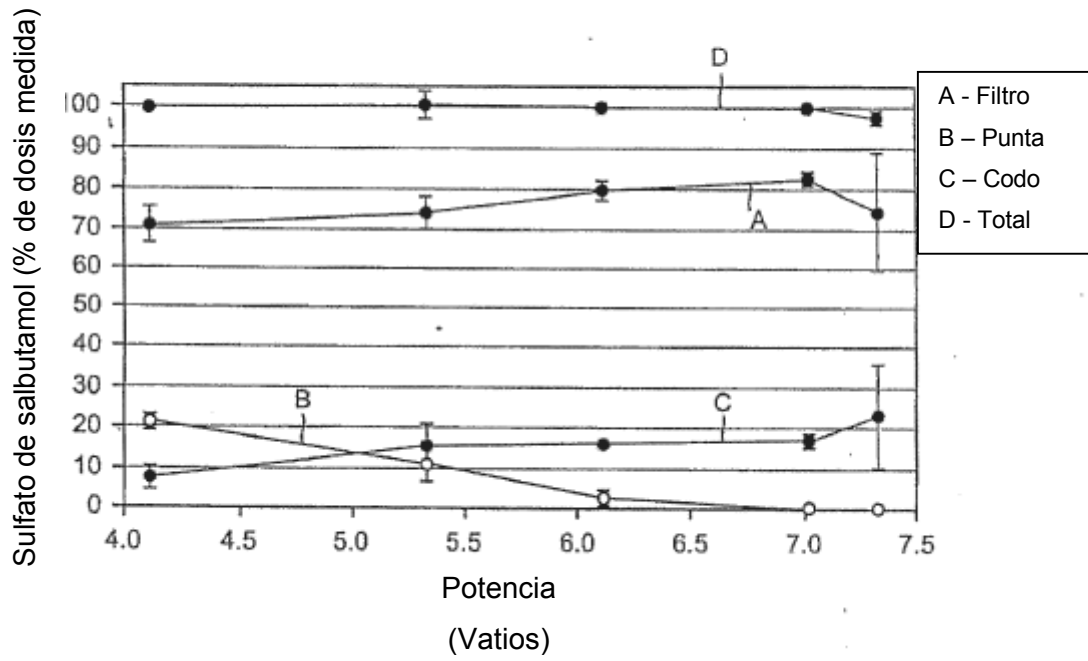


Fig. 11

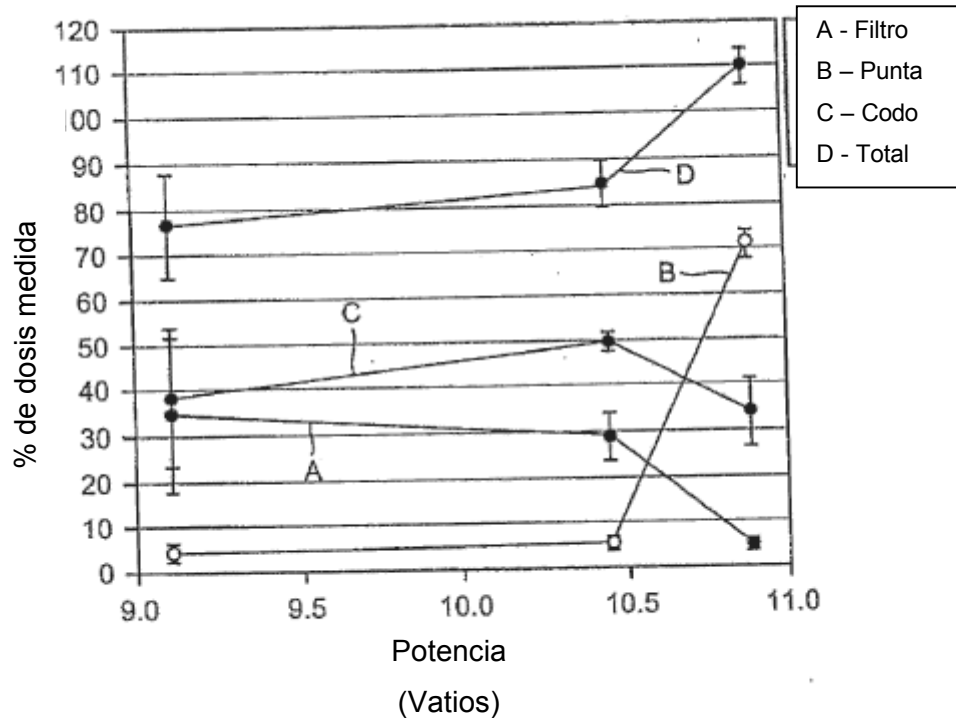


Fig. 12

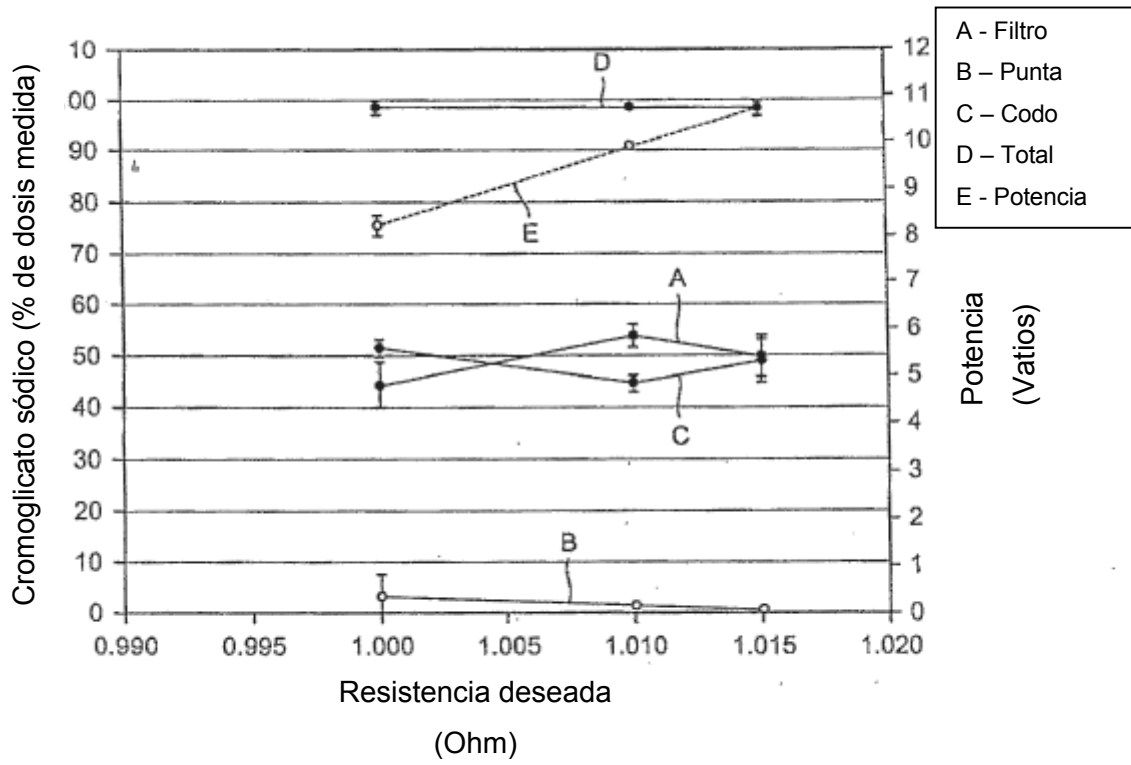


Fig. 13



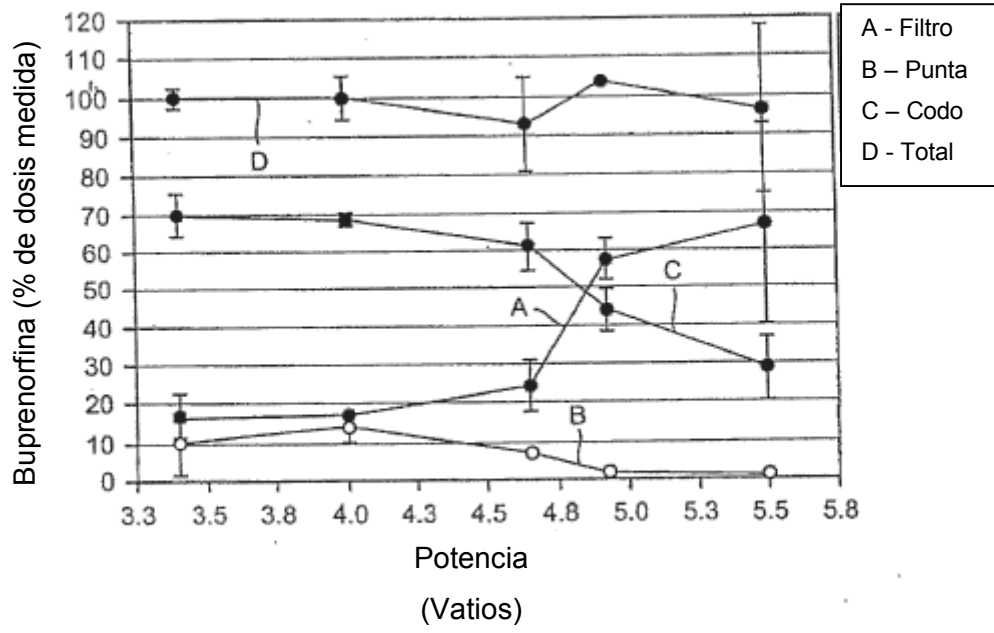


Fig. 14

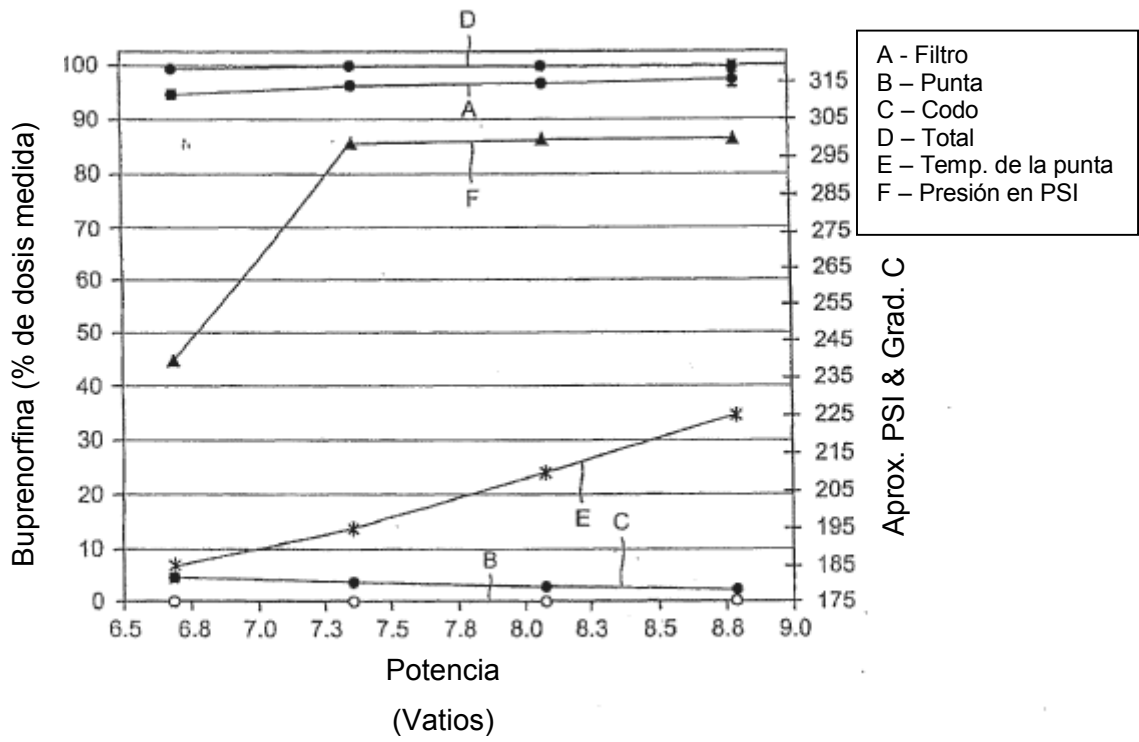


Fig. 15

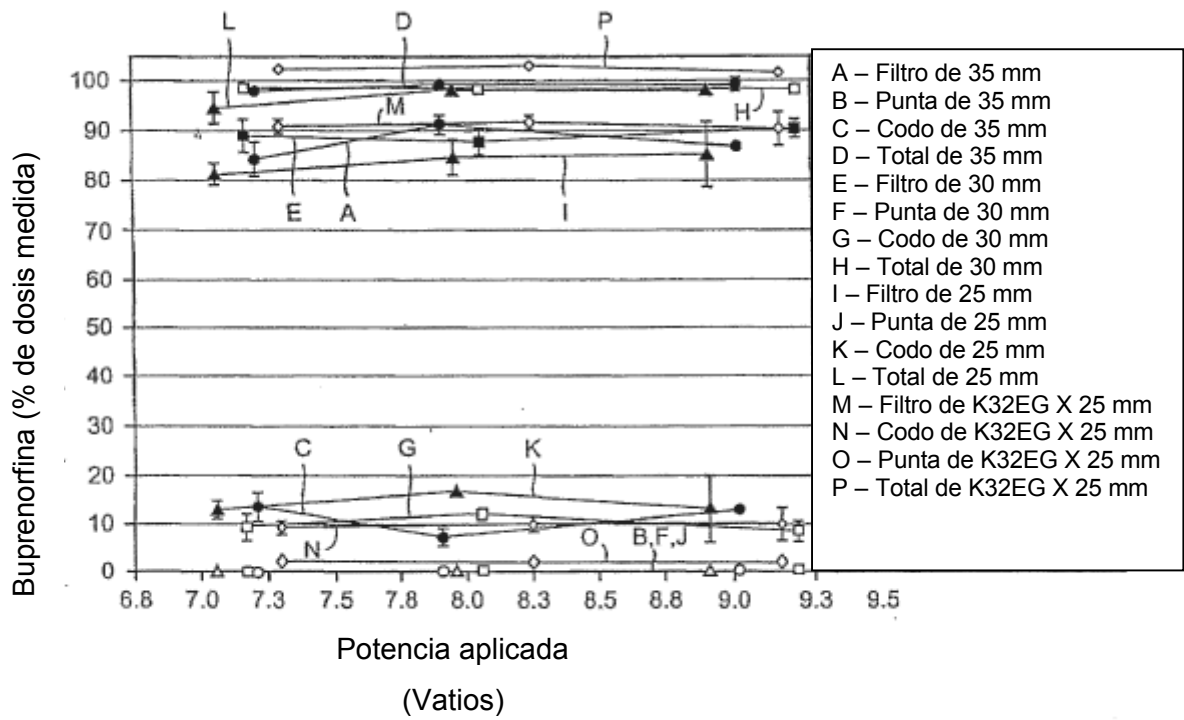


Fig. 16

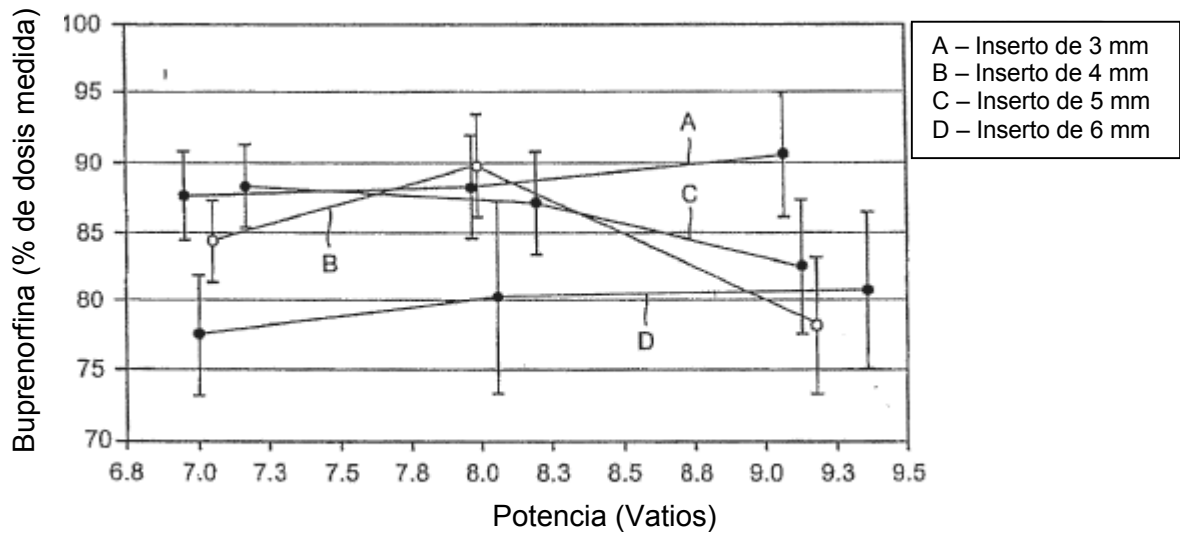


Fig. 17

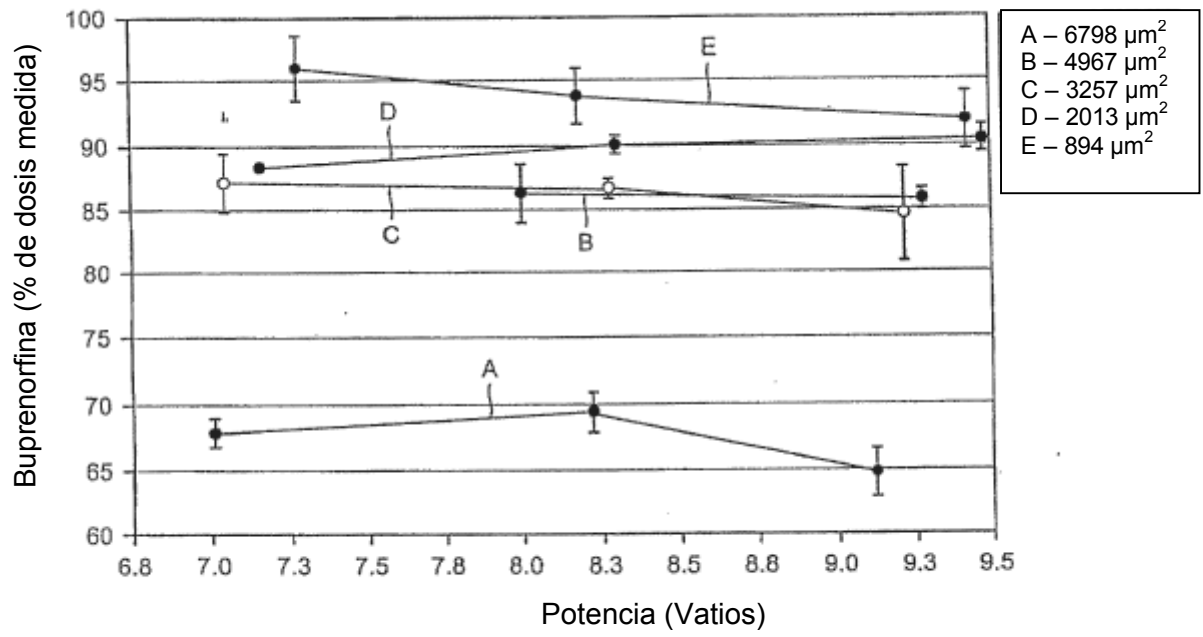


Fig. 18

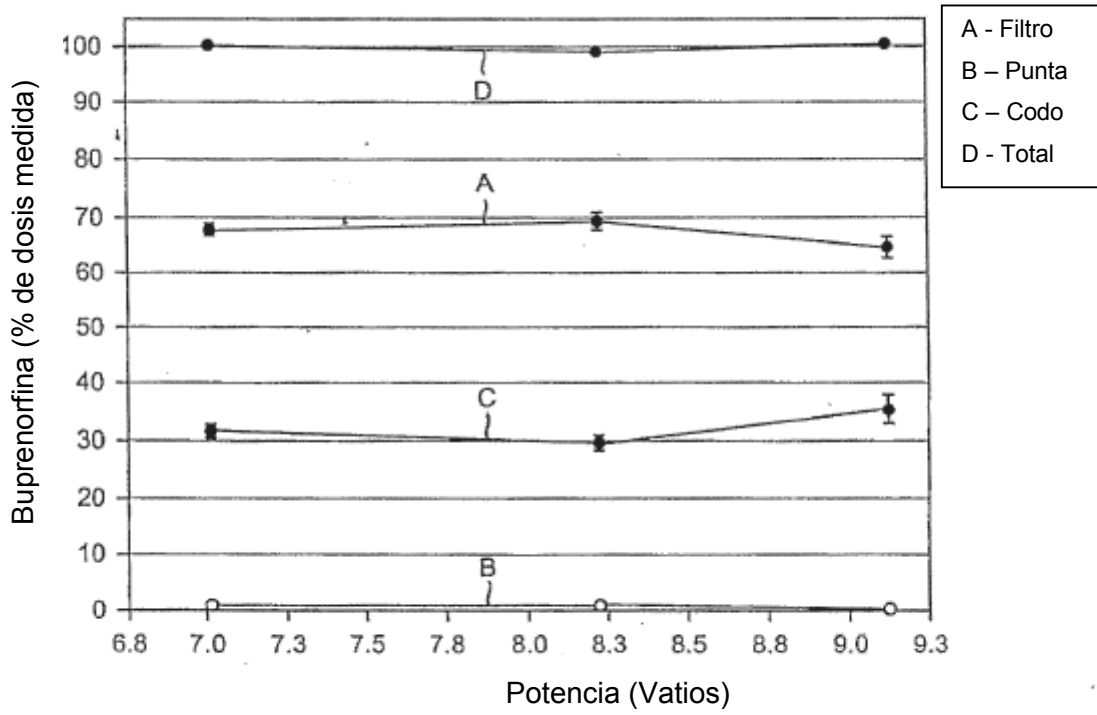


Fig. 19

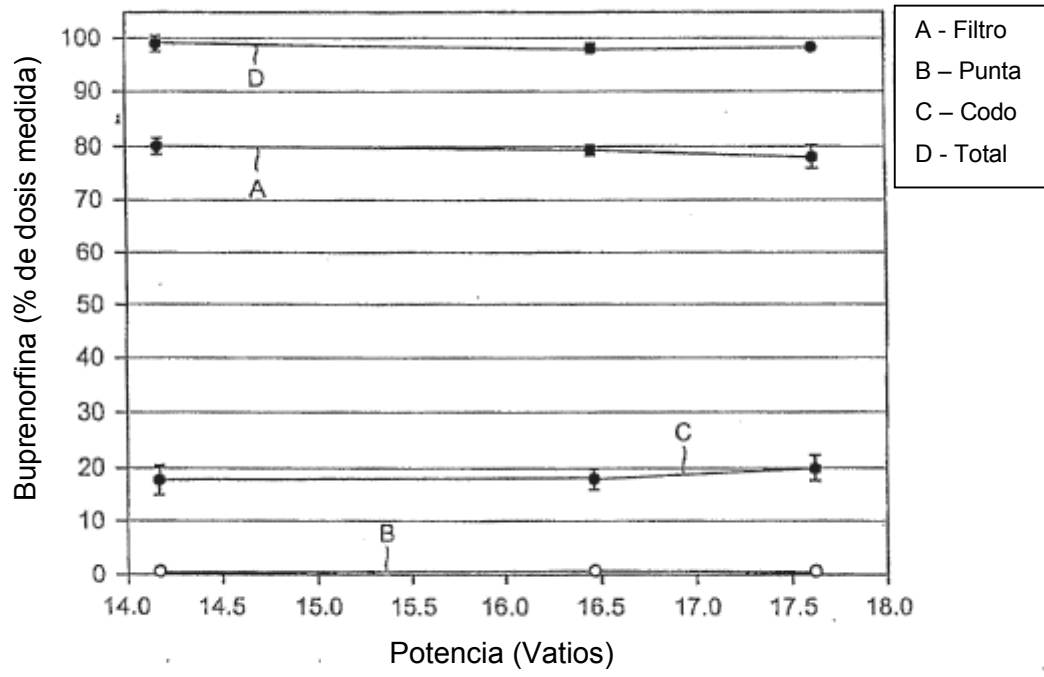


Fig. 20

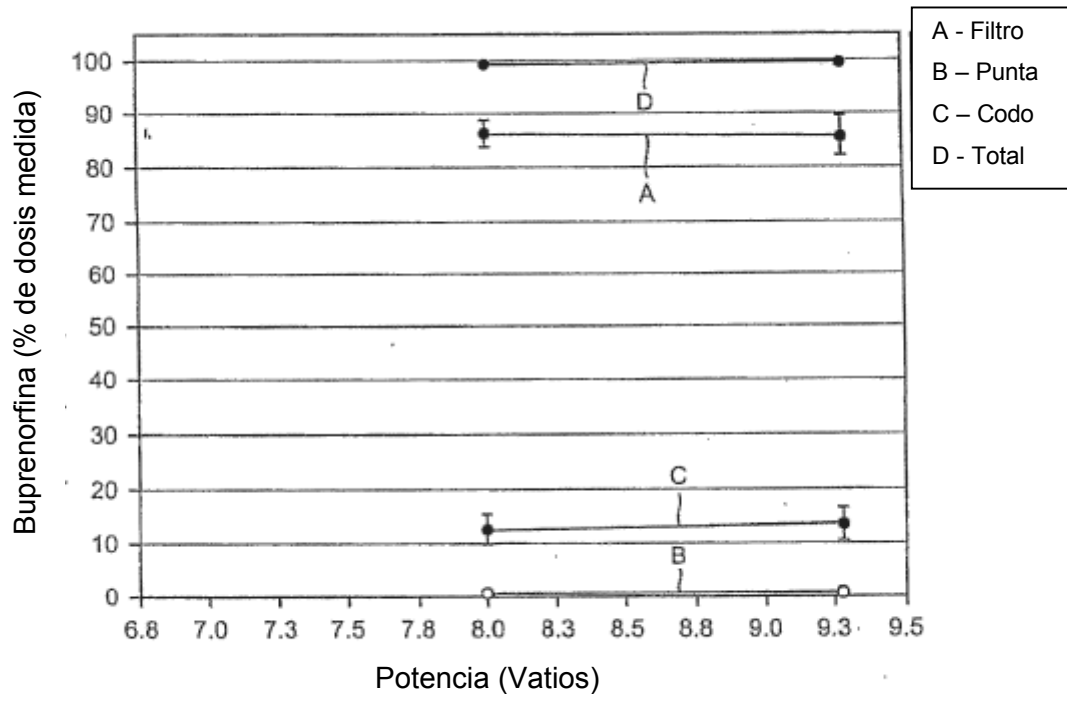


Fig. 21



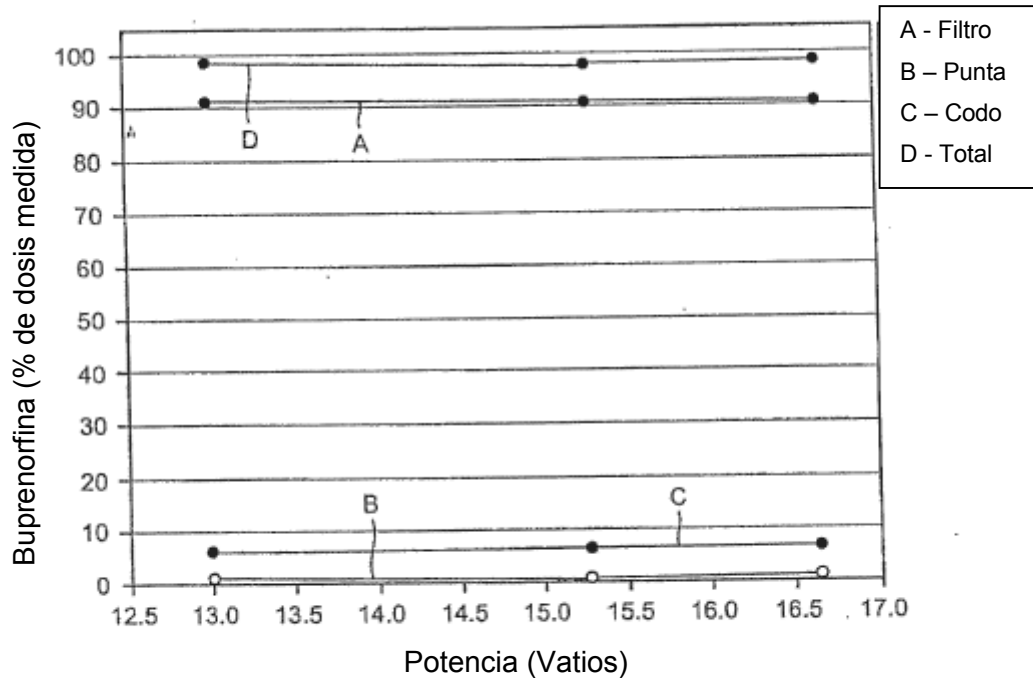


Fig. 22

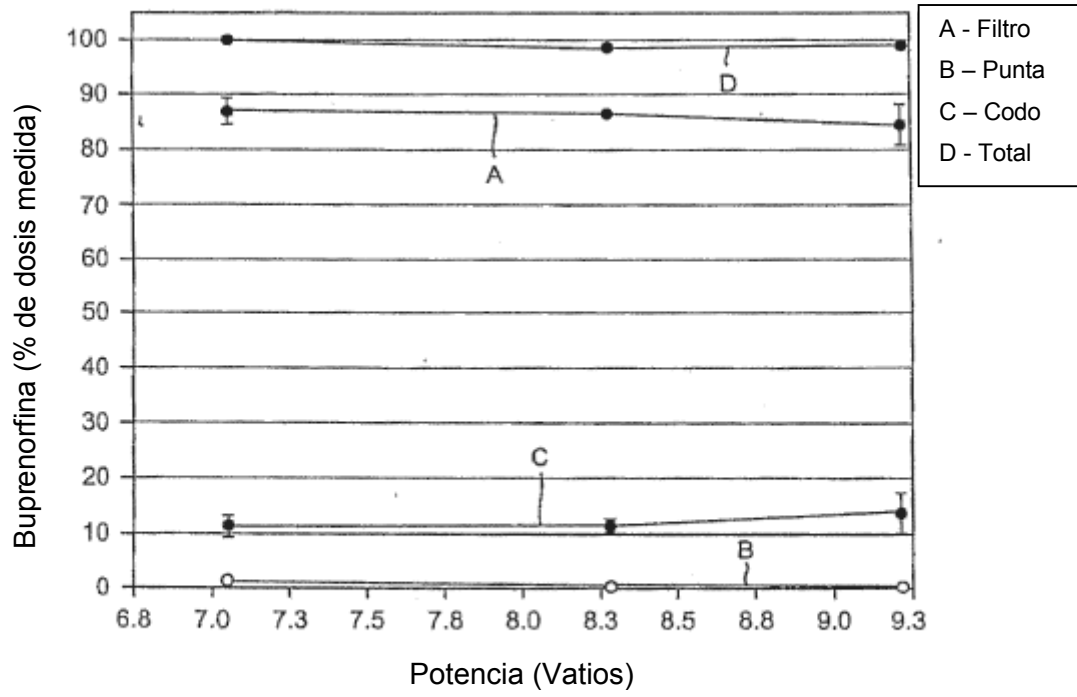


Fig. 23

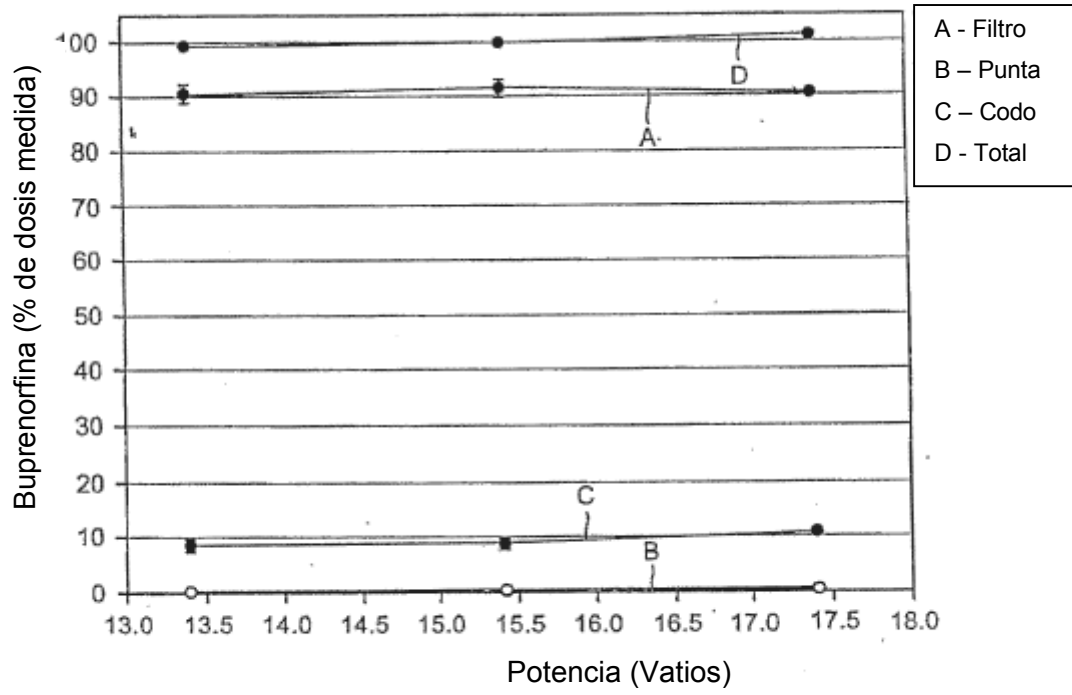


Fig. 24

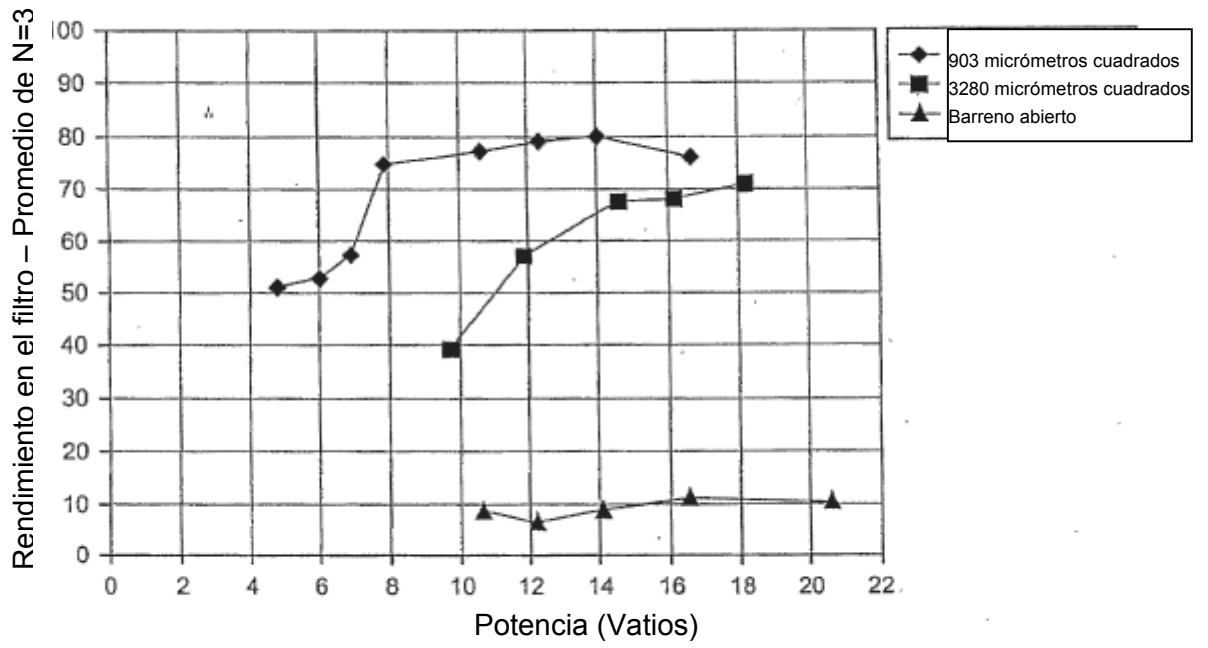


Fig. 25

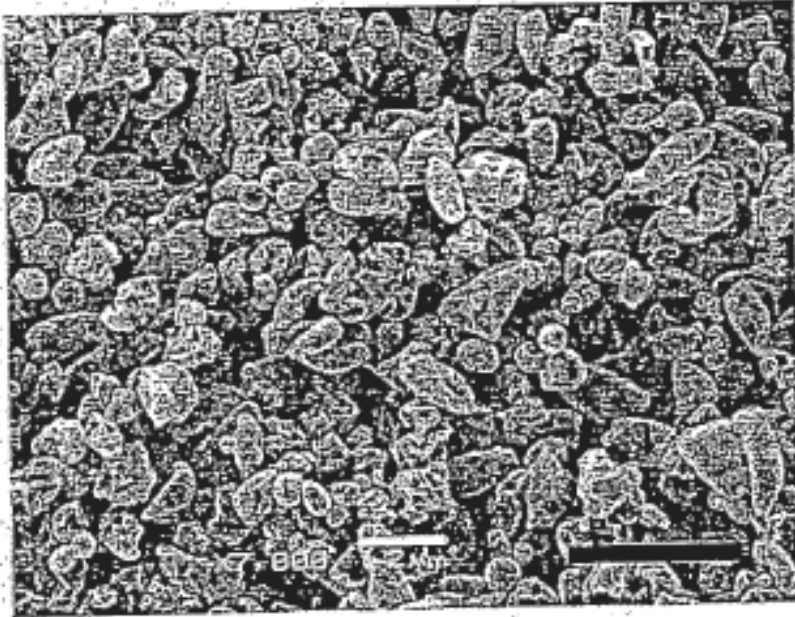


FIG.

Fig. 26

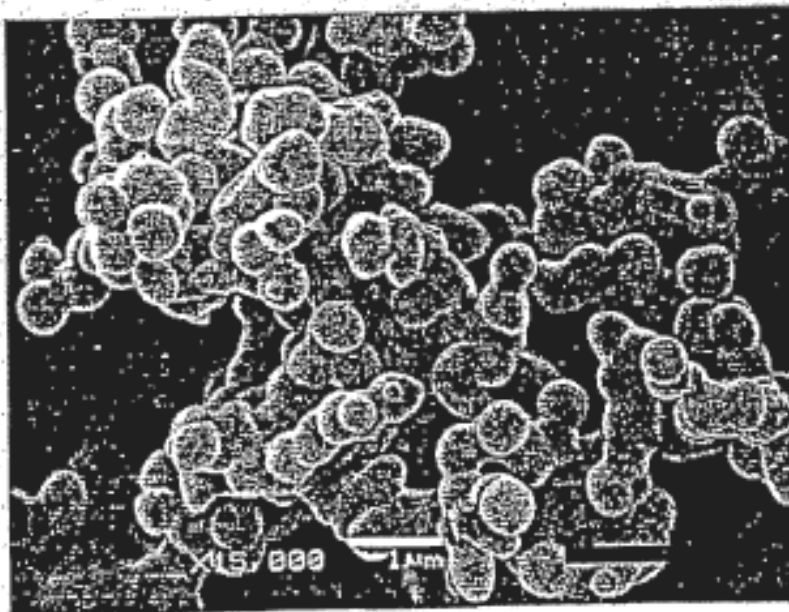


FIG.

Fig. 27

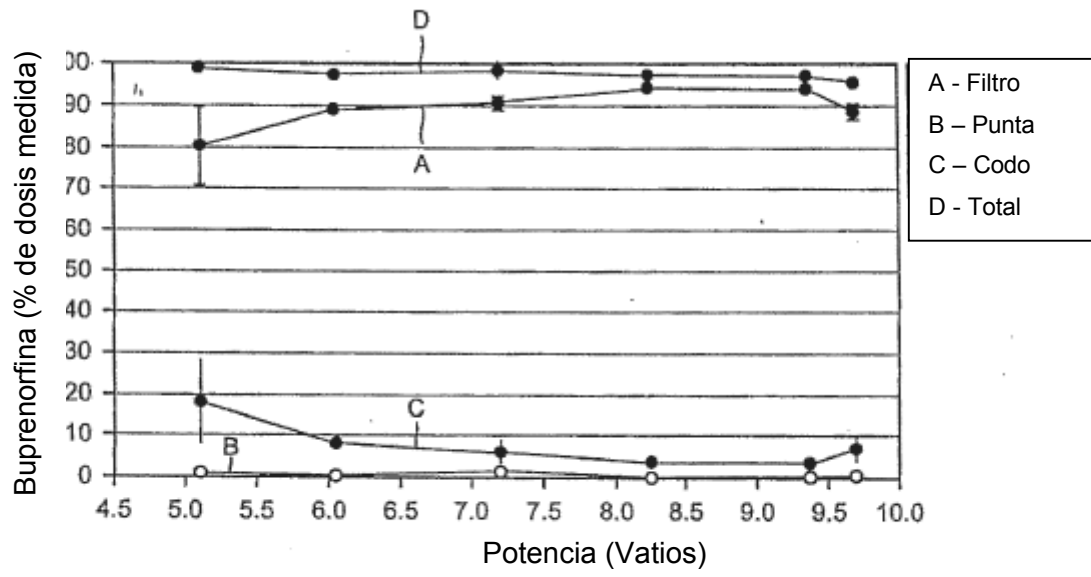


Fig. 28

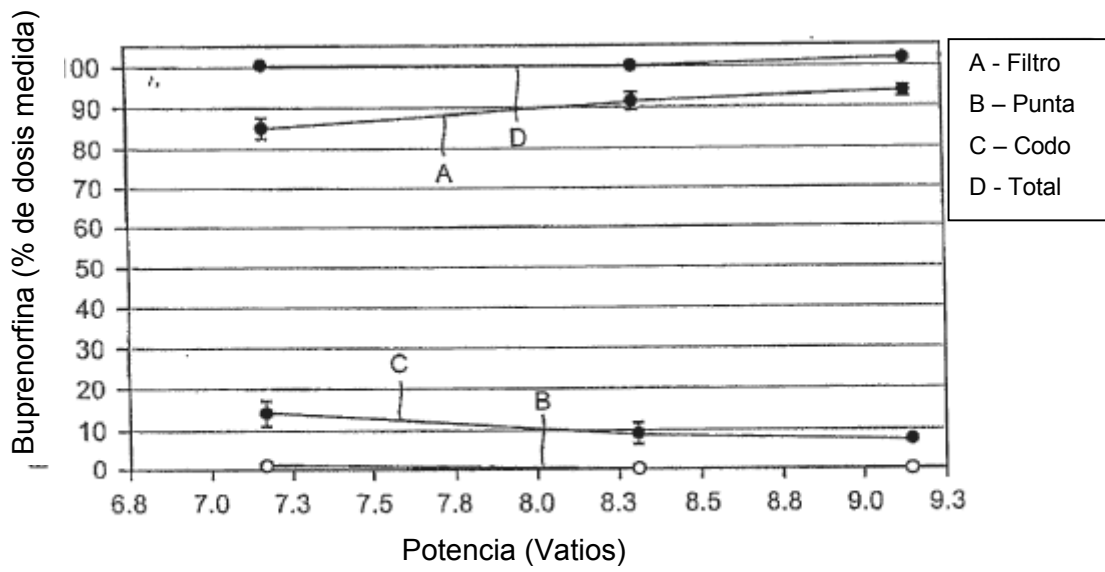


Fig. 29

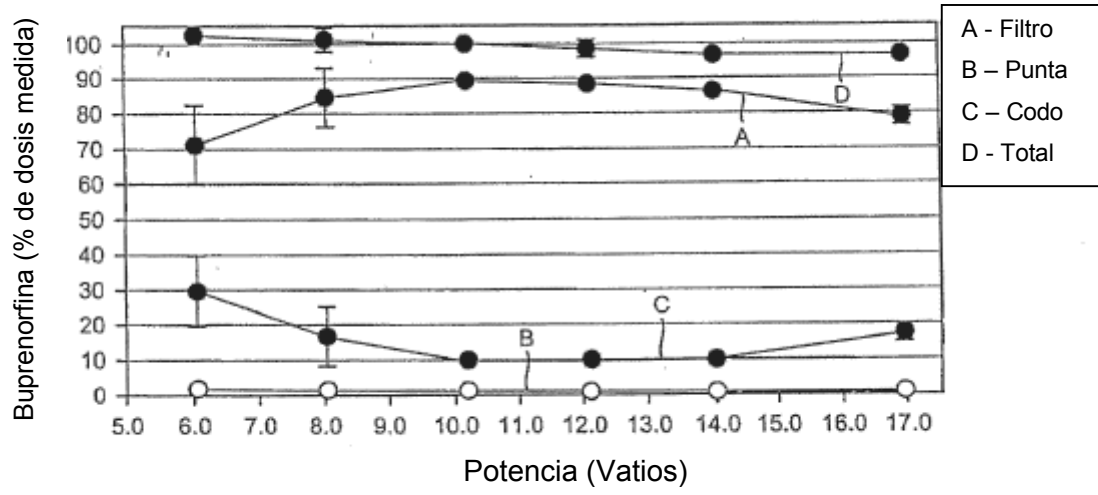


Fig. 30