

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 258**

51 Int. Cl.:

**A61M 11/00** (2006.01)  
**A61M 11/02** (2006.01)  
**A61M 11/04** (2006.01)  
**A61M 11/06** (2006.01)  
**A61M 15/00** (2006.01)  
**A61M 16/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2008 PCT/IB2008/003258**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2009 WO09044281**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2008 E 08836439 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2214758**

54 Título: **Sistema capilar con elemento fluídico**

30 Prioridad:

**02.10.2007 US 976998 P**

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

**03.10.2017**

73 Titular/es:

**PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A. (100.0%)  
QUAI JEANRENAUD 3  
2000 NEUCHÂTEL, CH**

72 Inventor/es:

**MAHARAJH, NIRANJAN;  
FAISON, GENE;  
SRINIVASAN, SUDARSAN;  
AMMANN, DAVID;  
BROOKMAN, DONALD L.;  
LIMAYE, AMIT y  
FORMOSA, RONALD**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 635 258 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Sistema capilar con elemento fluídico

**Antecedentes**

Se han descrito la tecnología de aerosol capilar y generadores de aerosol capilares en el documento US 5 743 251.

5 **Resumen**

De acuerdo con la invención, se proporciona un sistema generador de aerosol que comprende una unidad generadora de aerosol que comprende un paso capilar y un calentador que se hace funcionar para calentar el paso capilar, en donde una formulación líquida se vaporiza al menos parcialmente en el paso capilar y se descarga desde el paso capilar para formar un aerosol, y una unidad de bombeo adaptada para suministrar una formulación líquida a la unidad generadora de aerosol, caracterizado por que el sistema generador de aerosol incluye un elemento fluídico que induce una contrapresión localizado entre la unidad de bombeo y la entrada del paso capilar de la unidad generadora de aerosol, en donde el elemento fluídico que induce una contrapresión se adapta para introducir una contrapresión adicional al sistema generador de aerosol, de manera que la presión del líquido en una entrada hacia el paso capilar es al menos 7 MPa, y por que el elemento fluídico es un elemento tubular en espiral de una forma helicoidal o un elemento tipo placa que tiene dentro un canal no lineal.

Además, de acuerdo con la invención, se proporciona un método para producir un aerosol que comprende suministrar un material líquido a un paso capilar calentado y generar un aerosol con el paso capilar calentado, caracterizado por que el líquido se bombea hacia el paso capilar a través de un elemento fluídico en forma de un elemento tubular en espiral de una forma helicoidal o un elemento tipo placa que tiene dentro un canal no lineal de manera que la presión del líquido en una entrada hacia el paso capilar es al menos 7 MPa (1000 psi).

En una modalidad, el método para producir un aerosol comprende: suministrar un material líquido a un paso capilar calentado a un caudal de 20  $\mu$ l/s (microlitros *por* segundo).

**Breve descripción de las figuras**

La Fig. 1 es una vista en perspectiva de un sistema generador de aerosol de acuerdo con una modalidad que tiene un calentador en una posición abierta.

La Fig. 2 es una vista en perspectiva del sistema generador de aerosol de la Fig. 1 con el calentador en una posición cerrada.

La Fig. 3 es una vista en perspectiva de un conjunto desechable del sistema generador de aerosol de la Fig. 1.

La Fig. 4 es una vista lateral del conjunto desechable de la Fig. 3.

30 La Fig. 5 es un diagrama esquemático de un conjunto de válvula y un elemento fluídico de acuerdo con una modalidad.

La Fig. 6A es una vista en perspectiva de un elemento fluídico para su uso con el sistema generador de aerosol de la Fig. 1 de acuerdo con una modalidad.

La Fig. 6B es una vista en sección transversal de un elemento fluídico de acuerdo con una modalidad.

35 La Fig. 7A es un gráfico de un elemento fluídico lineal que muestra la contrapresión dentro del sistema en el tiempo de acuerdo con una modalidad.

La Fig. 7B es un gráfico que muestra la contrapresión dentro del sistema en el tiempo sin un elemento fluídico.

La Fig. 8 es una tabla que compara el tamaño de las partículas de la formulación con y sin un elemento fluídico.

40 La Fig. 9 es una vista en perspectiva de un elemento fluídico para su uso con un sistema generador de aerosol de acuerdo con una modalidad.

La Fig. 10 es una vista despiezada de un elemento fluídico para su uso con un sistema generador de aerosol de acuerdo con otra modalidad.

La Fig. 11 es una vista despiezada de un elemento fluídico para su uso con un sistema generador de aerosol de acuerdo con una modalidad adicional.

45 La Fig. 12 es una vista despiezada de un elemento fluídico para su uso con un sistema generador de aerosol de acuerdo con otra modalidad.

La Fig. 13 es un diagrama de un sistema generador de aerosol de acuerdo con una modalidad.

### Descripción detallada

Los aerosoles son útiles en una amplia variedad de aplicaciones. Por ejemplo, es a menudo conveniente tratar enfermedades respiratorias con fármacos, o suministrando fármacos por medio de, atomizadores de aerosol de partículas de líquido y/o sólido divididas de manera fina, por ejemplo, polvos, medicamentos, etc., que se inhalan hacia dentro de los pulmones del usuario. Los aerosoles pueden generarse a partir de un generador de aerosol capilar calentado introduciendo una solución o suspensión en estado líquido (es decir, una formulación líquida o material líquido) en un capilar mientras que se calienta el capilar lo suficiente de manera que la solución (o la porción portadora de la suspensión) se volatiliza, de manera que después de la descarga desde el capilar calentado, la solución (o suspensión) tiene forma de un aerosol. La longitud del capilar puede depender de los requerimientos de calor establecidos por, entre otros factores, la composición del aerosol que se genera. Un problema potencial asociado con los generadores de aerosol capilares directamente calentados es la amplia variación de temperatura dentro del tubo capilar que puede llevar al sobrecalentamiento y a la formación de un aerosol de calidad inferior, lo que resulta en el atasco del tubo capilar y/o la falla del generador de aerosol capilar.

Debe apreciarse que un sistema generador de aerosol puede usarse para aspirar un material líquido o formulación a partir de un sistema de cierre de un contenedor, y dispensarlo a través de un generador de aerosol o subconjunto de tubo capilar para suministrar una aerosolización completa. Sería conveniente mejorar la fiabilidad y la robustez del capilar sistema generador de aerosol teniendo un sistema y método que pueda estabilizar la presión de operación nominal dentro del paso capilar de una unidad generadora de aerosol aumentando la contrapresión umbral para la aerosolización (es decir, la presión mínima necesaria para mantener el flujo constante y el capilar húmedo) y que reduzca la oscilación de presión dentro del sistema como resultado de la conversión del material líquido o formulación a vapor y de las partículas grandes dentro del material líquido o formulación.

De acuerdo con una modalidad, un elemento fluídico se localiza entre una unidad de bombeo y un tubo capilar de un generador de aerosol, en donde el elemento fluídico aumenta la contrapresión de la formulación líquida, de manera que el calentador conductor térmico maximiza la transferencia de calor esencialmente de manera equitativa y uniforme desde el calentador conductor térmico hacia el tubo capilar.

Durante el funcionamiento, los conductores eléctricos transfieren la energía desde una fuente de energía hacia cartuchos calentadores que se insertan dentro del calentador conductor térmico, calentando de esta manera el calentador conductor térmico. Cuando se calienta, el calentador conductor térmico transfiere el calor a la unidad generadora de aerosol o tubo capilar y por lo tanto esencialmente de manera equitativa y uniforme calienta el tubo capilar a una temperatura suficiente para volatilizar al menos parcialmente el material líquido o la formulación líquida que se introduce al tubo capilar calentado. Por ejemplo, el material líquido o formulación líquida volatilizado al menos parcialmente puede hacerse pasar a través de un resistor para atomizar el material líquido o formulación. El material volatilizado se mezcla con el aire suministrado por una fuente de aire caliente dentro de un miembro de confinamiento del aerosol en un extremo distal del bloque calentador y forma un aerosol.

Con referencia a la Fig. 1, de acuerdo con una modalidad, se muestra una vista en perspectiva de un sistema generador de aerosol 10. La formulación líquida o material líquido se introduce preferentemente dentro de un tubo capilar a través de una entrada del tubo capilar conectada a una fuente del material líquido. El material volatilizado se lleva hacia fuera del tubo capilar a través de la salida del tubo capilar, es decir, se presiona el líquido desde la fuente del material líquido, lo que provoca que el líquido salga por la salida.

De acuerdo con una modalidad, como se muestra en la Fig. 1, un sistema generador de aerosol (o sistema de suministro de fármacos) 10 tiene un generador de aerosol y un calentador, la temperatura del calentador y del material conductor térmico se calienta hasta y se mantiene en una temperatura de operación (es decir, una temperatura a la cual el material líquido en el tubo capilar se volatiliza), que puede estar en el intervalo de aproximadamente 250 °C a 400 °C. Sin embargo, cuando el aerosol se genera con este sistema generador de aerosol 10, el sistema 10 puede generar una contrapresión significativa (es decir, la presión dentro del sistema desde la salida u orificio reducido en la salida del capilar o tubo capilar de la unidad generadora de aerosol hacia las bombas de jeringa) en el orden de 4 MPa a 6 MPa (600 psi a 900 psi), debido a la vaporización de la formulación líquida y al bombeo del vapor/líquido a través del orificio reducido en la salida del generador de aerosol. Además, el sistema 10 puede experimentar un flujo no constante en el capilar, partículas grandes en la formulación, y vaporización no óptima, lo que puede provocar picos de presión repentinos en el sistema 10 en el orden de 15 MPa a 20 MPa (2000 psi a 3000 psi).

El sistema 10 puede experimentar además variaciones en la presión nominal dentro del capilar o paso capilar entre ejecuciones (dentro de una unidad), oscilaciones en perfiles de presión, atasco del orificio de salida con presiones nominales por debajo de 7 Mpa (1000 psi), y partículas con tamaños que son mayores que el diámetro del orificio de salida en el sistema capilar 10. Por ejemplo, cuando la presión nominal está por debajo de 7 MPa (1000 psi), el sistema 10 puede experimentar una pulsación del aerosol, lo que resulta en picos de presión de operación del capilar. Además, cuando ocurren estos picos de presión, el sistema generador de aerosol 10 puede no ser capaz de

retirar tales presiones altas y resultar en un atasco del capilar. Los componentes del paquete de suministro desechable y los accesorios que están en el paquete de suministro fallan cuando ocurre una falla.

, lo que resulta en un no funcionamiento de la unidad. En consecuencia, sería conveniente proporcionar un sistema y método para mejorar la fiabilidad y robustez del generador de aerosol capilar, en donde una formulación líquida se vaporiza parcialmente para formar un aerosol para inhalación.

Como se muestra en la Fig. 1, el sistema generador de aerosol (o de suministro de un fármaco) 10 comprende una unidad base 20, que se adapta para recibir un conjunto desechable 40 en forma de un sistema estéril de fluidos desechable. La unidad base 20 se comprende de un alojamiento 22, un alojamiento del conjunto desechable 30 adaptado para recibir el conjunto desechable 40, y un conjunto controlador de entrada/salida (I/O) compacto reconfigurable (no mostrado) y una interfaz de usuario 24. La interfaz de usuario 24 puede ser un panel de pantalla táctil como se muestra en la Fig. 1, u otro sistema de interfaz adecuado para la entrada de información y la recepción de datos de operación desde el sistema 10. El alojamiento del conjunto desechable 30 se comprende preferentemente de un alojamiento tipo concha de almeja, que se adapta para recibir el conjunto desechable 40 que tiene una unidad generadora de aerosol (o generador de aerosol) 90 y un elemento fluídico 100. Como se muestra en la Fig. 1, el alojamiento del conjunto desechable 30 en la unidad base 20 se comprende de una primera mitad o mitad superior y una segunda mitad o mitad inferior, que se adapta para rodear el conjunto desechable 40 en una configuración de concha de almeja, que incluye un mango para abrir y cerrar fácilmente el alojamiento 30. El conjunto desechable 40 se ajusta dentro de la segunda mitad o mitad inferior del alojamiento 30, y asegura que los componentes del conjunto desechable 40 coincidan con sus conexiones respectivas dentro de la unidad base 20.

Durante el uso, la unidad generadora de aerosol 90 puede incluir un conjunto de bloque de calentamiento indirecto (no se muestra), que encierra un tubo capilar calentado, calienta un material líquido o formulación líquida 26, que se bombea a través de la unidad generadora de aerosol a una velocidad constante y continua mediante una unidad de bombeo 50. La unidad de bombeo 50 preferentemente incluye dos bombas de jeringa 52, 54 y un conjunto o arreglo de válvulas 60 (Fig. 3) que se hace funcionar para suministrar la formulación líquida hacia dentro de una entrada de una bomba de jeringa 52, 54 durante el suministro de la formulación líquida a la unidad generadora de aerosol mediante la otra bomba de jeringa 52, 54. De acuerdo con una modalidad, la unidad de bombeo 50 y el arreglo de válvulas 60 suministran continuamente la formulación líquida 26 al capilar a aproximadamente 15  $\mu\text{l/s}$  a 25  $\mu\text{l/s}$ ), y con mayor preferencia aproximadamente 18  $\mu\text{l/s}$  a 22  $\mu\text{l/s}$ , y con la máxima preferencia aproximadamente 20  $\mu\text{l/s}$ .

La Fig. 2 es una vista en perspectiva del sistema generador de aerosol 10 de la Fig. 1 con el alojamiento del conjunto desechable 30 en una posición cerrada. El conjunto desechable 40 se acopla a una fuente del material líquido o formulación líquida 26, que se vaporiza parcialmente para formar un aerosol. El sistema generador de aerosol capilar 10 se adapta para suministrar continuamente un material líquido o formulación líquida como un aerosol, en donde el material líquido o formulación 26 se calienta en una unidad generadora de aerosol 90 para vaporizar parcialmente al menos parte del material líquido o formulación líquida 26. El sistema generador de aerosol 10 puede comprenderse de una unidad base 20 y los componentes humedecidos incluyen un sistema estéril de fluidos desechable o conjunto desechable 40.

Con referencia a las Figs. 3 y 5, el conjunto desechable 40 preferentemente incluye un conjunto de válvulas (o arreglo de válvulas) 60, un conjunto de tubo de entrada de fluidos 80, una unidad generadora de aerosol 90, y un elemento fluídico 100. El conjunto de válvulas 60 preferentemente incluye una pluralidad de válvulas 62, 64, 66, 68. El elemento fluídico 100 se localiza entre válvulas 64, 68 y un paso capilar calentado 70 de la unidad generadora de aerosol 90. El paso capilar calentado 70 y un calentador o unidad de calentamiento 72 se localizan preferentemente dentro de la unidad generadora de aerosol 90. Las primera y segunda bombas de jeringa 52 y 54 se comunican alternativamente con el paso capilar 70 y el elemento fluídico 100 durante sus respectivas carreras de suministro y se comunican alternativamente con la fuente de fluidos (formulación) durante sus respectivas carreras de aspiración (admisión), con todas estas acciones que se ejecutan en cooperación con las válvulas 62, 64, 66, 68. Por ejemplo, como se muestra en la Fig. 5, cuando la primera bomba de jeringa 52 se descarga, su salida se dirige a lo largo de una trayectoria de flujo "X<sub>1</sub>" desde la primera bomba de jeringa 52 hacia el paso capilar 70. La trayectoria de flujo X<sub>1</sub> se establece por el cierre de la válvula 62 y la apertura de la válvula 64. Al mismo tiempo, la segunda bomba de jeringa 54 está ejecutando su carrera de aspiración para aspirar el fluido desde la fuente a través del flujo 110 a lo largo de una trayectoria designada "X<sub>2</sub>". Para establecer esta trayectoria de flujo X<sub>2</sub>, la válvula 66 se abre y la válvula 68 se cierra.

La Fig. 4 es una vista lateral del conjunto desechable 40 como se muestra en la Fig. 3. Como se muestra en la Fig. 4, el conjunto desechable 40 incluye un conjunto de 4 válvulas 60, un conjunto de tubo de entrada de fluidos 80, una unidad generadora de aerosol 90, y un elemento fluídico 100. Las bombas de jeringa 52, 54 preferentemente incluyen trenes de accionamiento y circuitos electrónicos de control para permitir la operación simultánea de las bombas de jeringa duales 52, 54 para dispensar el material líquido o formulación líquida continuamente. Las bombas de jeringa 52, 54 generarán además preferentemente las señales para abrir y cerrar de las válvulas 62, 64, 66, 68, y se comunicarán con el controlador de automatización programable.

De acuerdo con una modalidad, la unidad de bombeo 50 debe soportar contrapresiones de hasta al menos 2,000 psi, y con mayor preferencia hasta 20 MPa a 30 MPa (3000 psi a 4000 psi). Además, las bombas de jeringa 52, 54 se montan preferentemente en un recinto resistente a los fluidos, y puede incluir un sensor de fuerza en cada soporte de montaje de la jeringa para monitorear la fuerza del émbolo durante el suministro de fluidos. La capacidad de bombeo de las bombas de jeringa 52, 54 facilita el manejo de formulaciones altamente viscosas tal como un tensioactivo pulmonar.

La unidad generadora de aerosol 90 puede incluir un calentador o una unidad de calentamiento 72 en forma de un conjunto de bloque calentador comprendido de un conjunto superior y un conjunto inferior, un termopar, y un generador de aerosol en forma de un paso capilar o tubo 70. La unidad generadora de aerosol 90 incluye un paso capilar 70 en el que la formulación líquida 26 (Fig. 3) se vaporiza al menos parcialmente, un bloque o cuerpo calentador se hace funcionar para calentar el paso capilar 70 a un intervalo de temperatura efectivo para vaporizar al menos parcialmente la formulación líquida en el tubo o paso capilar 70. El tubo capilar 70 puede incluir un extremo del tubo de alimentación o extremo proximal, y a extremo del capilar abovedado o extremo distal. El tubo capilar 70 preferentemente tiene un diámetro interior en el intervalo de aproximadamente 0,05 mm a 0,53 mm, y con mayor preferencia en el intervalo de aproximadamente 0,1 mm a 0,2 mm. Un diámetro interior particularmente preferido del tubo capilar 70 es aproximadamente 0,1905 mm (o 0,0075 pulgadas). De acuerdo con una modalidad, el tubo capilar 70 tiene una longitud de aproximadamente 90 mm a 120 mm, y con mayor preferencia 100 mm a 110 mm. Sin embargo, puede apreciarse que la longitud del tubo capilar 70 se basa en el caudal de la formulación líquida o material líquido 26 dentro del tubo capilar 70. De acuerdo con una modalidad, el tubo capilar 70 es un capilar con punta como se describe en la solicitud de patente de estados Unidos núm. 20050235991.

De acuerdo con una modalidad, un elemento fluido 100 que induce una contrapresión puede introducirse entre el conjunto de válvulas 60 de la unidad de bombeo 50 y la entrada del sistema capilar de la unidad generadora de aerosol 90. El elemento fluido 100 introduce una contrapresión adicional al sistema 10, de manera que la presión nominal o contrapresión aumenta por encima de una presión umbral conveniente (*por ejemplo*, mayor que 8 MPa (1200 psi)). Puede apreciarse que aumentando la contrapresión del sistema 10 por encima de una presión umbral conveniente, el elemento fluido 100 proporciona al sistema 10 un método para amortiguar las oscilaciones de presión dentro del sistema 10. Además, la presión aumentada dentro del sistema 10 proporciona un medio para cizallar la formulación líquida 26 (o material líquido) antes de que entre en el tubo capilar calentado 70, lo que evita que el orificio de salida se atasque con partículas de la formulación líquida 26 que tienen un diámetro mayor que el extremo del capilar con punta.

Como se muestra en las Figs. 6A y 6B, el elemento fluido 100 es preferentemente un miembro tubular 102 que tiene un diámetro interior (ID) 120 de entre aproximadamente 0,05 mm a 0,25 mm (0,002 pulgadas a 0,010 pulgadas), y con mayor preferencia 0,13 mm (0,005 pulgadas), y una longitud 122 de entre aproximadamente 100 mm (4 pulgadas) a 300 mm (12 pulgadas de longitud), y con mayor preferencia aproximadamente 150 mm (6 pulgadas). De acuerdo con una modalidad, el elemento fluido 100 preferentemente tiene una longitud 122 de aproximadamente 100 mm a 300 mm (4 pulgadas a 12 pulgadas), y un diámetro interior de 0,05 mm a 0,25 mm (0,002 a 0,010 pulgadas). El elemento fluido 100 preferentemente introduce contrapresión adicional dentro del sistema generador de aerosol 10 de aproximadamente 1 MPa a 7 MPa (150 psi a 1000 psi), y con mayor preferencia aproximadamente 2 MPa a aproximadamente 2,4 MPa (aproximadamente 300 psi a aproximadamente 350 psi) y que aumenta la presión o contrapresión de operación total en el sistema 10 durante el calentamiento a aproximadamente 7,9 MPa a aproximadamente 10 MPa (aproximadamente 1150 psi a aproximadamente 1450 psi) como se muestra en la Fig. 7A.

Por ejemplo, de acuerdo con una modalidad, los elementos fluidos 100 comprendidos de miembros tubulares 102 que tienen un diámetro interior 120 de 0,13 mm y 0,25 mm (0,005 pulgadas y 0,010 pulgadas) se implementaron entre la unidad de bombeo 50 y la unidad generadora de aerosol 90. Como se muestra en la Fig. 7A, un aumento en la contrapresión en el sistema 10 de 7,9 MPa (1150 psi) se obtuvo con la adición de un elemento fluido 100. Con tiempos de ejecución de la aerosolización de 90 minutos o más, como se muestra en la Fig. 7A, los datos sugirieron que aumentar la contrapresión en el sistema 10 mejora el éxito total del sistema 10 como resultado de la presión nominal aumentada dentro del sistema y la minimización de las oscilaciones de presión.

Por el contrario como se muestra en la Fig. 7B, sin contrapresión adicional añadida al sistema 10, el sistema 10 mostró más fallas y las oscilaciones fueron significativamente mayores con la presión de operación nominal (*es decir*, la presión de operación del sistema se basó en el tamaño capilar específico, que incluye el tamaño o diámetro del capilar con punta) o contrapresión en el sistema que es menor y más variable.

De acuerdo con otra modalidad, como se muestra en la Fig. 8, el elemento fluido 100 puede controlar además el tamaño de las partículas de la formulación líquida o material líquido 26 cizallando las partículas dentro de la formulación líquida 26. Por ejemplo, las formulaciones líquidas 26 que tienen dentro partículas tales como formulaciones de tensioactivo pulmonar pueden incluir partículas de medicamentos que pueden exceder el tamaño de la salida del capilar o el extremo con punta del capilar. En consecuencia, introduciendo un elemento fluido 100, las partículas dentro de la formulación líquida o material líquido 26 pueden cortarse a un tamaño de las partículas,

que es preferentemente menor que el diámetro de la salida, antes de que la formulación líquida 26 entre en el paso capilar.

Puede apreciarse que el elemento fluídico 100 puede ser un miembro tubular lineal 102 como se muestra en la Fig. 6A, o en una modalidad alternativa, el elemento fluídico 100 es un miembro tubular en espiral 102, que se adapta para ajustarse dentro de un alojamiento autocontenido 130. Como se muestra en la Fig. 9, el elemento fluídico 100 puede ser un miembro tubular en espiral 102, que se diseña para ajustarse dentro del paquete de suministro completo. La espiral del miembro tubular 102 aumenta además la contrapresión al caudal de operación de manera que la longitud 120 del miembro tubular 102 en un formato en espiral puede producir una contrapresión diferente comparada con un miembro tubular lineal 102. De acuerdo con otra modalidad, la longitud 110 del miembro tubular en espiral 102 comparada con el miembro tubular lineal 102 variará para obtener una contrapresión óptima y conveniente dentro del sistema 10.

La Fig. 10 es una vista en perspectiva despiezada de un elemento fluídico 100 comprendido de un miembro tubular en espiral 102 contenido dentro de un alojamiento 130. Como se muestra en la Fig. 10, el elemento fluídico 100 incluye un alojamiento 130 comprendido de una unidad base 132 que tiene dentro una cavidad 133 adaptada para recibir el miembro tubular 102, una tapa desmontable 134 y un sujetador 136 para acoplar la tapa desmontable 134 a la unidad base 132. El miembro tubular 102 preferentemente incluye una porción de entrada 104, una porción en espiral 106, y una porción de salida 108. La porción de entrada 104 y la porción de salida 108 son preferentemente lineales, sin embargo, puede apreciarse que las porciones de entrada y salida 104, 108, pueden inclinarse o tienen una curva ligera.

De acuerdo con una modalidad como se muestra en la Fig. 10, la porción en espiral 106 del elemento fluídico 100 descansa generalmente en el mismo plano que las porciones de entrada y salida 104, 108. La longitud de la porción de entrada 104, la porción en espiral 106 y la porción de salida 108 variarán en dependencia de la contrapresión optimizada conveniente dentro del sistema 10. La porción de entrada 104 del miembro tubular 102 se une preferentemente a un conjunto de accesorios de entrada 140, que recibe la formulación líquida 26 desde la unidad de bombeo 50 y el conjunto de válvulas 60. Un conjunto de accesorios de salida 142 conecta el elemento fluídico 100 a la unidad generadora de aerosol 90.

De acuerdo con otra modalidad, como se muestra en la Fig. 11, la porción en espiral 106 del miembro tubular 102 tiene una forma helicoidal. El miembro tubular 102 incluye además una porción de entrada generalmente circular 104 y una porción de salida generalmente lineal 108. El elemento fluídico 100 tiene además un alojamiento 146 para el elemento fluídico 100 en forma de un conjunto de accesorios de entrada 142, que se adapta para ajustarse dentro del alojamiento 146. El alojamiento 146 se conecta en un extremo a la unidad de bombeo 50 y al conjunto de válvulas 60, y en el otro extremo a la unidad generadora de aerosol 90. El conjunto de accesorios de entrada 140 puede incluir una brida o anillo externo para ayudar con el ajuste del conjunto de accesorios de entrada 142 dentro del alojamiento 146. Un conjunto de accesorios de salida 142 recibe el elemento fluídico 100 y conecta el elemento fluídico 100 a la unidad generadora de aerosol 90. El alojamiento 146 preferentemente incluye además un sujetador roscado u otro elemento de anillo adecuado 144 unido al conjunto de accesorios de salida 142.

De acuerdo con una modalidad adicional, como se muestra en la Fig. 12, el elemento fluídico 100 puede incluir un disco circular o elemento tipo placa 160 que tiene dentro un canal 164. El canal 164 es preferentemente en forma de espiral que tiene una entrada 162 adaptada para recibir la formulación líquida desde la unidad de bombeo 50 y el conjunto de válvula 60. El canal 164 preferentemente se extiende desde una porción exterior del disco circular o elemento tipo placa 160 hacia una porción interior que tiene dentro una salida 166. La salida 166 preferentemente se extiende a través del disco circular o elemento tipo placa 160 hacia una entrada al capilar de la unidad generadora de aerosol 90.

El elemento fluídico 100 preferentemente incluye además un elemento fluídico alojamiento 170 comprendido de un miembro de cubierta exterior 172 y una unidad base 174 que tiene una superficie distal exterior 176 adaptada para recibir el disco circular o elemento tipo placa 160. Un anillo O, o anillo de sello 180 se ajusta alrededor de un borde exterior del disco circular o elemento tipo placa 160. El anillo O 180 es preferentemente un material elastomérico con una sección transversal redondeada (forma de O), que forma un anillo mecánico para el elemento fluídico 100, que se ajusta dentro del miembro de cubierta exterior 172 y la unidad base 174 del elemento fluídico alojamiento 170.

La Fig. 13 es un diagrama del sistema generador de aerosol 10. Como se muestra en la Fig. 13, el sistema generador de aerosol 10 comprende una formulación o paquete de dosis 350, una placa caliente/agitador 300, una unidad de bombeo 50, conjunto de válvulas 60, una unidad generadora de aerosol 90 que tiene dentro un tubo capilar, un elemento fluídico 100, un adaptador de transición 190, y una trampa de condensados 200. El sistema 10 puede incluir además un adaptador CPAP 310 para suministrar un aerosol a un paciente, un filtro de aire 330 (tal como un filtro HEPA), una fuente de aire (CPAP) 320, y una unidad de control 340. La fuente de aire 320 es preferentemente una línea de aire comprimido de un hospital o una fuente de aire presurizado, tal como un tanque de aire comprimido con una disposición de válvulas adecuado para lograr un flujo de aire conveniente.

- De acuerdo con una modalidad, el material líquido o formulación líquida 26, tal como un tensioactivo pulmonar, que se contiene dentro de una formulación o paquete de dosis 350 se prepara para suministrarse a un paciente calentando inicialmente el paquete 350 sobre la placa caliente/agitador 300 para licuar la formulación 26 hasta una viscosidad conveniente (es decir, una formulación altamente viscosa) para suministrarse a la unidad de bombeo 50.
- 5 La unidad de bombeo 50 y el conjunto de válvula 60 suministran la formulación 26 a una velocidad constante y continua al generador de aerosol (o unidad generadora de aerosol) 90, que incluye un paso capilar en el que la formulación líquida se vaporiza al menos parcialmente. El calentador calienta el paso capilar hasta un intervalo de temperatura efectivo para vaporizar al menos parcialmente la formulación líquida en el tubo o paso capilar hacia dentro de un aerosol. El generador de aerosol 90 incluye preferentemente además al menos un paso de aire
- 10 dispuesto de manera que la fuente de aire se calienta mediante el bloque o cuerpo calentador, y en donde el aire caliente se mezcla con el aerosol producido por el generador de aerosol 90. Puede apreciarse que el sistema 10 puede incluir un calentador de aire separado 312 en forma de un calentador de aire discreto que es remoto al tubo capilar, en lugar de o además del uso del generador de calor en o aproximadamente el tubo capilar.
- El adaptador de transición o miembro de confinamiento del aerosol 190 captura el aerosol producido por el generador de aerosol 90 y el tubo capilar y dirige el aerosol hacia dentro de un tubo de flujo para suministrarse al paciente *mediante* un adaptador CPAP 310. El adaptador CPAP 310 suministra preferentemente aerosol al paciente a aproximadamente 35 °C a 38 °C y con mayor preferencia aproximadamente 37 °C para niños. Puede apreciarse que variando la longitud de un tubo o manguera de suministro 104, la temperatura de suministro del aerosol puede
- 15 llevarse a una temperatura adecuada o conveniente. El miembro de confinamiento del aerosol 190 se sella preferentemente al tubo capilar de la unidad generadora de aerosol 90, que evita que el aire ambiente (a diferencia del aire caliente suministrado al adaptador de transición) se mezcle con el aerosol producido por el generador de aerosol o tubo capilar. El adaptador de transición o miembro de confinamiento del aerosol 190 puede incluir una trampa de condensados 200 que tiene dentro al menos un deflector y/o un puerto de drenaje en un extremo inferior adaptado para unirse a un dispositivo de recogida de condensados o conjunto de tubos de drenaje. La mezcla del
- 20 aire caliente con el aerosol producido por la formulación reduce la cantidad de condensación proveniente del tubo capilar que es capaz de suministrar un aerosol al paciente localizado en una localización remota del sistema 10 y de la unidad generadora de aerosol 90.
- El sistema 10 preferentemente en aplicaciones de suministro de fármacos se adapta para proporcionar un aerosol que tiene diámetros de partículas de masa media promedio de menos de 2 micras para facilitar la penetración profunda en los pulmones. Es además conveniente, en ciertas aplicaciones de suministro de un fármaco, suministrar los medicamentos a altas velocidades de flujo, *por ejemplo*, por encima de 1 miligramo por segundo. Puede apreciarse que la fuente de la formulación líquida preferentemente contiene un tensioactivo pulmonar adaptado para
- 25 suministrarse como un aerosol hacia los pulmones de un niño.
- Aunque se han descrito varias modalidades, debe entenderse que puede recurrirse a varias variaciones y modificaciones como resultará evidente para los expertos en la técnica. Tales variaciones y modificaciones deben considerarse dentro del ámbito y el alcance de las reivindicaciones adjuntas a la presente.
- 35

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema generador de aerosol (10) que comprende:

una unidad generadora de aerosol (90) que comprende un paso capilar (70) y un calentador (72) que se puede hacer funcionar para calentar el paso capilar (70), en donde una formulación líquida se vaporiza al menos parcialmente en el paso capilar (70) y se descarga desde el paso capilar para formar un aerosol; y

una unidad de bombeo (50) adaptada para suministrar una formulación líquida a la unidad generadora de aerosol (90),

caracterizado por que:

el sistema generador de aerosol (10) incluye un elemento fluídico (100) que induce una contrapresión localizada entre la unidad de bombeo (50) y la entrada del paso capilar (70) de la unidad generadora de aerosol (90), en donde el elemento fluídico (100) que induce una contrapresión se adapta para introducir una contrapresión adicional al sistema generador de aerosol (10), de manera que la presión del líquido en una entrada hacia el paso capilar es al menos 7 MPa; y por que

el elemento fluídico (100) es un elemento tubular en espiral (106) de una forma helicoidal o un elemento tipo placa (160) que tiene dentro un canal no lineal (164).

2. Un sistema de conformidad con la reivindicación 1, en donde la presión del líquido en una entrada hacia el paso capilar es al menos 8 MPa.

3. Un sistema (10) de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en el que el elemento fluídico (100) es un elemento tubular en espiral (106) de una forma helicoidal que tiene una longitud (122) de 100 mm a 300 mm (4 pulgadas a 12 pulgadas).

4. Un sistema (10) de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el paso capilar (70) es un tubo capilar, y en donde el elemento fluídico (100) es un elemento tubular en espiral (106) de una forma helicoidal, siendo un diámetro interior (120) del elemento tubular (102) menor que un diámetro interior del tubo capilar.

5. Un sistema (10) de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde el elemento fluídico (100) aumenta la presión entre la unidad de bombeo (50) y la salida del paso capilar (70) de 1 MPa a 7 Mpa (150 psi a 1000 psi) en un caudal de líquido de 20 microlitros por segundo (µl/s).

6. Un sistema (10) de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde el paso capilar (70) es un tubo capilar que tiene una salida menor en tamaño que un diámetro interior del paso capilar y en donde la formulación líquida se vaporiza al menos parcialmente mediante un calentador (72).

7. Un sistema (10) de conformidad con cualquier reivindicación anterior, que comprende además una fuente de la formulación líquida que contiene un tensioactivo pulmonar adaptado para suministrarse como un aerosol a los pulmones de un niño.

8. Un método para producir un aerosol que comprende:

suministrar un material líquido a un paso capilar calentado (70); y

generar un aerosol con el paso capilar calentado,

caracterizado por que

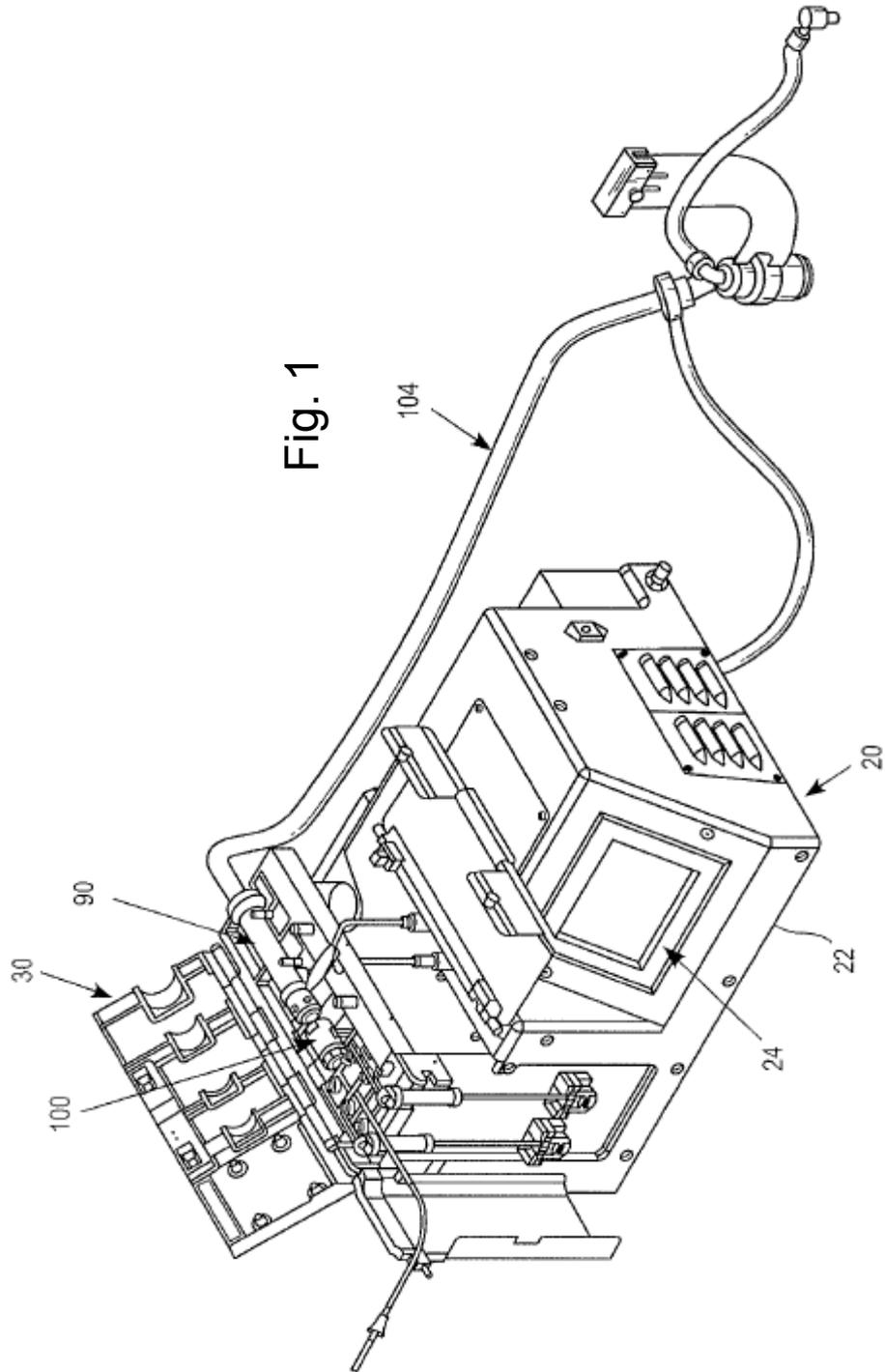
el líquido se bombea hacia el paso capilar a través de un elemento fluídico (100) en forma de un elemento tubular en espiral (106) de una forma helicoidal o un elemento tipo placa (160) que tiene dentro un canal no lineal (164) de manera que la presión del líquido en una entrada hacia el paso capilar (70) es al menos 7 MPa (1000 psi).

9. Un método de conformidad con la reivindicación 8, que comprende además mezclar el aire calentado con el aerosol generado de manera que se produce un aerosol calentado con un caudal aumentado.

10. Un método de conformidad con la reivindicación 8 o 9, en donde el material líquido entra a la entrada del paso capilar (70) a una presión de aproximadamente 7,9 MPa a 10 Mpa (1150 psi a 1450 psi).

11. Un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8, 9 o 10, en donde el elemento fluídico es un elemento tubular en espiral (106) de una forma helicoidal de diámetro interior menor que el diámetro interior del paso capilar (70).

12. Un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de la 8 a la 11, en donde el material líquido se volatiliza al menos parcialmente en el paso capilar (70) y el líquido volatilizado pasa hacia fuera de una salida del paso capilar, el paso capilar tiene una sección transversal uniforme a lo largo de la longitud del mismo y la salida es más pequeña que la entrada.
- 5 13. Un método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de la 8 a la 12, en donde el material líquido se bombea continuamente hacia la entrada del paso capilar (70) a un caudal de 18 a 22 microlitros por segundo ( $\mu\text{l/s}$ ).



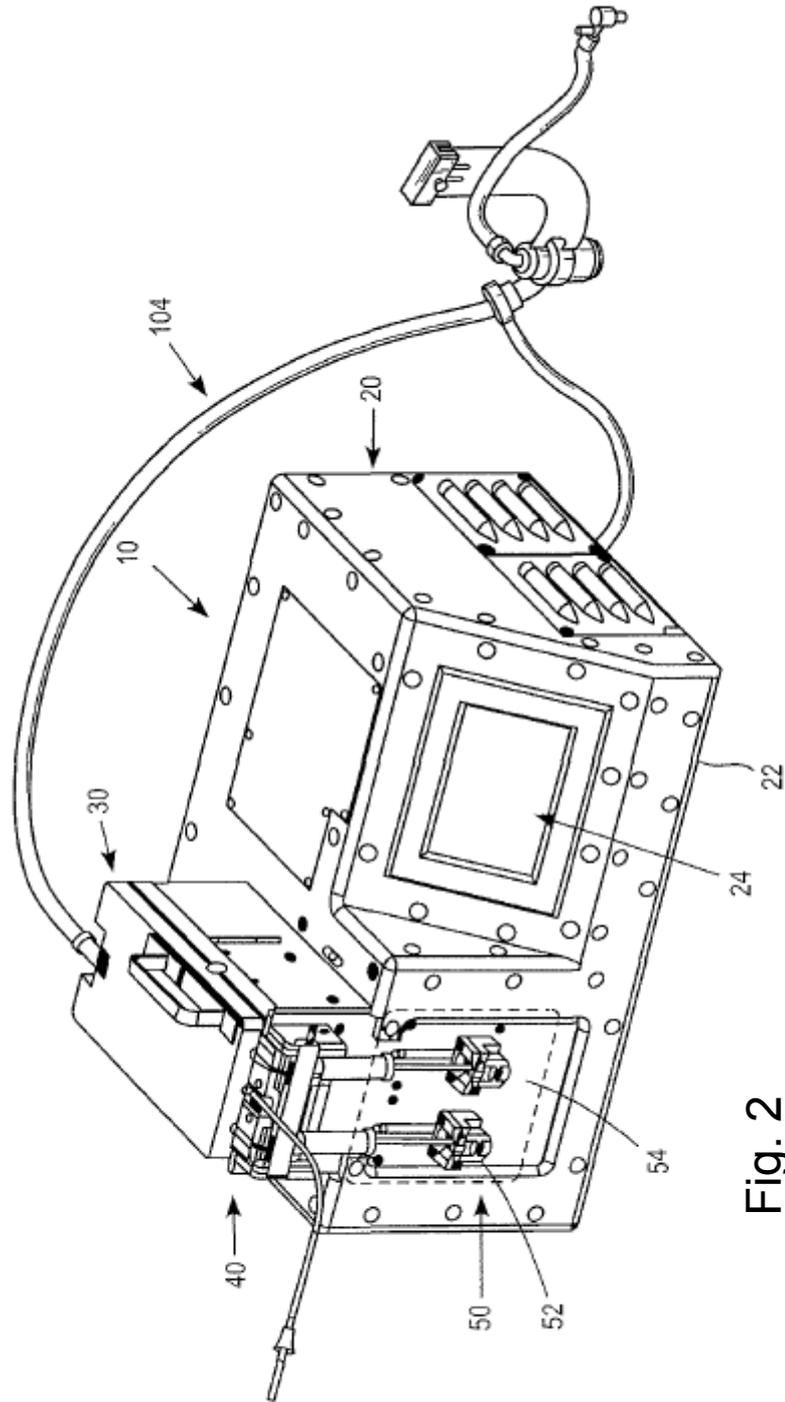
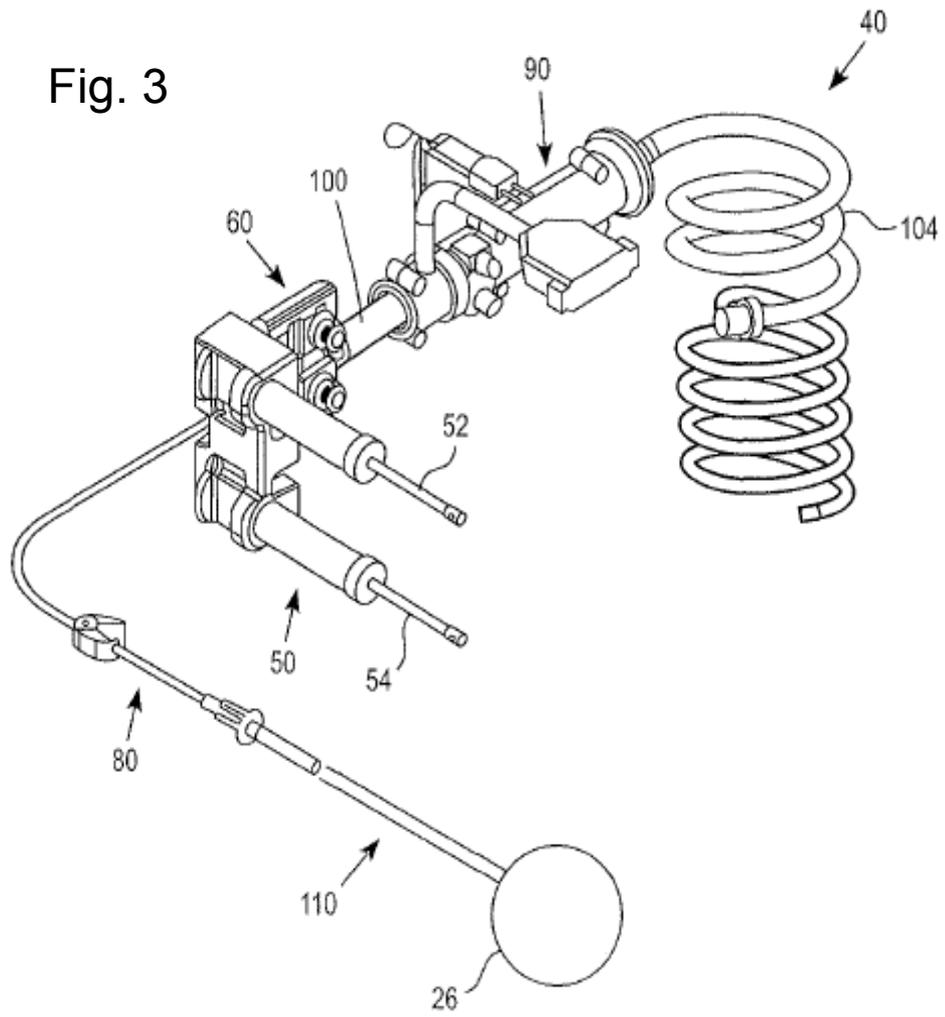


Fig. 2

Fig. 3



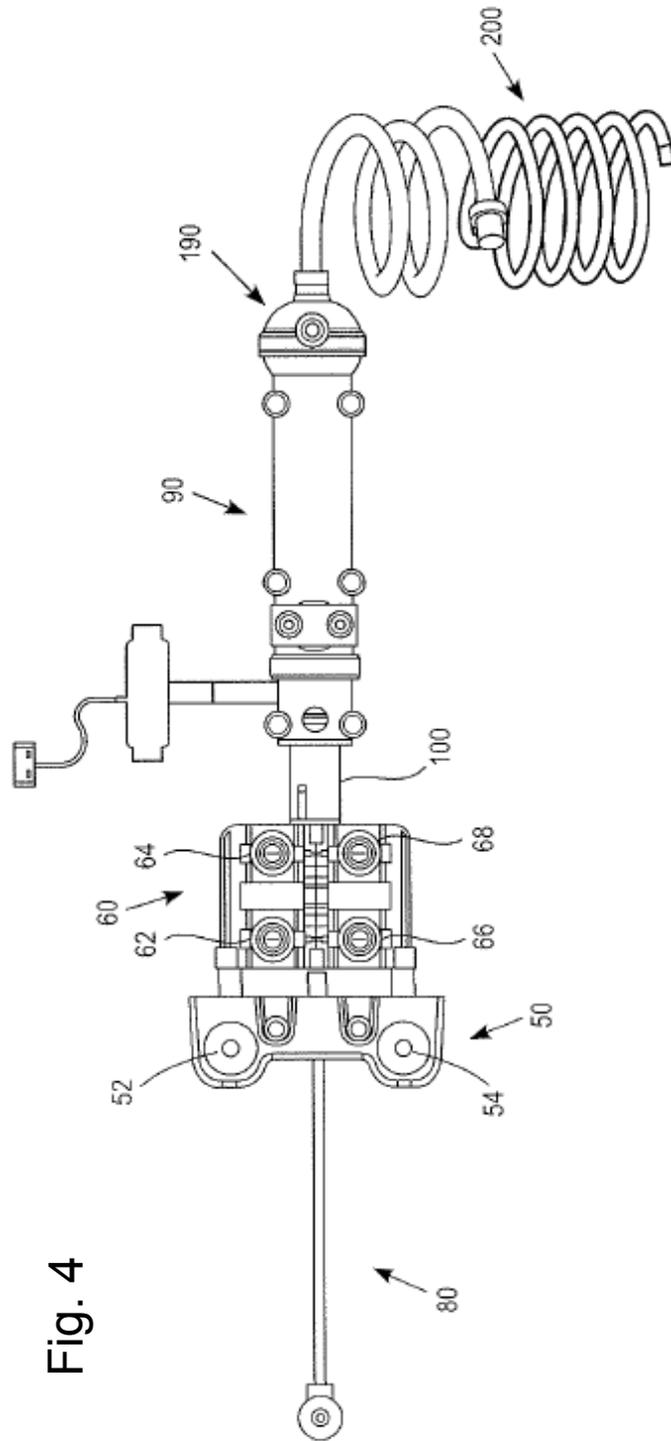


Fig. 4

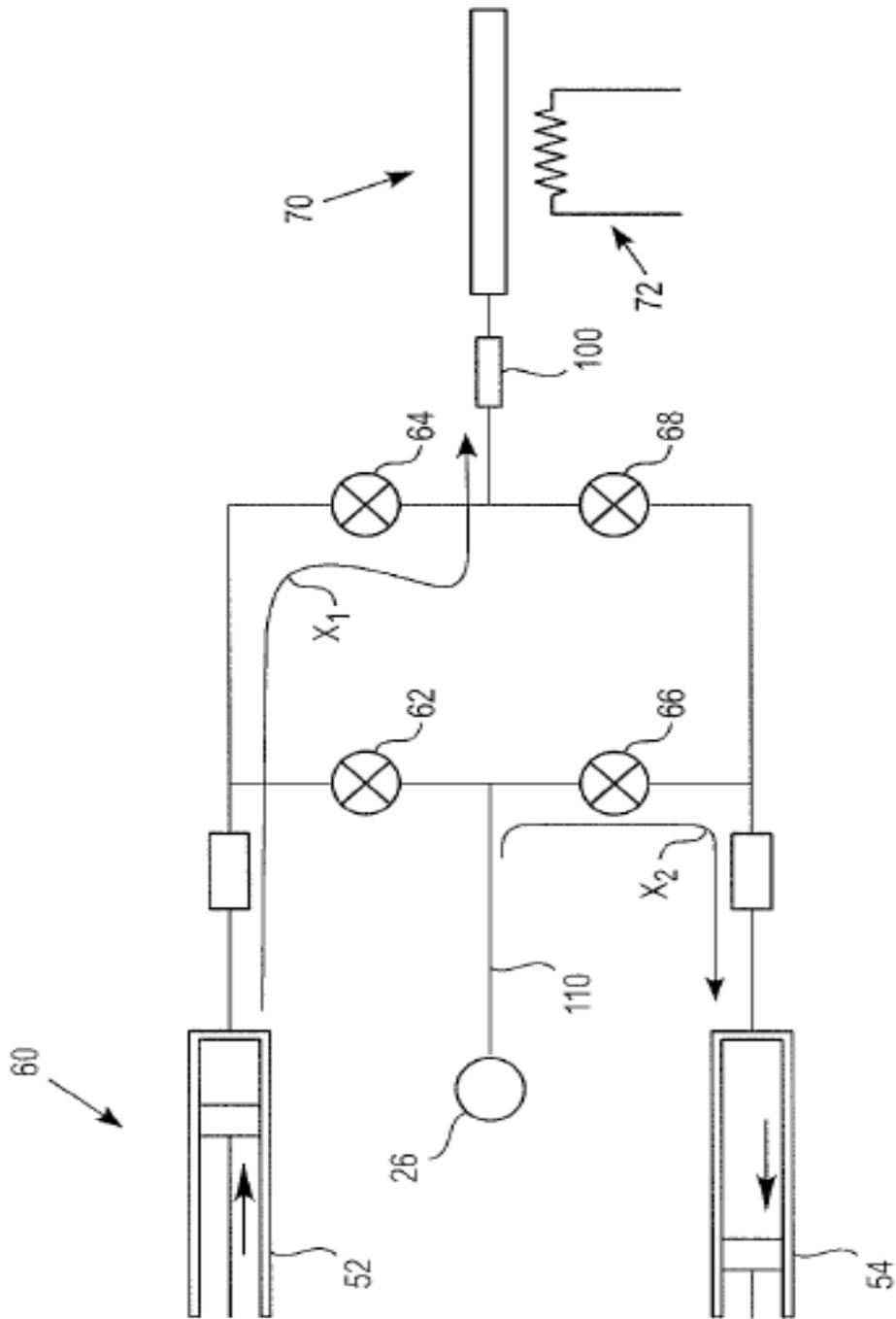


Fig. 5

Fig. 6A

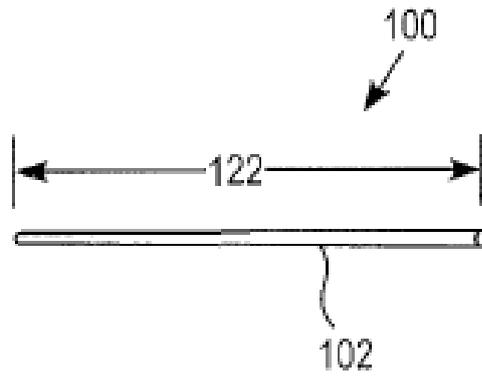
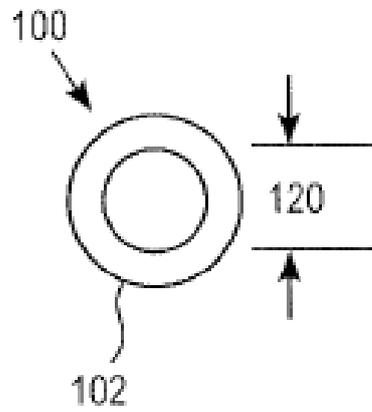


Fig. 6B



Ejecución 5 KL4 característica con paquetes divididos (pantallas PEEK & 2-10  $\mu\text{m}$ ),  
Ejecuciones 1-4 Lote n° 11. Ejecución 5 Lote n° 10

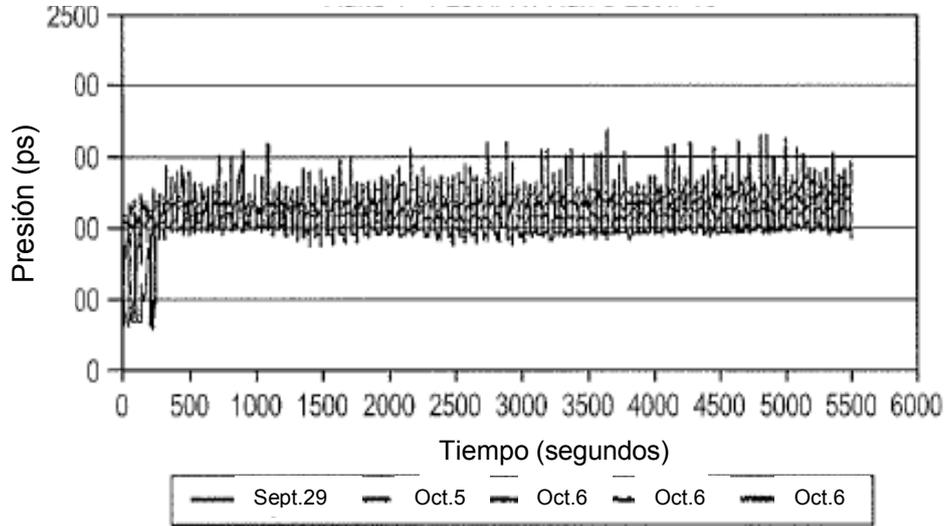


Fig. 7A

Ejecución 5 KL4 característica con paquetes divididos  
(línea SS, caída de presión, pantalla de 0 & 2 · 10  $\mu\text{m}$ )  
Ejecución n° 1,2 · Lote n° 10. Ejecución n° 3,4,5 · Lote n° 11

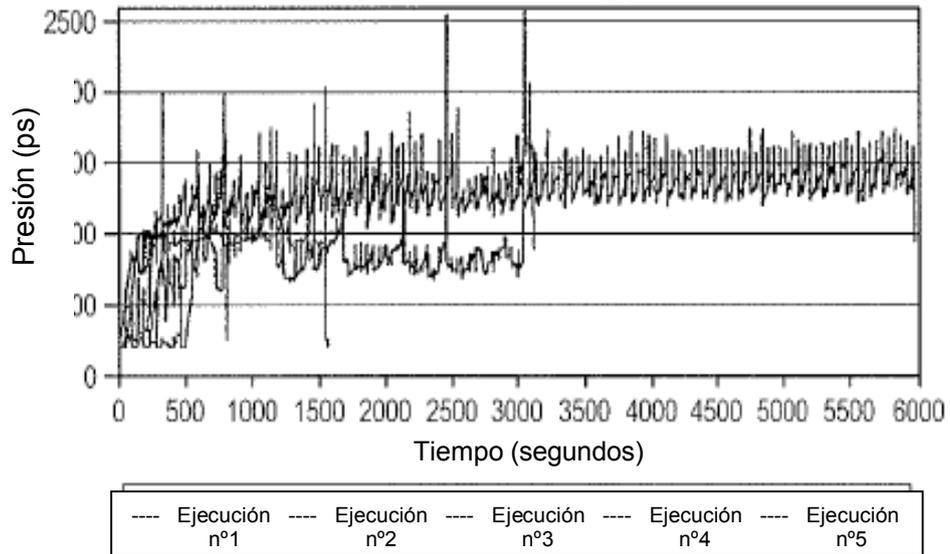


Fig. 7B

Tabla: Datos del tamaño de las partículas en 090 (en donde 090 es el tamaño al que el 90 por ciento de las partículas están por debajo del tamaño de las partículas mencionado)

	D90, $\mu\text{m}$ : Antes del elemento fluídico	D90, mm: Después del elemento fluídico
	114	43
	85	30
	102	29
		33
		38
		33
Promedio	100	34

Fig. 8

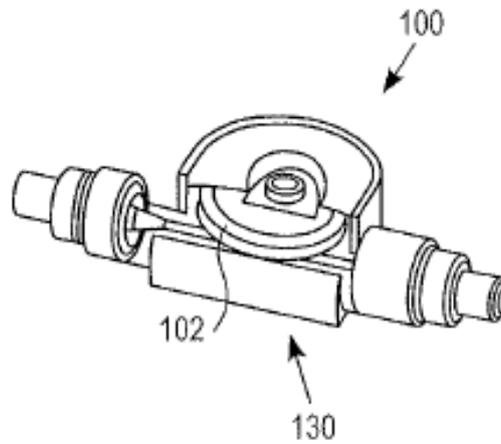
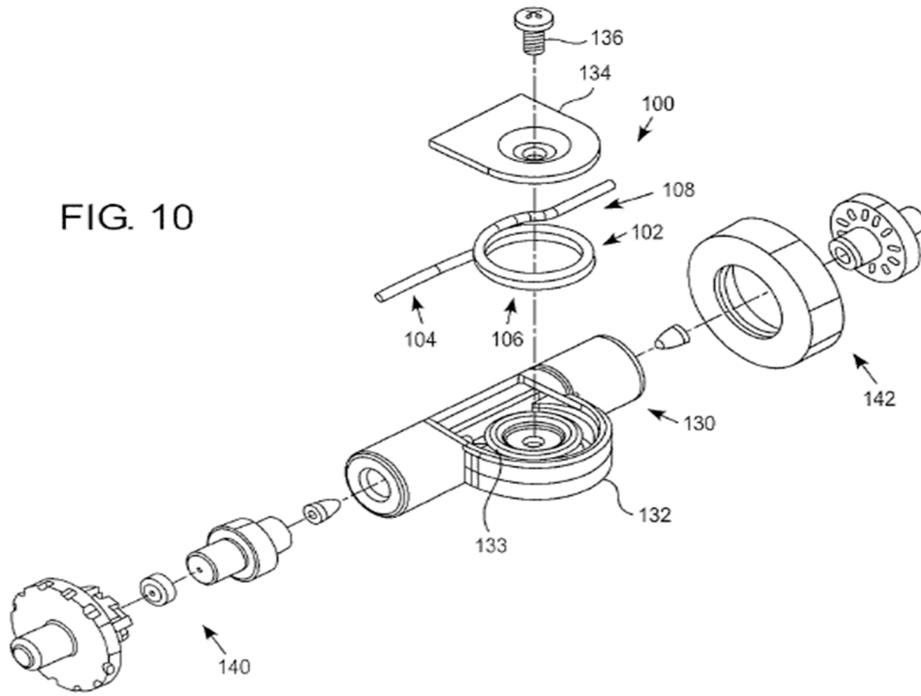


Fig. 9

FIG. 10





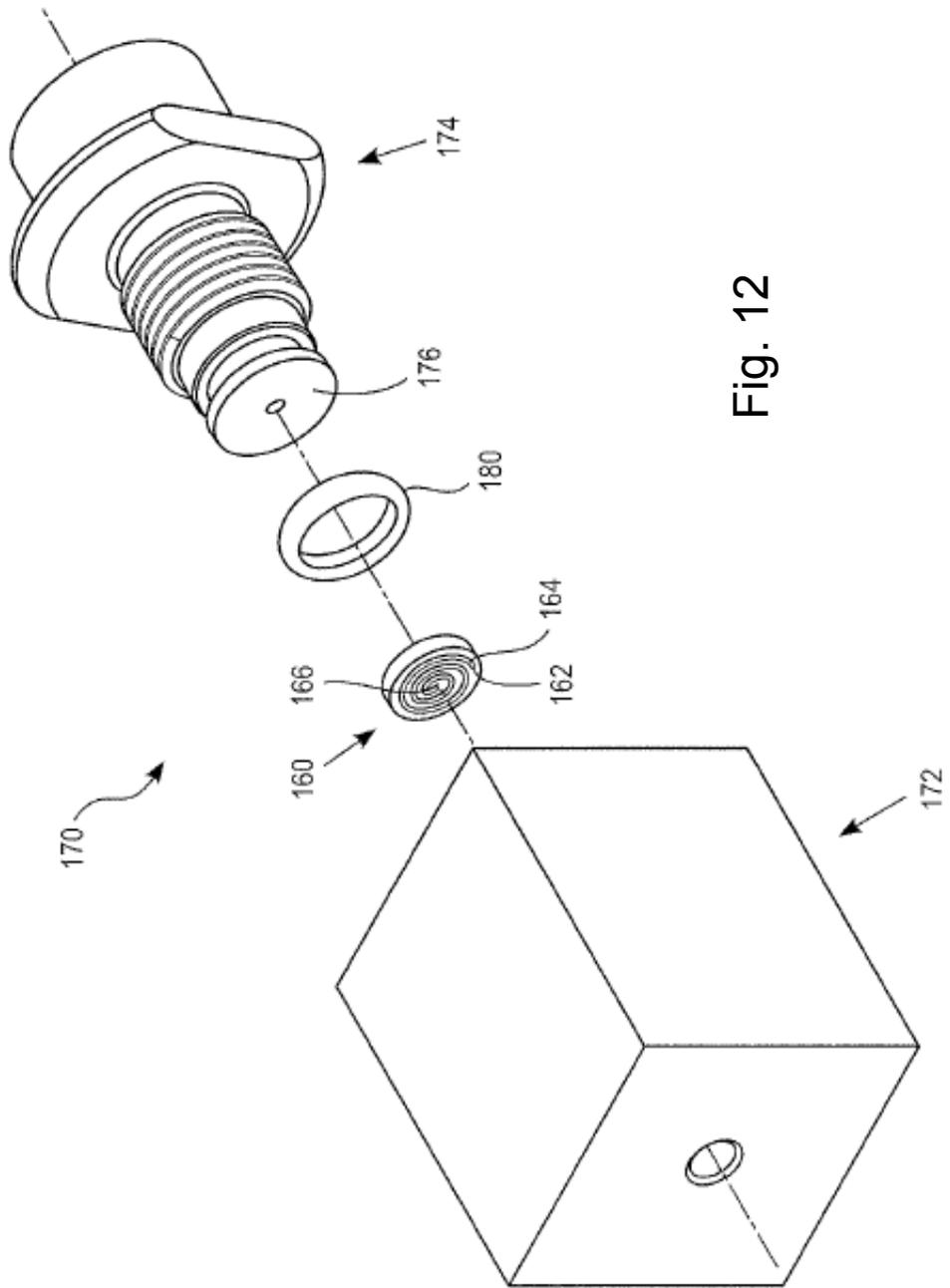


Fig. 12

FIG. 13

