

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 367**

51 Int. Cl.:

A61M 11/02 (2006.01)

A61M 11/06 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

A61M 11/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014 PCT/NL2014/050136**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14137215**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014 E 14711017 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2964296**

54 Título: **Generador de aerosol para generar un aerosol de inhalación**

30 Prioridad:

07.03.2013 NL 2010405
07.03.2013 US 201361774280 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.07.2017

73 Titular/es:

MEDSPRAY B.V. (100.0%)
23, Colosseum
7521 PV Enschede, NL

72 Inventor/es:

DE KRUIJF, WILHELMUS PETRUS JOHANNES;
NIJDAM, WIETZE;
WISSINK, JEROEN MATHIJN y
HUIJGEN, TOM VINCENT

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 623 367 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

Generador de aerosol para generar un aerosol de inhalación

5 La presente invención se refiere a un generador de aerosol para generar un aerosol de inhalación, a un inhalador que comprende un generador de aerosol de este tipo y a un método de prueba de un generador de aerosol de este tipo.

10 Los generadores de aerosol para generar un aerosol para su inhalación se usan, por ejemplo, para la administración de un principio activo a un pulmón humano.

15 Un generador de aerosol para generar un aerosol comprende una carcasa en la que se proporciona un conducto de inhalación. Se proporciona una boquilla en el conducto de inhalación para pulverizar una cantidad del líquido de inhalación al conducto de inhalación. En el conducto de inhalación, el líquido de inhalación se mezcla con aire o con otro gas o mezcla de gases previstos en el conducto de inhalación para formar un aerosol, el aerosol abandona entonces el generador de aerosol en una abertura de salida para su inhalación por el usuario, tal como un paciente. El documento WO2008/138936 describe un dispositivo inhalador de líquido en dosis medidas.

20 En los dispositivos para generar un aerosol de inhalación líquido, existen varios factores que desempeñan un papel.

25 En primer lugar, el principio activo debe distribuirse en gotitas de líquido que tienen un tamaño inhalable y una distribución de tamaño pequeño, con el fin de permitir que las gotitas se propaguen en los pulmones de un usuario de manera eficaz. En general, las distribuciones de tamaño pequeño permiten un direccionamiento al pulmón y una propagación y una deposición más eficaces en las regiones de pulmón más profundas de un usuario.

30 En segundo lugar, la deposición del principio activo en el tracto respiratorio superior (especialmente boca y garganta) debe minimizarse, ya que tal deposición puede no absorberse de manera eficaz.

35 En tercer lugar, la retención del principio activo en el propio dispositivo de inhalación debe limitarse, para minimizar pérdidas e impedir la contaminación del dispositivo de inhalación.

40 En cuarto lugar, las variaciones en la distribución de tamaño de partícula y dosis de aerosol que emite el dispositivo de inhalación (fármaco administrado al usuario) deben minimizarse, para obtener una administración fiable del principio activo al usuario. Muchos factores pueden afectar a la dosis administrada al usuario, tal como pero sin limitarse a: variaciones en el tamaño de gotita, variaciones en la deposición en el dispositivo de inhalación (pérdidas de retención), variaciones en la deposición en la región de boca y garganta, variaciones en la velocidad del aire de inhalación o variaciones en la dosificación de principio activo por administración, etcétera.

45 En conjunto, a pesar de muchos esfuerzos, los dispositivos inhaladores de líquido actuales parece que siguen proporcionando un intervalo muy amplio en la cantidad de principio activo que se administra de manera eficaz a las diversas regiones del pulmón, limitando un índice terapéutico de fármacos y sus terapias.

50 El documento WO2011/157561 A1 da a conocer un inhalador que tiene una embocadura. Una boquilla de expulsión expulsa el fluido en un aerosol. Cuando un usuario inhala el aerosol, el aire de suministro puede absorberse al interior de la embocadura a través de, al menos, una abertura de aire de suministro.

55 El documento US2011/048415 A1 da a conocer un nebulizador que genera un aerosol que puede inhalarse por un usuario. Una boquilla genera un aerosol. Una abertura de suministro de aire permite que un suministro de aire pueda absorberse por un usuario.

60 Un objetivo de la invención es permitir una administración sustancialmente constante de un aerosol de inhalación líquido en el pulmón.

65 Con el fin de conseguir este objetivo, según un aspecto de la invención, se proporciona un generador de aerosol para generar un aerosol de inhalación a partir de un líquido de inhalación, que comprende:

un conducto de ingesta para guiar el aire a la boca de un usuario, y una boquilla, dispuesta para inyectar el líquido de inhalación en el conducto de ingesta,

60 - en el que la boquilla está dispuesta para generar un tren de gotitas de Rayleigh del líquido de inhalación que se propaga a lo largo de una trayectoria de propagación de tren de gotitas, y

en el que el conducto de ingesta comprende:

65 - al menos dos primeros orificios, teniendo cada uno de los primeros orificios un sentido de descarga en el que primeras corrientes de aire respectivas se descargan desde los primeros orificios respectivos, estando los

5 sentidos de descarga de los primeros orificios dirigidos hacia la trayectoria de propagación de tren de gotitas, estando los al menos dos primeros orificios configurados para permitir que las primeras corrientes de aire respectivas fluyan desde los orificios respectivos a lo largo de los sentidos de descarga respectivos hasta la trayectoria de propagación de tren de gotitas para interactuar entre sí en la trayectoria de propagación de tren de gotitas.

10 Los inventores han imaginado que el generador de aerosol según la invención permite variar el tamaño de partícula en diferentes flujos de aire de inhalación para permitir una dosis al pulmón sustancialmente constante en estas velocidades de inhalación variables, tal como se explicará más detalladamente a continuación. Por ello, en primer lugar se explicarán en detalle adicional algunos principios que desempeñan un papel en el proceso de inhalación de un aerosol en el pulmón.

15 Los usuarios de un dispositivo inhalador pueden inhalar cómodamente un determinado volumen de aire por ejemplo de 1 a 1,5 litros. A un flujo de inhalación o flujo de aire de por ejemplo 60 litros por minuto (lpm), es decir 1000 ml/s, un usuario o paciente inhala 1,5 litros en 1,5 segundos. A un flujo de aire moderado de por ejemplo 30 litros por minuto, 500 ml/s, un usuario o paciente inhala 1,5 litros en 3 segundos. A una tasa de flujo de aire baja de 15 litros por minuto, 250 ml/s, que puede considerarse una tasa de flujo de aire normal para una respiración de volumen corriente, un usuario o paciente inhala 1,5 litros en 6 segundos. Para los dispositivos inhaladores de líquido, un tiempo de inhalación más largo puede ser beneficioso, ya que el generador de aerosol puede suministrar, a una misma tasa de flujo de fluido, más medicamento líquido al pulmón.

20 La velocidad del aire inhalado y, por tanto, la duración de inhalación, está determinada por la resistencia del flujo de aire del inhalador y el perfil de presión de inhalación negativa generado por el usuario. Investigaciones exhaustivas realizadas por los inventores con voluntarios sanos inhalando a través de diferentes resistencias de flujo de aire han señalado que los usuarios pueden inhalar de manera más cómoda durante un periodo de tiempo mayor si el dispositivo inhalador tiene una resistencia de moderada a alta. Los inventores han llevado a cabo estudios de capacidad de uso exhaustivos con resistencias de flujo de aire de moderadas a altas (15 lpm de flujo de aire a una subpresión de -2kPa, 15 lpm a una subpresión de 4 kPa y 15 lpm a una subpresión de 6 kPa). A una resistencia de flujo de aire de 15 lpm a una subpresión de 2 kPa, el 90 por ciento de los voluntarios sanos en el estudio inhalaban entre 1 y 1,5 litros a una tasa de flujo de aire de inhalación promedio de entre 10 y 20 lpm.

25 Tal como se explicó anteriormente, la distribución de tamaño de gotita y la velocidad de inhalación de la velocidad del aire desempeñan un papel en la deposición del líquido de inhalación en las diversas regiones de los pulmones de un usuario. Cuanto mayor es la velocidad de inhalación, más probable es que las gotitas no vayan a poder seguir las curvaturas que hace el aerosol inhalado en la boca, garganta y laringe del usuario, provocando que una parte de las gotitas se depositen allí y no alcancen el pulmón. Cuanto más pequeño es el tamaño de gotita, más profundo puede penetrar el líquido de inhalación dentro de las regiones más profundas de los pulmones, y mejor puede absorberse el líquido de inhalación.

35 Cuando el líquido de inhalación se genera mediante, por ejemplo, una boquilla de orificio simple en el régimen de Rayleigh (también denominado en este documento una boquilla de Rayleigh RN), las gotitas pueden tener un tamaño de gotita primario de aproximadamente dos veces un diámetro de chorro (Lord Rayleigh (J.W. Strutt). On the instability of jets. Proc. London Math. Soc. 10:4-13 (1878). Esto puede permitir una generación de gotitas principales que tienen un tamaño definido y distribución de tamaño baja (también denominado un aerosol de monodispersión). Las gotitas abandonan la boquilla de Rayleigh teniendo una velocidad de avance. Sin embargo, las gotitas inyectadas en aire en frente del tren de gotitas pierden algo de su velocidad de avance, mientras que las gotitas que siguen están en su estela, por tanto perdiendo menos velocidad y fusionándose entonces entre ellas. Tales efectos de fusión aumentan el tamaño de gotita y el tamaño distribución promedios. Si la boquilla funciona o no en el régimen de Rayleigh depende en gran medida de la presión de líquido de inhalación, el diámetro de boquilla y la viscosidad de líquido de inhalación. Cuando se hace uso de un diámetro de boquilla de entre 1 micrómetro y 5 micrómetros, la boquilla funcionará en el régimen de Rayleigh. Por tanto, en una realización, una boquilla que funciona en un régimen de Rayleigh está formada por una boquilla que tiene un diámetro de entre 1 micrómetro y 5 micrómetros.

40 El generador de aerosol según la invención puede comprender además un dispositivo de presurización para presurizar el líquido de inhalación, teniendo el dispositivo de presurización una salida que descarga dentro de la boquilla. Con el fin de que la boquilla funcione en el régimen de Rayleigh, el dispositivo de presurización puede configurarse para presurizar el líquido de inhalación a una presión en un intervalo de entre 2 Bar a 60 Bar.

45 Los inventores se han dado cuenta de que la fusión de las gotitas que abandonan la boquilla de Rayleigh puede reducirse inyectándolas en una corriente de aire en la que se produce turbulencia. Las gotitas, cuando abandonan la boquilla de Rayleigh, tienen una velocidad de propagación de avance en el sentido en el que se inyectan las gotitas. La turbulencia puede sacudir las gotitas fuera de su trayectoria de propagación, mientras que mantienen en gran parte su velocidad de propagación, de modo que la fusión puede reducirse mientras que se mantiene un sentido principal de propagación del aerosol.

Los inventores se han dado cuenta de que tal tipo de turbulencia puede obtenerse mediante las al menos dos primeras corrientes de aire en sentidos que se oponen mutuamente que interaccionan mutuamente en la trayectoria de propagación de tren de gotitas. La turbulencia puede formar una turbulencia sustancialmente homogénea. La turbulencia puede “sacudir” de manera eficaz las gotitas fuera de su trayectoria de propagación para evitar la fusión de gotitas sucesivas de las gotitas inyectadas a través de una misma abertura.

La turbulencia es preferiblemente tan homogénea como sea posible, evitando grandes corrientes parásitas o vórtices. Se conocen chorros de aire con altos gradientes de velocidad por su alto contenido de turbulencia, sin embargo las corrientes de aire opuestas parecen aumentar la turbulencia con un mínimo aumento de velocidad promedio, creando de ese modo, según un aspecto de la invención, aire a lo largo de la trayectoria de tren de gotitas con un alto contenido de turbulencia homogéneo y ningún (o bajo) aumento de velocidad de aerosol principal. Las escalas de longitud más pequeñas (también conocidas como escalas de longitud de Kolmogorov), están preferiblemente en el mismo orden de magnitud o menor que las gotitas en el tren de gotitas, para crear una interacción máxima entre el aire turbulento y el aire con gotitas, con el fin de impedir la fusión. La velocidad principal global del aerosol puede ser todavía mucho más baja que la velocidad de los primeros chorros (primeros orificios) que creó inicialmente la turbulencia homogénea.

Tal como se explicó anteriormente, la deposición del aerosol de inhalación en boca, garganta y pulmón tiende a depender del tamaño de gotita y del flujo de inhalación. Se conoce y observa generalmente que la deposición en el sistema respiratorio superior (boca, garganta, etc.) es proporcional a $d^2 * Q$, donde d es un diámetro de las gotitas y Q es el flujo de inhalación. Por tanto, la variación de flujo de inhalación tiende a dar como resultado una variación de deposición en el pulmón o dosis en el pulmón.

Además, la turbulencia obtenida puede tender a evitar que, en el caso de una pluralidad de aberturas de boquilla que generan una pluralidad de trenes de gotitas inyectados (por ejemplo paralelos), por ejemplo dispuestos en una configuración de fila o matriz, las gotitas de los diferentes trenes de gotitas colisionen lado a lado debido a la subpresión entre los diferentes trenes de gotitas, lo que puede dar como resultado efectos de fusión que aumentan el tamaño de gotita. dis

La deposición del líquido de inhalación tiende a depender de la distribución de tamaño de gotita y del flujo de inhalación. Cuanto mayor es el tamaño de gotita d , mayor puede ser la deposición en boca, garganta etc. Puede observarse una dependencia cuadrática de tal deposición del tamaño de gotita. Cuanto mayor es el flujo de inhalación, mayor puede ser el tamaño de gotita. En particular, se ha observado que la deposición en el sistema respiratorio superior (boca, garganta, etc.) puede ser proporcional por tanto a $d^2 * Q$, donde d es un diámetro de las gotitas y Q es el flujo de inhalación. Por tanto, mantener el tamaño de gotita pequeño puede reducir la deposición (por tanto aumenta la dosis administrada), sin embargo, manteniendo el tamaño de gotita pequeño, la deposición sigue dependiendo fuertemente del flujo de aire de inhalación: cuanto mayor es el flujo, mayor puede ser la deposición en el tracto respiratorio superior, que puede producir (incluso a un bajo tamaño de gotita relativamente constante) una variación relativamente grande en la deposición en la garganta, boca etc. de un usuario, provocando de ese modo una variación en la dosis en el pulmón real de usuario a usuario, así como entre administraciones sucesivas del líquido de inhalación a un mismo usuario, mientras que el flujo de inhalación puede variar debido a diferencias en volumen de pulmón, diferencias en potencia y/o velocidad de inhalación, etc.

Los inventores han imaginado que con el generador de aerosol según la invención, puede obtenerse un efecto de compensación para variar el flujo de inhalación, que da como resultado una deposición de dosis en el pulmón más constante sobre el flujo de inhalación que varía, ya que según el generador de aerosol según un aspecto de la invención, un mayor flujo de inhalación puede dar como resultado mayor turbulencia, que puede tender a producir menos fusión, por tanto, dando como resultado un tamaño de partícula más pequeño que compensa al menos parcialmente el efecto del mayor flujo de inhalación. De ese modo, puede obtenerse una deposición efectiva relativamente constante en los pulmones de usuario, que muestra una baja dependencia efectiva del flujo de inhalación.

Por tanto, según la invención, la boquilla (por ejemplo, un orificio simple) que funciona en un régimen de Rayleigh en combinación con los primeros orificios que proporcionan la incidencia de primeras corrientes de aire puede permitir definir el tamaño de gotita resultante que varía con el flujo de inhalación, mediante lo cual el tamaño de gotita disminuye con el aumento de flujo, que puede proporcionar que $d^2 * Q$ (y por tanto la dosis efectiva del líquido de inhalación administrada a los pulmones de usuario) se mantenga sustancialmente constante. Como resultado de las primeras corrientes de aire que interaccionan, una componente de velocidad de propagación de cada una de las primeras corrientes de aire se reduce a medida que las componentes de velocidad que se oponen al menos parcialmente de las primeras corrientes de aire se compensan entre sí al menos parcialmente, mediante lo cual se añaden las turbulencias en la primera corriente de aire, dando como resultado una corriente de aire en el conducto de ingesta que presenta unas características deseadas.

El aire de inhalación (también denominado gas de inhalación) puede comprender cualquier gas o mezcla de gases, que comprende por ejemplo aire, oxígeno, helio, nitrógeno, etc. El líquido de inhalación puede comprender cualquier líquido, que comprende por ejemplo un ingrediente farmacéutico, un ingrediente de hierbas, o cualquier otra

sustancia. El flujo de aire de inhalación puede ser un flujo de aire forzado o puede generarse de manera natural, por ejemplo por inhalación natural del usuario. El líquido de inhalación puede inyectarse desde un depósito de líquido. La boquilla (también denominada boquilla de pulverización) puede ser cualquier boquilla dispuesta para proporcionar una corriente de gotitas de fluido y estar preferiblemente dispuesta para funcionar en un dominio de Rayleigh tal como se explicó anteriormente. La boquilla puede estar colocada en el conducto de ingesta y/o para descargar la corriente de gotitas de fluido en el conducto de ingesta de la pieza de boca. Los primeros orificios pueden estar formados por una pluralidad de orificios independientes, cada uno para proporcionar una corriente de aire. Alternativamente, una entrada de aire única puede bifurcarse en una pluralidad de trayectorias de guiado de aire, descargando cada trayectoria de ese modo dentro de un primer orificio respectivo. Las corrientes de aire pueden suministrarse desde los primeros orificios por un usuario del generador de aerosol que genera una subpresión por medio de inhalación, por una corriente de aire (por ejemplo desde un recipiente presurizado) que se descarga a través de los primeros orificios, o cualquier otros medio adecuados. El conducto de ingesta puede descargar por ejemplo en una embocadura o estar dotado de una embocadura solidaria.

Los primeros orificios proporcionan primeras corrientes de aire en sentidos de descarga que colisionan entre sí, provocando que las primeras corrientes de aire interaccionen entre sí. Los sentidos de descarga que colisionan entre sí pueden formar sentidos enfrentados de manera mutua (por ejemplo con un desplazamiento o sin desplazamiento) o pueden colisionar de manera mutua bajo un ángulo. Por ejemplo, los sentidos de descarga pueden oponerse (es decir en sentidos opuestos) u oponerse parcialmente, es decir bajo un ángulo con respecto a cada uno de los otros, teniendo de ese modo cada uno de los sentidos una componente direccional en sentido opuesto. Los primeros orificios pueden estar separados de manera equidistante a lo largo de un círculo imaginario alrededor de la trayectoria de propagación de tren de gotitas (es decir la trayectoria de propagación de tren de gotitas que pasa a través de un centro del círculo y que es perpendicular a un plano en el que se extiende el círculo), mediante lo cual los sentidos de descarga de los primeros orificios se extienden hacia la trayectoria de propagación de tren de gotitas (para incidir). Tal configuración puede proporcionarse por ejemplo haciendo uso de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o cualquier otro número de primeros orificios.

Los primeros orificios están colocados para proporcionar las primeras corrientes de aire para interaccionar entre sí en la trayectoria de propagación de tren de gotitas aguas abajo de la boquilla. La interacción de las primeras corrientes de aire puede proporcionarse por la incidencia, roce o cualquier otra interacción adecuada de las primeras corrientes de aire. Se entenderá que la interacción de las primeras corrientes de aire se proporciona aguas abajo de la boquilla, es decir en (por ejemplo una parte de) la trayectoria de propagación de tren de gotitas. Las primeras corrientes de aire desde los primeros orificios se oponen al menos parcialmente porque las primeras corrientes de aire desde estos primeros orificios se dirigen hacia cada uno de los otros para interaccionar, por ejemplo en sentidos que se oponen o bajo cualquier ángulo adecuado. Las primeras corrientes de aire desde los primeros orificios fluyen, desde los primeros orificios respectivos, a lo largo de los sentidos de descarga respectivos de los primeros orificios respectivos (es decir en respectivas líneas rectas) hasta la trayectoria de propagación de tren de gotitas.

Los primeros orificios pueden estar colocados de modo que sus sentidos de descarga intersecan en un punto en la trayectoria de propagación de tren de gotitas (un punto aguas abajo de la boquilla). Como resultado, las primeras corrientes de aire se propagan a lo largo de líneas rectas respectivas hasta la trayectoria de propagación de tren de gotitas y permiten la turbulencia descrita en la trayectoria de propagación de tren de gotitas, es decir en o cerca del punto o área de intersección de los sentidos de descarga.

Del mismo modo, la turbulencia descrita también puede obtenerse cuando las primeras corrientes de aire inciden con un desplazamiento o rozan unas contra otras. Para ello, los primeros orificios pueden estar colocados de modo que sus superficies de descarga sobresalientes a lo largo de los sentidos de descarga respectivos intersecan en un punto en la trayectoria de propagación de tren de gotitas (un punto aguas abajo de la boquilla). En una realización, los primeros orificios están dispuestos para generar la primera corriente de aire a un ángulo de sustancialmente 90 grados con respecto a la trayectoria de propagación de tren de gotitas y tienen sentidos enfrentados de manera mutua que se oponen (con o sin desplazamiento) para proporcionar un alto gradiente de velocidad de aire, que puede dar como resultado una turbulencia homogénea. La turbulencia homogénea puede tender a sacudir las gotitas desde las boquillas fuera de su trayectoria de propagación. El líquido de inhalación puede comprender un principio activo líquido, un principio activo disuelto en un disolvente, un principio activo que forma una suspensión o cualquier otra forma adecuada.

Puede proporcionarse una pluralidad de los primeros orificios, estando dispuestos los primeros orificios a lo largo de un círculo alrededor de la trayectoria de propagación de tren de gotitas. Proporcionando por ejemplo 3, 4, 5, 6, 7, 8 ... primeros orificios, más orificios darán como resultado un patrón de flujo de aire más simétrico en rotación. Cuanto más pequeños son los primeros orificios, más pequeñas serán las corrientes parásitas o recirculaciones resultantes. Para cada líquido (con diferente viscosidad, tensión superficial y densidad), puede encontrarse un diferente valor óptimo para el número, posición y tamaño de los primeros orificios.

En una realización, los primeros orificios están colocados y dispuestos para generar una turbulencia homogénea en la trayectoria de propagación de tren de gotitas que tiene una escala de longitud en un mismo orden de magnitud que el tamaño de gotita de aerosol. El término escala de longitud puede entenderse como un diámetro de

recirculación en la turbulencia. Las escalas de longitud más pequeñas pueden estar en un mismo orden de magnitud que el tamaño de gotita de aerosol. Esta escala de longitud puede interpretarse como un diámetro de la recirculación: las recirculaciones más pequeñas dentro del generador de aerosol según la invención deben tener un diámetro característico en un intervalo de 1 micra a 50 micras, preferiblemente de 3 micras a 30 micras, más preferiblemente de 5 - 20 micras. De ese modo, el diámetro característico más pequeño de las recirculaciones en la turbulencia creada puede estar en un mismo orden de magnitud que las gotitas y las distancias entre gotitas sucesivas principales inyectadas por la boquilla de Rayleigh. La distancia entre gotitas consecutivas en un tren de gotitas generado por boquilla de Rayleigh puede ser aproximadamente de 2-3 veces el diámetro de las gotitas principales (2-8 μm), por tanto, en esta realización, los diámetros correspondientes de la recirculación deseable, o escalas de longitud, pueden ser de 4-24 μm .

En una realización, las gotitas se sacudirían fuera del tren de gotitas solo si las gotitas son de entre 2 y 8 micras en diámetro, una escala de longitud coincidente puede ser de entre 5 y 20 μm .

Los inventores encontraron por experimentos prácticos que tal turbulencia homogénea puede obtenerse por ejemplo porque una razón de una distancia de una salida (de aire) de los primeros orificios a y la trayectoria de propagación de tren de gotitas con respecto a un diámetro de los primeros orificios se elige en un intervalo desde 3 : 1 hasta 30 : 1, preferiblemente en un intervalo de 5 : 1 hasta 20 : 1. La intensidad de turbulencia local en la trayectoria de propagación de tren de gotitas se produce por la velocidad de la corriente de aire del primer orificio y por la diferencia local entre la velocidad de los límites exteriores de la corriente de aire del primer orificio y el aire circundante. Esta intensidad de turbulencia necesita alguna distancia de viaje para desarrollarse completamente. Sin embargo, si la distancia desde los primeros orificios hasta la trayectoria de propagación de tren de gotitas es demasiado lejana, la turbulencia desaparece, la intensidad de turbulencia disminuye. El diámetro de los primeros orificios puede tener una fuerte influencia sobre la distancia óptima a la trayectoria de propagación de tren de gotitas. Los orificios más pequeños deberán situarse más cerca de la trayectoria de propagación de tren de gotitas para obtener la intensidad de turbulencia óptima.

En una realización, la boquilla de Rayleigh está dispuesta para proporcionar gotitas principales en un intervalo de 2 - 8 micras, más preferiblemente en un intervalo de 3 - 5 micras. Un tamaño de gotita promedio resultante finalmente (después de fusión) puede ser más grande. En una realización, el tamaño de gotita promedio resultante finalmente es de entre 4 y 7 μm , que puede lograrse con las gotitas principales mencionadas de 3 hasta 5 μm . En una realización, la boquilla de Rayleigh está dispuesta para proporcionar gotitas principales de 4 micras (desde un orificio de diámetro de 2 micras). Un tamaño de gotita promedio resultante finalmente (después de fusión) puede ser de entre 5 y 9 μm , dependiendo del flujo de aire de inhalación. Este intervalo puede proporcionar el efecto anteriormente mencionado de que $d^2 \cdot Q$ es sustancialmente constante. Generalmente, ya que un diámetro de la boquilla es de aproximadamente la mitad de un diámetro de las gotitas principales, con el fin de proporcionar gotitas principales en los intervalos anteriormente mencionados de 2 - 8 micras, respectivamente de 3 - 5 micras, se proporcionará un diámetro de boquilla de 1 - 4 micras, respectivamente de 1,5 - 2,5 micras.

En una realización, el generador de aerosol comprende además al menos un segundo orificio para proporcionar una segunda corriente de aire que se propaga en un sentido de la trayectoria de propagación de tren de gotitas y que forma un flujo de envoltura alrededor de la trayectoria de propagación de tren de gotitas. Teniendo la turbulencia homogénea las características anteriormente deseadas, tales como escala de longitud, como se obtuvo a partir de los primeros orificios, puede proporcionarse en un bajo flujo de aire, que puede ser más bajo que el flujo inhalado normalmente por un usuario. Una parte restante del flujo inhalado por un usuario puede obtenerse a través de los segundos orificios. Como puede requerirse solamente una parte del flujo de inhalación del usuario para generar la turbulencia descrita anteriormente, una parte restante del flujo inhalado normalmente por el usuario puede usarse para otro fin, tal como un flujo de envoltura. El flujo de envoltura puede reducir además una deposición de gotitas en el generador de aerosol así como en la boca del usuario.

En una realización, un cociente del flujo de inhalación de la segunda corriente de aire de los segundos orificios y el flujo de inhalación de la primera corriente de aire de los primeros orificios es al menos de 1 a 1, preferiblemente al menos de 2 a 1, más preferiblemente al menos de 5 a 1. Dado un flujo de inhalación normal que se considera cómodo y/o natural por un usuario, cuanto mayor es el cociente, más pequeña será la primera corriente de aire a través de los primeros orificios, más homogénea puede ser una turbulencia, dando como resultado menores corrientes parásitas que pueden producir retención en el dispositivo inhalador. Cuanto mayor sea el aire de envoltura, mayor será la distancia del aerosol que lleva flujo primario a las paredes, lo que impide que el aerosol turbulento generado por las primeras corrientes de aire y la boquilla de Rayleigh se deposite como pérdidas de pared en el dispositivo inhalador.

En una realización, la boquilla de Rayleigh comprende una pluralidad de orificios para generar una pluralidad de trenes de gotitas en paralelo, que comprende al menos 10 orificios, preferiblemente al menos 50 orificios, más preferiblemente al menos 100 orificios. Puede proporcionarse una serie de orificios, teniendo cada uno un diámetro de orificio en un intervalo de 0,1 a 5 μm , preferiblemente de 1,5 a 3 μm , para permitir pulverizar una cantidad grande de gotitas finas con el fin de lograr una dosis total deseada durante la inhalación.

La tasa de flujo líquido puede ser de 1 a 50 μl por segundo, preferiblemente de 5 a 30 μl por segundo, más preferiblemente de 6 a 15 $\mu\text{l/s}$. Una distancia de centro a centro entre orificios vecinos puede estar en un intervalo de 2 a 6 veces el diámetro de orificio para reducir un riesgo de fusión de gotitas vecinas, cuando se someten a la turbulencia homogénea.

5 En una realización, la boquilla de Rayleigh comprende una pluralidad de orificios para generar una pluralidad de trenes de gotitas en paralelo, que comprende preferiblemente al menos 10 orificios, más preferiblemente al menos 20 orificios, aún más preferiblemente al menos 50 orificios, incluso más preferiblemente al menos 100 orificios, de modo que, incluso con pequeñas gotitas, puede administrarse una cantidad deseada del líquido de inhalación.

10 Para inhalar un aerosol líquido con un tamaño de partícula promedio de 6 micras o mayor dentro de las regiones de pulmón más profundas, una inhalación lenta es vital, muy por debajo de 30 lpm. Inhalar a menos de 7 lpm puede ser incómodo para un usuario. Inhalar un volumen cómodo de 1 litro llevará 8,5 segundos a esta velocidad de aire.

15 En una realización, los orificios primeros y segundos están dimensionados para obtener un flujo de inhalación total que pasa por los orificios primeros y segundos de 30 litros por minuto o menos, preferiblemente de 7 - 20 litros por minuto. Los inventores han llevado a cabo estudios de capacidad de uso exhaustivos con resistencias de flujo de aire moderadas a altas (15 lpm de flujo de aire a -2kPa de subpresión, 15 lpm a 4 kPa de subpresión y 15 lpm a 6 kPa de subpresión).

20 En una realización, una corriente de aire del flujo de envoltura es turbulenta (sustancialmente libre de grandes corrientes parásitas) o laminar de manera homogénea. De ese modo, puede impedirse una mezcla sustancial del flujo de envoltura con el flujo de aire primario de los primeros orificios que puede contener las gotitas del líquido de inhalación, de modo que puede reducirse la deposición del líquido de inhalación sobre las paredes del conducto de inhalación.

25 En una realización, los segundos orificios están dotados de al menos uno de válvulas de laminación y un laberinto, que pueden proporcionar que el flujo de envoltura esté libre de grandes corrientes parásitas (turbulento o laminar de manera homogénea).

30 En una realización, no está previsto ningún obstáculo desde la boquilla hasta una salida de inhalación del generador de aerosol para proporcionar una trayectoria de propagación sustancialmente libre desde la boquilla hasta la salida de inhalación, que puede tender a reducir una deposición del aerosol en el generador de aerosol.

35 En una realización, los primeros orificios están formados por orificios atmosféricos, es decir, orificios que tienen una entrada que capta aire desde un entorno ambiente (es decir aire ambiente). En los orificios atmosféricos, el aire se capta porque se aplica una subpresión al conducto de ingesta (por ejemplo por un usuario inhalando), provocando una diferencia de presión entre entrada y salida de los primeros orificios. El término subpresión (también identificado en este documento como sub-presión) se entiende como una presión que es más baja que la presión atmosférica o ambiente. El término subpresión también puede entenderse como o realizarse por la aplicación de una fuerza de succión.

45 Según el efecto de compensación tal como se describió anteriormente, en una realización, el generador de aerosol está construido para aumentar una turbulencia de las primeras corrientes de aire que interaccionan en la trayectoria de propagación de tren de gotitas, con un aumento de subpresión de inhalación, disminuyendo por tanto un tamaño de gotita al aumentar la subpresión de inhalación. El generador de aerosol puede estar construido además para disminuir un tamaño de gotita al aumentar la subpresión de inhalación hasta tal punto que compensa al menos parcialmente un aumento de deposición en la garganta al aumentar la subpresión de inhalación, que permite proporcionar una dosis sustancialmente constante a los pulmones de un usuario a lo largo de un intervalo de subpresiones de inhalación, compensando de ese modo variaciones en la deposición en garganta y el tamaño de partícula como resultado de variar la subpresión de inhalación compensándose entre sí al menos parcialmente.

50 Usando enunciados ligeramente diferentes, la invención anterior también puede denominarse generalmente como un generador de aerosol para generar un aerosol de inhalación a partir de un líquido de inhalación, que comprende:

55 un conducto de ingesta para guiar el aire a la boca de un usuario, y una boquilla, dispuesta para inyectar el líquido de inhalación en el conducto de ingesta,

60 - en el que la boquilla está dispuesta para generar un tren de gotitas de Rayleigh del líquido de inhalación que se propaga a lo largo de una trayectoria de propagación de tren de gotitas, y

en el que el conducto de ingesta comprende:

65 - al menos dos primeros orificios que tienen sentidos de descarga que se oponen al menos parcialmente que se extienden hacia la trayectoria de propagación de tren de gotitas, estando los al menos dos primeros orificios configurados para proporcionar primeras corrientes de aire respectivas en sentidos que se oponen para

interaccionar en la trayectoria de propagación de tren de gotitas.

Se aplican los mismos efectos descritos anteriormente, y pueden proporcionarse las mismas realizaciones preferidas o similares, proporcionando los mismos efectos o similares.

5 El generador de aerosol según la invención puede aplicarse en un inhalador. Por consiguiente, según un aspecto de la invención, se proporciona un inhalador para inhalar un líquido de inhalación, comprendiendo el inhalador un generador de aerosol según la invención, y un recipiente para contener una cantidad del líquido de inhalación, teniendo el recipiente una abertura de descarga que está conectada a una abertura de suministro de la boquilla del generador de aerosol para suministrar líquido de inhalación a la boquilla. El recipiente puede comprender un cartucho, un recipiente flexible o cualquier otro depósito. El generador de aerosol y/o el recipiente pueden ser desechables. El líquido de inhalación que se retiene por el recipiente puede comprender una medicina o cualquier otra sustancia. El recipiente puede retener una cantidad del líquido de inhalación suficiente para una pluralidad de administraciones del líquido de inhalación, por ejemplo 30, 60 ó 90 administraciones.

15 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método de prueba de un generador de aerosol según la invención, comprendiendo el método: conectar un conducto de ingesta del generador de aerosol a un conducto de subpresión; aplicar mediante el conducto de subpresión una subpresión al generador de aerosol; generar mediante una boquilla del generador de aerosol un tren de gotitas de Rayleigh a lo largo de una trayectoria de propagación de tren de gotitas del generador de aerosol;

20 proporcionar, en respuesta a la subpresión, por al menos dos primeros orificios del generador de aerosol, primeras corrientes de aire respectivas, teniendo los primeros orificios sentidos de descarga que se oponen al menos parcialmente, fluyendo las primeras corrientes de aire respectivas desde los orificios respectivos a lo largo de los sentidos de descarga respectivos hasta la trayectoria de propagación de tren de gotitas para interaccionar en la trayectoria de propagación de tren de gotitas;

25 cambiar un nivel de presión de la subpresión;

30 medir un parámetro del aerosol generado por el generador de aerosol en al menos dos niveles de subpresión diferentes;

35 derivar un resultado de prueba a partir de una comparación del parámetro según se mide en los niveles de subpresión diferentes.

40 Por tanto, puede realizarse una prueba del generador de aerosol según la invención variando una succión (subpresión) que se aplica al conducto de inhalación, o la embocadura, y midiendo un parámetro (por ejemplo tamaño de gotita promedio, deposición u otro parámetro adecuado como se describirá en más detalle a continuación) del aerosol que se genera. Tal como se explicó anteriormente, el generador de aerosol según la invención puede proporcionar que un tamaño de gotita del líquido de inhalación varíe en dependencia del flujo de inhalación, que permite compensar al menos parcialmente el efecto de un tamaño de gotita más pequeño y el efecto de un flujo de inhalación más grande entre sí.

45 El parámetro puede ser un tamaño de gotita, la prueba puede comprender por consiguiente medir un tamaño de gotita en el aerosol de inhalación en una pluralidad (al menos dos) de diferentes flujos de inhalación, y determinar si el tamaño de gotita disminuye con un aumento en el flujo de inhalación. Un resultado de la prueba se deriva a partir de una comparación del tamaño de gotita medido en los diferentes niveles de subpresión de inhalación. En caso de una disminución suficiente, por ejemplo la disminución del tamaño de partícula tras un aumento en el flujo de inhalación que está en un intervalo predeterminado (por ejemplo un intervalo que en la práctica da como resultado el efecto de compensación descrito anteriormente), puede considerarse que el generador de aerosol ha pasado la prueba. El tamaño de gotita puede medirse haciendo uso de medición por difracción láser o un clasificador de partícula aerodinámico. Puede asignarse un resultado de la prueba de "prueba superada" al generador de aerosol cuando una disminución del tamaño de gotita en un nivel de subpresión en aumento está en una franja de superación de prueba de tamaño de gotita predeterminada.

55 Alternativamente, el tamaño de gotita puede medirse indirectamente. Por consiguiente, en una realización, la subpresión se aplica al generador de aerosol mediante un modelo de garganta mecánico (que comprende por ejemplo una denominada garganta de Alberta tal como se desarrolló en la universidad de Alberta) que comprende una sección de modelado de garganta que modela una garganta de un usuario del generador de aerosol y un filtro, aguas abajo de la sección de modelado de garganta para deposición del aerosol que ha pasado por la sección de modelado de garganta, siendo parámetro el tamaño de gotita del aerosol generado por el generador de aerosol, midiendo el método indirectamente el tamaño de gotita midiendo una cantidad de una deposición del aerosol en el filtro, y

65 derivando un resultado de prueba a partir de una comparación de la cantidad de la deposición en el filtro para los al menos dos niveles de subpresión. Usando el modelo de la garganta, puede medirse una deposición del aerosol a

diferentes flujos de inhalación. Tal medición indirecta puede proporcionarse como una relación entre tamaño de gotita, flujo de inhalación y pérdidas que se conoce debido a la deposición en la garganta del modelo. Por tanto, puede someterse a prueba si el efecto de compensación descrito anteriormente se produce hasta un grado suficiente, mientras que en un flujo de inhalación más grande, la deposición en la garganta mecánica aumentará mientras el tamaño de gotita disminuirá, proporcionando la compensación al menos parcialmente para dar como resultado una deposición sustancialmente constante o más constante en diferentes flujos de inhalación.

Por consiguiente, en una realización, se asigna un resultado de la prueba de "prueba superada" al generador de aerosol cuando una diferencia en la deposición a niveles de subpresión diferentes permanece dentro de una franja de superación de prueba de deposición predeterminada (por tanto, siendo relativamente constante).

Ventajas, características y efectos adicionales de la invención se volverán evidentes a partir de los dibujos adjuntos, que muestran una realización no limitativa, en los que:

la figura 1 representa una vista esquemática, parcialmente en sección transversal, de un generador de aerosol según una realización de la invención;

la figura 2 representa una vista lateral esquemática de una boquilla y un tren de gotitas de un generador de aerosol según una realización de la invención;

la figura 3 representa una vista lateral esquemática de una primera corriente de aire en un generador de aerosol según una realización de la invención;

la figura 4 representa una vista en sección transversal lateral esquemática de un generador de aerosol según una realización de la invención; y

las figuras 5A - 5C representan una vista frontal en sección transversal, una vista lateral y una vista lateral en uso de un inhalador que comprende un generador de aerosol según una realización de la invención;

la figura 6 representa una tabla del tamaño de gotita promedio (MMAD, diámetro aerodinámico de masa promedio) en diferentes tasas de flujo de aire de inhalación, en la que $d^2 \cdot Q$ se mantiene prácticamente constante;

la figura 7 representa una vista en sección transversal de un dispositivo inhalador de líquido según una realización de la invención;

la figura 8 representa una vista detallada en sección transversal de las primeras entradas de aire que generan las al menos dos primeras corrientes de aire y su dimensionamiento;

la figura 9 representa esquemáticamente un ejemplo de una disposición de prueba basándose en que se describirá una realización del método de prueba según la invención; y

la figura 10 representa esquemáticamente otro ejemplo de una disposición de prueba basándose en que se describirá una realización del método de prueba según la invención.

La figura 1 representa una vista esquemática de un generador de aerosol de un dispositivo inhalador de líquido que comprende un conducto de ingesta CH formado por una pared de conducto de ingesta CHW. Una boquilla de Rayleigh RN está prevista en un extremo del conducto de ingesta. Se inyectan gotitas finas de un líquido de inhalación por la boquilla de Rayleigh y se propagan alejándose de la boquilla a lo largo de una trayectoria de propagación PP. Está prevista una salida en un extremo opuesto del conducto de ingesta. Los primeros orificios enfrentados de manera mutua FO conducen al interior del conducto de ingesta. Cuando un usuario inhala a través de la salida del conducto de ingesta, se capta para el usuario el aire a través de los primeros orificios, generando de ese modo primeras corrientes de aire FAS, estando indicados los sentidos de descarga de los primeros orificios por las flechas que indican las primeras corrientes de aire FAS. Las primeras corrientes de aire interactúan, es decir en este ejemplo inciden en una zona del conducto de ingesta a través de la que pasa la trayectoria de propagación. Aunque la figura 1 representa dos primeros orificios, puede proporcionarse un número mayor de primeros orificios, por ejemplo dispuestos a lo largo de un círculo, mediante lo cual los primeros orificios se sitúan de manera equidistante alrededor de la trayectoria de propagación e inciden en (un punto en) la trayectoria de propagación. La pluralidad de primeros orificios puede situarse por ejemplo para proporcionar primeras corrientes de aire respectivas que tienen sentidos opuestos por pares. La incidencia de primeras corrientes de aire puede dar como resultado una turbulencia homogénea en la zona de incidencia en la que se propagan las gotitas inyectadas. Como resultado, las gotitas inyectadas se mueven (se distribuyen) en cierto modo por los laterales de la trayectoria de propagación. Un aerosol AS está previsto de modo que se propaga a la salida del conducto CH. Se proporciona la naturaleza de la turbulencia homogénea y la escala de longitud pequeña de las circulaciones en el orden de por ejemplo 10 micras con gotitas principales que tienen un tamaño de aproximadamente 4 micras.

Tal como se representa en la figura 2, la boquilla de Rayleigh RN puede comprender una pluralidad de orificios

dispuestos en una configuración plana (matriz), de modo que se inyectan una pluralidad de tren de gotitas. La boquilla de Rayleigh puede comprender un sustrato, tal como un sustrato de silicio, dentro del que se proporciona una pluralidad de pequeños orificios, por ejemplo a través de cualquier técnica de grabado de silicio adecuada.

5 La figura 3 representa una representación simplificada altamente esquemática de un ejemplo de la turbulencia que puede producirse en el área A en la que inciden las primeras corrientes de aire FAS. El tren de gotitas de trenes de gotitas, tales como por ejemplo el representado en y descrito con referencia a la figura 2, pasa a través de este área. Debido a la turbulencia, las gotitas se sacudirán fuera de su tren de gotitas respectivo. Como resultado, pueden reducirse colisiones de gotitas sucesivas en el mismo tren de gotitas de modo que puede reducirse la fusión, reduciendo de ese modo un aumento en el tamaño de gotita. Dada la escala de longitud pequeña de los vórtices de turbulencia, pueden mantenerse colisiones entre gotitas de trenes de gotitas “vecinos” a un bajo nivel. Además, las propiedades de la turbulencia homogénea tienden a depender de una magnitud del flujo de inhalación: cuanto más alto es el flujo de inhalación, por tanto, más alto es el flujo de las primeras corrientes de aire, más fuerte es la turbulencia en la zona A, que puede traducirse en más gotitas moviéndose fuera de su posición de tren de gotitas. Como resultado, en un flujo de inhalación más alto, pueden producirse menos colisiones, lo que puede traducirse en un tamaño de gotita efectivo más pequeño. Dado que el tamaño de gotita primario (es decir, el tamaño de gotita de las gotitas que abandonan la boquilla de Rayleigh) es relativamente constante, el tamaño de gotita de las gotitas que abandonan el generador de aerosol, puede presentar una dependencia con el nivel de turbulencia y por tanto con la velocidad del aire de inhalación: de ese modo, puede obtenerse un efecto de compensación que da como resultado una deposición en el pulmón más constante, relativamente con independencia de la magnitud del flujo de inhalación, como se explicará a continuación.

Tal como se citó anteriormente, la deposición en el sistema respiratorio superior (boca, garganta, etc) puede ser proporcional a $d^2 \cdot Q$, donde d es un diámetro de las gotitas y Q es el flujo de inhalación. Según la invención, la boquilla de Rayleigh en combinación con los primeros orificios que proporcionan las primeras corrientes de aire pueden permitir definir el tamaño de gotita resultante que varía con el flujo de inhalación, mediante lo cual el tamaño de gotita disminuye con el aumento de flujo, que puede proporcionar que $d^2 \cdot Q$ (y por tanto, la dosis efectiva del líquido de inhalación administrada a los pulmones de usuario) se mantenga sustancialmente constante. Por tanto, la boquilla en combinación con los primeros orificios según la invención, puede proporcionar que una fusión de gotitas varíe fuertemente de manera relativa con el flujo de inhalación, de modo que un efecto de flujo de inhalación en la deposición efectiva en el pulmón del usuario puede compensarse en gran medida por el efecto que tiene el flujo de inhalación cambiado en la fusión de gotitas, por tanto en un tamaño de gotita efectivo.

La figura 4 representa otro ejemplo de un generador de aerosol según una realización de la invención. La figura 4 representa un dispositivo inhalador de líquido que comprende, del mismo modo que el dispositivo inhalador de líquido representado en y descrito con referencia a la figura 1, un conducto de inhalación CH (también denominado conducto de ingesta CH) en el que una boquilla de Rayleigh RN inyecta un tren de gotitas o una pluralidad de trenes de gotitas desde un dispositivo de presurización PD (tal como en este ejemplo un depósito presurizado). El/los tren(es) de gotitas se somete o someten a una turbulencia generada por la incidencia de primeras corrientes de aire FAS que pueden tener un efecto tal como se describió anteriormente. Dado que un flujo total del aerosol AS resultante proporcionado a través de las primeras corrientes de aire puede ser más bajo que un flujo que se consideraría por un paciente como una inhalación natural, puede proporcionarse aire de inhalación adicional a través de los segundos orificios SOF que proporcionan una segunda corriente de aire SAS que puede formar un flujo de envoltura alrededor del aerosol AS. Puede definirse una magnitud de la segunda corriente de aire por las aberturas de entrada de segunda corriente de aire SIO que permiten al aire fluir dentro de los segundos orificios. Con el fin de hacer que la segunda corriente de aire sea más homogénea, puede proporcionarse una malla de filtro FM en el segundo orificio y/o en la segunda corriente de aire del segundo orificio, reduciendo de ese modo por ejemplo grandes corrientes de aire de corrientes parásitas. Alternativamente, podrían proporcionarse válvulas de laminación o un laberinto en el segundo orificio y/o en la segunda corriente de aire del segundo orificio para lograr tal resultado.

La figura 5A representa una vista frontal de un dispositivo inhalador de líquido que muestra una vista en el conducto de ingesta CH. En esta realización, están previstos seis primeros orificios por pares enfrentados entre sí. Los seis orificios están dispuestos sustancialmente de manera equidistante, simétricos de manera sustancialmente circular con respecto a la boquilla RN. Aunque en este ejemplo se representan seis primeros orificios, que generan seis primeras corrientes de aire, otras realizaciones pueden aplicar dos, tres, cuatro, o cualquier otro número preferiblemente par o impar de primeras boquillas. En una salida del conducto de ingesta CH, el alojamiento del generador de aerosol puede dotarse de una forma ovalada para permitir la aplicación fácil en la boca del usuario.

Se representa una vista en sección transversal del generador de aerosol del inhalador según la figura 5A, a lo largo de la línea A-A en la figura 5B. La figura 5B representa el conducto de ingesta CH formado por la pared de conducto de ingesta CHW. La boquilla de Rayleigh RN está prevista en un extremo del conducto de ingesta. Está previsto un depósito RS (que puede presurizarse de modo que forma una realización de un dispositivo de presurización para presurizar el líquido de inhalación) desde el que se proporciona el líquido que va a inyectarse a la boquilla RN a través de una abertura de descarga del depósito. El depósito también puede denominarse como recipiente. El depósito puede formar una parte solidaria del dispositivo inhalador o puede ser un depósito reemplazable, por ejemplo desechable, tal como un cartucho, que contiene una cantidad del líquido de inhalación, por ejemplo para 30,

60 ó 90 administraciones de inhalación. Los primeros orificios enfrentados de manera mutua FO conducen al interior del conducto de ingesta CH. Cuando un usuario inhala a través de la salida del conducto de ingesta, se capta aire a través de los primeros orificios FO generando de ese modo primeras corrientes de aire FAS. Las primeras corrientes de aire interaccionan (por ejemplo inciden) en una zona del conducto de ingesta a través de la que pasa la trayectoria de propagación PP.

La figura 5C representa una vista de un generador de aerosol similar a la representada en la figura 5B, sin embargo en el ejemplo representado en la figura 5C tiene 2 primeros orificios, mientras que en el ejemplo representado en la figura 5B tiene 6 primeros orificios. En la figura 5C, el generador de aerosol se aplica a una boca de usuario USR. A medida que el usuario inhala a través de la salida del conducto de ingesta, se capta aire a través de los primeros orificios generando de ese modo primeras corrientes de aire FAS. Las primeras corrientes de aire inciden en una zona del conducto de ingesta a través de la que pasa la trayectoria de propagación. La incidencia de primeras corrientes de aire puede dar como resultado una turbulencia homogénea en la zona de incidencia en la que se propagan las gotitas inyectadas. Como resultado, las gotitas inyectadas se distribuyen en cierta medida fuera de la trayectoria de propagación. De este modo, está previsto un aerosol AS que se propaga a la salida del conducto CH y dentro de la boca del usuario.

La figura 6 es una tabla con MMAD medidos en diferentes flujos de aire, diámetro aerodinámico de masa principal, el tamaño de gotita promedio, de un prototipo de una realización del inhalador de líquido según la invención. El inhalador tiene una resistencia de flujo de aire de 15 lpm a 2 kPa de subpresión. Los usuarios que inhalan a presiones P de -1, -2 o -3 kPa tal como se representa en la fila superior de la tabla, inhalan en los flujos de aire Q correspondientes tal como se representa en la segunda fila de la tabla. El diámetro aerodinámico de masa principal (MMAD) correspondiente está representado en la tercera fila. La tabla muestra en la cuarta fila que $d^2 \cdot Q$ se mantiene sustancialmente constante, lo que puede predecir una dosis en el pulmón similar en diferentes tasas de flujo de aire.

La figura 7 representa otro ejemplo de un generador de aerosol de un dispositivo inhalador de líquido según una realización de la invención. La figura 7 representa un dispositivo inhalador de líquido que comprende, del mismo modo que el dispositivo inhalador de líquido representado en y descrito con referencia a las figuras 1 y 4, un conducto de inhalación CH (también denominado conducto de ingesta CH) en el que una boquilla de Rayleigh RN se inyecta por un dispositivo de presurización PD que presuriza el líquido de inhalación, un tren de gotitas o una pluralidad de trenes de gotitas en una trayectoria de propagación de tren de gotitas PP. El/los tren(es) de gotitas se somete o someten a una turbulencia generada por las primeras corrientes de aire que interaccionan FAS que pueden tener el efecto como se describió anteriormente. La versión representada en este caso tiene 8 primeras corrientes de aire. Dado que un flujo total del aerosol AS resultante proporcionado a través de las primeras corrientes de aire (por ejemplo 40 ml/s) puede ser más bajo que un flujo que podría considerarse por un paciente como una inhalación natural (>150 ml/s), puede proporcionarse aire de inhalación adicional a través de los segundos orificios que proporcionan una segunda corriente de aire que puede formar un flujo de envoltura alrededor del aerosol AS. Una magnitud de la segunda corriente de aire puede definirse por aberturas de entrada de segunda corriente de aire SIO que permiten al aire fluir dentro de los segundos orificios. Con el fin de provocar que la segunda corriente de aire sea más homogénea, puede proporcionarse una malla de filtro FM en la segunda corriente de aire, reduciendo de ese modo por ejemplo grandes corrientes de aire de corrientes parásitas.

La figura 8 representa una vista detallada de los primeros orificios FO que generan las al menos dos primeras corrientes de aire y su dimensionamiento. Las primeras entradas de aire pueden generar una turbulencia homogénea si una razón de una distancia DIST de un orificio de entrada de aire que genera una primera corriente de aire hasta la trayectoria de propagación de tren de gotitas PP con respecto a un diámetro DIA del orificio FO, se elige en un intervalo desde 3 : 1 hasta 30 : 1, preferiblemente en un intervalo de 5 : 1 a 20 : 1.

La figura 9 representa una disposición de prueba para probar un generador de aerosol según una realización de la invención, con el fin de ilustrar el método para probar un generador de aerosol según la invención. Por consiguiente, la figura 9 representa un generador de aerosol AG, tal como los generadores de aerosol que se describen con referencia a las figuras 1 - 8. Un conducto de ingesta CH del generador de aerosol está conectado (por ejemplo a través de un acoplamiento adecuado, tal como un acoplamiento elástico) a un conducto de subpresión. El conducto de subpresión conduce a un generador de subpresión UPG, tal como un dispositivo de succión, una bomba, etc. La disposición de prueba comprende un dispositivo de medición MD que mide un parámetro, tal como un tamaño de las gotitas en el aerosol.

En el funcionamiento, el generador de subpresión aplicará una subpresión al conducto de subpresión, por tanto al conducto de ingesta del generador de aerosol. La boquilla del generador de aerosol inyectará gotitas que se propagan a lo largo de la trayectoria de propagación de tren de gotitas, tal como se describió anteriormente con referencia a las figuras 1 - 8. Como resultado, las primeras corrientes de aire interaccionarán con las gotitas en la trayectoria de propagación de tren de gotitas, dando como resultado turbulencia tal como se describió anteriormente, provocando que las gotitas en el tren de gotitas se sacudan fuera de su trayectoria en cierta medida. Un parámetro del aerosol así generado en el conducto de subpresión se mide por el dispositivo de medición. El parámetro puede ser, por ejemplo, un tamaño de gotita. El dispositivo de medición puede comprender una medición por difracción

láser o un clasificador de partícula aerodinámico. Entonces, el nivel de subpresión se altera, por ejemplo aumentando o disminuyendo un nivel de subpresión, simulando de ese modo una inhalación de aire más grande o más pequeña por un usuario. La medición (de por ejemplo el tamaño de partícula) se repite.

5 Tal como se explicó anteriormente, el generador de aerosol según la invención puede proporcionar que un tamaño de gotita del líquido de inhalación varíe en dependencia del flujo de inhalación, lo que permite compensar al menos parcialmente el efecto de un tamaño de gotita más pequeño y el efecto de un flujo de inhalación más grande entre sí.

10 En el ejemplo en el que el parámetro es un tamaño de gotita, la prueba puede comprender, por consiguiente, medir un tamaño de gotita en el aerosol de inhalación en una pluralidad (al menos dos) de diferentes flujos de inhalación, y determinar si el tamaño de gotita disminuye con un aumento en el flujo de inhalación. Un resultado de la prueba se deriva de un cambio del tamaño de gotita medido en los diferentes niveles de subpresión. En caso de una
15 disminución del tamaño de partícula con un aumento en el flujo de inhalación que está en un intervalo predeterminado (por ejemplo, un intervalo que en la práctica da como resultado el efecto de compensación descrito anteriormente), el generador de aerosol puede considerarse que ha pasado la prueba.

La figura 10 representa otra realización de una disposición de prueba para probar un generador de aerosol según una realización de la invención, con el fin de ilustrar el método para probar un generador de aerosol según la
20 invención. En la figura 10, el generador de aerosol AG que tiene el conducto de ingesta CH, el conducto de subpresión UPD y el generador de subpresión UPG se representan del mismo modo que en la figura 9. Además, está previsto un modelo de garganta mecánico TM, tal como un modelo de garganta de Alberta tal como el desarrollado por la universidad de Alberta. El modelo de garganta modela las curvas, partes estrechas etc. en por ejemplo una garganta humana habitual. Está previsto un filtro FLT aguas abajo del modelo de garganta TM con el fin
25 de absorber las gotitas que han pasado el modelo de garganta mecánico TM. Dadas las curvaturas y estrechamiento, una deposición de gotitas del aerosol en el modelo de la garganta se corresponderá en gran medida con la de una garganta humana.

Una deposición del aerosol en el filtro FLT se mide ahora a diferente inhalación, ajustando la subpresión a un
30 determinado nivel, generando el aerosol por el generador de aerosol, midiendo una deposición en el filtro, y repitiendo lo mismo a otro nivel de subpresión. Se compara la deposición a los niveles de subpresión diferentes. De ese modo, puede someterse a prueba si el efecto de compensación descrito anteriormente se produce a un grado suficiente, como a un flujo de inhalación más grande, aumentará la deposición en la garganta mecánica mientras que el tamaño de gotita disminuirá, proporcionando la compensación al menos parcialmente para dar como
35 resultado una deposición sustancialmente constante o más constante en los pulmones de un usuario (por tanto en el filtro de la instalación de prueba) a diferentes flujos de inhalación. Por tanto, la medición de la deposición mide indirectamente el tamaño de la gotita, dado que el tamaño de gotita, la deposición y el flujo de inhalación del modelo de garganta se relacionan entre sí. Por consiguiente, se asigna un resultado de la prueba de "prueba superada" al generador de aerosol cuando un cambio en la deposición a diferentes niveles de subpresión permanece dentro de
40 una franja de superación de prueba de deposición predeterminada (por tanto, siendo relativamente constante).

Cuando se prueba el generador de aerosol, el tamaño de partícula promedio (MMAD, diámetro aerodinámico de masa promedio) debe ser más pequeño a tasas de flujo de aire más altas y más grande a tasas de flujo de aire más
45 bajas, siguiendo de manera ideal una constante $D^2 * Q$ donde D es el diámetro de gotita promedio y Q el flujo de aire, con el fin de que el generador de aerosol logre una deposición constante en los pulmones del paciente. Por tanto, al medir el tamaño de gotita como una función de la tasa de flujo de aire (nivel de subpresión), un cambio ideal del tamaño de gotita como una función de la tasa de flujo de aire cambiada puede derivar de la fórmula: $D^2 * Q =$ constante. Como un criterio de prueba, puede aplicarse una fluctuación de dosis en el pulmón *in vitro* promedio de $\pm 25\%$, preferiblemente de $\pm 15\%$, como una diferencia máxima permisible a lo largo de un intervalo de flujo de aire
50 de inhalación de usuario.

REIVINDICACIONES

1. Generador de aerosol para generar un aerosol de inhalación a partir de un líquido de inhalación, que comprende:

5 un conducto de entrada (CH) para guiar el aire a la boca de un usuario, y

una boquilla (RN), dispuesta para inyectar el líquido de inhalación en el conducto de entrada,

10 - en el que la boquilla está dispuesta para generar un tren de gotitas de Rayleigh del líquido de inhalación que se propaga a lo largo de una trayectoria de propagación de tren de gotitas (PP), y en el que el conducto de entrada comprende:

15 - al menos dos primeros orificios (FO), teniendo cada uno de los primeros orificios un sentido de descarga en el que primeras corrientes de aire respectivas (FAS) se descargan desde los primeros orificios respectivos, **caracterizado porque** los primeros orificios están dispuestos para proporcionar las primeras corrientes de aire en sentidos de descarga que colisionan entre sí, estando los sentidos de descarga de los primeros orificios dirigidos hacia la trayectoria de propagación de tren de gotitas, estando los al menos dos primeros orificios configurados para permitir que las primeras corrientes de aire respectivas fluyan desde los orificios respectivos a lo largo de los sentidos de descarga respectivos hasta la trayectoria de propagación de tren de gotitas para interactuar entre sí en la trayectoria de propagación de tren de gotitas, en el que un tamaño de gotita disminuye al aumentar el flujo de aire.
2. Generador de aerosol según la reivindicación 1, en el que los primeros orificios están configurados para generar las primeras corrientes de aire a un ángulo en un intervalo de 30 a 150 grados, preferiblemente a un ángulo de sustancialmente 90 grados con respecto a la trayectoria de propagación de tren de gotitas y que tienen sentidos opuestos, enfrentados de manera mutua.
3. Generador de aerosol según la reivindicación 1 ó 2, en el que los primeros orificios están configurados para generar las primeras corrientes de aire para que impacten de manera mutua en la trayectoria de propagación de tren de gotitas.
4. Generador de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los primeros orificios están dispuestos a lo largo de al menos un círculo alrededor de la trayectoria de propagación de tren de gotitas y configurados para generar las primeras corrientes de aire en sentidos opuestos de dos en dos.
5. Generador de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una razón de una distancia desde una salida de los primeros orificios hasta la trayectoria de propagación de tren de gotitas con respecto a un diámetro de los primeros orificios está en un intervalo de desde 2 : 1 hasta 50 : 1, preferiblemente en un intervalo de 3 : 1 a 30 : 1, más preferiblemente en un intervalo de 5 : 1 a 20 : 1.
6. Generador de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los primeros orificios están dispuestos para generar una turbulencia homogénea en la trayectoria de propagación de tren de gotitas que tiene una escala de longitud en un intervalo de 1 - 50 μm , preferiblemente en un intervalo de 5 - 20 μm .
7. Generador de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la boquilla está dispuesta para proporcionar gotitas principales en un intervalo de 2 - 12 micras, preferiblemente en un intervalo de 3 - 5 micras.
8. Generador de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un segundo orificio (SO) para proporcionar una segunda corriente de aire que se propaga en un sentido de la trayectoria de propagación de tren de gotitas y que forma un flujo de envoltura alrededor de la trayectoria de propagación de tren de gotitas.
9. Generador de aerosol según la reivindicación 8, en el que una razón del flujo de la segunda corriente de aire desde el al menos un segundo orificio y el flujo de las primeras corrientes de aire desde los primeros orificios es al menos de 1 con respecto a 1, preferiblemente al menos de 2 con respecto a 1, más preferiblemente al menos de 5 con respecto a 1.
10. Generador de aerosol según la reivindicación 8 ó 9, en el que los orificios primeros y segundos están dimensionados para obtener un flujo de inhalación total que pasa por los orificios primeros y segundos de 30 litros por minuto o menos, preferiblemente 7 - 20 litros por minuto en subpresiones de inhalación que oscilan entre 1 y 4 kPa.
11. Generador de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones 8 - 10, en el que una corriente de aire del

flujo de envoltura es turbulenta o laminar de manera homogénea.

- 5
12. Generador de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones 8 - 11, en el que los segundos orificios están dotados de al menos uno de válvulas de laminación y un laberinto.
13. Generador de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones 8 - 12, en el que los segundos orificios están dotados aguas abajo de una malla de filtro fino, que filtra grandes corrientes parásitas, con un diámetro menor de 300 micrómetros, preferiblemente menor de 100 micrómetros.
- 10
14. Generador de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la boquilla comprende una pluralidad de orificios de boquilla para generar una pluralidad de trenes de gotitas de Rayleigh sustancialmente en paralelo, que comprende al menos 5 orificios de boquilla, preferiblemente al menos 50 orificios de boquilla.
- 15
15. Generador de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que no se proporciona ningún obstáculo desde la boquilla hasta una abertura de inhalación del generador de aerosol.
16. Generador de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los orificios son orificios atmosféricos.
- 20
17. Generador de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el generador de aerosol está construido para aumentar una turbulencia de las primeras corrientes de aire que interaccionan en la trayectoria de propagación de tren de gotitas, al aumentar la subpresión de inhalación, disminuyendo por tanto un tamaño de gotita al aumentar la subpresión de inhalación.
- 25
18. Generador de aerosol según la reivindicación 17, en el que el generador de aerosol está construido para disminuir un tamaño de gotita al aumentar la subpresión de inhalación hasta tal punto que al menos compensa parcialmente un aumento de deposición en la garganta al aumentar la subpresión de inhalación.
- 30
19. Inhalador para inhalar un líquido de inhalación, comprendiendo el inhalador un generador de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un recipiente para contener una cantidad del líquido de inhalación, teniendo el recipiente una abertura de descarga que está conectada a una abertura de suministro de la boquilla del generador de aerosol para suministrar líquido de inhalación a la boquilla.
- 35
20. Método de someter a prueba un generador de aerosol según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, comprendiendo el método:
- conectar un conducto de entrada (CH) del generador de aerosol a un conducto de subpresión;
- 40
- aplicar mediante el conducto de subpresión una subpresión al generador de aerosol;
- generar mediante una boquilla (RN) del generador de aerosol un tren de gotitas de Rayleigh a lo largo de una trayectoria de propagación de tren de gotitas (PP) del generador de aerosol;
- 45
- proporcionar, en respuesta a la subpresión, mediante al menos dos primeros orificios (FO) del generador de aerosol, primeras corrientes de aire respectivas (FAS), teniendo los primeros orificios sentidos de descarga al menos parcialmente opuestos, **caracterizado porque** las primeras corrientes de aire respectivas fluyen desde los orificios respectivos a lo largo de los sentidos de descarga respectivos hasta la trayectoria de propagación de tren de gotitas para interaccionar en la trayectoria de propagación de tren de gotitas; y
- 50
- porque** el método comprende además:
- cambiar un nivel de presión de la subpresión
- medir un parámetro del aerosol generado por el generador de aerosol en al menos dos niveles de subpresión diferentes;
- 55
- derivar un resultado de prueba a partir de una comparación del parámetro según se mide en los niveles de subpresión diferentes.
- 60
21. Método según la reivindicación 20, en el que el parámetro es un tamaño de gotita del aerosol generado por el generador de aerosol; y
- derivándose el resultado de prueba a partir de una comparación del tamaño de gotita medido en los niveles de subpresión diferentes.
- 65
22. Método según la reivindicación 21, en el que se asigna un resultado de prueba "prueba superada" al

generador de aerosol cuando una disminución del tamaño de gotita en un nivel de subpresión en aumento se encuentra en una franja de superación de prueba de tamaño de gotita predeterminada.

- 5 23. Método según cualquiera de las reivindicaciones 20 - 22, en el que la subpresión se aplica al generador de aerosol mediante un modelo de garganta mecánico que comprende una sección de modelado de garganta que modela una garganta de un usuario del generador de aerosol y un filtro, aguas abajo de la sección de modelado de garganta, para la deposición del aerosol que ha pasado por la sección de modelado de garganta,
- 10 el parámetro es el tamaño de gotita del aerosol generado por el generador de aerosol, comprendiendo el método medir indirectamente el tamaño de gotita mediante la medición de una cantidad de una deposición del aerosol en el filtro, y
- 15 derivar un resultado de prueba a partir de una comparación de la cantidad de la deposición en el filtro para los al menos dos niveles de subpresión.
- 20 24. Método según la reivindicación 23, en el que se asigna un resultado de prueba de "prueba superada" al generador de aerosol cuando una diferencia en la deposición a niveles de subpresión diferentes permanece dentro de una franja de superación de prueba de deposición predeterminada.

Fig. 1

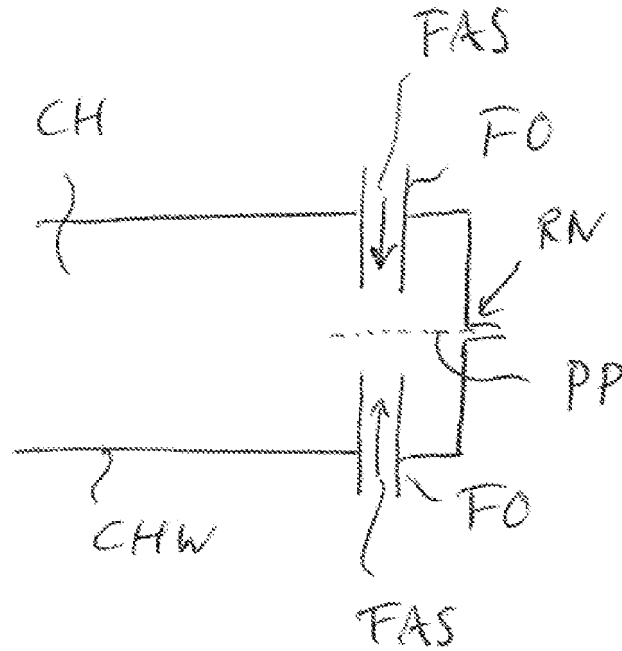


Fig. 2

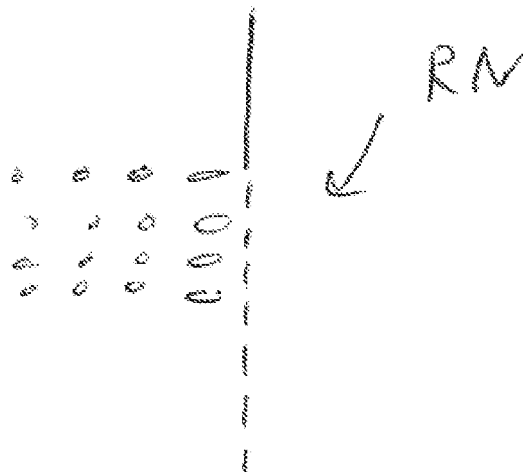


Fig. 3

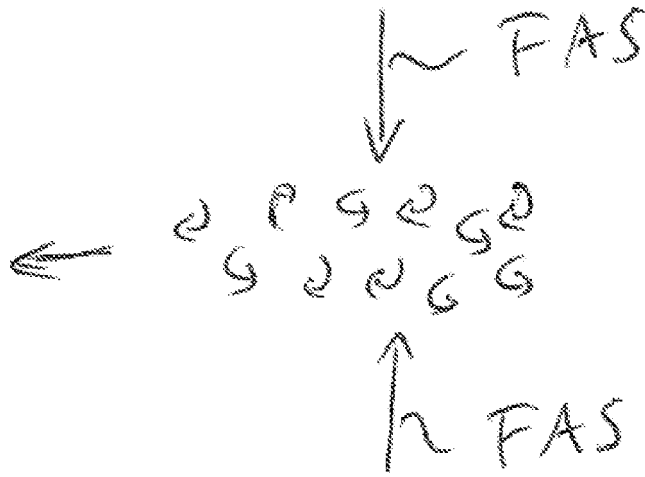


Fig. 4

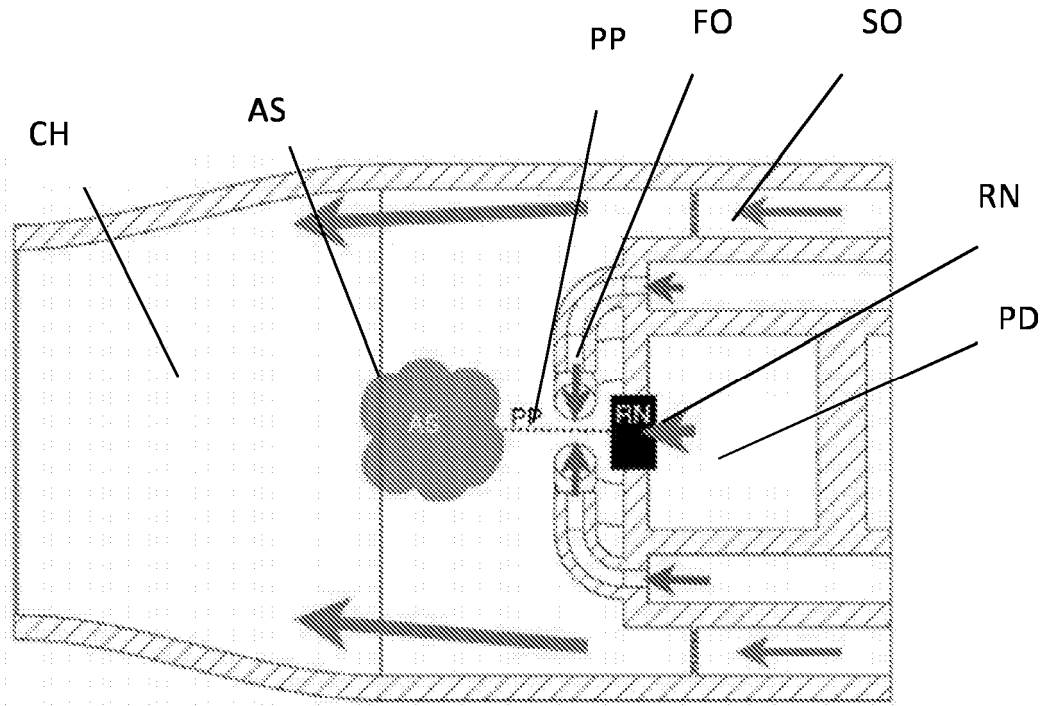


Fig. 5A

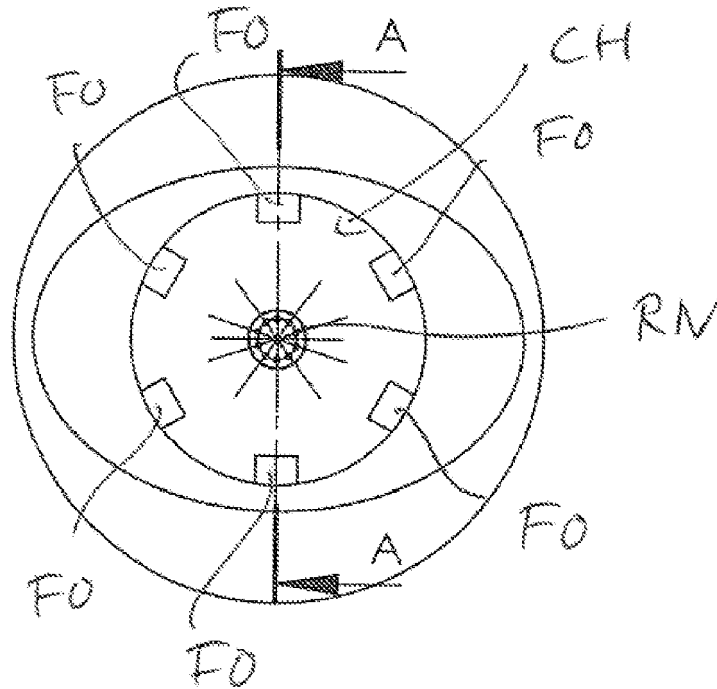


Fig. 5B

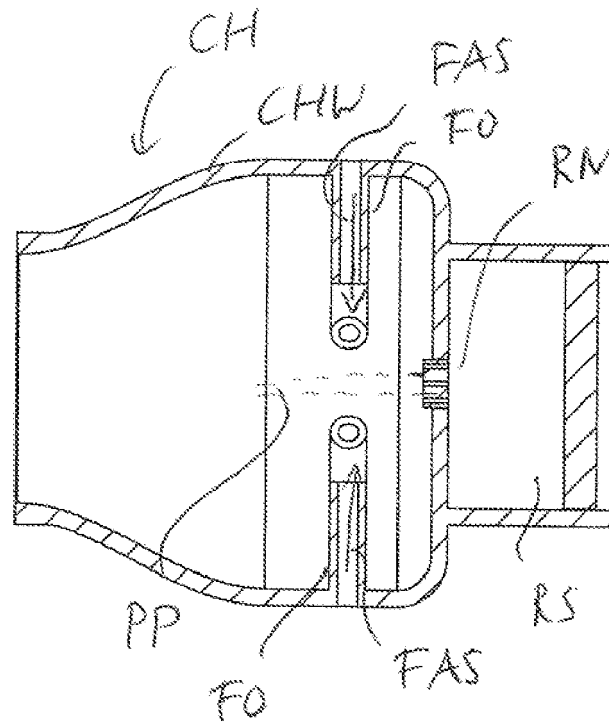


Fig. 5C

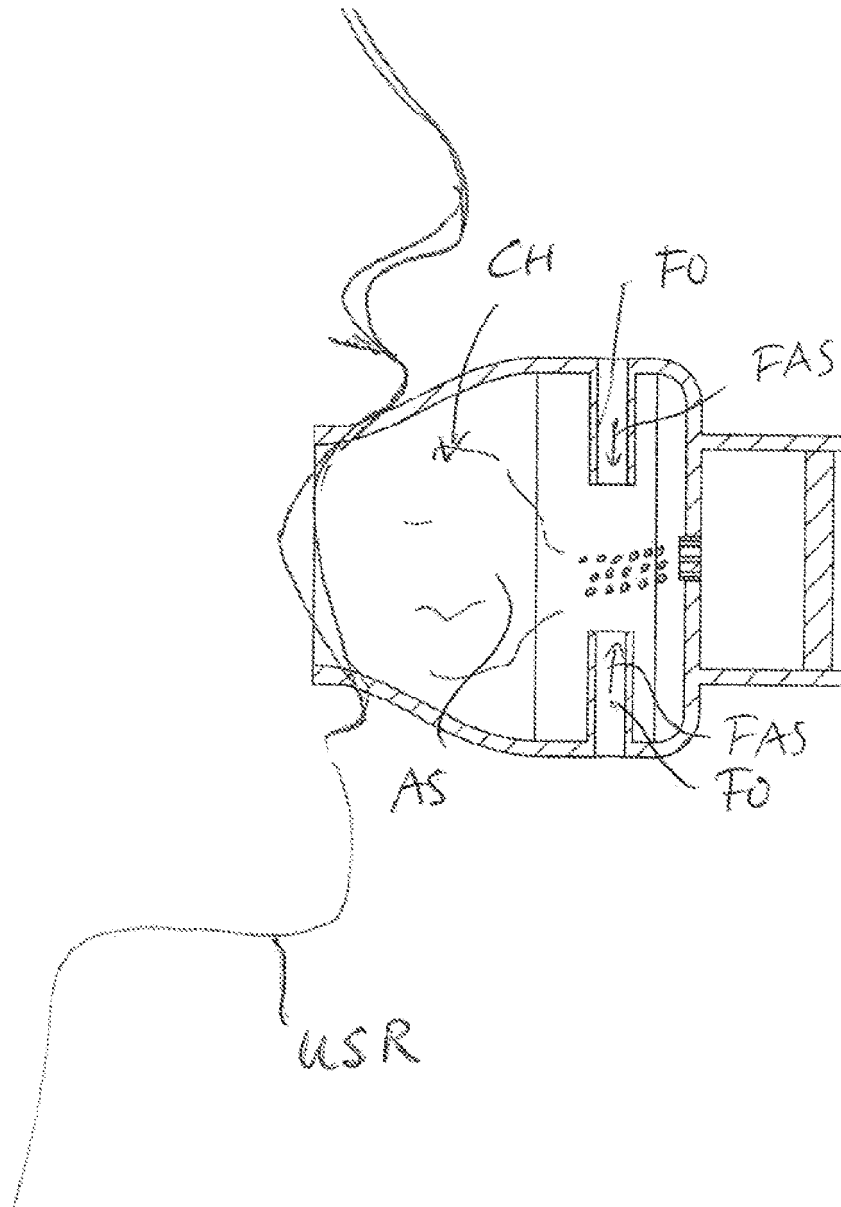


Fig. 6

P	-1 kPa	-2 kPa	-3 kPa
Q	168 ml/s	250 ml/s	295 ml/s
MMAD	8,5	7	6,1
$d^2 \cdot Q$	12100	12200	12100

Fig. 7

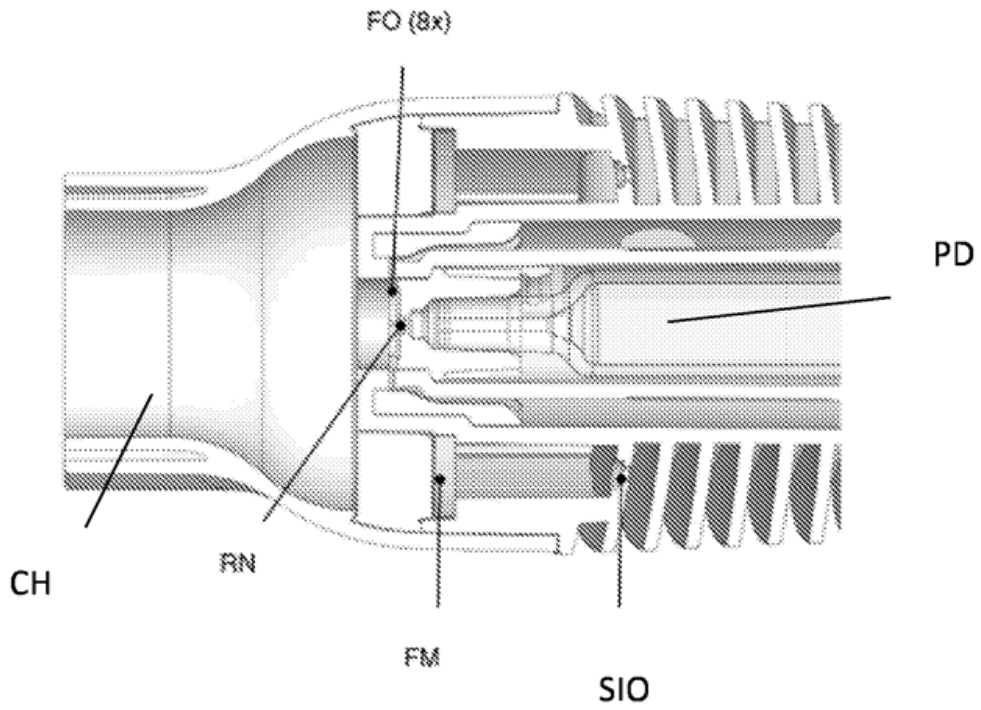


Fig. 8

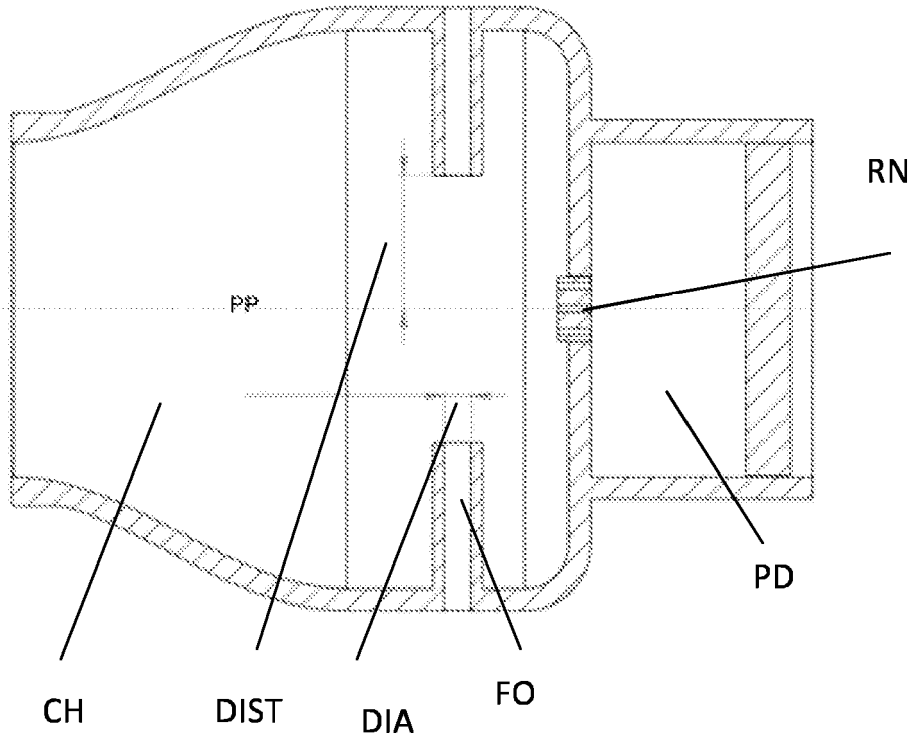


Fig. 9

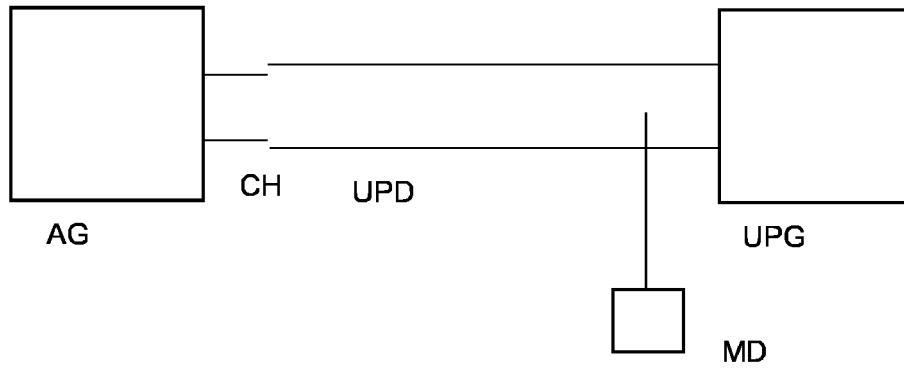


Fig. 10

