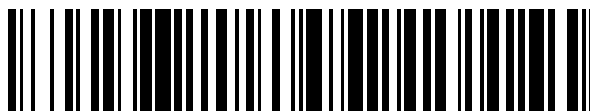


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 833**

51 Int. Cl.:

C25D 1/08 (2006.01)

C25D 1/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2000 PCT/US2000/24829**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.03.2001 WO01018280**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2000 E 00961753 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 1228264**

54 Título: **Placa con aberturas mejorada y métodos para su construcción y uso**

30 Prioridad:

09.09.1999 US 392180

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

24.10.2017

73 Titular/es:

**NEKTAR THERAPEUTICS
455 Mission Bay Boulevard South, Suite 100
San Francisco, CA 94158, US**

72 Inventor/es:

**BORLAND, SCOTT y
BAKER, GARY**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 638 833 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

Placa con aberturas mejorada y métodos para su construcción y uso

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere en general al campo del suministro de líquidos y, en particular, a la pulverización de gotas finas de líquido. Más específicamente, la presente invención se refiere a la formación y al uso de placas con aberturas que se emplean para producir tales gotas finas de líquido.

10 Existe una gran necesidad de producir gotas finas de líquido. Por ejemplo, las gotas finas de líquido se utilizan en el suministro de fármacos, suministro de insecticidas, desodorización, aplicaciones de pintura, inyectores de combustible y similares. En muchas aplicaciones, puede ser deseable producir gotas líquidas que tengan un tamaño promedio debajo de aproximadamente 0,5 μl . Por ejemplo, en muchas aplicaciones médicas, es necesario tal tamaño para asegurar que los fármacos inhalados alcancen la profundidad del pulmón.

15 Las patentes US 5.164.740; 5.586.550; y 5.758.637 describen aparatos de ejemplo para producir gotas finas de líquido. Estas patentes describen el uso de placas con aberturas que tienen aberturas ahusadas a las cuales se suministra un líquido. Posteriormente, las placas con aberturas son vibradas para que el líquido que entra en los orificios más grandes de cada abertura sea suministrado a través de los pequeños orificios de cada abertura para producir las gotas líquidas. Tales aparatos han probado ser tremendamente exitosos para producir gotas líquidas.

20 En la patente US 5.261.601 se describe otra técnica para pulverizar líquidos, y utiliza una membrana perforada dispuesta en una cámara. La membrana perforada comprende una hoja de metal electroformada que utiliza un "proceso fotográfico" que produce aberturas con un orificio de salida en forma cilíndrica. El documento US-A-4 465 234 describe un atomizador de líquido que incluye un vibrador. Un método para producir un producto de boquilla de electrofusión se describe en el documento JP 4 183 892.

25 La presente invención proporciona la construcción y el uso de otras placas con aberturas que son efectivas para producir gotas finas de líquido a una velocidad relativamente rápida. Como tal, se anticipa que la presente invención encontrará un uso aún mayor en muchas aplicaciones que requieren el uso de gotas finas líquidas. El documento US 5 918 637 se refiere a dispositivos que incluyen placas que están perforadas con dos o más orificios de Venturi.

35 Sumario de la invención

La presente invención proporciona placas con aberturas de ejemplo y métodos para su construcción y uso en la producción de gotas finas líquidas a una velocidad relativamente rápida. En una realización, se proporciona un método para formar una placa con aberturas, comprendiendo el método

40 proporcionar un mandril que comprende un cuerpo de placa que tiene una superficie conductora y una pluralidad de islas no conductoras dispuestas en la superficie conductora, donde las islas se extienden por encima de la superficie conductora y están inclinadas con relación a la superficie conductora;
colocar el mandril dentro de una solución que contiene un material que ha de depositarse sobre el mandril;
45 aplicar corriente eléctrica al mandril para formar una placa de abertura sobre el mandril, estando caracterizado el método porque
las aberturas en la placa con aberturas están definidas por una porción ahusada que se estrecha hacia dentro desde una superficie inferior hacia la superficie superior y una porción ensanchada que se extiende desde la superficie superior hacia la superficie inferior y que se ensancha alejándose de la porción ahusada, y donde la porción ensanchada y la porción ahusada comparten un eje de simetría, y las aberturas tienen un diámetro en el
50 intervalo de 1 micrómetro a 10 micrómetros en la intersección de la porción ahusada con la porción ensanchada.

Las islas pueden tener una geometría que se aproxima a una forma generalmente cónica o a una forma de cúpula que tiene una base circular, estando la base asentada en el cuerpo de mandril. Convenientemente, las islas pueden tener un diámetro base dentro del intervalo desde aproximadamente 20 micrómetros hasta aproximadamente 200 micrómetros, y una altura dentro del intervalo desde aproximadamente 4 micrómetros hasta aproximadamente 20 micrómetros.

Las islas pueden estar formadas a partir un material fotorresistente que utiliza un proceso fotolitográfico. De manera conveniente, las islas pueden ser tratadas después del proceso fotolitográfico para alterar la forma de las mismas.
60 La placa con aberturas puede retirarse del mandril, y se forma en una cúpula. El material dentro de la solución que forma la placa con aberturas puede ser un material tal como una aleación de níquel paladio, cobalto de paladio, u otras aleaciones de paladio u oro.

La invención proporciona además una placa con aberturas que comprende:

65

un cuerpo de placa que tiene una superficie superior, una superficie inferior y una pluralidad de aberturas que se extienden desde la superficie superior hasta la superficie inferior, donde cada una de las aberturas incluye una porción ahusada inferior, donde la porción ahusada inferior se estrecha hacia dentro desde la superficie inferior hacia la superficie superior;

caracterizada por que las aberturas incluyen, cada una, una porción superior ensanchada que se extiende desde la superficie superior hacia la superficie inferior y se ensancha alejándose de la porción ahusada inferior, donde la porción ensanchada superior y la porción ahusada inferior comparten un eje de simetría, y las aberturas tienen un diámetro en el intervalo de 1 micrómetro a 10 micrómetros en la intersección de la porción ahusada inferior con la porción ensanchada superior.

Una placa con aberturas para pulverizar un líquido, que comprende:

un cuerpo de placa que tiene una superficie superior, una superficie inferior y una pluralidad de aberturas que se extienden desde la superficie superior hasta la superficie inferior, donde cada una de las aberturas incluye una porción ahusada inferior, donde la porción ahusada inferior se estrecha hacia dentro desde la superficie inferior hacia la superficie inferior, donde las aberturas incluyen, cada una, una porción ensanchada superior que se extiende desde la superficie superior hacia la superficie inferior y se ensancha alejándose de la porción ahusada inferior, donde la porción ensanchada superior y la porción ahusada inferior comparten un eje de simetría y las aberturas tienen un diámetro en el intervalo de 1 micrómetro a 10 micrómetros en la intersección de la porción ahusada inferior con la porción ensanchada superior; y donde la porción ensanchada (24) tiene un diámetro en la superficie superior (16) que está en el intervalo de 20 a 200 micrómetros, y una altura en el intervalo de 4 micrómetros a 20 micrómetros.

La placa con aberturas puede estar construida de un material resistente a la corrosión y con propiedades de alta resistencia. Como un ejemplo, el cuerpo de la placa puede estar construido de una aleación de níquel de paladio. Tal aleación es resistente a la corrosión de muchos materiales corrosivos, particularmente soluciones para tratar enfermedades respiratorias mediante terapia de inhalación, tal como una solución de sulfato de albuterol e ipratropium, la cual se utiliza en muchas aplicaciones médicas. Además, la aleación de níquel de paladio tiene un módulo de elasticidad bajo y, por lo tanto, una tensión más baja para una amplitud de oscilación determinada. Otros materiales que se pueden utilizar para construir el cuerpo de la placa incluyen oro, aleaciones de oro y similares.

El cuerpo de la placa puede tener una porción que tiene una geometría en forma de cúpula. El cuerpo de la placa tiene un espesor dentro del intervalo desde aproximadamente 20 micrómetros hasta aproximadamente 70 micrómetros.

La invención proporciona además un método para pulverizar un líquido, comprendiendo el método:

proporcionar una placa con aberturas que comprende un cuerpo de placa que tiene una superficie superior, una superficie inferior y una pluralidad de aberturas en la placa con aberturas definidas por una porción ahusada que se estrecha hacia dentro desde una superficie inferior hacia la superficie superior; suministrar un líquido a la superficie inferior de la placa con aberturas; y vibrar la placa con aberturas para expulsar gotas de líquido desde la superficie superior; donde la placa con aberturas está definida por una porción ensanchada que se extiende desde la superficie superior hacia la superficie inferior y que se ensancha alejándose de la porción ahusada y donde la porción ensanchada y la porción ahusada comparten un eje de simetría, y las aberturas tienen un diámetro en el intervalo de 1 micrómetro a 10 micrómetros en la intersección de la porción ahusada con la porción ensanchada; y donde la porción ensanchada (24) tiene un diámetro en la superficie superior (16) que está en el intervalo de 20 a 200 micrómetros, y una altura en el intervalo de 4 micrómetros a 20 micrómetros.

Típicamente, las gotas tienen un tamaño dentro del intervalo desde aproximadamente 2 μm hasta aproximadamente 10 μm . De manera conveniente, la placa con aberturas puede suministrarse con al menos aproximadamente 1000 aberturas, de modo que un volumen de líquido dentro del intervalo de aproximadamente 4 μL hasta aproximadamente 30 μL , puede ser producido dentro de un tiempo menor a aproximadamente un segundo. De esta forma, se puede pulverizar una dosificación suficiente, de modo que un paciente puede inhalar el medicamento pulverizado sin la necesidad de una cámara de captura, para capturar y mantener la cantidad de medicamento prescrita.

El líquido que es suministrado a la superficie inferior se puede mantener en la misma, mediante fuerzas de obtención de superficie hasta que las gotas líquidas son expulsadas de la superficie superior. La placa con aberturas puede vibrar en una frecuencia dentro del intervalo desde aproximadamente 80 KHz hasta aproximadamente 200 KHz.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1, es una vista lateral de una realización de una placa con aberturas de acuerdo con la presente invención.

La figura 2, es una vista lateral de sección transversal de una porción de la placa con aberturas de la figura 1.

La figura 3, es una vista más detallada de una de las aberturas de la placa con aberturas de la figura 2.

La figura 4 es una ilustración gráfica de la velocidad de flujo del líquido a través de una abertura, conforme se varía el ángulo de la salida de abertura.

La figura 5 es una vista superior en perspectiva de una realización de un mandril que tiene islas no conductoras para producir una placa con aberturas en un proceso de electroformación de acuerdo con la presente invención.

La figura 6 es una vista lateral de una porción del mandril de la figura 5, que muestra con mayor detalle las islas no conductoras.

La figura 7 es un diagrama de flujo que ilustra un método para producir un mandril de electroformación de acuerdo con la presente invención.

La figura 8 es una vista lateral de sección transversal del mandril de la figura 5, cuando se utiliza para producir una placa con aberturas utilizando un proceso de electroformación de acuerdo con la presente invención.

La figura 9 es un diagrama de flujo que ilustra un método para producir una placa con aberturas de acuerdo con la presente invención.

La figura 10 es una vista lateral de sección transversal de una porción de una realización alternativa de una placa con aberturas de acuerdo con la presente invención.

La figura 11 es una vista lateral de una porción de un mandril de electroformación alternativo cuando se utiliza para formar la placa con aberturas de la figura 10, de acuerdo con la presente invención.

La figura 12 ilustra la placa con aberturas de la figura 1, cuando se utiliza en un generador de aerosol para pulverizar un líquido de acuerdo con la presente invención.

Descripción de realizaciones específicas

La presente invención proporciona placas con aberturas de ejemplo y métodos para su construcción y uso. Las placas con aberturas de la presente invención están construidas de una placa relativamente delgada que puede tener una forma deseada e incluye una pluralidad de aberturas que se emplean para producir gotas finas líquidas cuando se vibra la placa con aberturas. Técnicas para vibrar tales placas con aberturas se describen de manera general en las patentes US 5.164.740; 5.586.550 y 5.758.637. Las placas con aberturas se construyen para permitir la producción de gotas líquidas relativamente pequeñas a una velocidad relativamente rápida. Por ejemplo, las placas con aberturas de la presente invención se pueden emplear para producir gotas líquidas que tienen un tamaño dentro del intervalo desde aproximadamente 2 micrómetros hasta aproximadamente 10 micrómetros, y más normalmente entre aproximadamente 2 micrómetros hasta aproximadamente 5 micrómetros. En algunos casos, las placas con aberturas pueden ser empleadas para producir un rocío que es útil en procedimientos de administración de fármacos pulmonares. Como tal, los rocíos producidos por las placas con aberturas pueden tener una fracción respirable que es mayor aproximadamente al 70 %, preferentemente mayor aproximadamente al 80 %, y lo más preferentemente mayor aproximadamente al 90 % tal como se describe en la patente US 5.758.637.

En algunas realizaciones, las gotas finas de líquido pueden producirse en un índice dentro del intervalo desde aproximadamente 4 microlitros por segundo hasta aproximadamente 30 microlitros por segundo cada 1000 aberturas. De esta forma, las placas con aberturas pueden ser construidas para obtener aberturas múltiples que son suficientes para producir volúmenes pulverizados que están dentro del intervalo desde aproximadamente 4 microlitros hasta aproximadamente 30 microlitros, dentro de un tiempo que es menor a aproximadamente un segundo. Tal índice de producción es particularmente útil para aplicaciones de suministro de fármacos pulmonares cuando se pulveriza una dosificación deseada en un índice suficiente para permitir que el medicamento pulverizado sea inhalado directamente. De esta forma, no se necesita una cámara de captura para capturar las gotas líquidas hasta que se haya producido la dosificación específica. De esta manera, las placas con aberturas pueden ser incluidas dentro de aerosoles, nebulizadores o inhaladores que no utilizan cámaras de captura elaboradas.

Como se acaba de describir, la presente invención puede emplearse para suministrar una amplia variedad de fármacos al sistema respiratorio. Por ejemplo, la presente invención puede ser utilizada para suministrar fármacos que tienen agentes terapéuticos potentes, tales como hormonas, péptidos y otros fármacos que requieren de una dosificación precisa, incluyendo fármacos para el tratamiento local del sistema respiratorio. Los ejemplos de fármacos líquidos que pueden ser pulverizados incluyen fármacos en forma de solución, por ejemplo, soluciones acuosas, soluciones de etanol, soluciones de mezcla acuosa/etanol y similares, en una forma de suspensión coloidal y similar. La presente invención también puede tener uso en la pulverización de una variedad de otros tipos de líquido, tales como insulina.

En un aspecto, las placas con aberturas pueden ser construidas de materiales que tienen una resistencia relativamente alta y que son resistentes a la corrosión. Un material particular que proporciona tales características es una aleación de níquel de paladio. Una aleación de níquel de paladio particularmente útil comprende aproximadamente el 80 % de paladio y aproximadamente el 20 % de níquel. Otras aleaciones de níquel de paladio útiles se describen de manera general en la publicación de J.A. Abye, et al, "Annealing Behaviour of Palladium-Nickel Alloy Electrodeposits", *Plating and Surface Finishing*, agosto de 1996, (PallaTech® Procedure for the Analysis of Additive IVS in PallaTech® Plating Solutions by HPLC", *Boletín Técnico*, Lucent Technologies, 1 de octubre de 1996, y en la patente US 5.180.482.

Las placas con aberturas construidas de tal aleación de níquel de paladio tienen una resistencia a la corrosión

- significativamente mejor comparada con las placas con aberturas de níquel. Como ejemplo, una placa con aberturas de níquel normalmente se corroerá en un índice de aproximadamente 1 micrómetro por hora cuando fluya una solución de sulfato de albuterol (pH 3,5) a través de las aberturas. En contraste, la aleación de níquel de paladio de la presente invención no experimenta una corrosión detectable después de aproximadamente 200 horas. Por lo tanto, las placas con aberturas de aleación de níquel de paladio de la presente invención se pueden utilizar con una variedad de líquidos sin corroer en forma significativa la placa con aberturas. Ejemplos de líquidos que se pueden utilizar y que no corroerán en forma significativa la placa con aberturas incluyen albuterol, cromatina y otras soluciones de inhalación que normalmente son administradas mediante nebulizadores de chorro, y similares.
- Otra ventaja de la aleación de níquel de paladio es que tiene un módulo de elasticidad bajo. Como tal, la resistencia de una amplitud de oscilación determinada es menor comparada con una placa con aberturas de níquel. Como ejemplo, el módulo de elasticidad de tal aleación de paladio es de aproximadamente 12×10^6 psi, mientras que el módulo de elasticidad del níquel es de aproximadamente 33×10^6 psi. Ya que la tensión es proporcional a la cantidad de extensión y al módulo de elasticidad, al proporcionar la placa con aberturas con un módulo de elasticidad más bajo, la tensión en la placa con aberturas se reduce de manera significativa.
- Materiales alternativos para construir las placas con aberturas de la presente invención incluyen paladio y oro, así como los descritos en la solicitud de patente US n.º de serie 09/313.914 también en trámite, presentada el 18 de mayo de 1999.
- Para aumentar la velocidad de producción de gotas mientras se mantienen las gotas dentro de un intervalo de tamaño específico, las aberturas pueden construirse para tener una cierta forma. Más específicamente, las aberturas son preferentemente ahusadas, de modo que la abertura sea más estrecha en la sección transversal donde la gota sale por la abertura. En una realización, el ángulo de abertura en el orificio de salida (o el ángulo de salida) está dentro del intervalo desde aproximadamente 30° hasta aproximadamente 60° , más preferentemente desde aproximadamente 41° hasta aproximadamente 49° , y más preferentemente aproximadamente 45° . Este ángulo de salida proporciona un intervalo de flujo incrementado en tanto que minimiza el tamaño de la gota. De esta forma, la placa con aberturas puede encontrar un uso particular en aplicaciones de suministro de fármacos de inhalación.
- Las aberturas de las placas con aberturas normalmente tendrán un orificio de salida que tiene un diámetro dentro del intervalo desde aproximadamente 1 micrómetro hasta aproximadamente 10 micrómetros, para producir gotas que tengan un tamaño de aproximadamente 2 micrómetros hasta aproximadamente 10 micrómetros. En otro aspecto, el ahusamiento en el ángulo de salida está preferentemente dentro del intervalo de ángulo deseado, al menos aproximadamente las primeras 15 micrómetros de la placa con aberturas. Más allá de este punto, la forma de la abertura es menos importante. Por ejemplo, el ángulo de ahusamiento puede incrementarse hacia la superficie opuesta de la placa con aberturas.
- De manera conveniente, las placas con aberturas de la presente invención pueden tener la forma de una cúpula, tal como se describe de manera general en la patente US 5.758.637. Típicamente, la placa con aberturas tendrá que ser vibrada a una frecuencia dentro del intervalo desde aproximadamente 45 kHz hasta aproximadamente 200 kHz, cuando se pulveriza un líquido. Además, cuando se pulveriza un líquido, el líquido puede ser colocado en una superficie posterior de la placa con aberturas, donde el líquido se adhiere a la superficie posterior mediante fuerzas de tensión de superficie. Al vibrar la placa con aberturas, las gotas líquidas son expulsadas desde la superficie frontal, tal como se describe de manera general en las patentes US 5.164.740, 5.586.550 y 5.758.637.
- Las placas con aberturas de la presente invención pueden construirse utilizando un proceso de electrodeposición, donde se deposita un metal procedente de una solución en un mandril conductor mediante un proceso electrofítico. En un aspecto en particular, las placas con aberturas se forman utilizando un proceso de electroformación donde el metal se electrodeposita sobre un mandril hecho de forma precisa que tiene el contorno, dimensiones y acabados de superficie inversos deseados en la placa con aberturas terminada. Cuando el espesor deseado del metal depositado se ha logrado, la placa con aberturas se separa del mandril. En la publicación de E. Paul DeGarmo, "Materials and Processes in Manufacturing", McMillan Publishing Co., Inc., New York, 5ª Edición, 1979 se describen de manera general técnicas de electroformación.
- Los mandriles que pueden ser utilizados para producir las placas con aberturas de la presente invención, pueden comprender una superficie conductora que tiene una pluralidad de islas no conductoras separadas. De esta forma, cuando se coloca el mandril en la solución y se aplica corriente al mandril, el material de metal dentro de la solución es depositado en el mandril. Se han descrito anteriormente ejemplos de metales que pueden ser electrodepositados en el mandril para formar la placa con aberturas.
- Una característica particular de la presente invención es la forma de las islas no conductoras en la placa con aberturas. Estas islas pueden construirse con una cierta forma para producir aberturas que tienen ángulos de salida dentro de los intervalos descritos anteriormente. Ejemplos de configuraciones geométricas que se pueden emplear incluyen islas que tienen una forma generalmente cónica, una forma de cúpula, una forma parabólica y similares. Las islas no conductoras pueden definirse en términos de un ángulo o inclinación promedio, por ejemplo, el ángulo que se extiende desde la porción inferior de la isla hasta la porción superior de la isla en relación con la superficie

conductora, o que utiliza la proporción de la base y la altura. La magnitud de este ángulo es un factor que será considerado en la formación del ángulo de salida en la placa con aberturas. Por ejemplo, la formación del ángulo de salida en la placa con aberturas puede depender del tiempo de electrodeposición, la solución utilizada con el proceso de electrodeposición, y el ángulo de ahusamiento de las islas no conductoras. Estas variables pueden alterarse solas o en combinación para lograr el ángulo de salida deseado en la placa con aberturas. Asimismo, el tamaño del orificio de salida también puede depender del tiempo de electrodeposición.

Como un ejemplo específico, la altura y el diámetro de las islas no conductoras puede variarse dependiendo de las dimensiones finales deseadas de las aberturas y/o del proceso empleado para crear las placas con aberturas. Por ejemplo, en algunos casos, la superficie posterior de la placa con aberturas puede formarse encima de las islas. En otros casos, la superficie posterior de la placa con aberturas puede formarse adyacente a la superficie conductora del mandril. En el último caso, el tamaño del orificio de salida puede definirse por la dimensión en sección transversal de las islas no conductoras como el valor del espesor final de la placa con aberturas. Para el proceso de formación, las islas no conductoras pueden tener una altura de hasta aproximadamente el 30 % del espesor total de la placa con aberturas.

Para construir las islas no conductoras, se puede emplear un proceso fotolitográfico. Por ejemplo, se puede aplicar una película fotorresistente al cuerpo de mandril y una máscara que tiene un patrón de regiones circulares colocada en la película fotorresistente. La película fotorresistente posteriormente puede desarrollarse para formar una disposición de islas no conductoras que corresponden al lugar de los orificios en el patrón. Las islas no conductoras posteriormente pueden ser tratadas de forma adicional para producir la forma deseada. Por ejemplo, el mandril puede calentarse para permitir que el material fotorresistente se funda y fluya con la forma deseada. De manera opcional, este proceso puede repetirse una o más veces adicionales para construir capas de materiales fotorresistentes. Durante cada etapa adicional, el tamaño de los orificios en el patrón puede reducirse para ayudar a producir la forma generalmente cónica de las islas.

Se puede emplear una variedad de otras técnicas para colocar un patrón de material no conducido en el mandril de electroformación. Ejemplos de técnicas que pueden emplearse para producir el patrón deseado incluyen exposición, clasificación con seda y similares. Posteriormente, se emplea este patrón para el control cuando se inicia el chapado del material y continúa a lo largo de todo el proceso de chapado. También se puede emplear una variedad de materiales no conductores para evitar el chapado en la superficie conductora, tal como materiales fotorresistentes, de plástico y similares. Tal como se mencionó anteriormente, una vez que se coloca el material no conductor en el mandril, puede tratarse opcionalmente para obtener el perfil deseado. Ejemplos de tratamiento que se pueden utilizar incluyen horneado, curación, ciclos térmicos, tallado, corte, moldeo o similares. Tales procesos se pueden emplear para producir una superficie curva o angulada en el patrón no conductor, la cual posteriormente se emplea para modificar el ángulo del orificio de salida en la placa con aberturas.

Haciendo referencia ahora a la figura 1, se describirá una realización de una placa con aberturas 10. La placa con aberturas 10 comprende un cuerpo de placa 12 en el que se forma una pluralidad de aberturas ahusadas 14. El cuerpo de placa 12 puede construirse de un metal, tal como una aleación de níquel de paladio u otro metal, tal como se describió anteriormente. De manera conveniente, el cuerpo de placa 12 puede configurarse para obtener una forma de cúpula, tal como se describe de manera general en la patente US 5.758.637. El cuerpo de placa 12 incluye una superficie superior o frontal 16 y una superficie inferior posterior 18. En operación, se suministra líquido a la superficie posterior 18 y se expulsan gotas líquidas desde la superficie frontal 16.

Haciendo referencia ahora a la figura 2, a continuación, se describirá con mayor detalle la configuración de las aberturas 14. Las aberturas 14 están configuradas para ahusarse desde la superficie superior 18 hasta la superficie frontal 16. Cada abertura 14 tiene un orificio de entrada 20 y un orificio de salida 22. Con esta configuración, el líquido suministrado a la superficie posterior 18 procede a través del orificio de entrada 20 y sale a través del orificio de salida 22. Tal como se muestra, el cuerpo de placa 12 incluye además una porción ensanchada 24 adyacente al orificio de salida 22. Tal como se describirá con mayor detalle más adelante, la porción ensanchada 24 se crea a partir del proceso de fabricación empleado para producir la placa con aberturas 10.

Tal como se muestra mejor en la figura 3, el ángulo de ahusamiento de las aberturas 14, cuando alcanzan los orificios de salida 22, puede definirse mediante un ángulo de salida θ . El ángulo de salida se selecciona para maximizar la expulsión de las gotas líquidas a través del orificio de salida 20, mientras que se mantienen las gotas dentro del intervalo de tamaño deseado. El ángulo de salida θ puede construirse para estar dentro del intervalo desde aproximadamente 30° hasta aproximadamente 60°, más preferentemente desde aproximadamente 41° hasta aproximadamente 49°, y lo más preferentemente aproximadamente 45°. Asimismo, el orificio de salida 22 también puede tener un diámetro dentro del intervalo desde aproximadamente 1 micrómetro hasta aproximadamente 10 micrómetros. Además, el ángulo de salida θ se extiende preferentemente en una distancia vertical de al menos aproximadamente 15 micrómetros, por ejemplo, el ángulo de salida θ está dentro de los intervalos mencionados anteriormente en cualquier punto dentro de esta distancia vertical. Tal como se muestra, más allá de esta distancia vertical, las aberturas 14 se pueden ensanchar hacia fuera más allá del intervalo del ángulo de salida θ .

En operación, se aplica líquido a la superficie posterior 18. Al vibrar la placa con aberturas 10, las gotas líquidas son expulsadas a través del orificio de salida 22. De esta forma, las gotas líquidas serán expulsadas desde la superficie frontal 16. Aunque el orificio de salida 22 se muestra insertado desde la superficie frontal 16, se apreciará que se pueden emplear otros tipos de procesos de fabricación para colocar el orificio de salida 22 directamente en la superficie frontal 16.

En la figura 4 se muestra una gráfica que contienen datos de simulación de pulverización cuando se hace vibrar una placa con aberturas en forma similar a la placa con aberturas 10 de la figura 1. En la gráfica de la figura 4, la placa con aberturas se vibró a aproximadamente 180 kHz, cuando se aplicó un volumen de agua a la superficie posterior. Cada abertura tuvo un diámetro de salida de 5 micrómetros. En la simulación, se varió el ángulo de salida desde aproximadamente 10° hasta aproximadamente 70° (observando que el ángulo de salida en la figura 4 es a partir de la línea central hasta la pared de la abertura). Tal como se muestra, el índice de flujo máximo por abertura se produjo en aproximadamente 45°. Los índices de flujo relativamente altos también se lograron dentro del intervalo de desde aproximadamente 41° hasta aproximadamente 49°. Los ángulos de salida dentro del intervalo desde aproximadamente 30° hasta aproximadamente 60° también produjeron índices de flujo altos. Por lo tanto, en este ejemplo, una sola abertura tiene la capacidad de expulsar aproximadamente 0,08 microlitros de agua por segundo cuando se expulsó el agua. Para muchas soluciones medicinales, también se puede utilizar una placa con aberturas que contiene aproximadamente 1000 aberturas que tienen cada una un ángulo de salida de aproximadamente 45°, para producir una dosificación dentro del intervalo desde aproximadamente 30 microlitros hasta aproximadamente 50 microlitros dentro de aproximadamente un segundo. Debido al índice de producción rápido, el medicamento pulverizado puede ser inhalado por el paciente con pocas maniobras de inhalación sin ser capturado primero dentro de una cámara de captura.

Se apreciará que la presente invención no pretende estar limitada a este ejemplo específico. Además, el índice de producción de las gotas líquidas puede variarse, variando el ángulo de salida, el diámetro de salida y el tipo de líquido que se pulveriza. Por lo tanto, dependiendo de la aplicación particular (incluyendo el tamaño de gota requerido), estas variables pueden alterarse para producir el aerosol deseado con el índice deseado.

Haciendo referencia ahora a la figura 5, se describirá una realización de un mandril de electroformación 26 que puede ser empleado para construir la placa con aberturas 10 de la figura 1. El mandril 26 comprende un cuerpo de mandril 28 que tiene una superficie conductora 30. De manera conveniente, el cuerpo de mandril 28 puede estar construido de un metal, tal como acero inoxidable. Tal como se muestra, la superficie conductora 30 tiene una geometría plana. Sin embargo, en algunos casos se apreciará que la superficie conductora puede formarse dependiendo de la forma deseada de la placa con aberturas resultante.

Se encuentra colocada en la superficie conductora 30 una pluralidad de islas no conductoras 32. Las islas 32 están configuradas para extenderse encima de la superficie conductora 30, de modo que se pueden emplear en aberturas de electroformación dentro de la placa con aberturas, tal como se describirá con mayor detalle más adelante. Las islas 32 pueden estar separadas por una distancia correspondiente al espacio deseado de las aberturas resultantes en la placa con aberturas. De manera similar, el número de islas 32 puede variarse dependiendo de la necesidad particular.

Haciendo referencia ahora a la figura 6, se describirá la construcción de las islas 32 con mayor detalle. Tal como se muestra, la isla 32 tiene una geometría con forma de cúpula o generalmente cónica. De manera conveniente, la isla 32 puede definirse en términos de una altura h y un diámetro D . Como tal, cada isla 32 puede decirse que incluye un ángulo de inclinación o ranura promedio que está definido por la tangente inversa de $1/2 (D)/h$. El ángulo de inclinación promedio puede variarse para producir el ángulo de salida deseado en la placa con aberturas, tal como se describió anteriormente.

Tal como se muestra, la isla 32 está construida de una capa del fondo 34 y una capa superior 36. Tal como se describe con mayor detalle más adelante, el uso de tales capas ayuda a obtener la forma cónica o de cúpula deseada. Sin embargo, se apreciará que las islas 32 en algunos casos pueden construirse a partir únicamente de una sola capa o de múltiples capas.

Haciendo referencia ahora a la figura 7, se describirá un método para formar islas no conductoras 32 en el cuerpo de mandril 28. Tal como se muestra en la etapa 38, el proceso comienza proporcionando el mandril de electroformación. Tal como se muestra en la etapa 40, posteriormente se aplica al mandril una película fotorresistente. Como ejemplo, la película fotorresistente puede comprender una fotorresistencia de película gruesa que tiene un espesor dentro del intervalo desde aproximadamente 7 hasta aproximadamente 9 micrómetros. Como tal, la fotorresistencia de película gruesa puede comprender una fotorresistencia positiva Hoechst Celanese AZ P4620. De manera conveniente, tal resistencia puede ser horneada previamente en un horno convencional en aire u otro ambiente durante aproximadamente 30 minutos a una temperatura de aproximadamente 100 °C. Tal como se muestra en la etapa 42, se coloca una máscara que tiene un patrón de regiones circulares en la película fotorresistente. Tal como se muestra en la etapa 44, posteriormente la película fotorresistente se desarrolla para formar una disposición de islas no conductoras. De manera conveniente, la resistencia puede desarrollarse en un desarrollador básico, tal como un desarrollador Hoechst Celanese AZ 400 K. Aunque se describe dentro del contexto

de una fotorresistencia positiva, se apreciará que también se puede utilizar, tal como se conoce en la técnica, una fotorresistencia negativa.

5 Tal como se muestra en la etapa 46, posteriormente las islas son tratadas para formar la forma deseada calentando el mandril para permitir que las islas fluyan y se curen en la forma deseada. Las condiciones del ciclo de calentamiento de la etapa 46 pueden controlarse para determinar la extensión de flujo (o abombado) y la extensión de curación que tiene lugar, afectando de este modo la durabilidad y la permanencia del patrón. En un aspecto, el mandril es calentado lentamente hasta una temperatura elevada para obtener la cantidad deseada de flujo y curación. Por ejemplo, el mandril y la resistencia pueden ser calentados a una temperatura dentro de un intervalo de 10 aproximadamente 2 °C por minuto, a partir de temperatura ambiente a una temperatura elevada de aproximadamente 240 °C. Posteriormente, el mandril y la resistencia se mantienen en la temperatura elevada durante aproximadamente 30 minutos.

15 En algunos casos, puede ser deseable agregar capas fotorresistentes en las islas no conductoras para controlar su inclinación y mejorar de manera adicional la forma de las islas. Por lo tanto, tal como se muestra en la etapa 48, si no se ha obtenido la forma deseada todavía, se pueden repetir las etapas 40 a 46 para colocar capas fotorresistentes adicionales en las islas. De manera típica, cuando se agregan capas adicionales, la máscara contendrá regiones circulares que son más pequeñas en diámetro, de modo que las capas agregadas serán más pequeñas en diámetro para ayudar a producir la forma abombada de las islas. Tal como se muestra en la etapa 50, una vez que se ha logrado la forma deseada, finaliza el proceso.

Haciendo referencia ahora a las figuras 8 y 9, se describirá un proceso para producir la placa con aberturas 10. Tal como se muestra en la etapa 52 de la figura 9, se proporciona un mandril que tiene un patrón de islas no conductoras. De manera conveniente, tal mandril puede ser el mandril 26 de la figura 5, tal como se ilustra en la 25 figura 8. Posteriormente, el proceso procede a la etapa 54 donde el mandril se coloca en una solución que contiene un material que será depositado en el mandril. Como ejemplo, la solución puede ser una solución de chapado Pallatech PdNi, disponible en el mercado por parte de Lucent Technologies, que contiene un níquel de paladio que será depositado en el mandril 26. Tal como se muestra en la etapa 56, se suministra corriente eléctrica al mandril para electrodepositar el material en el mandril 26 y para formar la placa con aberturas 10. Tal como se muestra en la 30 etapa 58, una vez que se forma la placa con aberturas, puede desprenderse del mandril 26.

Para obtener el ángulo de salida deseado y el orificio de salida deseado en la placa con aberturas 10, se puede variar el tiempo durante el cual se suministra al mandril corriente eléctrica. Además, el tipo de solución en la cual se sumerge el mandril también se puede variar. De manera aún adicional, tal como se describió anteriormente, también 35 se puede variar la forma y ángulo de las islas 32 para variar el ángulo de salida de las aberturas. Meramente a modo de ejemplo, un mandril que se puede utilizar para producir ángulos de salida de aproximadamente 45°, se elabora depositando una primera isla fotorresistente que tiene un diámetro de 100 micrómetros y una altura de 10 micrómetros. La segunda isla fotorresistente puede tener un diámetro de 10 micrómetros y un espesor de 6 micrómetros y se deposita en un centro de la primera isla. Posteriormente, el mandril se calienta a una temperatura de 200 °C durante 2 horas.

Haciendo referencia ahora a la figura 10, se describirá una realización alternativa de una placa con aberturas 60. La placa con aberturas 60 comprende un cuerpo de placa 62 que tiene una pluralidad de aberturas ahusadas 64 (mostrándose únicamente una para conveniencia de la ilustración). El cuerpo de placa 62 tiene una superficie posterior 66 de una superficie frontal 68. Las aberturas 64 están configuradas para ahusarse desde la superficie posterior 66 hasta la superficie frontal 68. Tal como se muestra, la abertura 64 tiene un ángulo de ahusamiento constante. Preferentemente, el ángulo de ahusamiento está dentro del intervalo desde aproximadamente 30° hasta 45 aproximadamente 60°, más preferentemente desde aproximadamente 41° hasta aproximadamente 49°, y lo más preferentemente aproximadamente 45°. La abertura 54 incluye además un orificio de salida 70 que puede tener un 50 diámetro dentro del intervalo desde aproximadamente 2 micrómetros hasta aproximadamente 10 micrómetros.

Haciendo referencia ahora a la figura 11, se describirá un método que se puede emplear para construir la placa con aberturas 60. El proceso emplea el uso de un mandril de electroformación 72 que tiene una pluralidad de islas no conductoras 74. De manera conveniente, la isla 74 puede construirse para tener una geometría en forma de cúpula o generalmente cónica y puede construirse utilizando cualesquiera de los procesos descritos anteriormente en el presente documento. Para formar la placa con aberturas 60, se coloca el mandril 72 dentro de una solución y se aplica corriente eléctrica al mandril 72. Se controla el tiempo de electrodeposición de modo que la superficie frontal 68 de la placa con aberturas 60 no se extienda sobre la porción superior de la isla 74. La cantidad de tiempo de electrodeposición puede controlarse para controlar la altura de la placa con aberturas 60. Como tal, el tamaño de los 60 orificios de salida 70 puede controlarse variando el tiempo de electrodeposición. Una vez que se obtiene la altura deseada de la placa con aberturas 60, se detiene la corriente eléctrica y se puede retirar el mandril 72 de la placa con aberturas 60.

Haciendo referencia ahora a la figura 12, se describirá el uso de la placa con aberturas 10 para pulverizar un volumen de líquido 76. De manera conveniente, la placa con aberturas 10 está acoplada a un elemento en forma de copa 78 que tiene un orificio central 80. La placa con aberturas 10 se coloca en el orificio 80, con la superficie

posterior 18 estando adyacente al líquido 76. Se acopla un transductor piezoeléctrico 82 al elemento con forma de copa 78. También se puede proporcionar una interfase 84 como una forma conveniente de acoplar el generador de aerosol a otros componentes de un aparato. En la operación, se aplica corriente eléctrica al transductor 82 para vibrar la placa con aberturas 10. El líquido 76 se puede mantener en la superficie posterior 18 de la placa con aberturas 10, mediante fuerzas de tensión de superficie. Cuando vibra la placa 10, se expulsan, tal como se muestra, las gotas líquidas desde la superficie frontal.

Como se mencionó anteriormente, la placa con aberturas 10 puede estar construida de modo que se pueda pulverizar un volumen de líquido dentro del intervalo desde aproximadamente 4 microlitros hasta aproximadamente 30 microlitros dentro de un tiempo que es menor a aproximadamente un segundo por aproximadamente 1000 aberturas. Además, cada una de las gotas puede producirse de modo que tengan una fracción respirable que es mayor a aproximadamente el 90 %. De esta forma, se puede pulverizar un medicamento y posteriormente inhalarse directamente por parte de un paciente.

En algunos casos, las placas con aberturas descritas en el presente documento se pueden utilizar en aplicaciones sin vibración. Por ejemplo, se pueden utilizar placas con aberturas como una boquilla sin vibración, donde el líquido es empujado a través de las aberturas. Como un ejemplo, se pueden utilizar placas con aberturas en impresoras de tinta a chorro que utilizan energía térmica o piezoeléctrica para empujar el líquido a través de las boquillas. Las placas con aberturas de la presente invención pueden ser convenientes cuando se utilizan como boquillas sin vibración con impresoras de chorro de tinta, debido a su construcción no corrosiva y debido a que las aberturas tienen una baja resistencia para fluir debido a sus regiones de cuello relativamente cortas.

La presente invención ha sido descrita en detalle para propósitos de claridad de comprensión. Sin embargo, se apreciará que se pueden practicar ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para formar una placa con aberturas (10) que tiene aberturas (14), comprendiendo el método:
- 5 proporcionar un mandril (26) que comprende un cuerpo de mandril (28) que tiene una superficie conductora (30) y una pluralidad de islas no conductoras (32) dispuestas en la superficie conductora, donde las islas se extienden sobre la superficie conductora y están inclinadas respecto a la superficie conductora;
colocar el mandril dentro de una solución que contiene un material que ha de depositarse sobre el mandril;
10 aplicar corriente eléctrica al mandril para electrodepositar el material y formar una placa con aberturas sobre el mandril, donde las aberturas (14) en la placa con aberturas están definidas por una porción ahusada que se estrecha hacia dentro desde una superficie inferior (18) hacia una superficie superior (16) y una porción ensanchada (24) que se extiende desde la superficie superior hacia la superficie inferior y que se ensancha alejándose de la porción ahusada, y donde la porción ensanchada y la porción ahusada comparten un eje de simetría, y las aberturas tienen un diámetro en el intervalo de 1 micrómetros y 10 micrómetros en la intersección
15 (22) de la porción ahusada con la porción ensanchada; y
donde la porción ensanchada (24) tiene un diámetro en la superficie superior (16) que está en el intervalo de 20 micrómetros a 200 micrómetros y una altura en el intervalo de 4 micrómetros a 20 micrómetros.
2. Un método según la reivindicación 1, donde las islas (32) tienen una geometría que tiene una forma generalmente cónica, y donde las islas tienen un diámetro base dentro del intervalo desde 20 micrómetros hasta aproximadamente 200 micrómetros y una altura dentro del intervalo desde 4 micrómetros hasta 20 micrómetros.
3. Un método según la reivindicación 1, donde las islas (32) tienen una inclinación promedio dentro del intervalo desde 15° hasta 30° respecto a la superficie conductora (30).
- 25 4. Un método según la reivindicación 3, que comprende además formar las islas (32) a partir de un material fotorresistente utilizando un proceso fotolitográfico.
5. Un método según la reivindicación 4, que comprende además tratar las islas (32) después del proceso fotolitográfico, para alterar la forma de las islas.
- 30 6. Un método según la reivindicación 1, que comprende además retirar del mandril (26) la placa con aberturas depositada y formar una forma de cúpula en la placa con aberturas (10).
- 35 7. Un método según la reivindicación 1, donde el material en la solución se selecciona de un grupo de materiales que consiste en paladio, níquel de paladio y aleaciones de paladio.
8. Un método según la reivindicación 1, donde las aberturas (14) tienen un ángulo de salida que está dentro del intervalo desde 41° hasta 49°.
- 40 9. Un método para pulverizar un líquido, comprendiendo el método:
- proporcionar una placa con aberturas (10) que comprende un cuerpo de placa (12) que tiene una superficie superior (16), una superficie inferior (18) y una pluralidad de aberturas (14) en la placa con aberturas definida por
45 una porción ahusada que se estrecha hacia dentro desde una superficie inferior hacia la superficie superior;
suministrar un líquido (76) a la superficie inferior de la placa con aberturas; y
vibrar la placa con aberturas para expulsar gotas de líquido desde la superficie superior; donde la placa con aberturas está definida por una porción ensanchada (24) que se extiende desde la superficie superior (16) hacia la superficie inferior (18) y que se ensancha alejándose de la porción ahusada, y donde la porción ensanchada
50 (24) y la porción ahusada comparten un eje de simetría, y las aberturas tienen un diámetro en el intervalo de 1 micrómetro a 10 micrómetros en la intersección (22) de la porción ahusada con la porción ensanchada (24); y
donde la porción ensanchada (24) tiene un diámetro en la superficie superior (16) que está en el intervalo de 20 micrómetros a 200 micrómetros y una altura en el intervalo de 4 micrómetros a 20 micrómetros.
- 55 10. Un método según la reivindicación 9, donde las gotas tienen un tamaño en el intervalo de 2 micrómetros a 10 micrómetros.
11. Un método según la reivindicación 9, que comprende además mantener el líquido suministrado (76) a la superficie inferior (18) mediante fuerzas de tensión superficial hasta que las gotas de líquido son expulsadas desde la superficie superior (16).
- 60 12. Un método según la reivindicación 9, donde la placa con aberturas (10) tiene al menos 1000 aberturas (14), cuyas gotas de producto tienen un tamaño en el intervalo de 2 micrómetros a 10 micrómetros, y que comprende además pulverizar un volumen de líquido (76) en el intervalo de 4µL a 30µL dentro de un tiempo de menos de un segundo.
- 65

13. Una placa con aberturas (10) para pulverizar un líquido, que comprende:

5 un cuerpo de placa (12) que tiene una superficie superior (16), una superficie inferior (18), y una pluralidad de aberturas (14) que se extienden desde la superficie superior a la superficie inferior, donde las aberturas incluyen, cada una, una porción ahusada inferior, donde la porción ahusada inferior está ahusada hacia el interior desde la superficie inferior hacia la superficie superior; donde las aberturas incluyen, cada una, una porción ensanchada superior (24) que se extiende desde la superficie superior hacia la superficie inferior y se ensancha alejándose de la porción ahusada inferior, donde la porción ensanchada superior y la porción ahusada inferior comparten un eje de simetría, y las aberturas tienen un diámetro en el intervalo entre 1 micrómetro y 10 micrómetros en la intersección (22) de la porción ahusada inferior con la porción ensanchada superior; y
10 donde la porción ensanchada superior (24) tiene un diámetro en la superficie superior (16) que está en el intervalo de 20 micrómetros a 200 micrómetros, y una altura en el intervalo de 4 micrómetros a 20 micrómetros.

14. Una placa con aberturas según la reivindicación 13, donde la porción ahusada inferior tiene un ángulo de ahusamiento que está en el intervalo de 30° a 60° en la intersección (22) con la porción ensanchada superior.
15

15. Una placa con aberturas según la reivindicación 13, donde la superficie inferior (18) está adaptada para recibir un líquido (76), y donde el cuerpo de placa (12) puede vibrar para expulsar gotas de líquido desde la superficie frontal (16).
20

16. Una placa con aberturas según la reivindicación 13, donde el cuerpo de placa (12) está construido a partir de materiales seleccionados de un grupo que consiste en paladio, níquel de paladio y aleaciones de paladio.

17. Una placa con aberturas según la reivindicación 13, donde el cuerpo de placa (12) incluye una porción que es de geometría en forma de cúpula.
25

18. Una placa con aberturas según la reivindicación 13, donde el cuerpo de placa (12) tiene un espesor en el intervalo entre 20 micrómetros y 70 micrómetros.

19. Una placa con aberturas según la reivindicación 13, donde las aberturas (14) tienen un ángulo de salida que está en el intervalo entre 41° y 49°.
30

Fig. 1

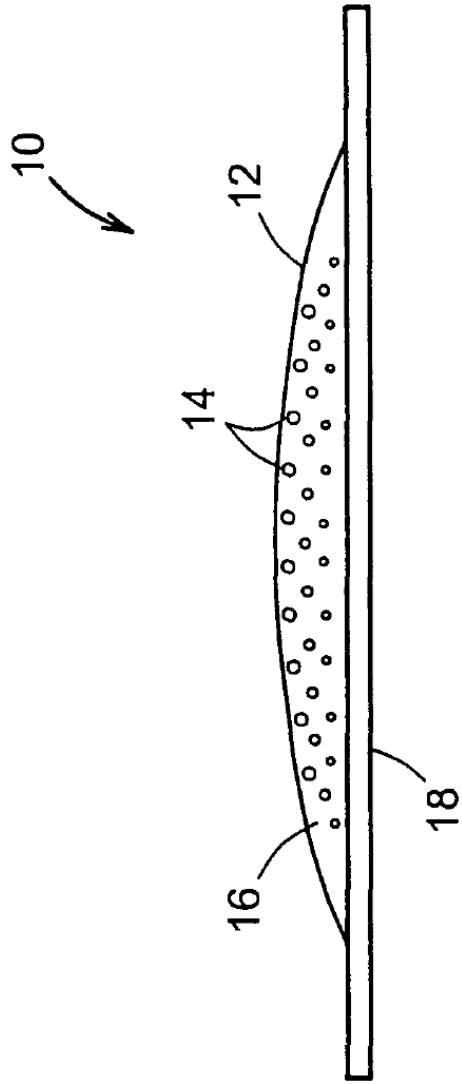


Fig. 2

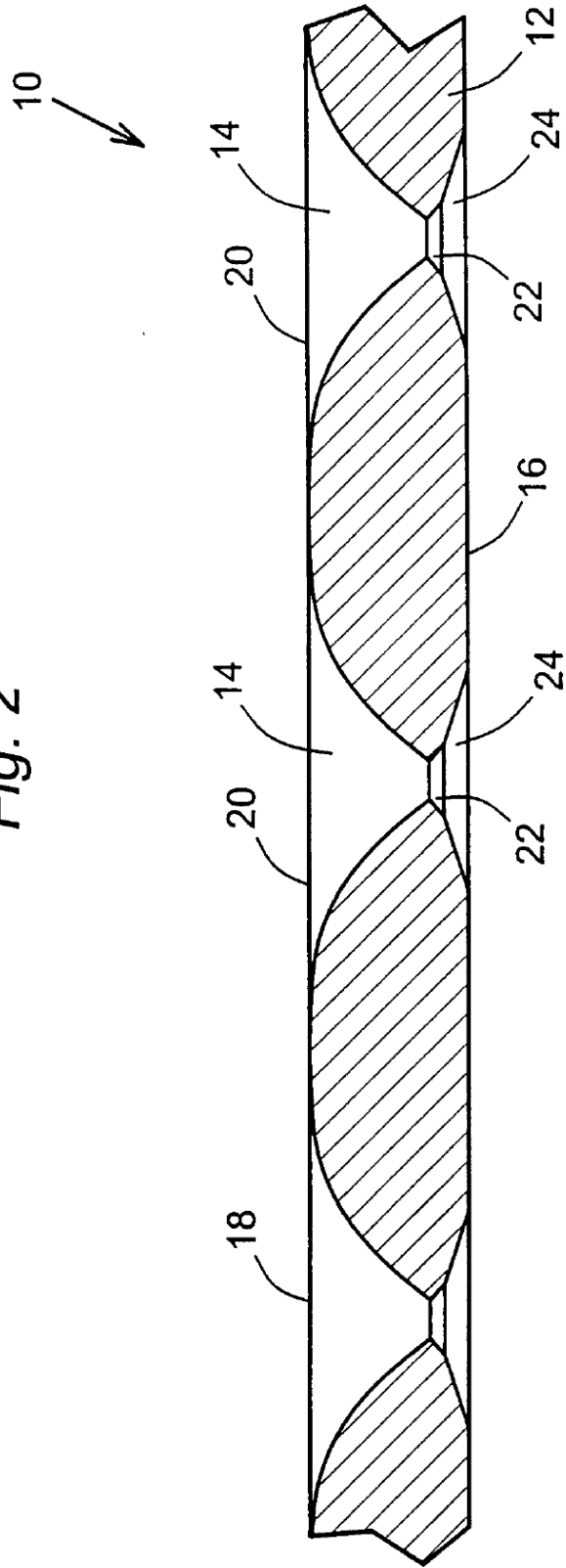


Fig. 3

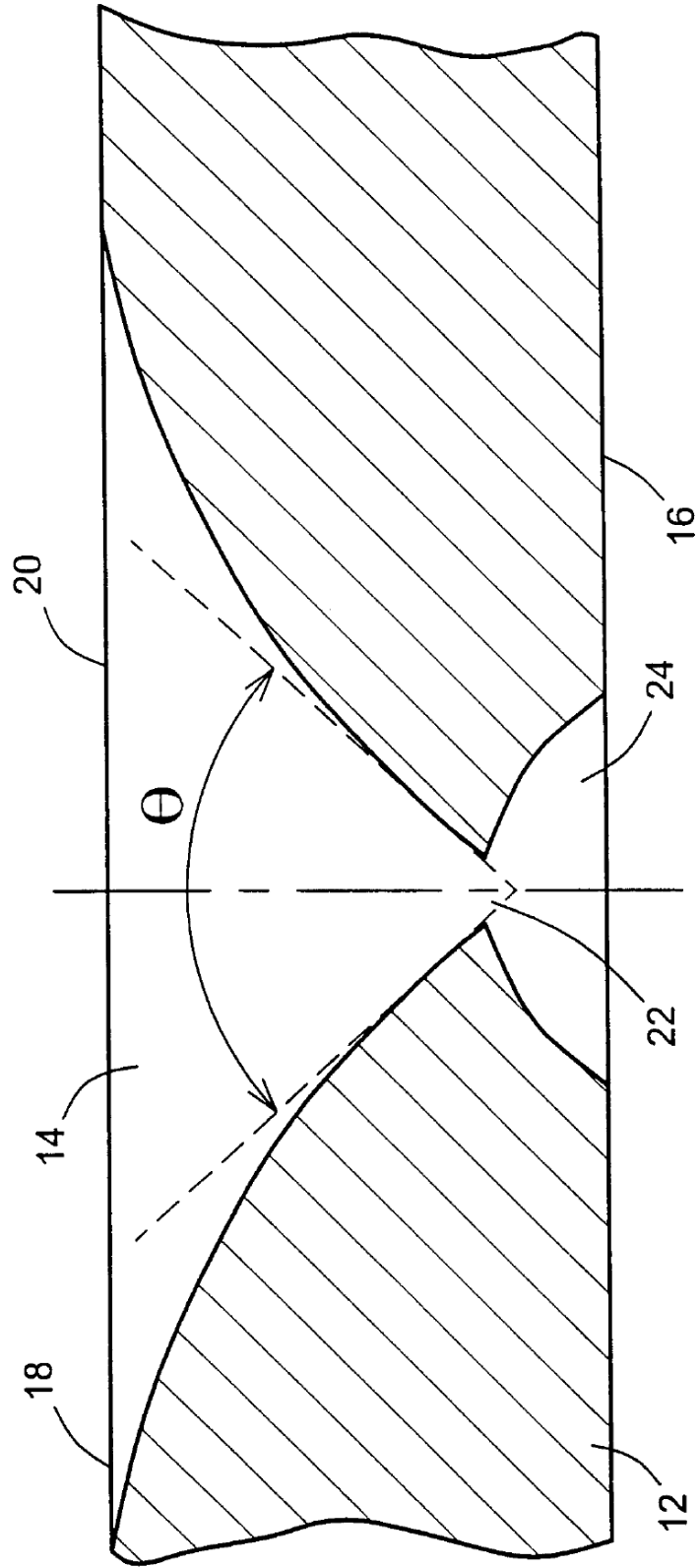
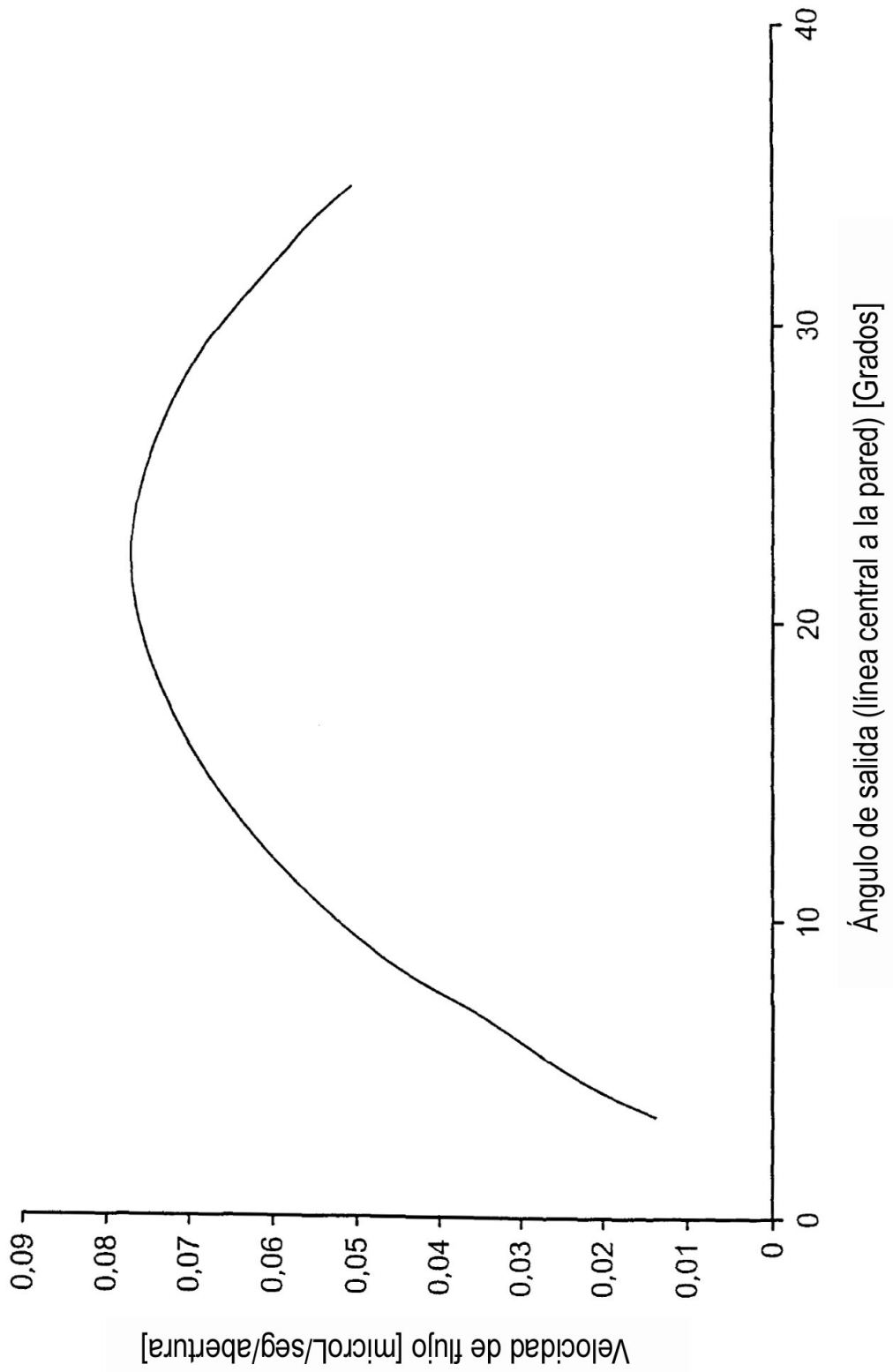


Fig. 4



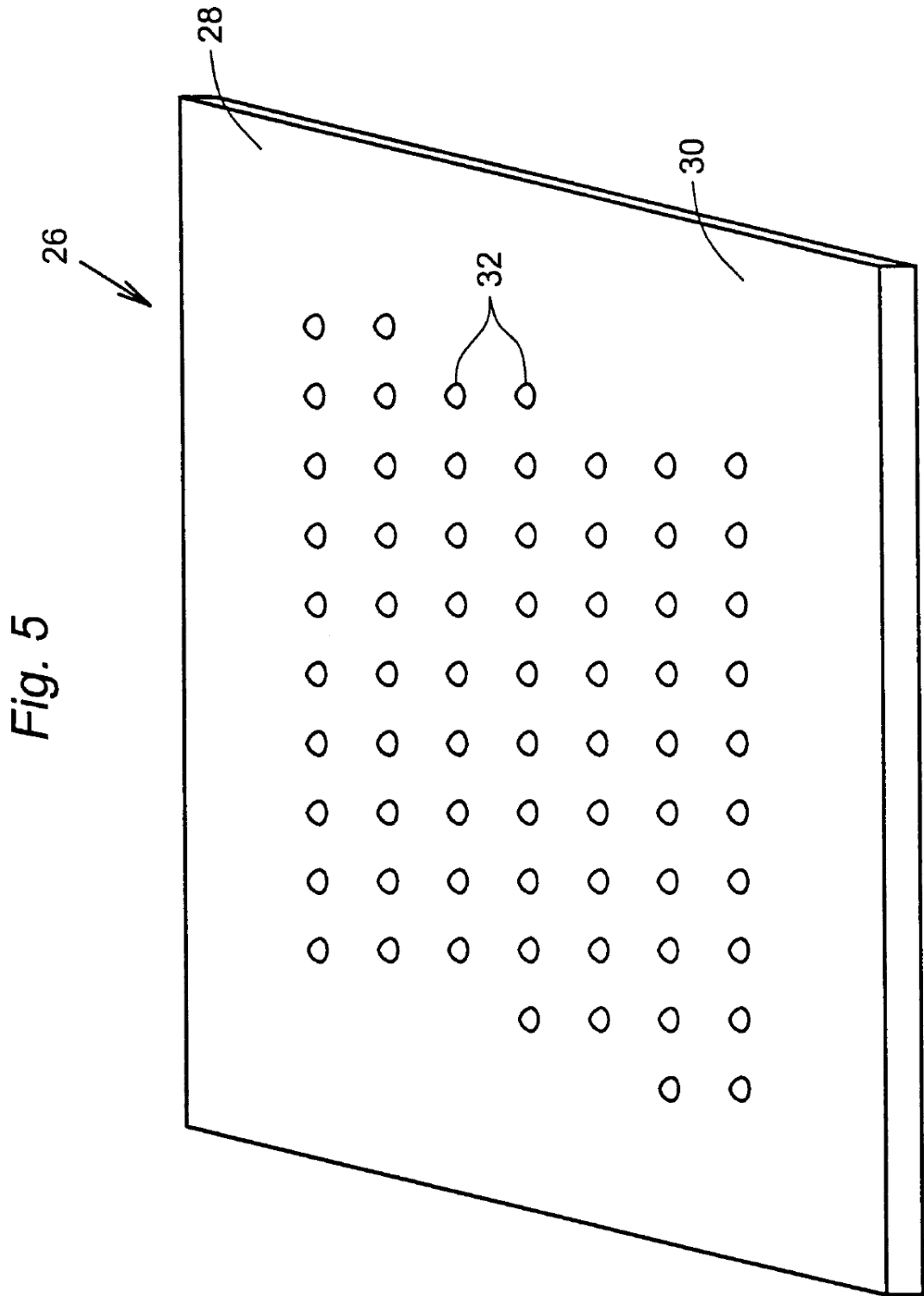


Fig. 6

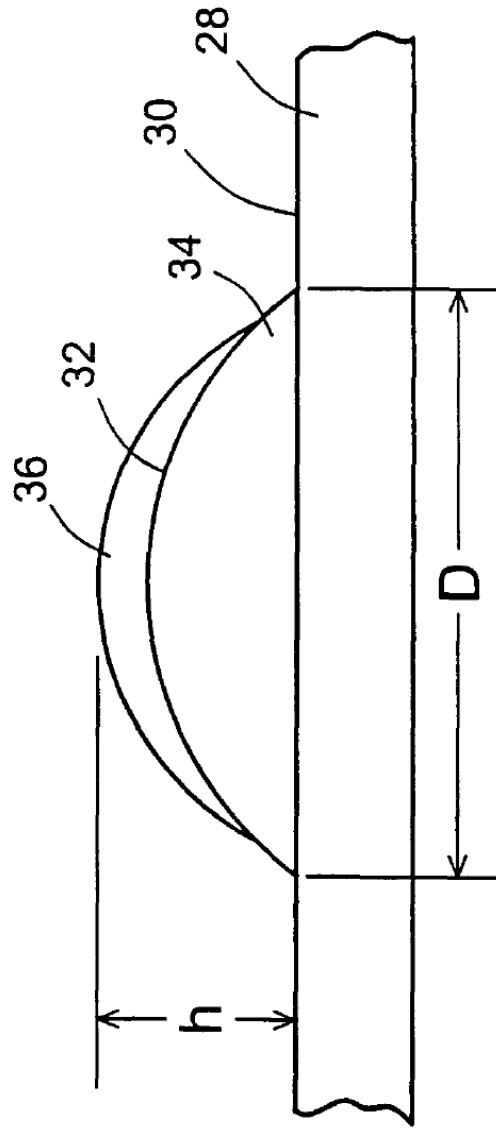


Fig. 7

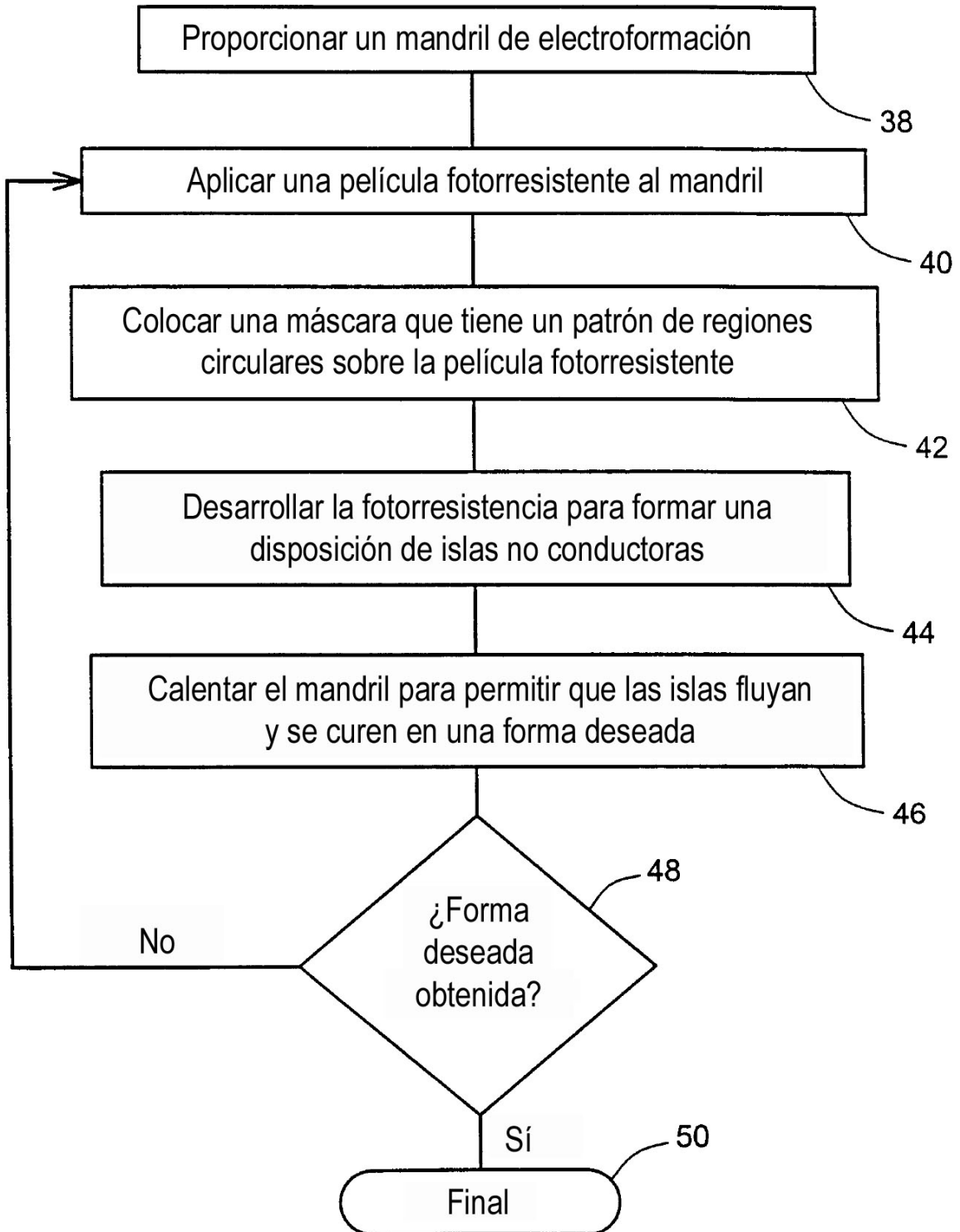


Fig. 8

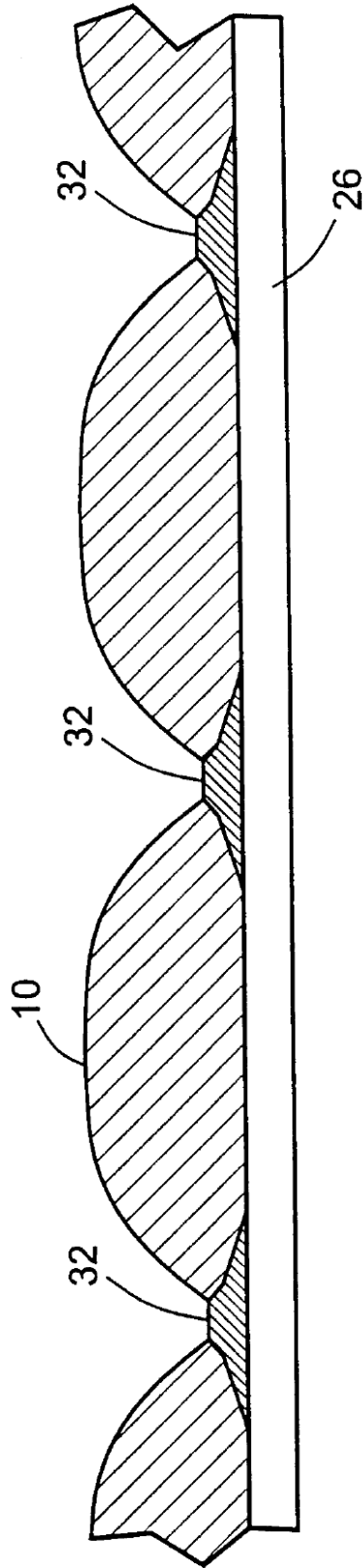
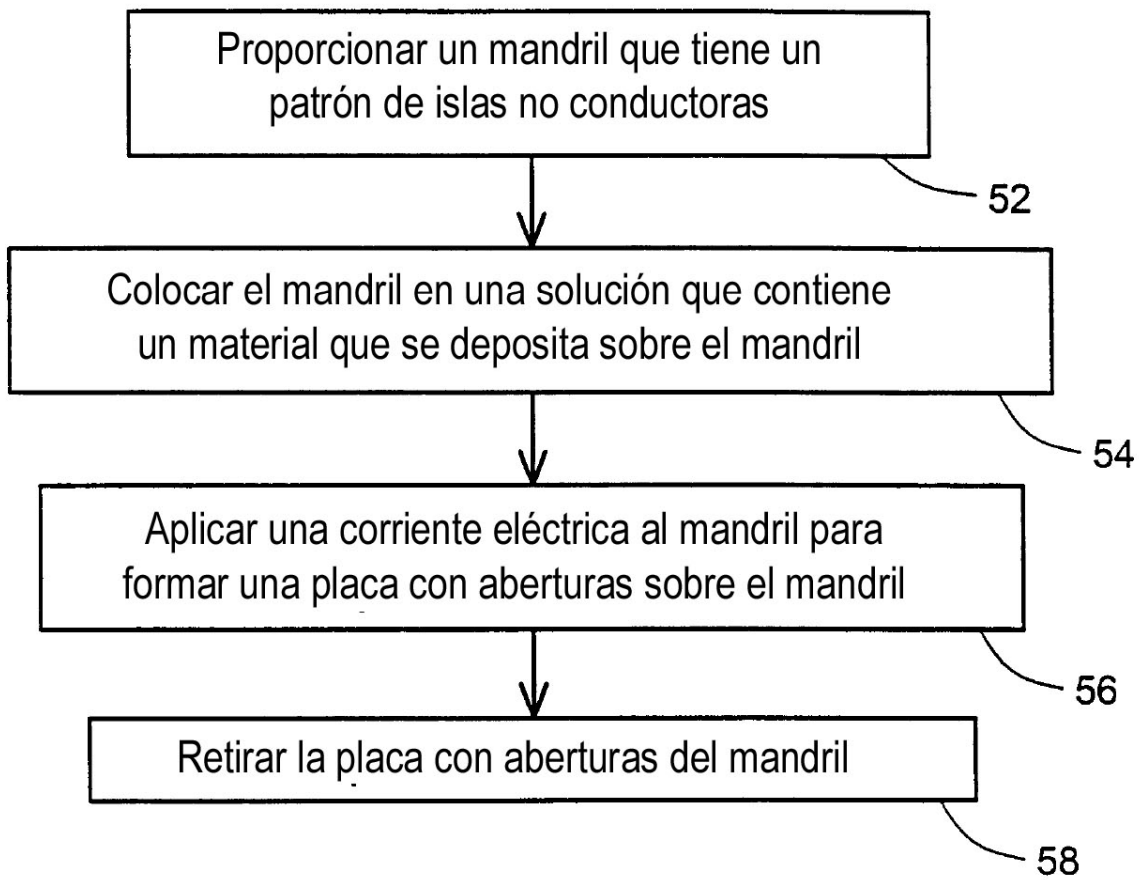


Fig. 9



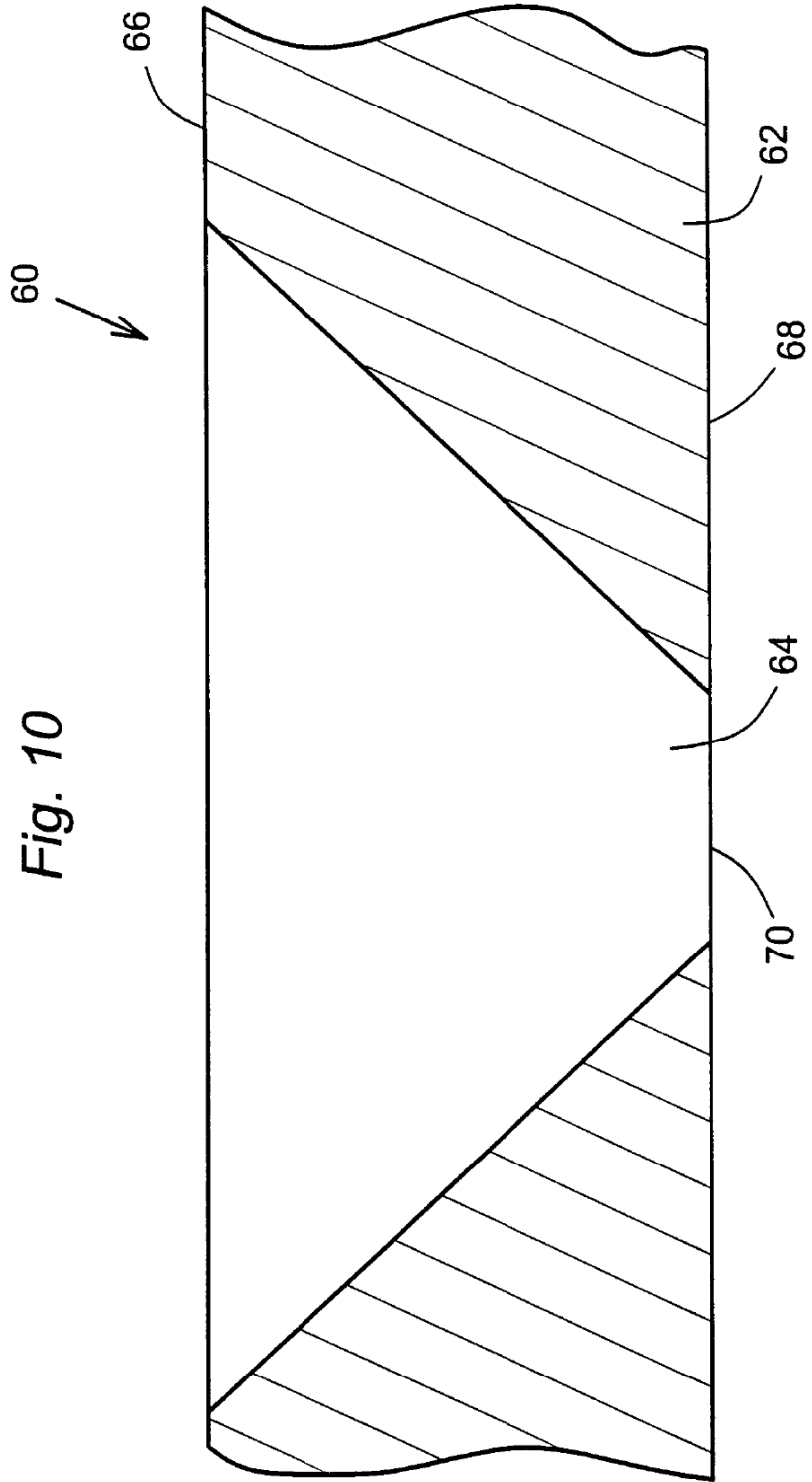


Fig. 10

Fig. 11

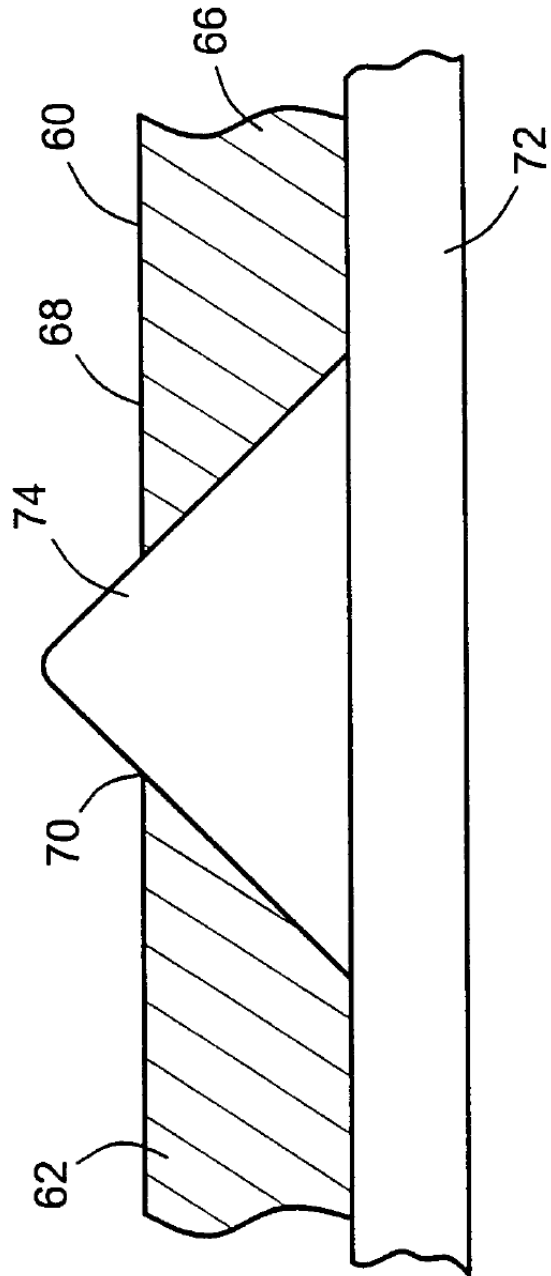


Fig. 12

