

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 516**

51 Int. Cl.:

A61M 11/00 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

B05B 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2015 PCT/EP2015/076359**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2016 WO16075209**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2015 E 15791671 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 3218033**

54 Título: **Nebulización de líquidos**

30 Prioridad:

11.11.2014 GB 201420061

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

19.02.2020

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY COURT OF THE UNIVERSITY
OF GLASGOW (100.0%)
Gilbert Scott Building University Avenue
Glasgow G12 8QQ, GB**

72 Inventor/es:

**REBOUD, JULIEN;
WILSON, ROBERT y
COOPER, JONATHAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 743 516 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

Nebulización de líquidos

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a dispositivos y métodos para nebulizar líquidos y suspensiones líquidas. La invención tiene una aplicabilidad particular, pero no necesariamente exclusiva, a la preparación de agentes terapéuticos adecuados para la administración a sujetos.

Técnica relacionada

15 Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), hay 235 millones de personas que padecen asma y 64 millones de personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lo que provoca 3 millones de muertes por año en todo el mundo. Muchos millones también padecen enfermedades infecciosas pulmonares, fibrosis quística, hipertensión pulmonar y rinitis alérgica, así como otras enfermedades respiratorias crónicas poco diagnosticadas. Las estimaciones del costo del tratamiento de pacientes con dichas enfermedades pulmonares, incluidas las
20 causadas por la tuberculosis (TB), la EPOC, la fibrosis quística, la neumonía, el asma y el tabaquismo fueron de 380.000 millones de euros al año (según el European Lung White Book of the European Respiratory Society <http://www.erswhitebook.org/> [consultado el 12 de agosto de 2014]).

25 En general, los pacientes con enfermedades respiratorias de este tipo pueden tratarse por inhalación de aerosoles o por vías diana no pulmonares alternativas, como la vía oral y la vía intravenosa. Una de las principales ventajas de la inhalación por vía pulmonar es que puede dirigirse directamente al pulmón y, de hecho, se ha demostrado que la administración efectiva de la medicación depende de manera crucial de la distribución del tamaño de las gotas en el aerosol del medicamento [Brun et al. 2000]. En general, si el tamaño es demasiado pequeño (<0,5 µm), la gota será exhalada, mientras que si el tamaño es demasiado grande (> 5,0 µm), la gota quedará atrapada en el tracto
30 respiratorio superior o en la garganta. La sabiduría aceptada es que la administración pulmonar de medicamentos requiere una distribución del tamaño de gota de los aerosoles con diámetros entre aproximadamente 1 y 5 µm. La generación de gotas del tamaño óptimo permite que el medicamento alcance y permanezca en los pulmones a la dosis terapéutica correcta.

35 Además de la administración de fármacos, existen muchas otras estrategias terapéuticas que se beneficiarían de la administración local y efectiva a los pulmones mediante la inhalación de aerosoles. Por ejemplo, las terapias centradas en genes y en el ARN pueden dirigirse directamente al pulmón, lo que proporciona una estrategia atractiva para la terapia. Sin embargo, la eficiencia del enfoque, junto con la amplitud/limitación de los tipos de células que se requieren para la eficacia terapéutica son consideraciones importantes. Por ejemplo, es
40 extremadamente difícil dirigirse al epitelio pulmonar en pacientes con fibrosis quística debido a ciertos desafíos anatómicos y patológicos y, como consecuencia, ha limitado los datos clínicos obtenidos con varios enfoques de terapia génica tanto a nivel clínico como preclínico. Alternativamente, también es atractivo dirigirse a las células vasculares para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar, aunque, de nuevo, la administración efectiva a los vasos sanguíneos requiere que el sistema terapéutico (o gota) tenga que transitar barreras anatómicas
45 definidas y sustanciales.

Por lo tanto, en resumen, existe un potencial significativo para mejorar la administración de fármacos y productos biológicos (incluidos los genes y el ARN) mediante la preparación de gotas de aerosol sustancialmente monodispersas que pueden ingresar al tejido apropiado dentro del pulmón. Dichas técnica permitiría nuevas
50 terapias, brindando acceso a un mercado sustancial que permite la reducción de los costos de atención médica y la mejora de los resultados clínicos.

Un dispositivo para producir gotas atomizadas se describe en el documento WO 2012/096378, que propone un atomizador de onda acústica de superficie que comprende un sustrato formado a partir de un material piezoeléctrico.
55 En la superficie de este sustrato se forman un par de electrodos en forma de peine para generar una onda acústica de superficie y un corte en forma de hendidura que llega a la región de propagación de OAS. Un líquido introducido en un extremo del corte se suministra a la región de propagación de OAS por el fenómeno capilar y se atomiza en la superficie del sustrato a lo largo de los bordes de la abertura del corte.

60 **Sumario de la invención**

La presente invención se ha ideado para abordar al menos uno de los problemas anteriores. Preferiblemente, la presente invención reduce, mejora, evita o supera al menos uno de los problemas anteriores.

65 La presente invención se basa en los descubrimientos de los inventores de que la actuación controlada de una suspensión líquida colocada en un conjunto de cavidades adecuadas y excitada por ondas acústicas de superficie a

frecuencias adecuadas puede proporcionar gotas nebulizadas de la suspensión líquida con una distribución estrecha del tamaño de gota.

5 La presente invención ha surgido del trabajo de los inventores sobre la manipulación de fluidos utilizando ondas acústicas de superficie, descrito en los documentos WO 2011023949, WO 2011060369, WO 2012114076 y WO 2012156755. El documento WO2012/096378 describe un atomizador OAS que tiene características como en el preámbulo de la reivindicación 1 adjunta.

10 Los nebulizadores se utilizan para administrar medicamentos u otras terapias en forma de una neblina inhalada en los pulmones. Estos dispositivos se utilizan actualmente para administrar diversos medicamentos para el tratamiento de la fibrosis quística, el asma, la EPOC y otras enfermedades respiratorias [Bo et al. (2001)]. Los nebulizadores utilizan oxígeno, aire comprimido o energía ultrasónica para disolver las soluciones y suspensiones médicas en pequeñas gotas de aerosol que se pueden inhalar directamente desde la boquilla del dispositivo.

15 Se considera que hay cuatro sistemas principales de nebulización disponibles en el momento de redactar este texto [Dolovich y Dhand (2011)] – convencional (que utiliza aire comprimido); ultrasónico (que utiliza cristales para hacer vibrar el medicamento a una neblina); tecnología de malla vibrante (que utiliza una malla metálica vibrante para crear una neblina de gotas de medicación) y aerosoles adaptativos (utilizando malla de tecnología vibrante combinada con un control óptimo de la respiración).

20 Las cuatro clases de sistemas nebulizadores actuales tienen limitaciones en la cantidad de fármaco que pueden administrar al pulmón, que suele ser del 70 % al 80 % de la dosis. Para los pacientes, esto resulta en regímenes de tratamiento subóptimos con el consiguiente impacto en la salud y el bienestar. Una desventaja particular del nebulizador ultrasónico es que no puede nebulizar suspensiones y líquidos con alta viscosidad y tensión superficial [Reboud, Wilson et al. (2012); Reboud, Bourquin et al. (2012); Qi et al. (2008)]. Además, los presentes inventores consideran que la distribución del tamaño de gota proporcionada por los sistemas actuales de nebulizadores es demasiado amplia.

30 En las realizaciones preferidas de la presente invención, se proporciona control sobre el tamaño de la gota de aerosol y la distribución del tamaño. Por consiguiente, la presente invención tiene el potencial de proporcionar a los pacientes una mejor administración [$> 95\%$] del fármaco activo por dosis, mejorando así los resultados del tratamiento, por ejemplo, el control de la infección en la fibrosis quística o el control de afecciones asmáticas.

35 En un primer aspecto preferido, la presente invención proporciona un dispositivo para la preparación de gotas nebulizadas, teniendo el dispositivo:

- una superficie de transmisión de onda acústica de superficie (OAS);
- un transductor de OAS adaptado para generar y propagar OAS a lo largo de la superficie de transmisión de las OAS; y
- 40 un conjunto de cavidades que se abren en la superficie de transmisión de las OAS para contener un líquido, las cavidades que tienen una dirección de profundidad perpendicular a la superficie de transmisión de las OAS

45 caracterizado por que las cavidades tienen una dimensión máxima en una dirección perpendicular a la profundidad de las cavidades de como máximo 500 μm , en donde, en funcionamiento, las OAS que se propagan a lo largo de la superficie de transmisión de las OAS interactúan con el líquido en las cavidades para producir gotas nebulizadas de la líquido.

50 En un segundo aspecto preferido, la presente invención proporciona un método para la preparación de gotas nebulizadas, que incluye proporcionar un dispositivo de acuerdo con el primer aspecto preferido, el método que incluye las etapas de:

- contener un líquido en las cavidades; y
- 55 hacer que las OAS se propaguen a lo largo de la superficie de transmisión de las OAS para interactuar con el líquido en las cavidades para producir gotas nebulizadas del líquido.

60 En el presente documento también se describe un método para la preparación de gotas nebulizadas y su suministro a un sujeto para el tratamiento terapéutico, que incluye proporcionar un dispositivo que tiene una superficie de transmisión de onda acústica superficial (OAS), un transductor de OAS adaptado para generar y propagar OAS a lo largo de la superficie de transmisión de las OAS, y un conjunto de cavidades que se abren en la superficie de transmisión de las OAS, el método incluye las etapas de:

- contener un líquido en las cavidades;
- 65 hacer que las OAS se propaguen a lo largo de la superficie de transmisión de las OAS para interactuar con el líquido en las cavidades para producir gotas nebulizadas del líquido; y
- administrar las gotas nebulizadas al sujeto para el tratamiento terapéutico por inhalación.

En el presente documento también se describe un medicamento en forma líquida para su uso en un método para la preparación de gotas nebulizadas del medicamento y su administración a un sujeto para el tratamiento terapéutico, que incluye un dispositivo que tiene una superficie de transmisión de onda acústica superficial (OAS), un transductor de OAS adaptado para generar y propagar OAS a lo largo de la superficie de transmisión de las OAS, y un conjunto de cavidades que se abren en la superficie de transmisión de las OAS, el método incluye las etapas de:

contener el medicamento en las cavidades;
hacer que las OAS se propaguen a lo largo de la superficie de transmisión de las OAS para interactuar con el medicamento en las cavidades para producir gotas nebulizadas del líquido; y
administrar las gotas nebulizadas al sujeto para el tratamiento terapéutico por inhalación.

Preferiblemente, el medicamento sirve para el tratamiento de una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en: asma; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedad infecciosa pulmonar; fibrosis quística; hipertensión pulmonar; rinitis alérgica; otras enfermedades respiratorias crónicas; neumonía; tuberculosis (TB); enfermedad pulmonar tal como enfermedad pulmonar causada por el tabaco; diabetes; dolor agudo o crónico; esclerosis múltiple; osteoporosis; enfermedad infecciosa.

Preferiblemente, el medicamento comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

Hidrocortisona ($C_{21}H_{30}O_5$);
Testosterona ($C_{19}H_{28}O_2$);
Dexametasona ($C_{22}H_{29}FO_5$);
Budesonida ($C_{25}H_{34}O_6$);
Betametasona ($C_{22}H_{29}FO_5$);
Cromolyn ($C_{23}H_{16}O_{11}$);
Formoterol ($C_{19}H_{24}N_2O_4$);
Imipramina ($C_{19}H_{24}N_5$);
Losartan ($C_{22}H_{23}ClN_6O$);
Terbutalina ($C_{12}H_{19}NO_3$);
Salbutamol ($C_{13}H_{21}NO_3$);
Zopiclona ($C_{17}H_{17}ClN_6O_3$);
Zaleplon ($C_{17}H_{15}N_5O$);
Zolpidem ($C_{19}H_{21}N_3O$);
Leflunomida ($C_{12}H_9F_3N_2O_2$);
Oximetazolina ($C_{16}H_{24}N_2O$);
Insulina;
Morfina;
Interferón Beta 1a;
Hormona paratiroidea;
Nicotina;
Uno o más antibióticos;
y derivados farmacéuticamente aceptables y sales de los mismos, que opcionalmente incluyen excipientes y vehículos tales como nanopartículas.

Se presenta una revisión de las composiciones farmacéuticas candidatas para la administración pulmonar en Eixarch et al. (2010), cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento como referencia.

Los aspectos anteriores de la invención se pueden combinar entre sí en cualquier combinación. Además, los aspectos anteriores de la invención pueden tener cualquiera de o, en la medida en que sean compatibles, cualquier combinación de las siguientes características opcionales.

El líquido puede ser uno o más de: un compuesto puro; una mezcla de líquidos; una solución de uno o más solutos en un disolvente líquido; una suspensión de partículas (sólidas, sustancialmente sólidas o líquidas) en un líquido portador; un coloide una emulsión; nanopartículas o una suspensión de nanopartículas.

La superficie de transmisión de las OAS puede ser una superficie del transductor de OAS. Sin embargo, más preferiblemente, la superficie de transmisión de las OAS es una superficie de un superestrato acoplado al transductor de OAS.

La presente invención no está necesariamente limitada a ninguna orientación particular. El término "superestrato" se usa porque en implementaciones típicas de realizaciones de la invención, este artículo se coloca encima del transductor de OAS. Sin embargo, se contemplan otras orientaciones, por ejemplo, en las que se coloca un sustrato correspondiente debajo del transductor, aunque se puede ver el mismo efecto de la invención, en el que la muestra se nebuliza a partir de cavidades en la superficie del sustrato. Además, la presente invención no está necesariamente limitada a una configuración plana. Por ejemplo, el transductor puede formarse dentro del

superestrato, por ejemplo, en una configuración tubular. Alternativamente, el transductor se puede formar alrededor del superestrato, con el superestrato en forma de un tubo (o aguja hueca) que se mantiene dentro de un tubo del transductor. Esto puede ser preferido, para que se pueda proporcionar un suministro continuo (o casi continuo) de fluido de muestra al tubo de superestrato, con la pluma nebulizada provista en un extremo libre del tubo de superestrato. Preferiblemente, el superestrato está formado por un material que es impermeable al líquido. Esto ayuda a evitar cualquier contacto (potencialmente contaminante) entre el transductor y el líquido.

Preferiblemente, el transductor comprende una capa de material piezoeléctrico. Por ejemplo, la capa de material piezoeléctrico puede ser una lámina (por ejemplo, una lámina autoportante) de material piezoeléctrico. La capa de material piezoeléctrico puede ser un cristal único, tal como una oblea de cristal único. Un material adecuado es LiNbO_3 . Una orientación preferida para el corte de este material es una rotación de corte en Y de 128° . Esto tiene un coeficiente de acoplamiento electromecánico más alto que otras orientaciones. Se pueden usar otros materiales ferroeléctricos, por ejemplo, PZT, BaTiO_3 , SbTiO_3 o ZnO. Es más, se pueden usar materiales como el SiO_2 (cuarzo), AlN, LiTaO_3 , Al_2O_3 , GaAs, SiC o fluoruro de polivinilideno (PVDF). Como alternativa a un cristal único, el material se puede proporcionar en forma policristalina o incluso amorfa, por ejemplo, en forma de capa, placa o película.

El transductor preferiblemente comprende además al menos una disposición de electrodos. Por ejemplo, los electrodos pueden estar interdigitados. Más preferiblemente, el transductor comprende dos o más disposiciones de electrodos. En algunas realizaciones, se prefiere que el transductor sea sintonizable, de manera que la posición lateral del tren de emisión de las OAS sea móvil. Por ejemplo, para el transductor puede usarse la disposición interdigitada inclinada de electrodos sugerida por Wu y Chang (2005).

El superestrato se puede acoplar permanentemente a la capa piezoeléctrica, en el sentido de que no se puede quitar de la capa piezoeléctrica sin dañar el dispositivo.

Alternativamente, el acoplamiento entre el transductor y el superestrato se puede lograr utilizando un medio de acoplamiento, preferiblemente un medio de acoplamiento fluido o gel. El medio de acoplamiento puede ser un medio de acoplamiento acuoso, por ejemplo, agua. Alternativamente, el medio de acoplamiento puede ser un medio de acoplamiento orgánico, tal como un medio de acoplamiento a base de aceite o glicerol. El medio de acoplamiento proporciona un contacto íntimo entre el superestrato y el transductor y permite la transferencia eficiente de energía acústica al superestrato desde el transductor.

La ventaja de proporcionar el superestrato como una entidad separada del transductor es muy significativa. Los transductores típicos de OAS son complejos de fabricar. Por esta razón, habitualmente son caros. La contaminación del transductor puede ser difícil o imposible de eliminar, si se permite que el líquido entre en contacto con el transductor. Alternativamente, la extracción puede no ser rentable o dañar el transductor. Sin embargo, es muy preferible que el transductor se pueda reutilizar. Por consiguiente, es preferible que el líquido no entre en contacto con el transductor, sino que entre en contacto con el superestrato acoplado al transductor. El superestrato en sí puede ser desechable (por ejemplo, desecharse después de un solo uso). El superestrato puede formarse mediante diversos métodos, como microfabricación, estampado, moldeado, pulverización, técnicas litográficas (por ejemplo, fotolitografía), etc.

Las cavidades preferiblemente tienen sustancialmente la misma forma. La superficie de transmisión de las OAS, en uso, preferiblemente se mantiene sustancialmente horizontal. De esta manera, las cavidades se abren preferentemente en dirección ascendente. Las cavidades pueden estar cerradas en un extremo distal de la superficie de transmisión de las OAS. Alternativamente, las cavidades pueden estar abiertas en un extremo distal de la superficie de transmisión de las OAS.

Las cavidades pueden tener forma sustancialmente cilíndrica. De esta manera, la forma de la sección transversal de las cavidades puede ser sustancialmente uniforme con la profundidad (una dirección perpendicular a la superficie de transmisión de las OAS). Por ejemplo, la forma de la sección transversal de las cavidades en la dirección de la profundidad puede ser rectangular, cuadrada, redondeada, oval, elíptica, circular, triangular. Más preferiblemente, la forma de la sección transversal de las cavidades en la dirección de profundidad es circular. El área de la sección transversal de las cavidades puede ser uniforme con la profundidad. Sin embargo, en algunas realizaciones esto puede no ser el caso, permitiendo que las cavidades tengan un área de sección transversal que se estrecha, se expande o se ondula con la profundidad. Por ejemplo, se pueden proporcionar cavidades en forma de embudo (dichas cavidades que pueden formarse utilizando tratado químicamente con KOH, por ejemplo), para proporcionar un volumen adecuado en la cavidad para retener el líquido.

Las cavidades pueden tener una estructura interna. Por ejemplo, se pueden proporcionar uno o más pilares en las cavidades, paredes que se proyectan en las cavidades u otras proyecciones en las cavidades. Las paredes internas de las cavidades pueden tener una o más series de dichas proyecciones. El conjunto de proyecciones puede considerarse como una estructura fonónica, en el sentido de que se basa en una disposición periódica (de la manera descrita en los documentos WO 2011023949, WO 2011060369, WO 2012114076 y WO 2012156755) por afectar la distribución y/o transmisión de las OAS en las cavidades. En el caso de uno o más pilares, se puede proporcionar uno o más puntales de apoyo que se extienden al pilar para mantenerlo en posición. Este es particularmente el caso

si la cavidad tiene dos extremos abiertos (es decir, se extiende a través del superestrato), ya que en este caso no hay una base de la cavidad para el soporte sobre el pilar.

5 Dicha estructura interna interactúa con el líquido y con las OAS de una manera que puede mejorar aún más el rendimiento de las cavidades al restringir la distribución del tamaño de la gota.

Las cavidades preferiblemente tienen sustancialmente las mismas dimensiones.

10 Preferiblemente, la profundidad de las cavidades es de al menos 1 μm . Preferiblemente, la profundidad de las cavidades es como máximo de 1 mm, más preferiblemente como máximo de 500 μm . En algunas realizaciones, las cavidades pueden ser cavidades ciegas. Sin embargo, en otras realizaciones, las cavidades pueden abrirse en una superficie opuesta a la superficie de transmisión de las OAS. Esto se prefiere, por ejemplo, cuando el líquido a nebulizar se introduce a la cavidad desde uno o más depósitos.

15 Preferiblemente, la dimensión máxima de las cavidades en una dirección perpendicular a la profundidad de las cavidades es de al menos 1 μm . Este límite inferior se establece en vista del límite inferior preferido para el tamaño de gota. El límite inferior puede ser de al menos 2 μm , de al menos 5 μm , de al menos 10 μm , de al menos 20 μm , de al menos 30 μm , de al menos 40 μm o de al menos 50 μm . Esta dimensión máxima es como máximo de 500 μm , más preferiblemente como máximo de 400 μm , como máximo de 300 μm o como máximo de 200 μm . Cuando las cavidades tienen una forma de sección transversal circular, esta dimensión se conoce como el diámetro de las cavidades. Cuando las cavidades tienen una forma de sección transversal no circular, esta dimensión máxima también se conoce como diámetro.

25 Los presentes inventores han considerado el efecto de esta dimensión sobre la eficacia de la invención. Las ondas capilares, en el contexto de la presente invención, pueden considerarse ondas que son capaces de viajar a lo largo de la superficie libre del líquido, cuya dinámica está dominada por los efectos de la tensión superficial. En terminología común, se puede considerar que son "ondas" a la manera de ondas en la superficie de una masa de agua. Las ondas capilares en una masa de líquido restringido en una cavidad pueden producirse en un modo vibracional fundamental y/o en modos vibratoriales armónicos. Sin desear estar ligado a la teoría, se considera importante restringir la capacidad del volumen de líquido contenido en la cavidad para soportar las ondas capilares en el modo fundamental y, preferiblemente, también en los modos armónicos (particularmente los modos armónicos inferiores). Esto se debe a que se considera que dichas ondas capilares serían responsables de la formación de gotas relativamente grandes.

35 Por lo tanto, se prefiere que el diámetro de las cavidades sea adecuado para reducir o prevenir la formación de dichas ondas capilares en el líquido contenido en las cavidades. En pocas palabras, al menos para frecuencias operacionales relativamente bajas (en el rango de kHz, por ejemplo, menos de 1 MHz), el diámetro D de las cavidades es preferiblemente menor que la longitud de onda de las ondas capilares que de otra manera podrían formarse en el líquido a la frecuencia de activación f.

40 La frecuencia de activación f puede considerarse responsable de la generación de ondas capilares en un modo fundamental de vibración y/o en uno o más modos armónicos de vibración. El orden del modo de vibración capilar se puede denotar m. La frecuencia de un modo particular de vibración capilar se puede denotar f_m .

45 La frecuencia de activación f puede ser idéntica a f_m , pero en muchos casos f está solo correlacionada de manera aproximada con f_m . Por lo tanto, f_m puede variar con respecto a f, habitualmente dentro de un rango tal como:

$$(f_m)^l \leq f \leq (f_m)^h$$

50 l es el exponente para el límite inferior, y l es 0,5, más preferiblemente 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1,0. h es el exponente para el límite superior, y h es 1,5, más preferiblemente 1,4, 1,3, 1,2, 1,1 o 1,0.

55 Preferiblemente, se suprime al menos el modo de vibración capilar fundamental. Por lo tanto, al menos preferiblemente $m = 0$. Sin embargo, adicional o alternativamente se pueden suprimir los modos de vibración capilar armónicos de bajo orden. Por lo tanto, en algunas realizaciones, se aplica uno o más de $m = 1$, $m = 2$, $m = 3$, $m = 4$, $m = 5$, $m = 6$, $m = 7$, $m = 8$, $m = 9$, $m = 10$ y opcionalmente superior.

60 La progresión de las respuestas resonantes desde el modo fundamental hacia arriba la proporciona el modelo de Lamb, como se establece en Blamey et al. (2013), que se aplica en particular a la resonancia elástica de una superficie capilar esférica, pero se aplica dentro de una aproximación razonable en realizaciones preferidas de la presente invención en las que el líquido se mantiene en cavidades:

$$f_m = \sqrt{\frac{(m+1)(m+2)(m+4)\gamma}{3\pi\rho L^3}}$$

donde L , f_m y m son como se han definido anteriormente, y es la tensión superficial del líquido en la cavidad y ρ es la densidad del líquido.

5 Blamey et al. (2013) proporciona una lista de modos, con frecuencias específicas (f_m) y longitudes (L_m). Estos son valores propios y L_m representa el tamaño de la deformación en la interfaz. Las cavidades (diámetro D) preferiblemente deben ser más pequeñas que L_m .

10 Los presentes inventores consideran que el efecto de ubicar el líquido en las cavidades es que, bajo una frecuencia de excitación de OAS particular f , las cavidades fijan el líquido, suprimiendo o evitando las ondas capilares que de otro modo se formarían en esas condiciones, suprimiendo así la generación de grandes gotas por dichas ondas capilares.

15 Se considera importante que el líquido que emana de una cavidad no entre en contacto con las cavidades vecinas o el líquido de las cavidades vecinas. Esto se debe a que dicho contacto aumentaría el área de superficie libre del líquido y, como tal, aumentaría los grados de libertad y permitiría la formación de ondas capilares de mayor longitud de onda. Como tal, la profundidad de la cavidad o su forma o la química de la superficie cerca de la superficie de nebulización puede ser importante para garantizar una fijación eficiente de la línea de contacto. La profundidad adecuada de las cavidades puede estar entre 500 y 50 μm . Cuanto más profunda es la cavidad (para una forma y diámetro de sección transversal particular), más líquido se puede nebulizar en una 'carga'. Se han utilizado 20 cavidades de orificio pasante con una profundidad de 380 μm , pero dicha profundidad está determinada por el espesor del sustrato (o superestrato) en el que se forma la cavidad, más que por una limitación funcional.

25 Como se ha mencionado anteriormente, preferiblemente las cavidades tienen sustancialmente las mismas dimensiones. Sin embargo, es permisible que las cavidades tengan una distribución de dimensiones. En términos del diámetro de las cavidades, preferiblemente la desviación típica del diámetro es del 40 % o menos, más preferiblemente del 30 % o menos, más preferiblemente del 20 % o menos.

30 Las cavidades pueden tener forma de agujeros cilíndricos. Como se ha indicado anteriormente, en algunas realizaciones los orificios pueden ser orificios ciegos. En otras realizaciones, los orificios pueden ser orificios que se abren también en una superficie opuesta a la superficie de transmisión de las OAS, para que se pueda introducir líquido adicional en las cavidades por capilaridad. Un volumen adecuado para las cavidades puede ser de al menos 0,5 nl, más preferiblemente de al menos 1 nl. Este volumen es preferiblemente como máximo de 50 nm, más preferiblemente como máximo de 20 nm, más preferiblemente como máximo de 10 nm, más preferiblemente como 35 máximo de 5 nm. Como ejemplo, un orificio cilíndrico de 100 μm de diámetro y 300 μm de profundidad tiene un volumen de aproximadamente 2 nl.

40 El conjunto de cavidades puede no tener un orden de largo alcance. En este caso, la disposición de las cavidades puede ser sustancialmente aleatoria, en el sentido de no estar basada en una disposición periódica.

45 Es preferible que las cavidades tengan una separación promedio entre las cavidades más cercanas a la cavidad (medida desde el eje central de cada cavidad) de al menos 10 μm . Esto es adecuado para OAS en la región de MHz (por ejemplo, de una frecuencia de alrededor de 100 MHz). Más preferiblemente, esta separación es de al menos 20 μm , de al menos 40 μm , de al menos 60 μm , de al menos 80 μm , o de al menos 100 μm . Esta separación puede ser 50 como máximo de 5 mm (correspondiente a OAS de frecuencia relativamente baja), más preferiblemente como máximo de 4 mm, más preferiblemente como máximo de 3 mm, más preferiblemente como máximo de 2 mm, más preferiblemente como máximo de 1 mm, más preferiblemente como máximo de 0,9 mm, como máximo de 0,8 mm, como máximo de 0,7 mm, o como máximo de 0,6 mm. Por ejemplo, se ha demostrado que es adecuado una separación entre una cavidad a la cavidad vecina más próxima en el rango de 200-500 μm . Para frecuencias más altas, por ejemplo, en el rango de GHz, se contemplan separaciones más pequeñas, por ejemplo en el rango de hasta al menos 1 μm . El espacio entre las cavidades se considera importante para evitar la fusión del líquido a medida que se escapa de las cavidades adyacentes.

55 La frecuencia de la onda acústica superficial puede estar en el rango de aproximadamente 10 kHz a aproximadamente 1 GHz, preferiblemente de aproximadamente 1 MHz a aproximadamente 100 MHz, más preferiblemente de aproximadamente 5 MHz a aproximadamente 50 MHz, más preferiblemente de aproximadamente 5 MHz a aproximadamente 20 MHz, más preferiblemente de aproximadamente 15 MHz a 5 MHz, más preferiblemente entre aproximadamente 13 MHz y aproximadamente 8 MHz. La frecuencia de la onda acústica de superficie puede ser de aproximadamente 12 MHz, de aproximadamente 11 MHz, de aproximadamente 10 MHz, 60 de aproximadamente 9 MHz o de aproximadamente 8 MHz.

65 El transductor de OAS se puede formar a partir de cualquier material adecuado para generar ondas acústicas de superficie. Las OAS pueden generarse, por ejemplo, mediante un proceso piezoeléctrico, mediante un proceso magnetostrictivo, mediante un proceso electrostrictivo, mediante un proceso ferroeléctrico, mediante un proceso piroeléctrico, mediante un proceso de calentamiento (por ejemplo, mediante calentamiento por láser pulsado) o mediante un proceso electromagnético. Lo más preferido es que la capa de material de generación de OAS se forme

a partir de una capa piezoeléctrica. En la descripción que se expone a continuación, se utiliza el término "capa piezoeléctrica", pero se entiende que en el presente documento se aplicarían consideraciones similares a las capas de material de generación de OAS formadas, por ejemplo, de materiales magnetostrictivos. Por lo tanto, a menos que el contexto exija lo contrario, debe entenderse que las características opcionales establecidas en relación con la "capa piezoeléctrica" se aplican de manera más general a la capa de material de generación de OAS, cuando están formadas de cualquier material adecuado.

Los presentes inventores consideran además que la presente invención no está necesariamente limitada al uso de OAS. Se considera que es posible la nebulización utilizando otras ondas acústicas, como las ondas acústicas en masa, usando los principios de la presente invención. Estas ondas acústicas son susceptibles de manipulación de manera similar a las OAS. Las ondas acústicas en masa, por ejemplo, dan lugar a ondas acústicas correspondientes o desplazamientos en una superficie libre. Por lo tanto, en la presente divulgación, debe entenderse que las OAS son solo un ejemplo de una onda acústica adecuada que se puede usar para proporcionar una manipulación adecuada de una muestra. Por lo tanto, aunque en esta descripción se usan los términos "OAS", "onda acústica de superficie", y "ondas acústicas de superficie", debe entenderse que estos términos pueden estar sustituidos o complementados por los términos "onda acústica en masa" y "ondas acústicas en masa" o los términos "onda acústica" y "ondas acústicas", a menos que el contexto exija lo contrario.

Preferiblemente, en uso, cuando la superficie de transmisión de las OAS está orientada hacia arriba, el líquido está contenido en las cavidades de tal manera que la superficie libre del líquido está por debajo del nivel de la superficie de transmisión de las OAS. Por lo tanto, es preferible que la superficie libre del líquido no se ubique en o por encima del nivel de la superficie de transmisión de las OAS. Esto permite que los líquidos contenidos en las cavidades se aislen entre sí, impidiendo la formación de ondas capilares en el líquido contenido en las cavidades.

La superficie interior de las cavidades se puede tratar para promover la contención del líquido en las cavidades. Para líquidos acuosos, preferiblemente la superficie interior de las cavidades se forma para que sea hidrófila. Para líquidos no acuosos, preferiblemente la superficie interior de las cavidades se forma para que sea hidrófoba.

Adicional o alternativamente, la superficie de transmisión de las OAS puede tratarse para promover la contención del líquido en las cavidades. Por ejemplo, este tratamiento puede llevarse a cabo selectivamente en el conjunto de cavidades destinadas a contener el líquido. Para líquidos acuosos, preferiblemente la superficie de transmisión de las OAS se forma para que sea hidrófila. Para líquidos no acuosos, preferiblemente la superficie de transmisión de las OAS se forma para que sea hidrófoba. Preferiblemente, un área de la superficie de transmisión de las OAS la cual no está destinada a ubicar el líquido se forma para que sea hidrófoba o hidrófila, respectivamente, para promover la ubicación del líquido en el conjunto de cavidades destinadas a contener el líquido.

Preferiblemente, el funcionamiento del dispositivo da como resultado un penacho nebulizado de gotas de diámetro promedio en el rango de 1-5 μm . Preferiblemente, el diámetro de la gota se mide por difracción láser. Dichas mediciones proporcionan una curva de distribución de tamaño de gota en forma de una distribución basada en números (es decir, en la ordenada se muestra el número de gotas y el diámetro de las gotas se muestra en la abscisa).

La fracción respirable de las gotas se puede definir como la integral de la distribución del tamaño de las gotas en el rango de diámetros de 1 a 5 μm (N_{1-5}) dividida por la integral de la distribución del tamaño de las gotas sobre el rango de diámetros total medido (N_{total}). Por lo tanto, la fracción respirable se puede definir como $(N_{1-5})/(N_{\text{total}})$.

Preferiblemente, el funcionamiento del dispositivo da como resultado un penacho nebulizado de gotas con una fracción respirable de al menos el 80 %, preferiblemente de al menos el 85 %, más preferiblemente de al menos el 90 %, más preferiblemente de aproximadamente el 95 % o más.

En la técnica anterior, se sabe cómo filtrar gotas más grandes de un penacho nebulizado para restringir la distribución del tamaño de gota que llega al sujeto. Sin embargo, esto reduce la eficiencia del dispositivo, al reducir la proporción de la dosis que llega al sujeto, y la obstrucción también es un problema, ya que las gotas grandes capturadas impiden que pasen las gotas más pequeñas subsiguientes. En la presente invención, se prefiere que la fracción respirable se determine sobre la base del penacho nebulizado formado a partir de las cavidades, y no se someta a filtración antes de la determinación de la distribución del tamaño de la gota.

En realizaciones preferidas, la presente invención puede proporcionar un suministro de líquido para la nebulización. Dado que las cavidades son relativamente pequeñas, puede preferirse asegurar un suministro de líquido adicional para la nebulización. Este suministro puede ser continuo, en el sentido de que se suministra líquido a las cavidades para la nebulización mientras se lleva a cabo la nebulización. Alternativamente, este suministro puede ser intermitente, en el sentido de que se suministra líquido a las cavidades después de que se haya nebulizado algo de líquido de las cavidades y antes de que comience la nebulización del líquido adicional. Este enfoque alternativo puede considerarse un enfoque de nebulización repetitivo.

Preferiblemente, el dispositivo es capaz de nebulizar el líquido a una velocidad de al menos 5 ml/min.

El líquido puede tener una viscosidad relativamente alta, debido a que el mecanismo de nebulización provisto en la presente invención puede tolerar una viscosidad relativamente alta. La viscosidad del líquido (medida a temperatura ambiente) puede ser de al menos 0,5 mPa·s, pero en algunas realizaciones puede ser de al menos 1 mPa·s, de al menos 5 mPa·s o de al menos 10 mPa·s. Para referencia, el etanol a temperatura ambiente tiene una viscosidad de 1,07 mPa·s, la albúmina de suero bovino al 5 % en tampón fosfato tiene una viscosidad de 1,5 mPa·s, el glicerol tiene una viscosidad de 1200 mPa·s y el agua tiene una viscosidad de 0,894 mPa·s.

La tensión superficial del líquido (medida a temperatura ambiente) puede ser de al menos 10 mN/m. En algunas realizaciones, la tensión superficial puede ser de al menos 50 mN/m. Como referencia, a temperatura ambiente, el etanol tiene una tensión superficial de 22,1 mN/m, la albúmina de suero bovino al 5 % en tampón fosfato tiene una tensión superficial de 55,0 mN/m, el glicerol tiene una tensión superficial de 63,0 mN/m y el agua tiene una tensión superficial de 71,9 mN/m.

La administración de líquido puede proporcionarse, por ejemplo, mediante una bomba de jeringa. Se pueden usar otros sistemas de suministro de líquido medido.

Con el fin de suministrar líquido adicional a las cavidades, es posible que las cavidades estén abiertas en su extremo distal de la superficie de transmisión de las OAS. En ese caso, los extremos distales de las cavidades pueden estar en comunicación fluida con un depósito del líquido, para ser extraídos por capilaridad en las cavidades para reemplazar el líquido perdido por la nebulización. En este caso, es posible que el líquido se utilice como agente de acoplamiento para el superestrato.

Con el fin de proporcionar una tasa adecuada de nebulización, el dispositivo puede incluir una serie de conjuntos de cavidades, con el fin de que exista un número adecuado de cavidades que contribuyan a la tasa de nebulización (en términos del volumen de líquido nebulizado en total por el dispositivo por unidad de tiempo). Cada uno de ellos puede asociarse con un respectivo transductor de OAS. Sin embargo, es posible que la pluralidad de conjuntos de cavidades se opere utilizando un solo transductor de OAS. Con el fin de proporcionar una distribución adecuada de OAS a los respectivos conjuntos de cavidades, el dispositivo puede incluir matrices fonónicas, tal como se establece en los documentos WO 2011023949, WO 2011060369, WO 2012114076 y/o WO 2012156755, para concentrar la distribución de OAS según se requiera en los respectivos conjuntos de cavidades.

Otras características opcionales de la invención se exponen a continuación.

Breve descripción de los dibujos

Las realizaciones de la invención se describirán ahora a modo de ejemplo con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Fig. 1A muestra una vista en planta esquemática de un dispositivo de acuerdo con una realización de la invención, en forma de un conjunto de cavidades tratadas químicamente en un superestrato sobre una superficie de transductor de electrodo interdigitado (IDT).

La Fig. 1B muestra una vista en sección transversal del dispositivo de la Fig. 1A.

La Fig. 2 muestra los resultados del análisis de distribución de tamaño de gota (basado en números) de las gotas generadas de la nebulización de (a) una realización de la presente invención, con el líquido contenido en cavidades en un superestrato de silicio acoplado en un dispositivo de OAS con una frecuencia de excitación de 8,6 MHz y una potencia de entrada de 1,5 W, (b) nebulizador Medix, (c) nebulizador Medisana y (d) directamente en el dispositivo de OAS de (a) con una frecuencia de excitación de 8,6 MHz y una potencia de entrada de 1,5 W.

La Fig. 3 muestra la fracción respirable de la gota nebulizada generada a partir de los nebulizadores comercializados (Medix (3) y Medisana (4)), directamente en los dispositivos de OAS (2) sobre superestrato de silicio acoplado en el dispositivo de OAS (1) con una frecuencia de excitación de 8,6 MHz y una potencia de entrada de 1,5 W.

La Fig. 4A muestra una imagen micrográfica capturada de un vídeo de nebulización a 11,762 MHz y -4 dBm de agua DI a 2 µl/min en una superficie plana. Se ven grandes gotas individuales debido a microchorros capilares libres en la superficie de la gota.

La Fig. 4B muestra una imagen micrográfica capturada de un vídeo de nebulización a 11,762 MHz y -4 dBm de agua DI a 2 µl/min ubicada en cavidades dispuestas como una red fonónica (900 µm de diámetro). No se ven grandes gotas individuales. Como guía para la escala de las imágenes de las Fig. 4A y 4B, la jeringa que se muestra en la imagen es una jeringa de 1 ml, con un diámetro de cuerpo de jeringa de 5 mm.

La Fig. 5 muestra una vista esquemática en sección transversal de una cavidad única.

La Fig. 6 muestra una vista en sección transversal esquemática de una cavidad única que es una modificación de la cavidad mostrada en la Fig. 5.

La Fig. 7 muestra una vista en sección transversal esquemática de una cavidad única que es otra modificación de la cavidad mostrada en la Fig. 5.

La Fig. 8 muestra una vista en planta de la cavidad de la Fig. 7.

La Fig. 9 muestra una vista en sección transversal esquemática de una cavidad única que es una modificación de la cavidad mostrada en la Fig. 8.

La Fig. 10 muestra una vista en planta de la cavidad de la Fig. 9.

5 La Fig. 11 muestra un gráfico del tamaño de gota con el diámetro de la cavidad (poro), basado en una evaluación del tamaño de gota más grande que se ve en el vídeo.

Las Fig. 12-14 muestran imágenes de secuencias de vídeo de alta velocidad tomadas con un microscopio cuando se nebuliza agua de cavidades de 80 μm de diámetro (Fig. 12), 600 μm (Fig. 13 – no de acuerdo con la invención) y 1500 μm (Fig. 14 – no de acuerdo con la invención).

10 Descripción detallada de las realizaciones preferidas y otras características opcionales de la invención

Antes de analizar en detalle las características de las realizaciones preferidas de la presente invención, es útil considerar las características y el rendimiento de los nebulizadores ultrasónicos conocidos.

15 Los nebulizadores ultrasónicos utilizan el principio básico de aplicar una vibración mecánica de alta frecuencia a una superficie. Esto da lugar a la excitación de las deformaciones en la superficie del líquido libre que resultan en microchorros [Topp (1973)]. Estos nebulizadores permiten la atomización de una gama más amplia de líquidos que otros tipos de nebulizadores (como chorro o aire comprimido). Sin embargo, el aerosol producido sufre de un amplio intervalo de tamaño de gota. Recientemente, este principio se ha extendido al uso de OAS [Reboud, Wilson et al. (2012); Qi et al. (2009)], que ofrecen las ventajas de menores potencias y más versatilidad en la integración de las funciones de preparación. Sin embargo, estos presentan limitaciones similares en el control del tamaño de la gota, lo que generalmente da lugar a diámetros medios grandes (por encima de 10 μm) y modos múltiples.

20 Para proporcionar una distribución estrecha del tamaño de gota, se han introducido mallas como filtros pasivos (MicroAir™ – OMRON y microflow – Pfeiffer) situados después del proceso de nebulización, para seleccionar las gotas del tamaño correcto. Estos sistemas requieren un mantenimiento cuidadoso (para evitar la obstrucción) y muestran una eficiencia limitada.

30 Las mallas vibrantes combinan ambos enfoques en el sitio de la nebulización [Maehara et al. (1986)]. Se hace vibrar una malla de aberturas a frecuencias ultrasónicas para generar el aerosol por medio del pinzamiento de las gotas a través de la abertura, en un mecanismo similar al de los microchorros mencionados anteriormente para la nebulización de OAS. Se comercializa un sistema similar para dispensar gotas (Scienion AG).

35 En las realizaciones preferidas de la presente invención, el conjunto de cavidades se utiliza para evitar el pinzamiento de las mallas vibrantes y, por lo tanto, brinda la oportunidad de conseguir un tamaño reducido sin requerir aberturas finas (de un tamaño del orden de la gota dispensada). Esto proporciona una estrategia de fabricación más barata. Tampoco depende de las propiedades de la superficie de la malla y, por lo tanto, puede tolerar condiciones que podrían dar lugar a una obstrucción significativa, lo que permite dispensar en suspensiones difíciles, como aquellas con alta viscosidad.

40 Qi et al. [2009] han mostrado la nebulización de un superestrato de papel, utilizando OAS. Aunque el superestrato de papel podría verse como una malla, su trabajo claramente no muestra un efecto limitador de la onda capilar en la selección de tamaños de gota (véase Fig. 6 de Qi et al. [2009]), que muestra claramente gotas grandes (es decir, de más de 10 μm). Esto se debe a la amplia distribución de tamaños de los poros en comparación con las realizaciones presentadas en el presente documento. De hecho, en su trabajo, el superestrato de papel se utiliza como una matriz para introducir el líquido, mientras que la nebulización ocurre en modo masivo (como una gota – véase Fig. 2c de Qi et al. [2009]).

45 Una realización preferida de la presente invención se ilustra esquemáticamente en las Fig. 1A y 1B. Esto se basa en los sistemas basados en OAS anteriores de los inventores [véanse documentos WO 2011023949, WO 2011060369, WO 2012114076, WO 2012156755, Reboud, Wilson et al. (2012) y Reboud, Bourquin et al. (2012)].

50 El dispositivo incluye un actuador de LiNbO_3 10 (monocristalino, autoportante) con un electrodo interdigitado 12 y un superestrato de Si 14, con orificios ciegos tratados químicamente 16. Los orificios (es decir, cavidades) están dispuestos en una matriz reticular cuadrada periódica. Un líquido (la muestra) 18 se coloca dentro de las cavidades. Por lo tanto, la altura del líquido en las cavidades es menor que la profundidad de las cavidades. Esto se garantiza mediante un humedecimiento altamente hidrófilo y un pequeño volumen de muestra.

60 Al activarse, la OAS se propaga en la superficie de transmisión de las OAS (la superficie superior del actuador 10) y se acopla en el superestrato 14, a través de un medio de acoplamiento (no mostrado) como gel o agua o pegamento o un accesorio más permanente (el conjunto de cavidades se puede depositar o tratar químicamente en la capa piezoeléctrica). El material del superestrato 14 preferiblemente no es acústicamente amortiguador (por ejemplo, Si o vidrio).

65 El superestrato 14 que sostiene el conjunto de cavidades puede estar completamente en contacto con el actuador piezoeléctrico 10 (como se muestra en las Fig. 1A y 1B) o acoplado solo mediante una pequeña superposición.

La OAS interactúa entonces con el líquido contenido en las cavidades 16. Esta interacción crea un penacho nebulizado. En este caso, las cavidades se utilizan para evitar la creación de microchorros de tamaños superiores a aproximadamente 10 μm que dan como resultado una distribución multimodal de las gotas. El mecanismo específico para esto todavía está siendo investigado por los inventores. Sin querer limitarse por la teoría, los presentes inventores creen que el mecanismo está vinculado a la amortiguación, supresión o privación de las ondas capilares que se propagan en la superficie libre del líquido en las cavidades. Este mecanismo capilar se ha informado como el mecanismo principal para la nebulización utilizando OAS [Qi et al. (2008)], y da lugar a tamaños fuera del rango de interés para la administración de fármacos.

Con más detalle, el accionador OAS 10 y el superestrato 14 se fabrican de la siguiente manera. Se utilizó fotoprotector positivo, S1818 (Shipley) para definir litográficamente el patrón de electrodo en el sustrato de LiNbO_3 de corte en Y de $127,8^\circ$. Después de la exposición y el revelado del protector, se depositaron 10 nm de titanio y 100 nm de oro y se realizó un desprendimiento en acetona.

El superestrato se fabricó utilizando una oblea de silicio <100> y una fotolitografía óptica convencional. El conjunto de cavidades se construyó con ataque químico seco (STS ICP), hasta la mitad del espesor de la oblea (aproximadamente 250 μm). Los experimentos de control se llevaron a cabo en superestratos sin dibujo, así como en el actuador LiNbO_3 .

Para controlar los volúmenes y la forma de las gotas depositadas en la superficie, así como para crear áreas espaciales controladas para la nebulización, el superestrato se modeló con un silano hidrófobo utilizando litografía óptica convencional. El proceso incluyó el revelado del fotoprotector S1818 expuesto (Shipley) y el tratamiento de la superficie en plasma de O_2 antes de la silanización en una solución de tricloro (1H, 1H, 2H, 2H, perfluorooctil) silano (Aldrich) en heptano (Aldrich). El superestrato se enjuagó entonces en acetona para crear manchas hidrófilas (no tratadas) de diferentes tamaños en el rango de 1-15 mm en una superficie hidrófoba.

La respuesta de frecuencia del actuador de OAS se observó utilizando un analizador de red (Serie E5071C ENA, Agilent Technologies). Para realizar la nebulización de los líquidos en el sustrato, se suministró una señal eléctrica de alta frecuencia a los electrodos utilizando un generador de señales analógicas MXG (N5181A, Agilent Technologies) y un amplificador (ZHL-5W-1, MiniCircuits).

El superestrato de silicio y el sustrato piezoeléctrico se ensamblaron con KY-jelly (Johnson & Johnson) entre ellos para proporcionar un acoplamiento eficiente.

Las mediciones del tamaño de gota se realizaron a 8,64 MHz con una potencia de entrada de 1,5 W. Se utilizó una gota sésil de 3 μl de agua desionizada (DI) para cada nebulización utilizando el dispositivo de realización de la invención. Como comparaciones, también se midió el tamaño de las gotas nebulizadas por dos nebulizadores comercializados, Medix y Medisana. El Microneb Medix utiliza un vibrador de titanio que oscila a aproximadamente 180 kHz con una potencia de entrada de 1,5 W para generar la gota que pasa a través de una malla de aleación metálica. El Medisana es un nebulizador ultrasónico que funciona a 100 kHz con una potencia de entrada de 3 W.

Las distribuciones de gotas nebulizadas con diferentes tamaños se midieron utilizando una técnica de difracción láser (Spraytec, Malvern Instruments Ltd, Reino Unido) y se representaron en forma de una curva de distribución de frecuencia.

Kurosawa et al. (1995) han informado los diámetros de la gota nebulizada utilizando una distribución numérica. Obtuvieron un diámetro medio lineal, D_{10} y un diámetro medio de superficie, D_{32} de 19,2 μm y 34,3 μm , respectivamente, para el agua del grifo nebulizada directamente en un dispositivo de OAS con una frecuencia de excitación de 9,5 MHz y una potencia de entrada de 2,5 W para una tasa de nebulización 0,1 ml/min. La distribución del tamaño de gota tenía dos modos con picos de 10 μm y 40 μm , que se ha informado se debían a la longitud de onda capilar y al impulso de ráfaga intermitente, respectivamente. Se obtuvieron gotas más pequeñas ($D_{10} = 6,8 \mu\text{m}$ y $D_{32} = 15,0 \mu\text{m}$) usando un dispositivo de OAS con una frecuencia de excitación más alta de 48 MHz y una potencia de entrada más baja de 2,3 W para una velocidad de nebulización de 170 $\mu\text{l}/\text{min}$ [Kurosawa et al. (1997)]. Alvarez et al. (2007) nebulizaron con éxito la insulina con un diámetro medio de 4,5 μm usando un dispositivo de OAS de 19,3 MHz a una potencia de entrada de 0,3 W. Al utilizar la misma técnica de procesamiento de imágenes que los autores anteriores, Ju et al. (2008) estimaron que los diámetros medios de la albúmina de suero bovino (BSA) nebulizada eran de 5,7, 4,4 y 2,7 μm utilizando dispositivos de OAS con frecuencias de excitación de 50, 75 y 95 MHz, respectivamente. Se obtuvieron gotas más pequeñas con diámetros medios de 0,36, 0,38 y 0,4 μm utilizando un dispositivo de OAS de 10 MHz con una potencia de entrada de 0,97, 1,00 y 1,03 W, respectivamente [Ju et al. (2010)].

La Fig. 2 muestra la distribución obtenida para las diferentes superficies utilizadas. Se presentan como distribuciones de frecuencia. Los resultados muestran que ambos nebulizadores comerciales, que utilizan una tecnología ultrasónica, proporcionan tamaños de gota por encima del tamaño óptimo para la penetración pulmonar (modos por encima de 5 μm). Esta distribución también es amplia, lo que lleva a un desperdicio significativo de la terapia

dirigida.

5 Como se muestra en la Fig. 2, ña nebulización de OAS desde una superficie plana puede proporcionar un tamaño de gota más pequeño que los nebulizadores comerciales, que se ajustaría al rango terapéuticamente relevante (entre 1 y 5 μm). Sin embargo, esta actuación da lugar a picos secundarios (tamaños grandes por encima de 10 μm) y una amplia distribución. Estas características dan lugar a una nebulización ineficiente y al desperdicio del líquido.

10 El uso del conjunto de cavidades para contener el líquido para la nebulización permite la prevención de grandes picos secundarios y agudiza la distribución del pico (1-5 μm) de interés. Los resultados se pueden presentar utilizando el concepto de fracción respirable, que informa la proporción de la distribución de tamaño total habilitada por los diferentes sistemas (la relación de la integral debajo de las curvas de entre 1 y 5 μm , sobre la integral total), como se muestra en la Fig. 3, mientras que los datos analizados se presentan en la tabla 1.

Tabla 1

Parámetros derivados de las gotas nebulizadas generadas por los dispositivos de ondas acústicas de superficie y nebulizadores comercializados medidos con el Malvern Spraytec				
	Superestrato OAS + Si con cavidades	OAS transductor) (solo	Medix Microneb	Medisana
Diámetro medio lineal, D_v 10 (μm)	1,81 \pm 0,13	1,32 \pm 0,18	3,00 \pm 0,27	5,73 \pm 0,94
Diámetro medio lineal, D_v 50 (μm)	2,10 \pm 0,16	5,21 \pm 6,87	5,84 \pm 0,49	13,19 \pm 1,89
Diámetro medio lineal, D_v 90 (μm)	2,50 \pm 0,30	52,28 \pm 4,06	11,09 \pm 1,06	27,13 \pm 6,64
Diámetro medio de la superficie, D_{32} (μm)	2,16 \pm 0,17	3,38 \pm 0,82	5,13 \pm 0,64	10,04 \pm 1,71
Diámetro medio del volumen, D_{43} (μm)	3,45 \pm 2,24	17,88 \pm 3,47	6,54 \pm 0,57	15,06 \pm 2,93
% de fracción respirable (1 $\mu\text{m} < D < 5 \mu\text{m}$)	96,16 \pm 4,93	36,44 \pm 6,25	38,38 \pm 6,14	6,92 \pm 2,89

15 Con el fin de aumentar la cantidad nebulizada y establecer las propiedades de estado estacionario del sistema, se empleó una bomba de jeringa (NE-1000 Multi-Phaser™, New Era Pump Systems Inc.) para regular la cantidad de líquido suministrado al superestrato continuamente. La bomba se ajustó a un caudal constante de 1,0 $\mu\text{l}/\text{min}$ para mantener la producción continua o la generación rápida de gotas nebulizadas.

20 Las Fig. 4A y 4B muestran ejemplos de fotogramas extraídos de películas en un superestrato plano (Fig. 4A) y en un superestrato con un conjunto de cavidades (Fig. 4B), que ilustra la hipótesis propuesta de que el conjunto de cavidades impide la generación de gotas más grandes.

25 Las cavidades pueden formarse para que se extiendan a través del superestrato. Esto permite que las cavidades se rellenen con líquido adicional al rellenar desde abajo por debajo de la capilaridad. Esto permite que la administración del líquido sea más robusta. En esta realización, el líquido también se puede usar como agente de acoplamiento.

30 Usando un único punto y potencias por debajo de 1W, la realización ilustrada permite caudales de alrededor de 20 $\mu\text{l}/\text{min}$. El caudal se puede aumentar significativamente al aumentar la potencia de actuación (hasta 5-10 W) durante un corto período de tiempo (<5 s).

35 Con el fin de aumentar aún más el caudal, se puede proporcionar una pluralidad de ubicaciones (cada una con un conjunto de cavidades) en las que la nebulización se lleva a cabo de forma sustancialmente simultánea. De esta manera, el caudal se puede aumentar a 5 ml/min, o más.

40 Es preferible establecer la nebulización en áreas específicas, definidas por barreras de humectación. Sin embargo, en el caso de la excitación isotrópica en grandes conjuntos de cavidades, el líquido se puede ensamblar en parches por irregularidades y acumularse en volúmenes que sobresalen localmente sobre la superficie de la superficie de transmisión de las OAS del superestrato. Este comportamiento evitaría la actividad de las cavidades y daría lugar a tamaños de gotas multimodales, debido a la expulsión de microgotas. Por lo tanto, en cambio es preferible proporcionar canales de humectación en la interfaz entre el superestrato y el actuador piezoeléctrico. Dichos canales también pueden servir como guías de ondas acústicas para canalizar las OAS a las áreas de nebulización.

45 En realizaciones preferidas, un diámetro de cavidad adecuado es de 50-200 μm . El efecto del diámetro sobre la capacidad del líquido en las cavidades para soportar las ondas capilares puede considerarse en función de la frecuencia de activación f . Como se ha explicado anteriormente, el diámetro D de las cavidades es preferiblemente menor que un tamaño que permitiría la generación de gotas grandes no deseadas, que se cree que son el resultado de ondas capilares no deseadas.

El marco teórico para el mecanismo de la supresión de gotas grandes no se comprende completamente en el momento de redactar este texto. Puede considerarse la aplicación de la progresión de respuestas resonantes desde el modo fundamental hacia arriba, proporcionada por el modelo de Lamb, como se establece en Blamey et al. (2013), en la cual, en aras de la simplicidad, puede considerarse que la frecuencia de activación f es idéntica a f_m para el modo fundamental. Si bien esto es efectivo para bajas frecuencias (en el rango de kHz o inferior), no es efectivo para un rango de frecuencias de activación de MHz, por razones que no se entienden completamente en el momento de redactar este texto.

Por lo tanto, es más adecuado en este caso adoptar un enfoque empírico para el diseño de las cavidades. La Fig. 2 (d) muestra que la nebulización en una superficie plana da lugar a una distribución bimodal. Sin embargo, para el uso previsto de las gotas nebulizadas, no se desea el segundo pico (gotas más grandes). En una realización preferida de la invención, se forman cavidades (orificios cilíndricos en un superestrato para acoplarse al transductor de OAS) que tienen dimensiones que evitan la inestabilidad de la onda capilar, con el fin de suprimir o evitar la formación de gotas más grandes. En la Fig. 2 (d), el segundo pico está centrado a unos 40 μm . Por lo tanto, el diámetro de las cavidades se puede controlar para que sea inferior a 40 μm . Esto, de hecho, mostrará un rendimiento en el que se suprimen las gotas más grandes. Los inventores también informan de que la formación de la gota requiere deformaciones de la superficie que son de una escala mayor que el tamaño de la gota. La Fig. 4, por ejemplo, muestra que las cavidades de 80 μm de diámetro aún evitan las gotas más grandes. Otros resultados (no mostrados) han demostrado que las cavidades de hasta 200 μm de diámetro también pueden prevenir estas gotas secundarias.

En la vista esquemática mostrada en las Fig. 1A y 1B, las cavidades 16 tienen una forma sustancialmente hemisférica. Esto pretende ser ilustrativo. Se pueden utilizar cavidades hemisféricas. Sin embargo, más generalmente, se pueden usar cavidades de otras formas, por ejemplo, cavidades cilíndricas, cavidades cilíndricas rectangulares o cuadradas, cavidades cilíndricas circulares, etc. Dichas cavidades pueden tener extremos inferiores cerrados. Los fondos de dichas cavidades pueden ser planos o redondeados. En el caso de cavidades tratadas químicamente, es típico el redondeo de los fondos. En otras realizaciones, las cavidades pueden tener estructuras internas más complejas. Se muestran ejemplos en las Fig. 5-10.

La Fig. 5 muestra una vista esquemática en sección transversal de una sola cavidad 40. La cavidad tiene un fondo cerrado 42, paredes internas 44, 46 y un pilar vertical 48. El pilar 48 se apoya en el fondo cerrado 42. En la cavidad de la Fig. 5, se pretende que la forma de la vista en planta de la cavidad sea un cuadrado, con el pilar formado en el centro. En realizaciones alternativas, la forma de la vista en planta de la cavidad puede ser rectangular, otra forma poligonal, redonda o circular. En esos casos, es posible que el pilar esté ubicado en el centro geométrico de la forma, o que esté desplazado respecto al centro.

La Fig. 6 muestra una vista en sección transversal esquemática de una sola cavidad 60 que es una modificación de la cavidad mostrada en la Fig. 5. En el presente documento, las paredes internas 64, 66 y el pilar 68 tienen una serie de proyecciones 67. Las proyecciones se organizan sobre la base de una disposición periódica con la intención de interactuar fonóticamente con las OAS y afectar la transmisión, distribución u otras propiedades de las OAS en la cavidad. De esta manera, se forma una estructura fonónica 69.

La Fig. 7 muestra una vista en sección transversal esquemática de una sola cavidad 80 que es otra modificación de la cavidad mostrada en la Fig. 5. La cavidad tiene un fondo abierto 82, paredes internas 84, 86 y un pilar vertical 88. Como no hay fondo cerrado para soportar el pilar 88, está apoyado por una disposición de puntales 90 que se extiende desde las paredes internas 84, 86. En cuanto a la cavidad de la Fig. 5, se pretende que la forma de la vista en planta de la cavidad sea un cuadrado, con el pilar formado en el centro. En realizaciones alternativas, la forma de la vista en planta de la cavidad puede ser rectangular, otra forma poligonal, redonda o circular. En esos casos, es posible que el pilar esté ubicado en el centro geométrico de la forma, o que esté fuera del centro.

La Fig. 8 muestra una vista en planta de la cavidad de la Fig. 7.

La Fig. 9 muestra una vista en sección transversal esquemática de una sola cavidad 100 que es una modificación de la cavidad mostrada en la Fig. 8. En el presente documento, las paredes internas 104, 106 y el pilar 108 tienen una serie de proyecciones 107. Las proyecciones están dispuestas sobre la base de una disposición periódica con la intención de interactuar fonóticamente con las OAS y afectar la transmisión, distribución u otras propiedades de las OAS en la cavidad. De esta manera, se forma una estructura fonónica 109. El pilar 108 está soportado por puntales 110.

La Fig. 10 muestra una vista en planta de la cavidad de la Fig. 9.

El uso de estructuras de cavidad complejas permite controlar aún más la interacción de las OAS con el líquido. Esto se logra considerando la interacción del fluido con las estructuras adicionales y considerando la interacción de las OAS con las estructuras adicionales.

Se ha realizado una investigación adicional para evaluar el efecto del tamaño de la cavidad (también denominado en el presente documento tamaño de poro) sobre el tamaño de la gota de aerosol. Cavidades de diferentes diámetros se trataron químicamente en superficies de silicona. Las cavidades se trataron químicamente con fosas cilíndricas con un extremo inferior cerrado, de aproximadamente 300 μm de profundidad. El uso de cavidades ciegas de esta manera no permitía una alimentación continua de las cavidades con líquido. Como resultado, para cada experimento, solo se podía nebulizar un pequeño volumen cada vez. Por este motivo, en lugar de realizar un análisis de la distribución del tamaño de partícula en función de la difracción de la luz, como se ha informado anteriormente, en el presente documento se presentan los resultados basándose en una observación visual de un pequeño número de gotas en los penachos nebulizados (basándose en las imágenes de microvideografía registradas de los penachos nebulizados).

Inicialmente, se colocó una gota de agua encima de cada superestrato y se aplicaron OAS hasta que la capa superior de agua desaparece (evaporada o nebulizada), dejando agua solo en las cavidades sin que haya comunicación líquida entre las cavidades (no hay agua presente la superficie del superestrato entre las cavidades). La nebulización de las cavidades se controló entonces usando una cámara rápida (> 250 kfps) fijada a un microscopio, que permite la grabación de imágenes.

Las gotas más grandes nebulizadas de los poros se evaluaron visualmente por sus diámetros.

Los resultados se muestran en la Fig. 11. Las Figs. 12, 13 y 14 muestran imágenes de las imágenes grabadas, con la Fig. 12 que muestra un superestrato con cavidades de un diámetro de 80 μm , la Fig. 13 que muestra cavidades de un diámetro de 600 μm y la Fig. 14 que muestra cavidades de un diámetro de 1500 μm . Para cada uno, la OAS fue excitada a 13,93 MHz y -5 dBm. Se analizó la serie de imágenes y se midieron las gotas más grandes. Téngase en cuenta que para estimar el tamaño de las gotas de las cavidades de 80 μm , el espesor del penacho se dividió por el número de gotas (de 3 a 4 gotas) y para los agujeros con un diámetro de 600 y 1500 μm , se midieron las gotas individuales. Para las cavidades de 80 μm , esto se debía a que el penacho estaba tan condensado que no se podía medir una sola gota.

La Fig. 11 muestra la variación en el tamaño de la gota con el diámetro de la cavidad. Esto muestra un aumento en el tamaño de la gota a medida que aumenta el diámetro de la cavidad. Sin embargo, el cambio en el tamaño de la gota no es tan significativo como se esperaba, pero es probable que se deba al enfoque de medición. La medición de la distribución del diámetro de las gotas mediante la dispersión de la luz en una columna continua demostraría un cambio en las distribuciones del tamaño de las gotas, en el que para cavidades pequeñas (80 μm de diámetro), solo están presentes pequeñas gotas (<10 μm), mientras que para cavidades más grandes (1500 μm de diámetro), aún se observan pequeñas gotas, pero también existen otros modos para proporcionar gotas también de gran diámetro (alrededor de 20-50 μm de tamaño promedio). Los resultados reportados en el presente documento indican un efecto atribuible al diámetro de la cavidad y se correlacionan con la teoría resumida, que es que la capa superficial fijada dentro de los poros se rige por la curvatura del menisco (es decir, el ángulo de contacto con la pared del poro). Esto da lugar a una rigidez superficial, suprimiendo las ondas capilares.

Lista de referencias bibliográficas no de patente:

P. P. H. L. Brun, A. H. de Boer, H. W. Frijlink, y H. G. M. Heijerman, *Pharm. World Sci.*, 2000, 22, 75-81.

J. Boe, J. H. Dennis, B. R. O'Driscoll, T. T. Bauer, M. Carone, B. Dautzenberg, P. Diot, K. Heslop, y L. Lannefors, *Eur. Respir. J.*, 2001, 18, 228-242.

M. B. Dolovich y R. Dhand, *The Lancet*, 2011, 377, 1032-1045.

J. Reboud, R. Wilson, Y. Zhang, M. H. Ismail, Y. Bourquin, y J. M. Cooper, *Lab. Chip*, 2012, 12, 1268-1273.

J. Reboud, Y. Bourquin, R. Wilson, G. S. Pall, M. Jiwaji, A. R. Pitt, A. Graham, A. P. Waters, y J. M. Cooper, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2012, 109, 15162-15167.

A. Qi, L. Y. Yeo, and J. R. Friend, *Phys. Fluids*, 2008, 20, 074103.

M. Kurosawa, T. Watanabe, A. Futami, y T. Higuchi, *Sens. Actuators Phys.*, 1995, 50, 69-74.

M. Kurosawa, A. Futami, y T. Higuchi, in *Solid State Sensors and Actuators*, 1997. TRANSDUCERS '97 Chicago., 1997 International Conference on, 1997, vol. 2, pp. 801-804.

M. Alvarez, J. Friend, L. Yeo, y D. Arifin, in *16th Australasian Fluid Mechanics Conference*, 2007, pp. 621-624.

J. Ju, Y. Yamagata, H. Ohmori, y T. Higuchi, *Sens. Actuators Phys.*, 2008, 145-146, 437-441.

J. Ju, Y. Yamagata, K. Inoue, y T. Higuchi, en *Service Robotics and Mechatronics*, eds. K. Shirase y S. Aoyagi,

Springer London, 2010, pp. 309-312.

M. N. Topp, *J. Aerosol Sci.*, 1973, 4, 17-25.

5 A. Qi, J. R. Friend, L. Y. Yeo, D. A. V. Morton, M. P. McIntosh, y L. Spiccia, *Lab. Chip*, 2009, 9, 2184.

N. Maehara, S. Ueha, y E. Mori, *Rev. Sci. Instrum.*, 1986, 57, 2870-2876.

10 Wu, T. y Chang, I., 2005. Actuating and detecting of microdroplet using slanted finger interdigital transducers. *Journal of Applied Physics*, 98(2), 024903-7

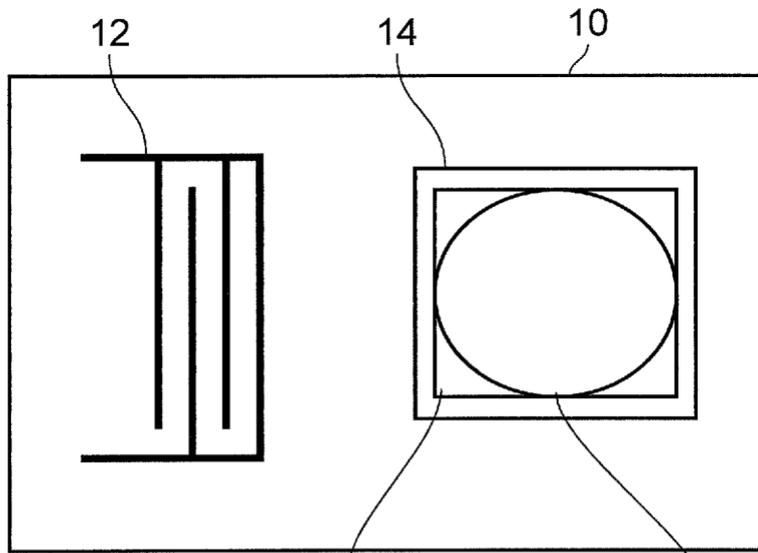
15 H. Eixarch, E. Haltner-Ukomadu, C. Beisswenger y U. Bock, Drug Delivery to the Lung: Permeability and Physicochemical Characteristics of Drugs as the Basis for a Pulmonary Biopharmaceutical Classification System (pBCS), *Journal of Epithelial Biology & Pharmacology*, 2010, 3, 1-14.

J. Blamey, L.Y. Yeo, y J.R. Friend, Microscale Capillary Wave Turbulence Excited by High Frequency Vibration, *Langmuir* 2013, 29, 3835-3845.

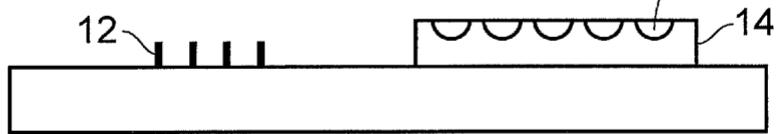
20

REIVINDICACIONES

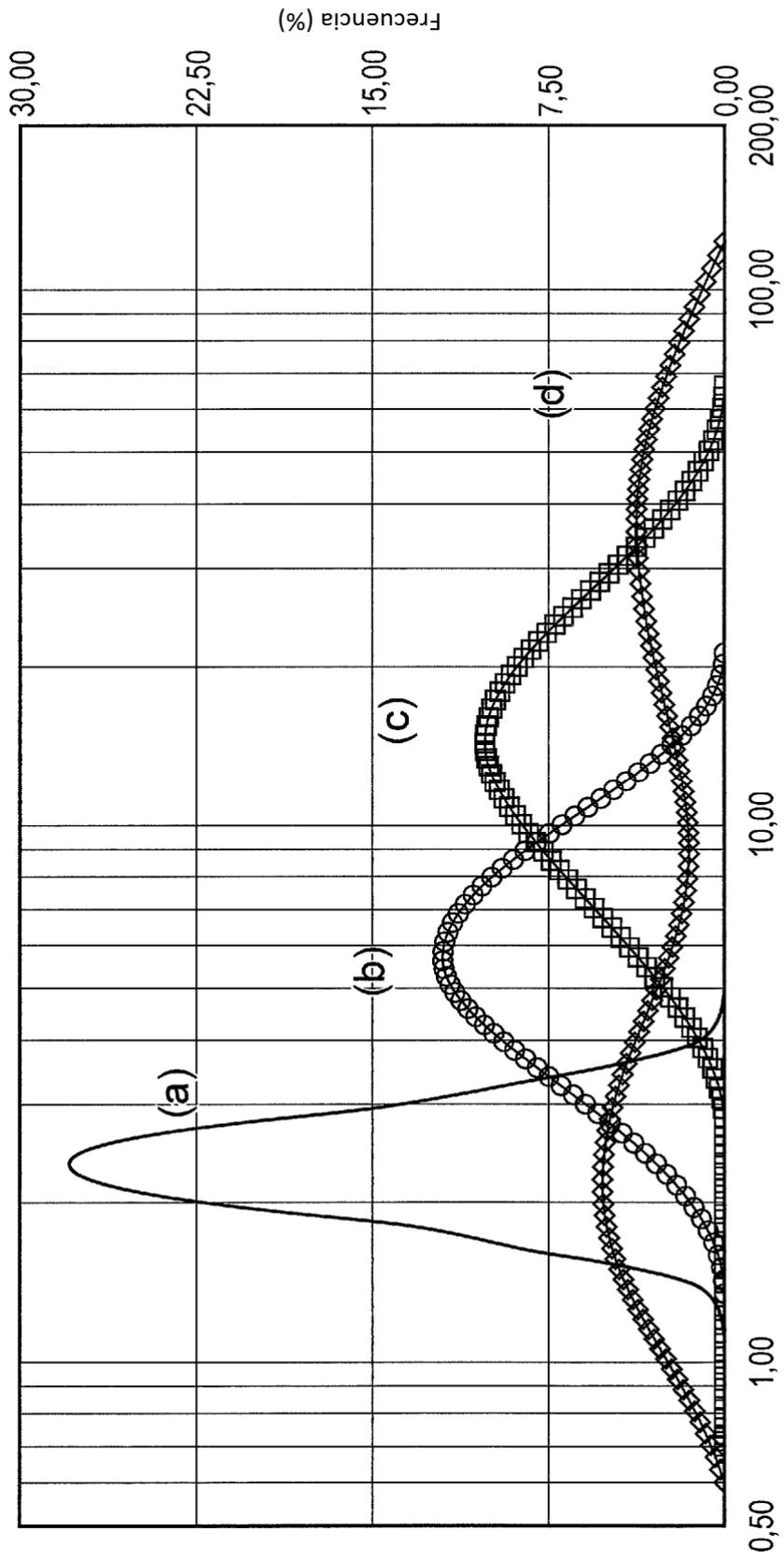
1. Un dispositivo para la preparación de gotas nebulizadas, teniendo el dispositivo:
 - 5 una superficie de transmisión de onda acústica de superficie (OAS);
un transductor de OAS (10) adaptado para generar y propagar OAS a lo largo de la superficie de transmisión de las OAS; y
 - 10 un conjunto de cavidades (16) que se abren en la superficie de transmisión de las OAS para contener un líquido, teniendo las cavidades una dirección de profundidad perpendicular a la superficie de transmisión de las OAS, en donde, en funcionamiento, las OAS que se propagan a lo largo de la superficie de transmisión de las OAS interactúan con el líquido en las cavidades (16) para producir gotas nebulizadas del líquido, **caracterizadas por que**
 - 15 las cavidades tienen una dimensión máxima en una dirección perpendicular a la profundidad de las cavidades de como máximo 500 µm.
2. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la superficie de transmisión de las OAS es una superficie de un superestrato (14) acoplado al transductor de OAS (10).
3. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que las cavidades (16) tienen formas sustancialmente diferentes.
4. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que las cavidades (16) forman un conjunto de cavidades de formas sustancialmente aleatorias.
5. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que las cavidades (16) están cerradas en un extremo distal de la superficie de transmisión de las OAS.
6. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que las cavidades (16) tienen sustancialmente las mismas dimensiones.
7. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la matriz de cavidades (16) es un conjunto ordenado.
8. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el conjunto de cavidades (16) no tiene un orden de largo alcance.
9. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la superficie interior de las cavidades (16) está modificada química, física o eléctricamente para promover la contención del líquido en las cavidades.
10. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la superficie de transmisión de las OAS se modifica química, física o eléctricamente para promover la contención del líquido en las cavidades.
11. Un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el dispositivo incluye una pluralidad de conjuntos de cavidades (16), operables para contribuir a la tasa de nebulización de líquido del dispositivo.
12. Un método para la preparación de gotas nebulizadas, que incluye proporcionar un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, incluyendo el método las etapas de:
 - 50 contener un líquido en las cavidades (16); y
 - hacer que las OAS se propaguen a lo largo de la superficie de transmisión de las OAS para interactuar con el líquido en las cavidades para producir gotas nebulizadas del líquido.
13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que cuando la superficie de transmisión de las OAS está orientada hacia arriba, el líquido está contenido en las cavidades (16) de tal manera que la superficie libre del líquido está por debajo del nivel de la superficie de transmisión de las OAS.
14. Un método de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, que incluye además la etapa de suministrar líquido para la nebulización.



16
FIG. 1A



10
FIG. 1B



Diámetro de partícula (µm)

FIG. 2

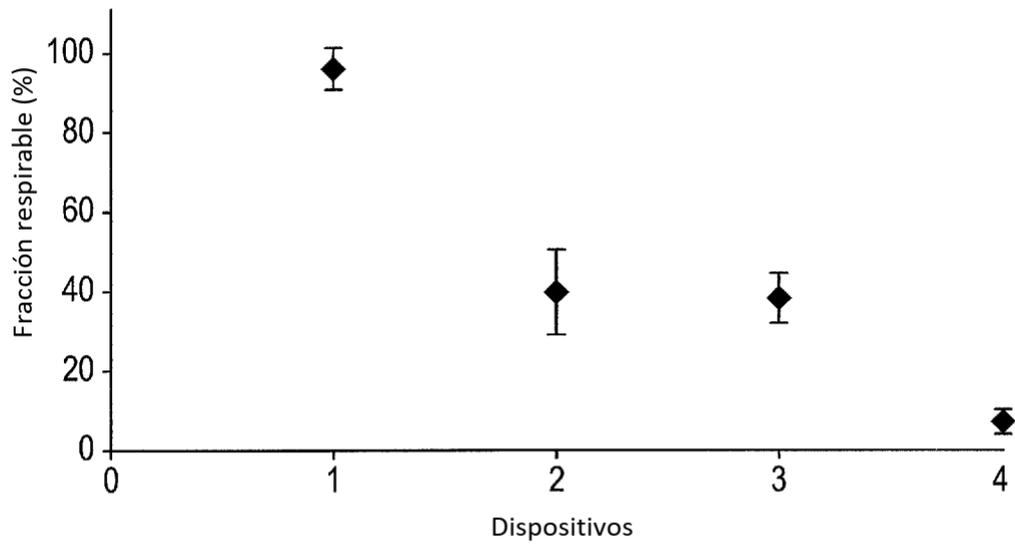


FIG. 3

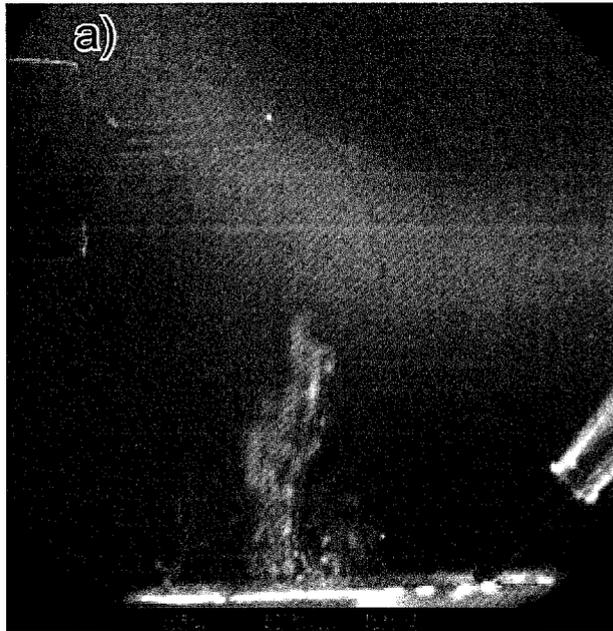


FIG. 4A

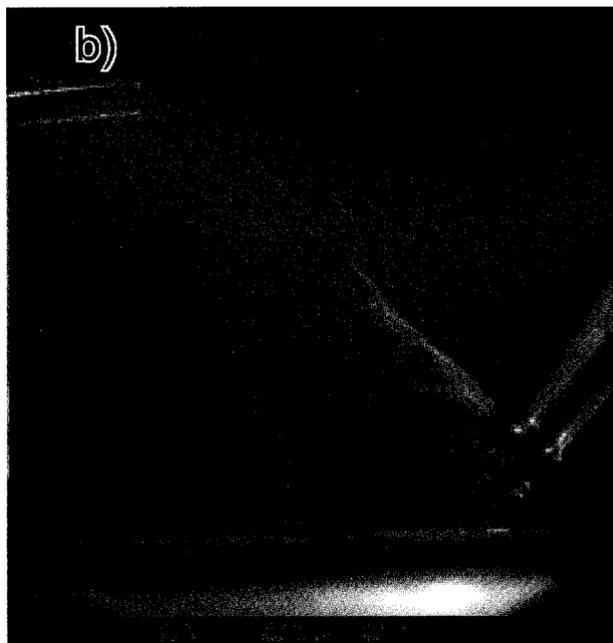


FIG. 4B

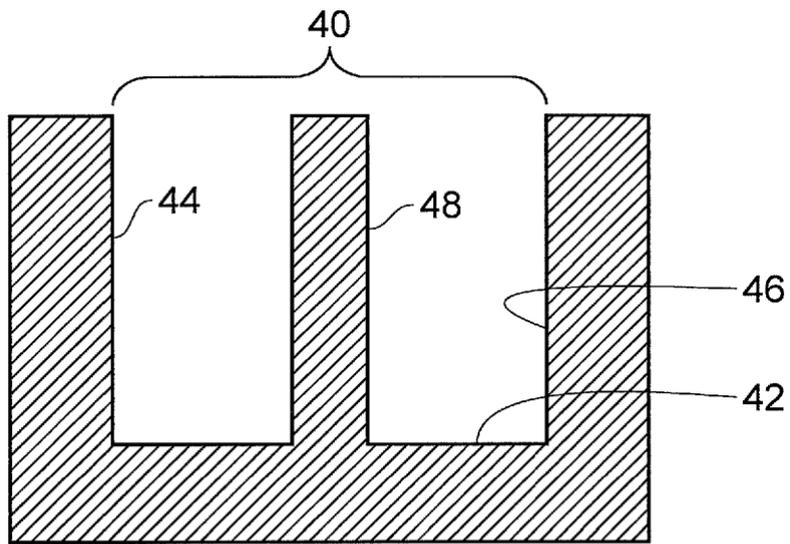


FIG. 5

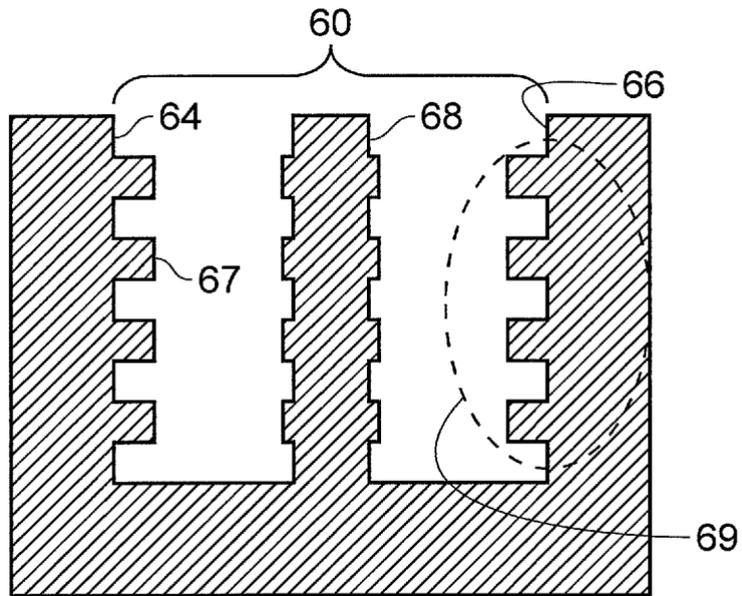


FIG. 6

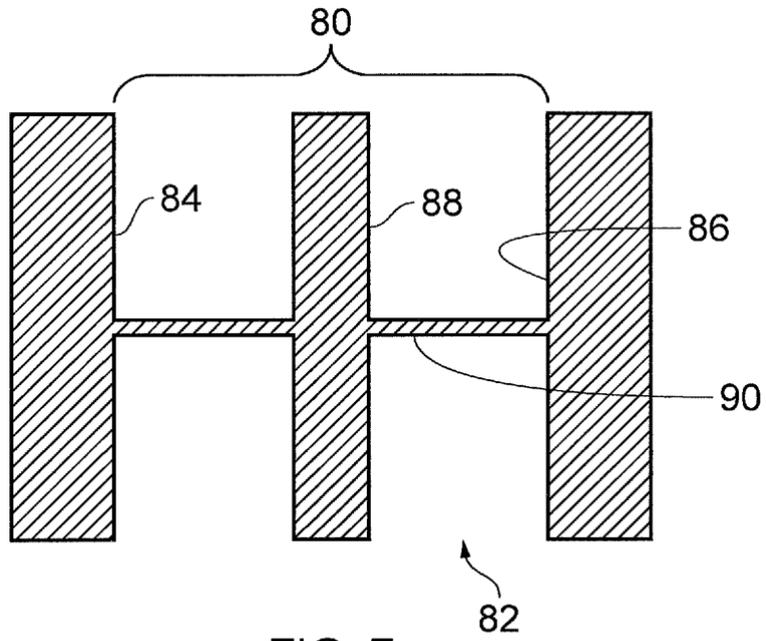


FIG. 7

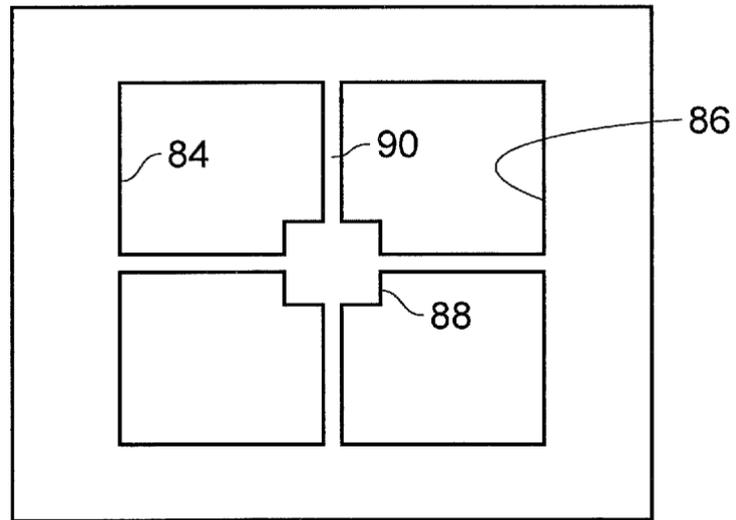


FIG. 8

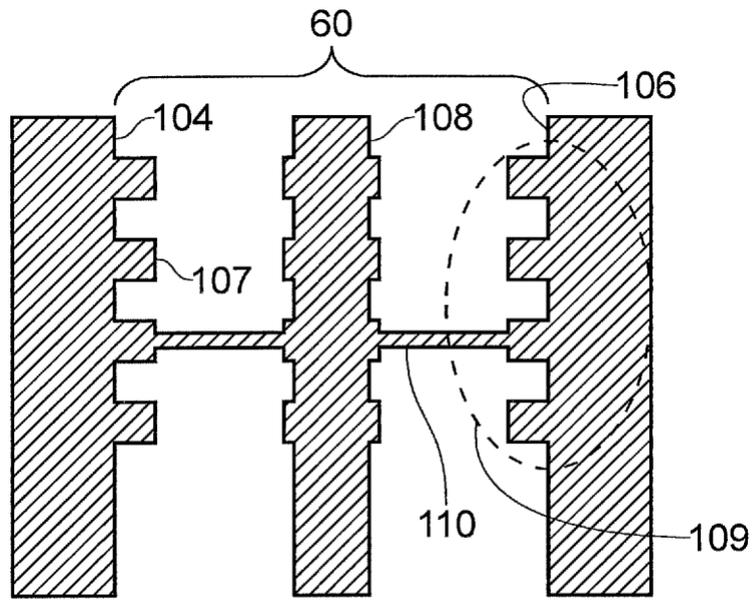


FIG. 9

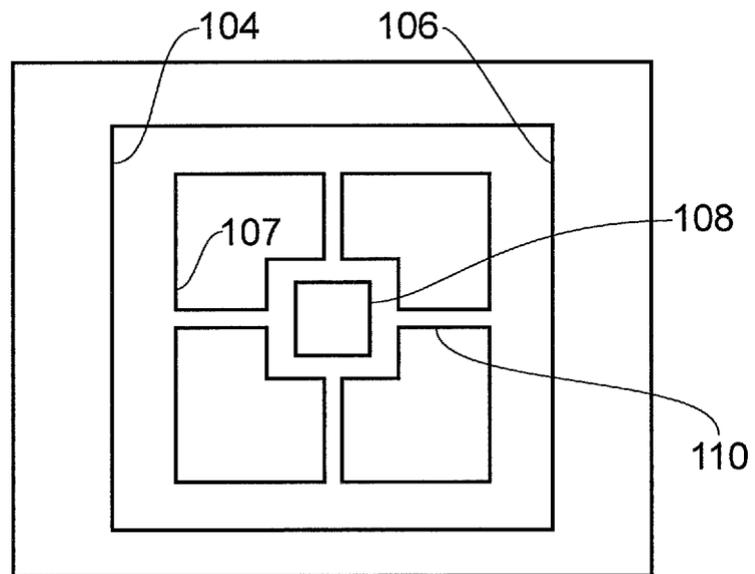


FIG. 10

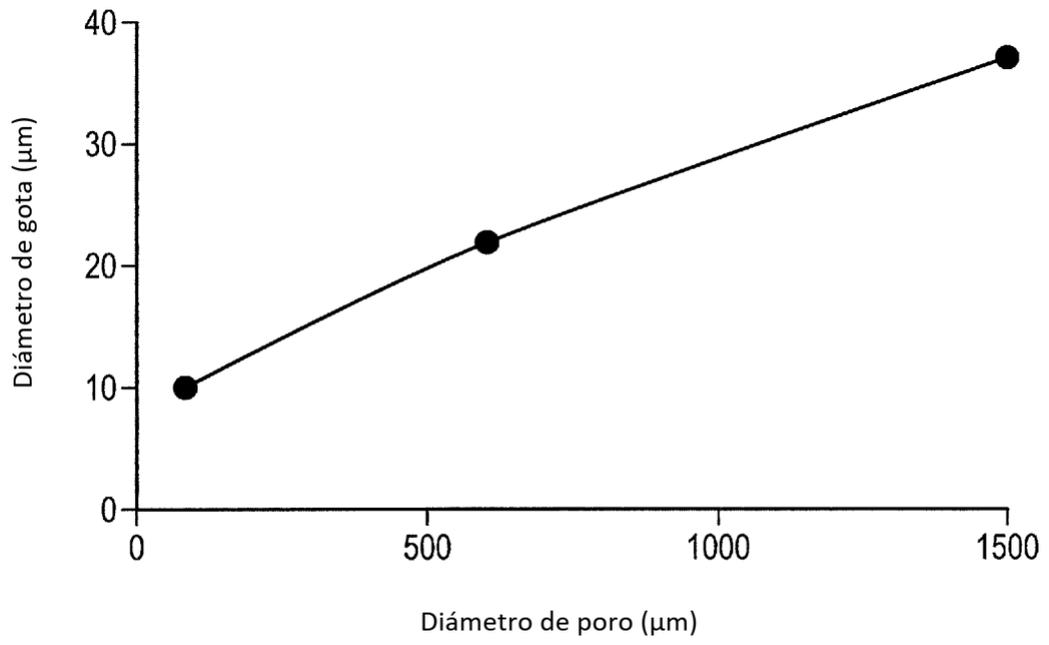


FIG. 11

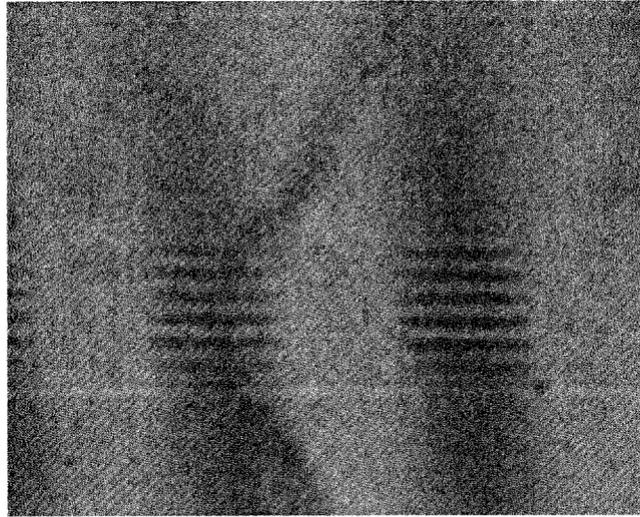


FIG. 12



FIG. 13

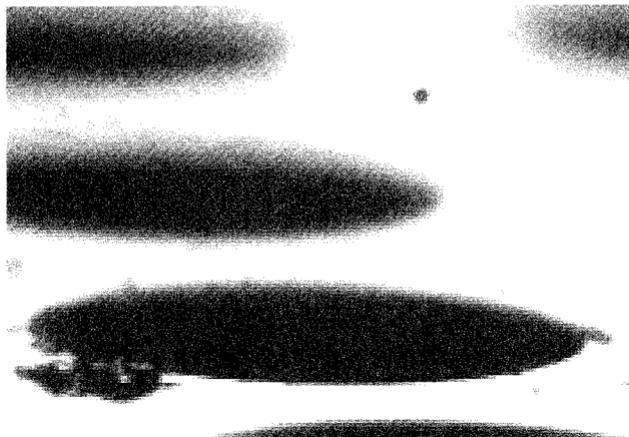


FIG. 14