

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 215**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

A61M 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2002 PCT/US2002/39900**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2003 WO03053502**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2002 E 02787034 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 1465694**

54 Título: **Control del flujo de aire de entrada de la boquilla para generadores de aerosol**

30 Prioridad:
20.12.2001 US 22739

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2019

73 Titular/es:
**PHILIP MORRIS PRODUCTS S.A. (100.0%)
Quai Jeanrenaud 3
2000 Neuchâtel, CH**

72 Inventor/es:
**HINDLE, MICHAEL;
BYRON, PETER, R. y
HONG, JOHN, N.**

74 Agente/Representante:
PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 703 215 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

Control del flujo de aire de entrada de la boquilla para generadores de aerosol

5 Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

10 La presente invención se refiere generalmente a la generación de aerosol. Más específicamente, la presente invención se refiere al uso de miembros de flujo de aire de entrada de la boquilla para controlar las distribuciones del tamaño de aerosol desde un generador de aerosol.

2. Descripción del arte relacionado

15 Los aerosoles son útiles en una amplia variedad de aplicaciones. Por ejemplo, es a menudo conveniente tratar enfermedades respiratorias con fármacos, o suministrando medicamentos por medio de, atomizadores de aerosol de partículas de líquido y/o sólido, tal como polvos, medicamentos líquidos y similares, que se inhalan hacia dentro de los pulmones del usuario. Los aerosoles también se utilizan con el fin de proporcionar aromas deseados a las habitaciones, aplicar aromas a la piel y proporcionar pintura y lubricante.

20 Se conocen diversas técnicas por generar aerosoles, especialmente en el campo de la medicina. Por ejemplo, las patentes de Estados Unidos núm. 4,811,731 y 4,627,432 revelan ambos dispositivos para la administración de medicamentos a pacientes en los que una cápsula se perfora por un pasador para liberar el medicamento en forma de polvo. El usuario inhala el medicamento liberado a través de una abertura en el dispositivo. Se conoce que los
25 medicamentos en forma líquida se suministran mediante la generación de un aerosol con una bomba operada manualmente. La bomba extrae líquido de un depósito y lo fuerza a través de una pequeña abertura de tobera para formar un atomizado fino, tal como se describe en la patente Estados Unidos núm. 6, 234,167.

30 Ambos métodos de generación de un aerosol para el suministro de medicamentos tienen problemas. Los aerosoles producidos por estas técnicas contienen cantidades sustanciales de partículas o gotas que son demasiado grandes para inhalarse. Las personas que tienen dificultades para generar un flujo suficiente de aire a través del dispositivo para inhalar adecuadamente los medicamentos, como el asma o los enfisemas, tienen dificultades particulares en el uso de estos dispositivos.

35 Un medio alternativo de suministrar un medicamento es generar un aerosol que incluye partículas de líquido o polvo por medio de un propelente comprimido, normalmente un cloro-fluoro-carbono (CFC) o alcano hidrofluoso (HFA), que arrastra el medicamento, normalmente mediante el principio de Venturi. Dichos inhaladores se utilizan normalmente presionando un botón para liberar una pequeña carga del propelente comprimido que contiene el medicamento a través de una tobera de atomizado, permitiendo que el medicamento encapsulado propelente sea inhalado por el
40 usuario. Sin embargo, es difícil sincronizar adecuadamente la inhalación del medicamento con el accionamiento del actuador. Además, este método no suministra de manera adecuada grandes cantidades de medicamentos u otros materiales. Este método es mejor para la entrega de dichos materiales como antitranspirantes, desodorantes y pinturas.

45 Muchos generadores de aerosol también son incapaces de generar aerosoles que tengan un diámetro de aerosol medio de masa (MMAD) de menos de 2 a 4 micras, y son incapaces de suministrar altas velocidades de flujo de masa de aerosol, tal como por encima de 1 miligramo por segundo, con partículas en el intervalo de 0,2 a 2,0 micras. Una alta velocidad de flujo de masa de aerosol y un tamaño de partículas pequeño son particularmente deseables para una mejor penetración de los pulmones durante la administración del medicamento, como para el tratamiento del
50 asma.

Las partículas grandes generadas por inhaladores de dosis medida pueden depositarse en la boca y la faringe del paciente, en lugar de inhalarse hacia los pulmones.

55 Además, lo que se inhala puede no penetrar en los pulmones lo suficiente. Por lo tanto, se conoce que añadir una cámara separadora a un mecanismo inhalador presurizado para permitir que el tiempo en que el propelente se evapora, disminuye el diámetro medio de masa del aerosol de las partículas. Consulte, por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 5,855, 202 de Andrade y Eur. Respir. J. 1997; 10: 1345-1348. Las partículas de los inhaladores de dosis medida pueden tener un MMAD de 5-6, um. El uso de una cámara separadora en tal caso reduce el MMAD
60 de partículas a aproximadamente 1. 5, um o superior, mejorando la deposición del medicamento en el pulmón en lugar de la boca o la garganta. Ver, por ejemplo, Eur. Respir. J. 1997,10: 1345-1348 ; International Journal of Pharmaceutics, 1 (1978) 205-212 y Am. Rev. Respir. Dis. 1981,124 : 317-320.

También se conoce que las cámaras separadoras afectan la salida del dispositivo de aerosol debido a la carga estática que se puede crear en el mismo. Las partículas del medicamento pueden depositarse en cámaras separadoras por atracción electrostática a la pared de la cámara separadora, por impactación inercial, o por el asentamiento

gravitacional a lo largo del tiempo. Además, los diferentes medicamentos se comportan de manera diferente dentro de dichas cámaras separadoras basándose en el tamaño de partículas, la carga de partículas y similares. Por lo tanto, la pérdida del medicamento se produce dentro de las cámaras separadoras y es un inconveniente para el uso eficaz de la cámara separadora. Ver Eur. Respir. J. 1997; 10: 1345-1348.

Por lo tanto, existe una necesidad para un dispositivo que proporciona distribuciones diferentes de tamaño de aerosol de un aerosol producido por un generador de aerosol en función de las necesidades de un paciente. Además, este dispositivo debe permitir el ajuste de una distribución de tamaño del aerosol de un aerosol producido por un generador de aerosol.

Breve resumen de la invención

La presente invención rellena las necesidades antes mencionadas proporcionando un generador de aerosol que tiene un miembro de control de entrada del flujo de aire que permite el control de la distribución de tamaño del aerosol de un aerosol que sale del generador de aerosol. El miembro de control de entrada del flujo de aire puede adaptarse para diferentes distribuciones de tamaño de aerosol según las necesidades del usuario.

En una modalidad de la presente invención, un generador de aerosol incluye un alojamiento, un calentador, una boquilla, una fuente de material líquido que se volatiliza y un miembro de control de entrada del flujo de aire. El alojamiento incluye un pasaje de flujo dispuesto en el mismo, lo que permite el calentamiento del material de la fuente de material a medida que el material pasa al pasaje de flujo. El calentador se dispone a lo largo del pasaje de flujo y calienta el pasaje de flujo, volatilizando así el material dentro del pasaje de flujo. La boquilla se localiza cerca de un extremo de salida del pasaje de flujo de manera que tras la volatilización del material dentro del pasaje calentado, el material volatilizado pasa a la región de condensación de la boquilla. El miembro de control de entrada del flujo de aire también se dispone sobre el extremo de salida del pasaje de flujo dentro de la boquilla. El miembro de control de entrada del flujo de aire se configura para controlar el volumen y/o la velocidad del aire que pasa hacia la boquilla de manera que el aire se mezcla con el material volatilizado y forma un aerosol. Dado que el miembro de control de entrada del flujo de aire controla el volumen y/o la velocidad del aire que pasa hacia la boquilla, el miembro de control de entrada del flujo de aire puede usarse para controlar la distribución de tamaño del aerosol administrada por el generador de aerosol.

El miembro de control de entrada del flujo de aire se configura para controlar el volumen y/o velocidad del aire externo que pasa hacia la boquilla, controlando así la distribución de tamaño del aerosol de un aerosol suministrado por el generador de aerosol. En esta modalidad, el miembro de control de entrada del flujo de aire incluye uno o más pasajes de flujo de aire dispuestos en el mismo. Cuando el miembro de control de entrada del flujo de aire se proporciona con una velocidad de flujo de aire volumétrica constante, el tamaño y el número de pasajes de aire alteran y controlan la velocidad de la entrada de aire disponible en una región de condensación del generador de aerosol. En esta modalidad, la velocidad de flujo de aire volumétrico del aire que entra en el miembro de control de entrada del flujo de aire también puede alterar y controlar la velocidad de entrada de aire disponible en la región de condensación del generador de aerosol.

Un método para fabricar el generador de aerosol descrito anteriormente incluye conectar el miembro de control de entrada del flujo de aire al alojamiento del generador de aerosol en el extremo aguas abajo del pasaje de flujo.

En otra modalidad de la presente invención, un miembro de control de entrada del flujo de aire de conformidad con la presente invención puede incluir una configuración de cono dispuesta a un ángulo determinado. En esta modalidad, se suministra una velocidad de flujo de aire volumétrico constante al cono donde el ángulo del cono determina el volumen de aire de entrada disponible. Por lo tanto, el ángulo del cono altera y controla el volumen de aire de entrada disponible en la región de condensación. En esta modalidad, también se puede alterar la velocidad de flujo de aire volumétrico del aire suministrado al cono. La relación del aire de entrada disponible en la región de condensación se controlará por el ángulo del cono, controlando así el tamaño de las partículas del aerosol.

La presente invención se define por las características de la reivindicación 1. Las modalidades adicionales se definen en las reivindicaciones dependientes 2 - 12.

Descripción breve de las distintas vistas de los dibujos

Varias ventajas de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la materia con la lectura de esta descripción junto con los dibujos adjuntos en donde los números de referencia similares se aplican a elementos similares y en donde:

la Figura 1 es una vista esquemática de un generador de aerosol de acuerdo con una modalidad de la presente invención.

la Figura 2 es una vista lateral de un miembro de control de entrada del flujo de aire del generador de aerosol mostrado con referencia a la Figura 1.

la Figura 3 muestra una vista posterior de un miembro de control de entrada del flujo de aire del generador de aerosol mostrado con referencia a la Figura 1.

la Figura 4 ilustra un esquema de una modalidad alternativa de un generador de aerosol.

la Figura 5 muestra una vista lateral de un miembro de control de entrada del flujo de aire del generador de aerosol mostrado con referencia a la Figura 4.

la Figura 6 muestra una vista posterior de un miembro de control de entrada del flujo de aire del generador de aerosol mostrado con referencia a la Figura 4.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención proporciona un generador de aerosol que tiene un miembro de control de entrada del flujo de aire. Como descripción general, un generador de aerosol de conformidad con la presente invención incluye un miembro de control de entrada del flujo de aire que controla una distribución de tamaño de la gota de un aerosol producido por el generador de aerosol. En una modalidad de la presente invención, el miembro de control de entrada del flujo de aire tiene una configuración circular que tiene pasajes dispuestos radialmente desde un centro del miembro de control de entrada del flujo de aire. Los pasajes controlan una distribución de tamaño de gota del aerosol producido por el generador de aerosol. De conformidad con otra modalidad de la presente invención, un generador de aerosol incluye un miembro de control de entrada del flujo de aire reemplazable que permite a un usuario cambiar el miembro de control de entrada del flujo de aire para proporcionar una distribución de tamaño de la gota diferente.

La Figura 1 es una vista esquemática de un generador de aerosol portátil 120 de acuerdo con una modalidad de la presente invención. El generador de aerosol 120 comprende un alojamiento 121 que incluye una fuente 122 de material líquido, un controlador 124, una fuente de energía 126, un sensor opcional 127 tal como un sensor de presión, un pasaje de flujo calentado 128, una válvula 130 y una boquilla 132. La fuente 122 puede ser un medicamento o una formulación de fármaco, como una solución que contiene un material medicinal, para la entrega a un paciente. La válvula 130 u otra disposición adecuada como una bomba de jeringa pueden usarse para suministrar un volumen predeterminado de fluido desde la fuente 122 al pasaje de flujo 128. Como se discutirá con mayor detalle, el generador de aerosol puede configurarse para la administración del material suministrado por la fuente 122 dentro de varias regiones del pulmón de un paciente, como la porción pulmonar central o la porción pulmonar profunda. El controlador 124 se conecta operativamente a la fuente de energía 126, el sensor 127 y la válvula 130 para producir la liberación de material líquido al pasaje de flujo 128 y operar un calentador asociado con el pasaje de flujo 128 (por ejemplo, el pasaje de flujo puede comprender un tubo metálico que se calienta resistivamente o un pasaje en un cuerpo que incluye un calentador de resistencia dispuesto para calentar el fluido que pasa a través del pasaje de flujo).

De conformidad con un aspecto de la presente invención, el pasaje de flujo calentado 128 comprende un tubo de acero inoxidable u otro material conductor eléctrico, o un tubo no conductor o semiconductor que incorpora un calentador formado a partir de un material conductor eléctrico tal como platino (Pt). El pasaje de flujo es preferentemente un pasaje de tamaño capilar de sección transversal uniforme a lo largo de la longitud de la misma, con un diámetro preferentemente entre aproximadamente 0,1 a 10 mm, con mayor preferencia de 0,1 a 1 mm, y con la máxima preferencia de 0,15 a 0,5 mm. Sin embargo, el pasaje capilar puede tener otras configuraciones definidas por un área de sección transversal de aproximadamente $8 \times 10^{-5} \text{ mm}^2$ a aproximadamente 80 mm^2 , preferentemente aproximadamente $2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ a aproximadamente $8 \times 10^{-1} \text{ mm}^2$, y con mayor preferencia aproximadamente $8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2$ a aproximadamente $2 \times 10^{-1} \text{ mm}^2$.

El pasaje de flujo 128 puede formarse para extenderse en una dirección lineal o no lineal. Como puede observarse con referencia a la Figura 1, el pasaje de flujo 128 incluye una sección dentro del cuerpo 129 (por ejemplo, el pasaje de flujo 128 puede comprender una sección de tubos soportados coaxialmente dentro de un tubo de vidrio de dimensiones mayores selladas en extremos opuestos para proporcionar un espacio de aire entre la superficie externa del tubo metálico y la pared interna del tubo de vidrio). La sección del pasaje de flujo 128 dentro del cuerpo 129 puede calentarse mediante el pasaje de corriente eléctrica a través de un calentador que comprende un material de calentamiento resistivo (por ejemplo, una sección de tubos metálicos que forman el pasaje de flujo o un calentador separado localizado a lo largo del pasaje de flujo). Por ejemplo, la corriente directa puede pasar a través del material de calentamiento resistivo a través de líneas eléctricas 126a, 126b acopladas a los electrodos positivos y negativos de la batería 126.

Con la disposición mostrada en la Figura 1, cuando el controlador 124 activa el suministro de energía para hacer pasar la corriente eléctrica a través del calentador formado por el material de calentamiento resistivo, el material líquido en el pasaje de flujo 128 se vaporiza. En una modalidad de la presente invención, el generador de aerosol portátil 120 incluye un suministro de energía tal como la batería mencionada anteriormente que suministra corriente directa al calentador formado por una porción de un tubo de acero inoxidable entre contactos eléctricos (no se muestran) en el tubo a la cual se unen las líneas 126a y 126b. Sin embargo, en el caso de que el generador de aerosol sea una unidad industrial o de laboratorio, la energía puede suministrarse mediante una fuente de energía externa en lugar de una batería alojada dentro del generador de aerosol.

A medida que la fuente de alimentación suministra corriente eléctrica, la corriente eléctrica calienta resistivamente el material calentador, provocando así la volatilización del material líquido dentro del pasaje de flujo 128. Por ejemplo, el controlador 124 puede programarse para activar el suministro de energía de manera intermitente para calentar el pasaje de flujo 128 durante un intervalo de tiempo predeterminado mientras un volumen predeterminado de fluido se suministra al pasaje de flujo 128.

Otras disposiciones que pueden usarse para el efecto de volatilización del material líquido dentro del pasaje de flujo 128 incluyen un cuerpo laminado que tiene capas opuestas unidas, donde un pasaje de flujo se elimina entre las capas, tal como se describe en la solicitud de los Estados Unidos de propiedad común con número de serie 09/742,320 presentada el 22 de diciembre de 2000. Otra disposición que se puede utilizar es una disposición de calentamiento inductivo tal y como se describe en la solicitud de los Estados Unidos de propiedad común con número de serie 09/742,323 presentada el 22 de diciembre de 2000. En una modalidad que usa una disposición de calentamiento inductiva, una corriente pasa a través de una o más bobinas de calentamiento inductivas que producen un flujo electromagnético en un elemento de calentamiento eléctricamente conductor localizado de manera que el flujo produce corrientes parásitas dentro del elemento de calentamiento que a su vez calienta el elemento de calentamiento. Este calor se transfiere entonces al material líquido dentro del pasaje de flujo 128 bien mediante conducción térmica directa o indirecta. Otra disposición de calentamiento que puede usarse es un calentador de resistencia tal como una capa de platino delgada ubicada a lo largo del pasaje de flujo, tal como se describe por completo en las patentes de Estados Unidos núm. 5,743,251 y 6,234,167.

En una modalidad preferida de un inhalador de conformidad con la presente invención, la boquilla 132 tiene una capacidad volumétrica en un intervalo entre aproximadamente 5 cc y aproximadamente 10 cc. La boquilla 132 incluye una abertura de boquilla 132a a través de la cual el aerosol generado por el generador de aerosol 120 sale hacia un paciente que inhala el aerosol. Para suministrar aire para mezclar con el material líquido volatilizado, el generador de aerosol 120 puede incluir orificios de ventilación 136 dispuestos dentro de una pared externa del alojamiento 121 que encierra el miembro de control de entrada del flujo de aire 100 de manera que los orificios de ventilación 136 permiten el paso de aire externo hacia dentro del generador de aerosol 120. El aire externo pasa a una cámara 121a dentro del generador de aerosol 120 a través de los orificios de ventilación 136 y a continuación a través de uno o más pasajes 106 del miembro de control de entrada del flujo de aire 100. Sin embargo, los orificios de ventilación 136 pueden omitirse y el miembro de control de entrada de aire puede disponerse de manera que el aire externo pase directamente a través de uno o más pasajes 106. Tras el paso a través de uno o más pasajes 106, el aire externo entra en la boquilla 132 para la mezcla con el material líquido volatilizado que sale del pasaje de flujo calentado 128 en una región de condensación dentro de la boquilla 132. La abertura de boquilla 132a se separa del extremo de salida del pasaje de flujo calentado 128 por un espacio 132b. Como tal, el aire que pasa a través del miembro de control de entrada del flujo de aire 100 y dentro del espacio 132b se mezcla con el material líquido volatilizado antes de salir a través de la abertura de la boquilla 132a. Debe tenerse en cuenta que, además del aire externo, otros gases (por ejemplo, nitrógeno) adecuados para la dilución del medicamento dentro del generador de aerosol manual pueden pasar a través de los pasajes 106 para mezclarse con el fluido volatilizado que sale del pasaje de flujo calentado 128.

Durante el funcionamiento del generador de aerosol 120, la válvula 130 puede abrirse para permitir que un volumen deseado de material líquido de la fuente 122 entre en el pasaje de flujo 128. La válvula 130 puede abrirse antes o después de la detección por el sensor 127 de la presión de vacío aplicada a la boquilla 132 por un usuario que intenta inhalar aerosol desde el generador de aerosol 120. Mientras que el material líquido pasa a través del pasaje de flujo 128, el material líquido se calienta a una temperatura adecuada para volatilizar el material líquido. El material líquido de la fuente 122 puede introducirse dentro del pasaje de flujo 128 a una presión esencialmente constante y/o en un volumen predeterminado. El material líquido volatilizado sale del pasaje de flujo 128 a través de un extremo de salida del pasaje de flujo 128 y forma un aerosol que puede inhalarse por un usuario que aspira por la boquilla 132.

El miembro de control de entrada del flujo de aire 100 puede emplearse para controlar el volumen y/o la velocidad de entrada de aire que entra en la boquilla 132. Como se muestra con mayor claridad con referencia a la Figura 3, en una modalidad de la presente invención, el miembro de control de entrada del flujo de aire 100 tiene una configuración circular con una pluralidad de pasajes 106 dispuestos alrededor de una abertura central 104 del miembro de control de entrada del flujo de aire 100. A una velocidad de flujo constante de aire hacia la boquilla, el miembro de control de entrada del flujo de aire 100 puede proporcionar una distribución de tamaño del aerosol deseada y/o velocidad de flujo de gotas de aerosol fuera de la boquilla 132. Por lo tanto, controlando el volumen y/o la velocidad del aire que pasa hacia la boquilla 132 y se mezcla con el material líquido vaporizado de masa definida, el miembro de control de entrada del flujo de aire 100 puede controlar una distribución de tamaño del aerosol o el diámetro aerodinámico mediano de masa de las gotas de aerosol entregadas a un paciente.

En una modalidad de la presente invención, el número y/o tamaño de la uno o más pasajes 106 pueden seleccionarse para lograr un volumen deseado y/o velocidad de aire que pasa hacia la boquilla 132 y, por tanto, controla el tamaño de gotita de aerosol. De conformidad con una modalidad preferida, el uno o más pasajes 106 pueden comprender una hilera circunferencial de orificios separados localizados al menos 10 mm desde el eje central del pasaje de flujo 128. Por ejemplo, 10 orificios separados uniformemente con diámetros de 1,5 a 3 mm pueden localizarse a 10 mm o a 15 mm del eje central. En general, se ha descubierto que para un flujo de aire volumétrico constante, el aumento de la

velocidad del flujo de aire en la región de condensación al disminuir bien el tamaño o el número o ambos pasajes de flujo de aire en el miembro de control de entrada del flujo de aire 100 proporciona un menor tamaño de gota de aerosol.

5 Para la penetración pulmonar profunda, los pasajes 106 pueden configurarse para lograr una velocidad de flujo de aire y/o velocidad del flujo de aire que proporciona gotas que tienen un diámetro aerodinámico mediano de masa en un intervalo entre aproximadamente 0,2 micras a aproximadamente 0,5 micras. Además, si los requisitos de un usuario necesitan deposición pulmonar central, los pasajes 106 pueden configurarse para proporcionar gotas que tengan un diámetro aerodinámico mediano de masa en un intervalo entre aproximadamente 1 micras y aproximadamente 2 micras. Se debe entender que los pasajes 106 pueden configurarse para la deposición de un medicamento dentro de cualquier área del pulmón además de los pulmones centrales y la deposición pulmonar profunda.

15 En los ejemplos mostrados con referencia a la Tabla I, se utilizó un pasaje de flujo de calibre 28 (28 Ga) y un pasaje de flujo de 32 G (32 Ga) con una longitud de 44 mm. Del mismo modo, el medicamento se administró al pasaje de flujo a velocidades de 2,5 mg/s y 5,0 mg/s. Además, las gotas de aerosol resultantes formadas tuvieron 0,5% y 0, 1% budesonida (Bud) en el vehículo de entrada (propilenglicol). Los datos mostrados con respecto a la tabla indican el diámetro aerodinámico mediano de masa del vehículo (propilenglicol [PG]) y el medicamento (Bud).

Tabla I

Efecto del miembro de control de entrada de aire en el MMAD de budesonida en aerosoles de PG							
Diámetro de pasaje de flujo	32 Ga	32 Ga	28 Ga				
Longitud del pasaje de flujo	44 mm						
Porcentaje de Bud en PG	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,1%	0,1%	0,1%
Suministro de velocidad de flujo del medicamento	2,5 mg/seg	2,5 mg/seg	5,0 mg/seg				
Adaptador	NO	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí
# de orificios		10		10		10	10
Diámetro de orificios		1,5 mm		1,5 mm		1,5 mm	3,0 mm
Distancia radial		10 mm		10 mm		10 mm	10 mm
MMAD de PG	0,46 µm	0,70 µm	0,50 µm	0,77 µm	0,70 µm	0,85 µm	0,92 µm
MMAD de Bud			0,36 µm	0,40 µm	0,54 µm	0,56 µm	0,71 µm

45 Debe tenerse en cuenta que la distribución de tamaño del aerosol puede controlarse aún más mediante parámetros adicionales, incluyendo, entre otros, el control de una cantidad de aire que pasa a través del miembro de control de entrada del flujo de aire 100. Del mismo modo, la distribución de tamaño del aerosol puede controlarse aún más controlando la temperatura del aire que pasa a través del miembro de control de entrada del flujo de aire y controlando una relación de una cantidad de masa de vapor con una cantidad de aire de dilución. El aire de dilución que entra en el miembro de control de entrada del flujo de aire 100 puede añadirse mediante la entrada física o controlando una velocidad de inhalación por un usuario del generador de aerosol manual 120. En una modalidad que usa la entrada física, una fuente complementaria de gas, tal como una fuente de aire comprimido ubicada físicamente dentro del generador de aerosol manual 120 (no se muestra) proporciona aire de dilución al miembro de control de entrada del flujo de aire 100 y/o directamente al interior de la boquilla. Como tal, controlando el volumen y/o la velocidad de la fuente suplementaria de aire, puede controlarse la distribución de tamaño del aerosol de un aerosol. Además, el usuario puede controlar una velocidad de inhalación mientras se usa el generador de aerosol manual 120, controlando así la cantidad de aire ambiente que entra en el miembro de control de entrada del flujo de aire 100 y controlando la distribución de tamaño del aerosol.

60 Además de controlar la cantidad de aire que entra en el miembro de control de entrada del flujo de aire, se puede controlar tanto la temperatura del aire como la cantidad de masa de vapor administrada por el pasaje de flujo 128 a las regiones de condensación 132. Al controlar la temperatura del aire que entra en el miembro de control de entrada del flujo de aire 100, puede controlarse la distribución de tamaño del aerosol.

65 Además, la cantidad de masa de vapor administrada por el pasaje de flujo controla la distribución de tamaño del aerosol. Al variar la cantidad de masa de vapor suministrada, la proporción de la masa de vapor con una cantidad de aire de dilución puede controlarse controlando de este modo la distribución de tamaño del aerosol entregada al usuario.

En una modalidad de la presente invención, el miembro de control de entrada del flujo de aire 100 puede acoplarse de manera desmontable al generador de aerosol por cualquier disposición adecuada (por ejemplo, conexión roscada, conexión de ajuste a presión, etc.) de manera que pueda intercambiarse con un segundo miembro de control de entrada del flujo de aire (no se muestra) que permite un volumen diferente y/o velocidad de aire que pasa hacia la boquilla 132. Por lo tanto, el generador de aerosol 120 puede adaptarse para una variedad de deposiciones pulmonares dentro de un usuario. Dicha intercambiabilidad es también útil en un generador de aerosol de laboratorio utilizado para estudiar la formación de aerosol o en un aparato comercial en donde puede desearse un tamaño de aerosol predeterminado. Para ilustrar aún más, si un usuario que tiene el generador de aerosol 120 configurado para la penetración pulmonar profunda como se describe anteriormente desea utilizar el generador de aerosol 120 para la deposición pulmonar central, el miembro de control de entrada del flujo de aire configurado para la penetración pulmonar profunda puede reemplazarse por un miembro de control de entrada del flujo de aire configurado para la deposición pulmonar central. Alternativamente, el miembro de control de entrada del flujo de aire puede diseñarse de manera que el volumen y/o la velocidad del aire en la boquilla es ajustable (por ejemplo, se puede utilizar un disco giratorio u otra disposición para cambiar el tamaño de los pasajes 106 y, por tanto, controlar la velocidad de flujo del aire hacia la boquilla).

Como puede verse con mayor claridad con respecto a la Figura 3, el extremo de salida del pasaje de flujo 128 se localiza adyacente a la abertura central 104 del miembro de control de entrada del flujo de aire 100. Si lo desea, el extremo de salida puede disponerse de manera que sobresalga en la boquilla 132 del generador de aerosol 120. En cualquiera de los casos, el aire ambiente que viaja a través del miembro de control de entrada del flujo de aire 100 se mezcla con material líquido volatilizado que pasa a través del pasaje de flujo 128 en un espacio dentro de la boquilla 132. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en una modalidad alternativa de la presente invención, el miembro de control de entrada del flujo de aire puede ser una boquilla. En esta modalidad, la mezcla de material líquido vaporizado que pasa a través del pasaje de flujo 128 y el aire que pasa a través del miembro de control de entrada del flujo de aire 100 se mezclan dentro de la boca de un usuario.

Además del miembro de control de entrada del flujo de aire 100 mostrado con referencia a las Figuras 1 a 3, un miembro de control de entrada del flujo de aire 138 de conformidad con una modalidad alternativa de la presente invención puede tener la configuración mostrada con respecto a la Figura 4. En esta modalidad, el miembro de control de entrada del flujo de aire 138 incluye una configuración cónica o con forma de embudo que tiene un extremo estrecho 138a y un extremo ancho 138b. Los extremos 138a y 138b definen un ángulo del cono Z que es el ángulo formado dentro de la pared lateral externa 138c del miembro 138, como se muestra con referencia a la Figura 5. El ángulo del cono Z controla el volumen de aire que pasa hacia el espacio de condensación 138d desde el pasaje de flujo 128 hacia dentro de la boquilla 132. Como tal, el ángulo del cono Z controla la distribución de tamaño del aerosol del aerosol suministrado a un usuario. En esta modalidad, el tamaño del aerosol aumenta con el ángulo del cono y el volumen correspondiente del cono definido por los extremos 138a y 138b disminuye debido a alteraciones en la nucleación de vapor y las tasas de coagulación de las gotas. Por ejemplo, el miembro 138 puede tener una longitud de aproximadamente 6 cm y la abertura central en el extremo estrecho 138a puede ser de aproximadamente 1,2 cm para que se ajuste alrededor del cuerpo 129. El ángulo del cono puede ser cualquier ángulo deseado (por ejemplo, 10 a 100). En las pruebas, se consiguieron los siguientes resultados utilizando un tubo de acero inoxidable de calibre 28 como el pasaje de flujo con una longitud calentada de 44 mm mientras suministraba un 0,8 % de bencil (BZ) en propilenglicol (PG) al pasaje de flujo a una velocidad de 5 mg/segundo durante 3 segundos (tabla II).

Tabla II

Efecto del miembro de control de entrada del flujo de aire en el MMAD de bencil en aerosoles de PG		
Ángulo cónico (°)	MMAD (µm) PG	MMAD (µm) BZ
29	1,11	1,08
34	1,08	1,04
42	0,99	0,98
50	0,78	0,76
70	0,77	0,76
82	0,77	0,76

En un ejemplo adicional, los siguientes resultados establecidos en la Tabla II se lograron utilizando un tubo de acero inoxidable de calibre 28 como pasaje de flujo con una longitud calentada de 44 mm. Un suministro de 0,37 % de bencil en propilenglicol (PG) se proporcionó al pasaje de flujo a una velocidad de 5 mg/s durante 5 segundos.

TABLA III

Efecto del miembro de control de entrada del flujo de aire en el MMAD de bencil en aerosoles de PG		
Ángulo cónico (°)	MMAD (µm) PG	MMAD (µm) BZ
24	1,21	1,15
30	1,05	1,01
37	0,89	0,84
43	0,78	0,74
51	0,66	0,64
61	0,62	0,59
78	0,60	0,57

Los anteriores son modos ejemplares de llevar a cabo la invención y no pretenden ser limitantes. Será evidente para los expertos en la técnica que las modificaciones de las mismas puedan hacerse sin apartarse del alcance de la invención tal como se establece en las reivindicaciones acompañantes.

REIVINDICACIONES

1. Un generador de aerosol (120), que comprende:
 un alojamiento (121) que tiene un pasaje de flujo (128) en el mismo;
 un calentador dispuesto a lo largo del pasaje de flujo (128) y operable para vaporizar un material líquido que pasa a través del pasaje de flujo;
 una boquilla (132) que tiene un interior de la misma en comunicación continua con un extremo de salida del pasaje de flujo (128);
 una fuente (122) de material líquido que se volatiliza, la fuente de material líquido está en la comunicación continua con una entrada del pasaje de flujo (128); y
 al menos un pasaje de aire (106) que admite el aire desde fuera de la boquilla (132) hacia el interior de la boquilla,
 caracterizado porque al menos un pasaje de aire se dispone dentro de un miembro de control de entrada del flujo de aire que se dispone en el extremo de salida del pasaje de flujo, el al menos un pasaje de aire (106) que se puede utilizar para suministrar un volumen predeterminado y/o velocidad de aire hacia dentro de la boquilla (132) que se mezcla con el material líquido volatilizado, el volumen y/o la velocidad del aire que pasa hacia la boquilla (132) controlando una distribución de tamaño de gota de un aerosol suministrado por el generador de aerosol (120).
2. Un generador de aerosol (120) de conformidad con la reivindicación 1 en donde el pasaje de flujo (128) se extiende en una dirección lineal o no lineal, el pasaje de flujo es un pasaje de tamaño capilar que tiene un área de sección transversal de $8 \times 10^{-5} \text{ mm}^2$ a 80 mm^2 .
3. Un generador de aerosol (120) de conformidad con la reivindicación 1 o 2 en donde el pasaje de flujo (128) se localiza en un cuerpo monolítico o multicapa (129) de un material eléctricamente aislante y/o el pasaje de flujo (128) tiene una sección transversal uniforme a lo largo de la longitud de la misma.
4. Un generador de aerosol (120) de conformidad con cualquier reivindicación anterior en donde el pasaje de flujo (128) se localiza en un inhalador manual, el pasaje de flujo (128) es un pasaje de tamaño capilar que tiene un ancho máximo de 0,1 a 0,5 mm, la salida del pasaje de flujo (128) dirige el material líquido volatilizado hacia dentro de la boquilla (132) del inhalador de manera que un aerosol se forma en la boquilla (132).
5. Un generador de aerosol (120) de conformidad con cualquier reivindicación anterior en donde la boquilla (132) incluye una abertura de boquilla (132a) a través de la cual el aerosol se administra a un paciente, el extremo de salida del pasaje de flujo (128) se separa de la boquilla (132) que se separa de la abertura por una distancia predeterminada (132b).
6. Un generador de aerosol (120) de conformidad con cualquier reivindicación anterior en donde el alojamiento (121) incluye una pared externa que encierra el miembro de control de entrada del flujo de aire (100) (138), la pared externa, que incluye:
 al menos un orificio de ventilación (136) que proporciona aire ambiente a un espacio (132b), el miembro de control de entrada del flujo de aire (100)(138) que separa el espacio (132b) del interior de la boquilla (132), y el al menos un pasaje de aire (106) que se extiende a través del miembro de control de entrada del flujo de aire (100)(138) para proporcionar la comunicación del flujo de aire entre el espacio (132b) y el interior de la boquilla (132).
7. Un generador de aerosol (120) de conformidad con cualquier reivindicación anterior en donde el interior de la boquilla (132) tiene una capacidad volumétrica en un intervalo entre 5 cc y 10 cc.
8. Un generador de aerosol (120) de conformidad con cualquier reivindicación anterior en donde el miembro de control de entrada del flujo de aire (100) (138) comprende un disco circular y el al menos un pasaje de aire (106) comprende una pluralidad de pasajes de aire.
9. Un generador de aerosol (120) de conformidad con cualquier reivindicación anterior en donde el al menos un pasaje de aire (106) comprende una pluralidad de pasajes de aire que permiten que el aire ambiente fluya hacia dentro de la boquilla (132) a un volumen y/o velocidad predeterminados.
10. Un generador de aerosol (120) de conformidad con la reivindicación 8 o 9 en donde la pluralidad de pasajes de aire (106) se separan circunferencialmente.
11. Un generador de aerosol (120) de conformidad con cualquier reivindicación anterior en donde el miembro de control de entrada de flujo de aire (138) tiene forma de embudo y se dispone de manera que un extremo estrecho (138a) de la misma se dispone en el extremo de salida del pasaje de flujo (128).
12. Un generador de aerosol (120) de conformidad con la reivindicación 11 en donde un ángulo cónico del miembro de control de entrada del flujo de aire (138) es de manera que el diámetro aerodinámico mediano de masa del

ES 2 703 215 T3

aerosol producido por el generador de aerosol (120) está en un intervalo entre 0,2 micras y 0,5 micras para la deposición pulmonar profunda dentro de un paciente.

- 5 13. Un generador de aerosol (120) de conformidad con la reivindicación 11 en donde un ángulo cónico del miembro de control de entrada del flujo de aire (100) (138) es de manera que el diámetro aerodinámico mediano de masa del aerosol producido por el generador de aerosol (120) está en un intervalo entre 1 micras y 2 micras por lo tanto aumenta la posición pulmonar central.
- 10 14. Un generador de aerosol (120) de conformidad con cualquier reivindicación de la 1 a la 11 en donde el al menos un pasaje de aire (106) proporciona un volumen y/o velocidad de aire eficaz para producir un diámetro aerodinámico mediano de masa del aerosol producido por el generador de aerosol (120) en un intervalo entre 0,2 micras y 0,5 micras por lo tanto aumenta de ese modo la deposición pulmonar central.
- 15 15. Un generador de aerosol (120) de conformidad con cualquier reivindicación de la 1 a la 11 en donde el al menos un pasaje de aire (106) proporciona un volumen y/o velocidad de aire eficaz para producir un diámetro aerodinámico mediano de masa del aerosol producido por el generador de aerosol (120) en un intervalo entre 1 micras y 2 micras aumentando así la deposición pulmonar central.
- 20 16. Un generador de aerosol (120) de conformidad con cualquier reivindicación anterior, en donde el generador de aerosol (120) comprende además:
un suministro de energía (126) dispuesto para suministrar corriente eléctrica al calentador donde la corriente eléctrica suministrada calienta resistivamente el calentador y volatiliza el material líquido en el pasaje de flujo (128).
- 25 17. Un generador de aerosol (120) de conformidad con la reivindicación 16, el generador de aerosol (120) comprende además:
un controlador (124) conectado operativamente al suministro de energía (126), el controlador (124) permite la activación intermitente del calentador.

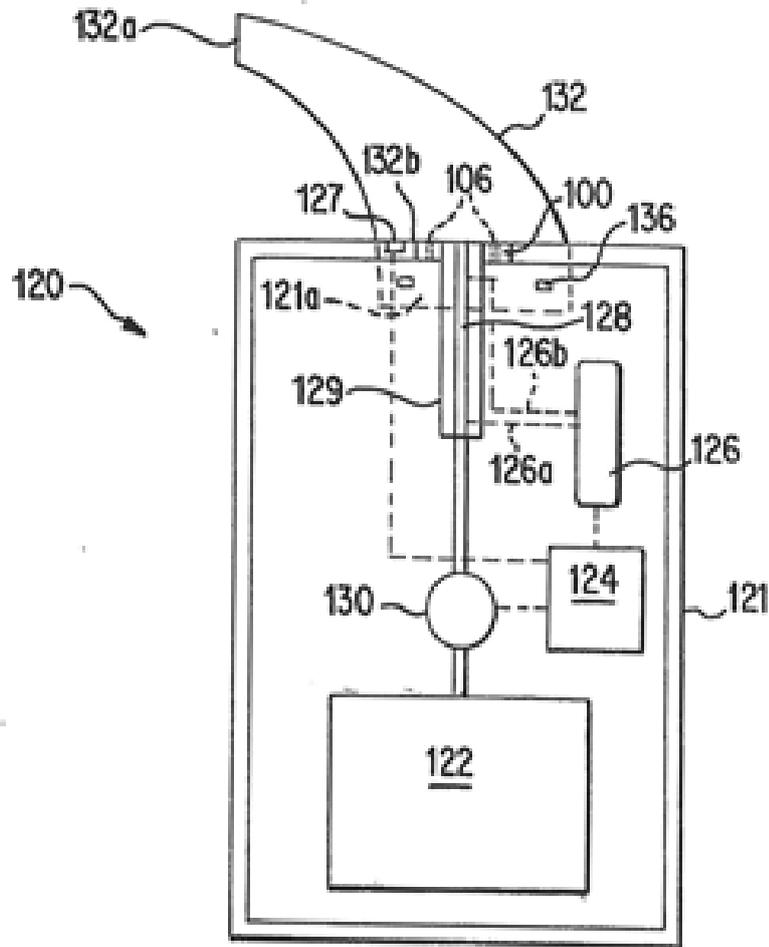


FIGURE 1

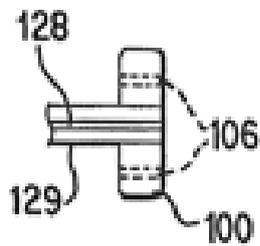


FIGURE 2

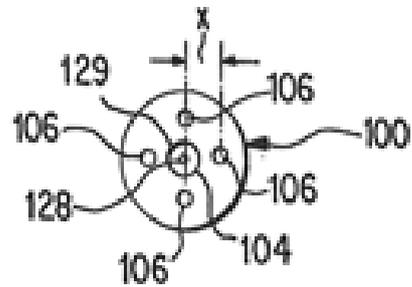


FIGURE 3

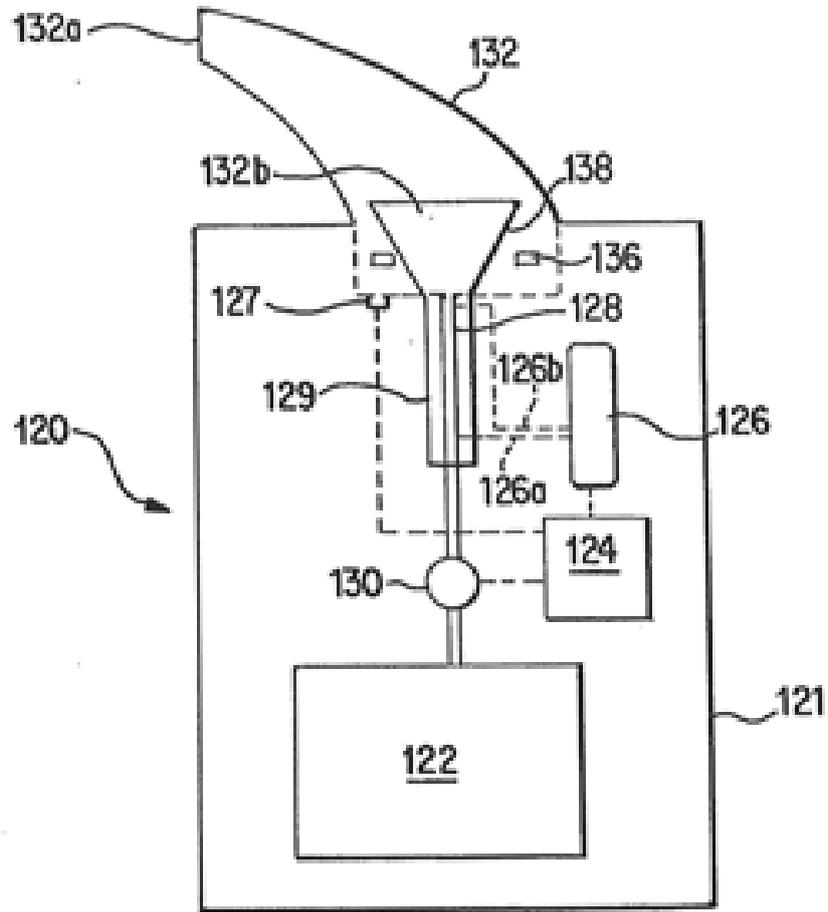


FIGURE 4

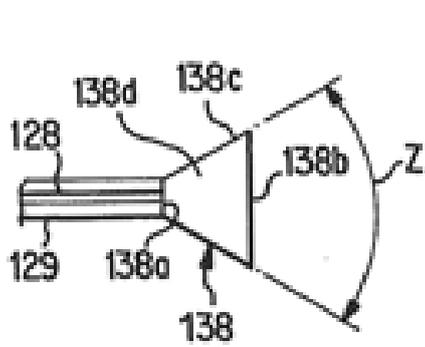


FIGURE 5

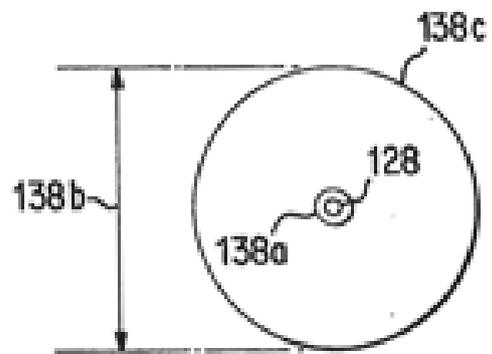


FIGURE 6