



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 296 312**

51 Int. Cl.:  
**A61M 11/04** (2006.01)  
**B05B 7/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97927638 .3**  
86 Fecha de presentación : **15.05.1997**  
87 Número de publicación de la solicitud: **0957959**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.1999**

54 Título: **Aerosol y un método y aparato para generar un aerosol.**

30 Prioridad: **15.05.1996 US 648253**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2008**

73 Titular/es: **Philip Morris USA Inc.**  
**6601 West Broad Street**  
**Richmond, Virginia 23230, US**

72 Inventor/es: **Howell, Tony, H. y**  
**Sweeney, William, R.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 296 312 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

Aerosol y un método y aparato para generar un aerosol.

5 **Antecedentes y sumario de la invención**

La presente invención se refiere en general a aerosoles y, más particularmente, a aerosoles generados sin gases propulsores comprimidos y a métodos y aparatos para generar tales aerosoles.

10 Los aerosoles son útiles en aplicaciones muy diversas. Por ejemplo, a menudo es deseable tratar las enfermedades respiratorias con, o administrar fármacos por medio de, nebulizadores de aerosoles de partículas finamente divididas de un líquido y/o un sólido, p. ej., polvo, medicamentos, etc., que se inhalan en los pulmones de un paciente. Los aerosoles también se usan con finalidades tales como distribuir en habitaciones aromas deseados, aplicar perfumes sobre la piel y aplicar pinturas y lubricantes.

15 Se conocen diversas técnicas para generar aerosoles. Por ejemplo, las Patentes de EE.UU. n.os 4.811.731 y 4.627.432 exponen dispositivos para administrar medicamentos a pacientes, en los que una cápsula es perforada por un pasador para liberar un medicamento en forma de polvo. Después un usuario inhala a través de una abertura del dispositivo el medicamento liberado. Aunque tales dispositivos pueden ser aceptables para usarse en la administración de medicamentos en forma de polvo, no son adecuados para administrar medicamentos en forma líquida. Por supuesto, los dispositivos tampoco son muy adecuados para administrar medicamentos a personas que puedan tener dificultades para generar un flujo suficiente de aire a través del dispositivo a fin de inhalar apropiadamente los medicamentos, tal como los asmáticos. Los dispositivos tampoco son adecuados para suministrar materiales en aplicaciones distintas a la administración de medicamentos.

25 Otra técnica bien conocida para generar un aerosol implica el uso de una bomba accionada manualmente que extrae líquido de un depósito y lo expulsa a través de una pequeña abertura de boquilla formando una fina pulverización. Una desventaja de tales generadores de aerosol, al menos en las aplicaciones de administración de medicamentos, es la dificultad de sincronizar apropiadamente la inhalación con el bombeo.

30 Una de las técnicas más populares para generar un aerosol que incluya partículas líquidas o en polvo supone el uso de un gas propulsor comprimido, que suele contener un clorofluorocarburo (CFC) o metilcloroformo, para arrastrar un material, usualmente por el principio de Venturi. Por ejemplo, los inhaladores que contienen gases propulsores comprimidos, tales como oxígeno comprimido, para arrastrar un medicamento, suelen accionarse oprimiendo un botón para lanzar una carga breve del gas propulsor comprimido. El gas propulsor arrastra el medicamento a medida que el gas propulsor fluye sobre un depósito del medicamento, de modo que el gas propulsor y el medicamento pueden ser inhalados por el usuario. Dado que el medicamento es propulsado por el gas propulsor, tales disposiciones basadas en un gas propulsor son muy adecuadas para quienes puedan tener dificultad al inhalar.

40 No obstante, en las disposiciones basadas en un gas propulsor, un medicamento puede no administrarse apropiadamente a los pulmones del paciente cuando sea necesario que el usuario sincronice la opresión de un accionador, tal como un botón, con la inhalación. Además, tales disposiciones suelen ser poco adecuadas para administrar materiales en grandes cantidades. Aunque los generadores de aerosol basados en gases propulsores tienen amplia aplicación para usos tales como pulverizadores antisudorales, de desodorantes y de pinturas, su uso suele ser limitado debido a los efectos ambientales adversos muy conocidos de los CFC y del metilcloroformo, que están entre los gases propulsores más populares usados en este tipo de generadores de aerosol.

45 El documento EP-A2-0 358 114 expone un dispositivo para administrar a un usuario un aerosol. Se forma un aerosol calentando un elemento poroso impregnado con una sustancia líquida formadora del aerosol y un aromatizante. El calentamiento del elemento poroso se inicia con un interruptor accionado por presión que detecta cuándo aspira por el dispositivo un usuario. La sustancia formadora del aerosol y el aromatizante se volatilizan y el material volatilizado se mezcla con el aire aspirado a través del dispositivo para formar un aerosol.

55 El documento WO-A1-94/09842 expone un dispositivo para administrar a un usuario una sustancia farmacéutica vaporizada. La sustancia farmacéutica está recubierta sobre un elemento calefactor que volatiliza la sustancia cuando el dispositivo es accionado manualmente por el usuario. El dispositivo suministra la sustancia farmacéutica al usuario en forma gaseosa, reduciéndose la sustancia a su tamaño de partícula mínimo posible, es decir, tamaño molecular.

60 En las aplicaciones de administración de fármacos típicamente es deseable administrar un aerosol que tenga unos diámetros medios de partículas másicas medias menores de 2 micrómetros para facilitar su penetración profunda en los pulmones. La mayoría de los generadores conocidos de aerosol son incapaces de generar aerosoles que tengan unos diámetros medios de partículas másicas medias menores de 2 a 4 micrómetros. En ciertas aplicaciones de administración de fármacos también es deseable administrar medicamentos con caudales unitarios elevados, p. ej., por encima de 1 miligramo por segundo. La mayoría de los generadores conocidos de aerosol, adecuados para administrar fármacos, son incapaces de suministrar tales caudales unitarios elevados en el intervalo de tamaños de 0,1 a 2,0 micrómetros.

65 Según la invención se proporciona un generador de aerosol que comprende (a) un capilar que tiene un primer extremo abierto y un segundo extremo de aguas arriba, estando adaptado el segundo extremo de modo que esté en

comunicación de fluido con una fuente de material líquido a dispersar en forma de aerosol; (b) un calentador resistivo accionable de modo que caliente y volatilice un material líquido suministrado al segundo extremo del capilar, de manera que el material volatilizado salga por el extremo abierto del capilar y se mezcle con aire ambiente para formar un aerosol; y (c) un sensor para detectar una demanda de administración de aerosol, que es accionable para hacer que  
5 una fuente de energía suministre energía al calentador resistivo.

También según la invención, se proporciona un método para generar un aerosol según demanda de un usuario, que comprende: (a) proporcionar un generador de aerosol según cualquier reivindicación precedente; (b) suministrar un material líquido al segundo extremo del capilar del generador de aerosol; (c) detectar la demanda de administración  
10 de aerosol; y (d) en respuesta a la demanda detectada de administración de aerosol, suministrar al calentador resistivo del generador de aerosol energía suficiente para calentar y volatilizar el material líquido en dicho capilar, de manera que el material volatilizado salga por el primer extremo abierto de dicho capilar y se mezcle con aire ambiente para formar un aerosol.

### 15 **Breve descripción de los dibujos**

Las características y ventajas de la presente invención se entienden bien leyendo la siguiente descripción detallada conjuntamente con los dibujos, en los que las referencias numéricas iguales indican elementos similares y en los que:

20 la Fig. 1 es una vista esquemática de un generador de aerosol, según una primera realización de la presente invención;

las Figs. 2A y 2B son vistas esquemáticas de una parte de un generador de aerosol, que incluyen calentadores según realizaciones de la presente invención;

25 la Fig. 3 es una vista esquemática de un generador de aerosol, según una segunda realización de la presente invención; y

la Fig. 4 es una vista esquemática de un generador de aerosol, según una tercera realización de la presente invención; y

30 la Fig. 5 es un gráfico de los efectos de la potencia aplicada en el generador de aerosol sobre el diámetro de partícula másica media de un aerosol generado de este modo, según la presente invención.

### 35 **Descripción detallada**

Con referencia a la Fig. 1 se muestra esquemáticamente un generador de aerosol 21 según una primera realización de la presente invención. El generador de aerosol 27 incluye un tubo capilar 23 que tiene un extremo abierto 25. Un calentador 27 está situado de modo adyacente a al menos una parte del tubo 23, pero preferiblemente de modo que  
40 proporcione una zona calentada alrededor del tubo que maximice la transferencia térmica uniformemente en toda la zona calentada. El calentador 27 está conectado a una fuente de energía 29, preferiblemente una fuente de energía de CC, tal como una pila.

En funcionamiento, se introduce en el tubo 23 un material (no mostrado) en forma líquida. El calentador 27  
45 calienta la parte del tubo 23 hasta una temperatura suficiente para volatilizar el material líquido. En el caso de un material líquido orgánico, el calentador preferiblemente calienta el material líquido sólo hasta el punto de ebullición del material líquido y preferiblemente mantiene la temperatura superficial del tubo 23 por debajo de 400°C, ya que la mayoría de los materiales orgánicos no son estables cuando se exponen a temperaturas superiores a esa temperatura durante ciertos períodos de tiempo. El material volatilizado se expande por el extremo abierto 25 del tubo 23. El  
50 material volatilizado se mezcla con aire ambiente fuera del tubo y se condensa formando partículas, formándose de este modo un aerosol.

En una realización actualmente preferida, el tubo capilar 23 o una parte del mismo tiene un diámetro interior comprendido entre 0,05 y 0,53 milímetros. Un diámetro interior particularmente preferido del tubo es 0,1 milímetros  
55 aproximadamente. El tubo 23 preferiblemente es parte de una columna capilar de sílice vítrea o de un tubo cerámico de silicato de aluminio, no obstante, también pueden usarse otros materiales no reactivos sustancialmente y que sean capaces de soportar ciclos repetidos de calentamiento y las presiones generadas y que tengan las propiedades de conducción térmica adecuadas. Si se desea o es necesario, una pared interna del tubo 23 puede estar provista de un recubrimiento que reduzca la tendencia del material a pegarse a la pared del tubo, lo cual podría producir su obstrucción.

60 El tubo 23 puede estar cerrado por un segundo extremo 31 y el material en forma líquida puede introducirse en el tubo 23 por el extremo abierto 25 cuando se desee formar un aerosol. De este modo, cuando el calentador 27 caliente el material líquido, el material volatilizado sólo puede expandirse saliendo del tubo 23 por el extremo abierto 25. No obstante, se prefiere que el segundo extremo 31 del tubo esté conectado a una fuente 33 (mostrada con líneas de puntos en la Fig. 1) de material líquido. El material líquido de la parte del tubo 23 que se volatiliza mediante el calentador 27  
65 no puede expandirse en la dirección del segundo extremo 31 del tubo y se expulsa por el extremo abierto 25 del tubo, como consecuencia de la contrapresión del líquido de la fuente 33 de material líquido. La contrapresión del líquido preferiblemente está comprendida entre unos 140 kPa y 200 kPa (20 y 30 psi).

## ES 2 296 312 T3

El calentador 27 preferiblemente es un calentador de resistencia eléctrica. Según una realización preferida, el calentador 27 es un hilo calefactor que tiene un diámetro exterior de 0,2 mm (0,008 pulgadas), una resistencia de 43  $\Omega$ /m (13,1 ohmios por pie) y un calor específico de 0,46 J/g°C (0,110 BTU/lb°F).

5 La composición del hilo calefactor es: 71,7% de hierro, 23% de cromo y 5,3% de aluminio. Un hilo calefactor de este tipo es obtenible en Kanthal Furnace Products, Bethel, CT.

Según otra realización preferida, el calentador 27A y 27B mostrado en las Figs. 2A y 2B, respectivamente, incluye una capa delgada de platino 27A' y 27B', respectivamente, que está depositada sobre la parte exterior de un tubo capilar cerámico pulimentado 23 que sirve de sustrato. Además del tubo cerámico de silicato de aluminio indicado anteriormente, el tubo puede incluir un material cerámico tal como titanía, zirconia o zirconia estabilizada con itria, que no experimentan oxidación a las temperaturas normales de funcionamiento después de ciclos repetidos. Preferiblemente, el material cerámico es alúmina con un 99% de pureza, aproximadamente, y más preferiblemente un 99,6% de pureza, obtenible en Accumet Engineering Corporation, de Hudson, MA.

15 El tubo y la capa calentadora preferiblemente tienen aproximadamente el mismo coeficiente de dilatación térmica para minimizar la exfoliación térmica inducida. El material cerámico tiene una rugosidad determinada para influir en la resistencia eléctrica y conseguir la adhesión de la capa depositada de platino. La capa de platino no experimenta degradación por oxidación, ni ningún tipo de corrosión, durante los ciclos de vida previstos.

20 La capa calentadora de película delgada se deposita sobre el tubo cerámico 23. La capa calentadora preferiblemente es una película delgada de platino con un espesor, p. ej., menor de 2  $\mu$ m aproximadamente. La capa calentadora se deposita sobre el tubo por cualquier método adecuado, tal como deposición por pulverización magnetrónica con CC, p. ej., usando una unidad HRC de deposición por pulverización magnetrónica, en argón a 1 Pa ( $8,0 \times 10^{-3}$  Torr). Para aplicar al tubo la capa calentadora se emplean alternativamente otras técnicas convencionales, tales como evaporación en vacío, deposición química, electrochapado y deposición química en fase de vapor.

25 La morfología superficial del sustrato tubular cerámico es importante para realizar una deposición satisfactoria de la capa calentadora. Preferiblemente, el tubo 23 se pule con una cuchilla dentada convencional. La alúmina pulimentada típica tiene una rugosidad superficial sin pulir comprendida entre  $2 \cdot 10^{-4}$  mm y  $9 \cdot 10^{-4}$  mm (8 y 35 micropulgadas) aproximadamente. A continuación se pule el sustrato tubular cerámico hasta obtener una rugosidad superficial que tenga una media aritmética mayor que una micropulgada aproximadamente, y más específicamente comprendida entre  $3 \cdot 10^{-5}$  mm y aproximadamente  $3 \cdot 10^{-3}$  mm (una micropulgada y aproximadamente 100 micropulgadas), y más preferiblemente comprendida entre  $3,0 \cdot 10^{-4}$  mm y  $5,6 \cdot 10^{-4}$  mm (12 y 22 micropulgadas). Si el sustrato se pule reduciendo más la rugosidad superficial como en la preparación convencional de los sustratos cerámicos, es decir, hasta obtener una rugosidad superficial de una micropulgada o menos, no se formará una interfaz adecuada de deposición.

30 Como puede verse en la Fig. 2A, la capa calentadora 27A' se conecta a la fuente de energía, mediante contactos apropiados 27A'', para el calentamiento resistivo de la capa calentadora. Como puede verse en la Fig. 2B, la capa calentadora 27B' se conecta a la fuente de energía mediante espigas conductoras 27B'' para el calentamiento resistivo de la capa calentadora. Los contactos o las espigas preferiblemente tienen menor resistencia que la capa calentadora asociada con objeto de evitar o reducir el calentamiento de estas conexiones antes del calentamiento de la capa calentadora. Como puede verse en la Fig. 2A, los contactos 27A'' pueden comprender un hilo de wolframio recubierto de oro, tal como lana de hilo de wolframio, obtenible comercialmente en Teknit Corporation, de New Jersey, que esté recubierta de oro. Alternativamente, los contactos pueden comprender terminales de cobre. Los contactos 27A'' hacen contacto con la capa calentadora de platino 27A' sobre o en la superficie superior de la capa calentadora o en cualquier otra posición, siempre que se consiga un contacto eléctrico adecuado. Los contactos 27A'' pueden conectarse eléctricamente a resaltes 28A' de la capa calentadora de platino 27A', teniendo además la capa calentadora un área activa 28A'' para calentar el tubo 23 entre ellos. La resistencia de la capa calentadora 27A' está influida por la morfología del tubo 23.

35 Como puede verse en la Fig. 2B, en vez de las disposiciones de contacto descritas anteriormente pueden usarse espigas de contacto 27B'' conductoras eléctricamente y pueden conformarse de modo que mejoren la resistencia mecánica del conjunto. Las espigas de contacto se conectan a la parte exterior del tubo 23 antes de la deposición de la capa calentadora 27B' y se conectan a la fuente de energía mediante hilos. Las espigas de contacto pueden estar compuestas por cualquier material deseado que tenga buena conductancia eléctrica, tal como cobre u otras aleaciones de cobre tales como bronce fosforado o bronce silicioso, y preferiblemente son de cobre o de cualquier aleación que tenga al menos el 80% de cobre, aproximadamente. Las espigas 27B'', o una capa de unión, como se discute más abajo, proporciona una conexión de baja resistencia eléctrica para su uso con una corriente deseada. Si en las espigas no se emplea cobre ni una aleación de cobre, en el extremo de la espiga se aplica por cualquier técnica convencional preferiblemente una capa intermedia de unión de cobre (no mostrada) que permita unir la espiga y el tubo 23 sin influir en el circuito eléctrico.

40 La conexión de los extremos de las espigas 27B'' al tubo 23 se consigue preferiblemente mediante una unión eutéctica en la que se oxida una superficie de cobre, la superficie resultante de óxido de cobre se pone en contacto con el sustrato o tubo cerámico, el cobre-óxido de cobre se calienta para fundir el óxido de cobre, pero no el cobre, de modo que el óxido de cobre fundido fluya por los contornos de grano del material cerámico, y después se vuelve a reducir a cobre el óxido de cobre para formar una unión fuerte. Esta conexión puede conseguirse con un proceso de unión eutéctica usado por Brush Wellman Corporation, de Newbury Port, MA.

## ES 2 296 312 T3

A continuación se aplica al tubo cerámico 23 la capa calentadora de platino 27B'. La capa calentadora comprende una capa inicial 27C', que se extiende alrededor del tubo 23 y de las espigas 27B'', y una capa de contacto 27D' que conecta eléctricamente las espigas a la capa inicial. El área calentadora activa 28B'' está definida en la parte de la capa calentadora 27B' que no queda cubierta por la capa de contacto 27D' como resultado del enmascaramiento del área calentadora antes de aplicar la capa de contacto. La capa de contacto 27D' forma alrededor de las espigas 27B'' unos montículos o zonas gruesas 28B' que sobresalen de la superficie tubular y sirven de contactos. En las realizaciones ilustradas en las Figs. 2A y 2B, haciendo de platino los montículos o zonas graduadas de la capa calentadora, de modo que sea más gruesa en los contactos o las espigas que en la parte activa, se obtiene un perfil escalonado de resistencia que maximiza la resistencia en la parte activa de la capa calentadora.

La fuente de energía 29 se dimensiona de modo que proporcione energía suficiente al elemento calefactor 27 que calienta la parte del tubo 23. La fuente de energía 29 preferiblemente es sustituible y recargable y puede incluir dispositivos tales como un condensador o, más preferiblemente, una pila. En una realización actualmente preferida y destinada a aplicaciones portátiles la fuente de energía es una pila sustituible y recargable, por ejemplo cuatro elementos de pila de níquel-cadmio conectados en serie, con una tensión total sin carga de 4,8 a 5,6 voltios aproximadamente. Sin embargo, las características requeridas de la fuente de energía 29 se seleccionan en relación con las características de otros componentes del generador de aerosol 21, particularmente las características del calentador 27. Una fuente de energía que se ha encontrado que funciona satisfactoriamente al generar un aerosol a partir de propilenglicol líquido funciona de modo continuo a 2,5 voltios y 0,8 amperios, aproximadamente. La energía suministrada por la fuente de energía funcionando de este modo está cerca de los requisitos energéticos mínimos para volatilizar el propilenglicol a una velocidad de 1,5 miligramos por segundo y a presión atmosférica, ilustrando que el generador de aerosol 23 puede funcionar bastante eficientemente.

El generador de aerosol 23 puede generar un aerosol de modo intermitente, p. ej., según demanda, o, como se discute ampliamente más adelante, de modo continuo. Cuando se desee generar intermitentemente un aerosol, el material en forma líquida puede suministrarse a la parte del tubo 23 próxima al calentador 27 cada vez que se desee generar el aerosol. Preferiblemente, el material en forma líquida fluye desde la fuente 33 de material hasta la parte del tubo 23 próxima al calentador 27, por ejemplo, bombeándolo con una bomba 35 (mostrada con líneas de puntos).

Si se desea, en la línea intermedia de la parte del tubo 23 próxima al calentador 27 pueden disponerse válvulas (no mostradas) para interrumpir el flujo. Preferiblemente, el material en forma líquida es bombeado por la bomba 35 en cantidades medidas suficientes para llenar la parte del tubo 23 próxima al calentador 27, de modo que sustancialmente sólo se volatilizará el material existente en esa parte del tubo para formar el aerosol, impidiendo el material restante de la línea existente entre la fuente 33 de material y la parte del tubo 23 la expansión del material volatilizado en la dirección del segundo extremo 31 del tubo.

Cuando se desee generar un aerosol de modo intermitente para la inhalación de fármacos, el generador de aerosol 23 preferiblemente se dota con un sensor accionado por inhalación 37 (mostrado con líneas de puntos), que preferiblemente forma parte de una boquilla 39 (mostrada con líneas de puntos) que se dispone muy próxima al extremo abierto 25 del tubo 23, para accionar la bomba 35 y el calentador 27 de modo que se suministre al tubo 23 el material en forma líquida y de modo que el material sea volatilizado por el calentador. El sensor accionado por inhalación 37 preferiblemente es del tipo que es sensible a las caídas de presión que tienen lugar en la boquilla 39 cuando un usuario inhala por la boquilla. El generador de aerosol 23 preferiblemente está provisto de un conjunto de circuitos tal que, cuando un usuario inhale por la boquilla 39, la bomba 35 suministra al tubo 25 el material en forma líquida y el calentador 27 es calentado por la fuente de energía y la bomba 35.

Un sensor accionado por inhalación 37 adecuado para usarse en el generador de aerosol puede ser del tipo de un sensor de silicio Modelo 163PC01D35, fabricado por la división MicroSwitch de Honeywell Inc., Freeport, Illinois, o un Elemento Sensor Básico SLP004D 0-4" H<sub>2</sub>O, fabricado por SenSym Inc., Milpitas, California. Se cree que también son adecuados para usarse con el generador de aerosol otros dispositivos sensores de flujo conocidos, tales como los que usan los principios de anemometría de hilo caliente.

La boquilla 39 se dispone muy próxima al extremo abierto 25 del tubo 23 y facilita la mezcla completa del material volatilizado con aire ambiente refrigerante, de modo que el material volatilizado se condense formando partículas. Para aplicaciones de administración de fármacos, la boquilla 39 preferiblemente se diseña de manera que permita el paso de al menos 60 litros de aire por minuto, aproximadamente, sin resistencia sustancial, siendo este tipo de caudal unitario el caudal normal de inhalación. Por supuesto, la boquilla 39, si se provee, puede diseñarse de modo que pase más o menos aire, dependiendo de la aplicación prevista del generador de aerosol y de otros factores, tales como las preferencias del usuario. Una boquilla preferida para un inhalador manual de asma tiene un diámetro de 25 mm (1 pulgada) aproximadamente y una longitud comprendida entre 40 mm y 50 mm (1,5 y 2 pulgadas), con el extremo abierto 25 del tubo 23 centrado en un extremo de la boquilla.

Con referencia a la Fig. 3 puede verse un generador de aerosol 121 según una segunda realización de la presente invención. Los componentes básicos del generador de aerosol 121 sustancialmente son los mismos que los componentes del generador de aerosol 21 mostrado en la Fig. 1, cuyo generador de aerosol 121 mostrado en la Fig. 3 incluye un conjunto de suministro 135 actualmente preferido del material líquido. El generador de aerosol 121 incluye un tubo capilar 123 que tiene un extremo abierto 125, un calentador 127 sujeto a una parte del tubo 123 próxima al extremo abierto, y una fuente de energía 129 para suministrar energía al calentador.

## ES 2 296 312 T3

Un segundo extremo 131 del tubo 123 se extiende hasta un depósito o fuente 133 de material líquido, tal como un cilindro de una jeringuilla, y el material líquido se descarga hacia el tubo por el segundo extremo 131 del mismo mediante una bomba 135, tal como un émbolo de la jeringuilla. También pueden disponerse una boquilla 139 y un sensor accionado por inhalación 137 (ambos mostrados con líneas de puntos), sustancialmente de la misma manera que se ha discutido anteriormente en relación con el generador de aerosol 23.

La bomba de jeringuilla 141 ilustrada, que incluye el cilindro 133 y el émbolo 135, facilita la descarga de material líquido hacia el tubo 123 con un caudal unitario deseado. La bomba de jeringuilla 141 preferiblemente está provista de un conjunto 143 para mover automáticamente el émbolo 135 respecto al cilindro 133. El conjunto 143 preferiblemente permite el avance o la retirada, de modo incremental o continuo, del émbolo 135 en el o del cilindro 133, según se desee. Por supuesto, si se desea el émbolo 135 alternativamente puede ser compresible manualmente.

El conjunto 143 preferiblemente incluye un vástago 145, al menos una parte del cual está roscada externamente. Preferiblemente, el vástago 145 está unido por un extremo a un eje 147 de un motor reversible 149, preferiblemente un motor eléctrico, de modo que el funcionamiento del motor hace que el vástago gire axialmente en el sentido de las agujas del reloj o en el sentido contrario al de las agujas del reloj, según se desee. El vástago 145 preferiblemente está unido al eje 147 por medio de un acoplamiento 151 que permite el movimiento axial del vástago respecto al eje, pero no el movimiento rotacional del vástago respecto al eje.

Un extremo del vástago 145 está unido al émbolo 135. El vástago 145 preferiblemente está unido al émbolo 135 mediante un conjunto de cojinete 153 de modo que la rotación del vástago no produzca la rotación del émbolo, no obstante, si se desea, el vástago puede estar unido rígidamente al émbolo. La parte del vástago 145 roscada externamente se extiende a través de un orificio roscado interiormente 155 de un miembro 157, que puede ser simplemente una tuerca, el cual está en una posición fija respecto al motor 149 y al cilindro 133, preferiblemente estando ambos también en una posición fija.

Preferiblemente, cuando se acciona el motor 149, el eje 147 hace girar al vástago 145 y el vástago gira axialmente en el orificio 155 respecto al miembro fijo 157. A medida que el vástago 145 gira axialmente en el orificio 155, el extremo del vástago unido al émbolo 135 avanza hacia el o se retira del cilindro 133, dependiendo de la rosca del vástago y del orificio y de la dirección en la que se haga girar al vástago. El acoplamiento 151 permite que el vástago 145 se mueva axialmente respecto al eje 147. Para asegurar que el vástago 145 no se mueva excesivamente hacia dentro o hacia fuera del cilindro 133 preferiblemente están dispuestos unos sensores (no mostrados). Se observará que una disposición de suministro de líquido tal como la bomba de jeringuilla 141, descrita anteriormente, es muy adecuada para suministrar el líquido a una velocidad de 1 miligramo/segundo o mayor, según se necesite, y que, siempre que se disponga de un calentador 127 suficientemente potente, puede producirse un aerosol de modo continuo a una velocidad de 1 miligramo/segundo o mayor, que se considera que es una velocidad mucho mayor de descarga de partículas de tamaños comprendidos entre 0,2 y 2 micrómetros de diámetro de partícula másica media, que la que puede obtenerse con sistemas convencionales de administración de fármacos en aerosol.

Frecuentemente será deseable minimizar el contacto del líquido del cilindro 133 con el oxígeno, por ejemplo para evitar su contaminación o descomposición. Con esta finalidad, el generador de aerosol 121 preferiblemente está provisto de una disposición para rellenar convenientemente el cilindro 133 de la bomba de jeringuilla 141, tal como una línea 159 que tiene una válvula 161 que puede abrirse a medida que se retira el émbolo 135 en el cilindro para extraer líquido de otra fuente de suministro. En el tubo 123 puede estar dispuesta otra válvula 163 para asegurar que el líquido que fluya hacia el generador de aerosol se cargue en el cilindro y no se pierda inadvertidamente saliendo por el extremo abierto 125 del tubo. Si se desea puede disponerse una válvula de tres vías para permitir alternativamente que fluya desde el cilindro 133 hacia el tubo 123 y desde la línea 159 hacia el cilindro.

Además, o en la alternativa, el cilindro 133 y el émbolo 135 pueden configurarse de manera que se sustituyan con facilidad cuando se vacíe, por ejemplo disponiendo los accesorios apropiados en la unión del extremo del cilindro con el segundo extremo 131 del tubo 123 y donde se une el vástago 145 al émbolo. Para sustituir un émbolo y un cilindro usados pueden disponerse un nuevo émbolo 135 y un nuevo cilindro 133 preferiblemente obturados herméticamente. Este tipo de disposición puede ser particularmente deseable en aplicaciones tales como los inhaladores manuales y similares.

El generador de aerosol 121 puede generar de modo continuo un aerosol, por ejemplo, accionando de modo continuo el motor 149 y el calentador 127 de manera que se suministre de modo continuo al tubo 123 el material líquido y se volatilice de modo continuo el material líquido suministrado. Además, o en la alternativa, el generador de aerosol puede generar de modo intermitente un aerosol, por ejemplo, accionando de modo intermitente el motor 149 y el calentador 127 de manera que se suministre al tubo 123 una cantidad deseada de material líquido durante un período de tiempo y se active el calentador durante un intervalo suficiente de tiempo para volatilizar el líquido suministrado, apagándose después el motor y el calentador. En las aplicaciones de administración de fármacos el funcionamiento intermitente se consigue preferiblemente activando el motor 149 y el calentador 127 mediante el sensor accionado por inhalación 137, en combinación con el conjunto de circuitos de interconexión apropiado. Por supuesto, pueden usarse dispositivos alternativos de accionamiento, p. ej., botones pulsadores.

Con referencia a la Fig. 4 puede verse un generador de aerosol 221 según una tercera realización de la presente invención. El generador de aerosol 221 incluye dos o más generadores de aerosol distintos, que pueden ser sustan-

## ES 2 296 312 T3

cialmente iguales al generador de aerosol descrito anteriormente, en combinación. La disposición de generadores paralelos de aerosol facilita la formación de un aerosol combinado mezclando entre sí dos o más aerosoles generados por separado. La disposición de generadores paralelos de aerosol es particularmente útil en los casos en que se desee formar un aerosol que comprenda dos o más materiales que no se mezclen bien en forma líquida.

5 Cada generador de aerosol preferiblemente incluye un tubo capilar 223' y 223'', respectivamente, teniendo cada tubo un extremo abierto 225' y 225'', respectivamente. Unos calentadores 227' y 227'' están dispuestos preferiblemente en cada tubo 223' y 223'', respectivamente, aunque en algunas aplicaciones puede ser conveniente o posible disponer un solo calentador para calentar ambos tubos. Los calentadores se alimentan con fuentes de energía 229' y 229'', respectivamente. Si se desea, puede usarse una sola fuente de energía para alimentar ambos calentadores.

15 Cada tubo 223' y 223'' está conectado, por su segundo extremo 231' y 231'', respectivamente, a fuentes 233' y 233'', respectivamente, de materiales líquidos primero y segundo. Los materiales líquidos primero y segundo avanzan en los tubos 223' y 223'' por medio de bombas 235' y 235'', respectivamente. Las bombas 235' y 235'' pueden bombear los líquidos primero y segundo con el mismo caudal unitario o con distintos caudales unitarios, según se desee o sea necesario, y pueden impulsarse con medios de accionamiento distintos o con un medio común de accionamiento, por ejemplo con el conjunto motriz automático descrito anteriormente. Cuando los materiales líquidos primero y segundo de los tubos 223' y 223'' son volatilizados por los calentadores 227' y 227'', respectivamente, y se expanden por los extremos abiertos 225' y 225'' de los tubos, respectivamente, los materiales primero y segundo volatilizados se mezclan entre sí en una cámara de mezcla, tal como una boquilla 239, y se mezclan con aire ambiente de manera que se condensan y forman un aerosol. Para accionar los componentes, tales como la fuente o fuentes de energía y el motor o motores de accionamiento de las bombas, puede usarse un sensor accionado por inhalación 237.

25 En los casos en que los líquidos sean miscibles convenientemente, también puede ser deseable combinar, p. ej., dos o más líquidos, en uno o más tubos o en un colector, en una posición situada entre una fuente 233' y 233'' de los líquidos y una parte del tubo que sea calentada por el calentador. Los líquidos pueden suministrarse juntos al tubo 223' desde las fuentes 233' y 233'' mediante distintas bombas 235' y 235'', respectivamente, con el mismo caudal unitario o con distintos caudales unitarios, según se desee o sea necesario, y las bombas pueden impulsarse con medios de accionamiento distintos o con un medio común de accionamiento. El calentador 227' calienta al tubo 223' hasta una temperatura suficiente para volatilizar los materiales líquidos mezclados, expandiéndose por el extremo abierto 225' del tubo los materiales líquidos mezclados y volatilizados y condensándose para formar un aerosol combinado. Si se desea, el aerosol combinado formado por los líquidos premezclados puede combinarse con otros aerosoles para formar aerosoles combinados adicionales.

35 Las características del aerosol generado por el generador de aerosol, según la presente invención, generalmente son función de diversos parámetros del generador de aerosol y del material líquido suministrado al generador de aerosol. En los aerosoles destinados a su inhalación, por ejemplo, es deseable que el aerosol esté aproximadamente a temperatura corporal cuando sea inhalado y que el diámetro de partícula másica media de las partículas del aerosol sea menor de 2 micrómetros, preferiblemente comprendido entre 0,2 y 2 micrómetros, y más preferiblemente comprendido entre 0,5 micrómetros y 1 micrómetro.

45 Se ha observado que los materiales líquidos tales como el propilenglicol y el glicerol pueden formar aerosoles que tienen unos diámetros de partículas másicas medias y unas temperaturas dentro de los intervalos preferidos. Aun cuando no se desea limitarse a la teoría, se cree que los diámetros de partículas másicas medias sumamente pequeños del aerosol, según la presente invención, se consiguen al menos en parte como consecuencia del rápido enfriamiento y de la rápida condensación del material volatilizado que sale del tubo calentado. La manipulación de parámetros del generador de aerosol tales como el diámetro interno del tubo, las características de transferencia térmica del tubo, la capacidad de calentamiento del calentador y la velocidad a la que se suministra al tubo el material en forma líquida, actualmente se espera que influyan en la temperatura y en el diámetro de partícula másica media del aerosol. Aunque hasta ahora los ensayos con materiales distintos al propilenglicol y al glicerol han sido limitados, se prevé que los ensayos adicionales con otros materiales en forma líquida, p. ej., fármacos líquidos y fármacos en polvo disueltos o suspendidos en solución, p. ej., soluciones de propilenglicol o glicerol, incluyendo materiales que tengan características físicas distintas a las del propilenglicol y del glicerol, darán unos resultados análogos a los del propilenglicol.

55 Ciertos componentes en forma sólida, es decir, en polvo, pueden mezclarse con el componente líquido deseado de modo que con la solución resultante se forme un aerosol de la manera descrita anteriormente. En los casos en que el componente sólido sea del tipo que permanece suspendido en el material líquido particular usado, el componente sólido es expulsado por el extremo abierto del tubo junto con el material volatilizado. El aerosol resultante consiste en partículas resultantes de la condensación del material volatilizado y las partículas del componente sólido. En los casos en que ciertos tipos de partículas del componente sólido sean mayores en solución que las partículas resultantes de la condensación del material volatilizado, el aerosol resultante puede incluir partículas del componente sólido que sean mayores que las partículas resultantes de la condensación del material volatilizado.

65 Con referencia al generador de aerosol 221 mostrado en la Fig. 4, a continuación se describirá un método para generar un aerosol según la presente invención. Se suministra al tubo 223' que tiene el extremo abierto 225' un material en forma líquida. El material suministrado al tubo 223' es calentado por el calentador 227' hasta una temperatura suficiente para volatilizar el material suministrado, de manera que el material volatilizado se expanda por el extremo

## ES 2 296 312 T3

abierto 225' del tubo. El material volatilizado se condensa al mezclarse con aire ambiente atmosférico, preferiblemente en una boquilla 239, para formar el aerosol.

5 El material puede suministrarse al tubo 223' de modo intermitente y el material suministrado puede calentarse de modo intermitente hasta una temperatura suficiente para volatilizar el material activando de modo intermitente el calentador 227' y la bomba 235'. El sensor accionado por inhalación 237 puede usarse para accionar de modo intermitente el calentador 227' y el motor 245' que acciona la bomba 235' cuando un usuario inhale por la boquilla 239. Sin embargo, la bomba 235' y el calentador 227' pueden accionarse manualmente, p. ej., mediante una disposición de botón pulsador y el conjunto apropiado de circuitos. Además ha de observarse que la bomba 235' y el calentador 227' pueden accionarse automáticamente. Por ejemplo, la bomba 235' y el calentador 227' pueden accionarse por medio de un temporizador para introducir periódicamente un fármaco en forma de aerosol en una mascarilla de respiración de un paciente. Además, la bomba 235' y el calentador 227' pueden accionarse de modo continuo para formar de modo continuo un aerosol.

15 Si se desea puede suministrarse un segundo material en forma líquida desde una fuente del segundo material 233'' a un segundo tubo 223'' que tiene un extremo abierto 225''. El segundo material suministrado al segundo tubo 223'' es calentado por un calentador 227'' distinto hasta una temperatura suficiente para volatilizar el segundo material suministrado, de modo que el segundo material volatilizado se expanda por el extremo abierto 225'' del segundo tubo. Si se desea, el segundo material suministrado al segundo tubo 223'' puede calentarse con el mismo calentador 227' que caliente al primer tubo 223'. El primer material volatilizado y el segundo material volatilizado que se expanden por los extremos abiertos del tubo 223' y del segundo tubo 223'', respectivamente, se mezclan conjuntamente con aire ambiente, de modo que el material volatilizado y el segundo material volatilizado forman aerosoles primero y segundo, respectivamente. Los aerosoles primero y segundo se mezclan entre sí para formar un aerosol combinado que incluye los aerosoles primero y segundo. La mezcla de los materiales volatilizados primero y segundo entre sí y con aire para formar los aerosoles primero y segundo y el aerosol combinado, tiene lugar preferiblemente en una cámara de mezcla que, en el caso de generadores de aerosol destinados a la administración de fármacos, preferiblemente es la boquilla 239.

30 Además de o como alternativa a mezclar los aerosoles primero y segundo como se ha descrito anteriormente, si se desea puede suministrarse un tercer material en forma líquida desde una tercera fuente 233''' de material líquido, p. ej., al tubo 223' junto con el primer material. El primer material y el segundo material suministrados al tubo 223' son calentados por el calentador 227' hasta una temperatura suficiente para volatilizar el primer material y el segundo material, de modo que el primer material y segundo material volatilizados se expandan juntos por el extremo abierto 225' del tubo.

35 En el material en forma líquida suministrado desde la fuente de material puede haber partículas sólidas suspendidas en solución. Cuando el material en forma líquida que incluye las partículas sólidas suspendidas se calienta con un calentador, las partículas sólidas son expulsadas por el extremo abierto del tubo a medida que se expande el material volatilizado, de modo que el aerosol incluye partículas condensadas del material y las partículas sólidas. Las partículas sólidas, cuando están suspendidas en solución, pueden ser de mayor diámetro medio que las partículas del material en forma de aerosol. Además, las partículas sólidas, cuando forman parte del aerosol, pueden ser de mayor diámetro medio que las partículas del material en forma de aerosol.

45 Se observará que las realizaciones del generador de aerosol según la presente invención pueden ser bastante grandes, tal como un elemento montado encima de una mesa, aunque también pueden miniaturizarse de manera que sean manuales. La capacidad de miniaturizar el generador de aerosol es debida, en gran parte, a que la transferencia térmica entre el calentador y el tubo es muy eficiente, lo cual permite que la pila del generador de aerosol trabaje con escasa demanda de energía.

50 Con objeto de realizar ensayos en relación con nuestro generador de aerosol, se diseñó una unidad de laboratorio que contenía los elementos básicos del generador, pero que tenía una estructura modular de modo que pudieran cambiarse los diversos componentes tras el ensayo. Durante la mayoría de los ensayos se pudo medir la temperatura superficial del calentador y la potencia aplicada. El diámetro de partícula másica media del aerosol se obtuvo usando un impactor en cascada según los métodos especificados en las Recomendaciones del Panel Consultivo de la USP sobre Aerosoles de los Capítulos Generales sobre Aerosoles (601) y de la Uniformidad de las Unidades de Dosificación (905), Pharmacopeial Forum, Vol. 20, n.º 3, pp. 7477 et. seq. (Mayo-Junio 1994) y la masa se midió de modo gravimétrico según se recogió del impactor.

60 En los Ejemplos que siguen, el generador de aerosol incluía una sección de conducto capilar de sílice vítrea, más particularmente, precolumnas capilares desactivadas de fenilo y metilo para cromatografía de gases, obtenible en Restek Corporation, Bellefonte, PA, que se enrolló cuidadosamente con un hilo calefactor de 0,2 mm (0,008") de diámetro externo y 43  $\Omega$ /m (13,1 ohmios por pie), marcado como K-AF, obtenible en Kanthal Corp., Bethel, CT, formando una zona calefactora de 1,0 a 1,5 cm de largo. El hilo se enrolló de modo que se produjeron espiras muy apretadas para asegurar buena transferencia térmica hacia el tubo. La punta de la aguja de una jeringuilla de 500 microlitros Modelo 750N, obtenible en Hamilton Company, Reno, NV, se cortó y se pulió obteniéndose un extremo romo. El extremo romo se conectó al tubo capilar usando un hardware común para columnas capilares de cromatografía de gases. Como aislamiento se colocó alrededor de la zona calentada un tubo cerámico o de cuarzo (de 6 mm [ $\frac{1}{4}$ "] de diámetro interno), ranurado para las conexiones eléctricas.

## ES 2 296 312 T3

El cuerpo de la jeringuilla se cargó sobre una bomba programable de jeringuilla del Modelo 44, obtenible en Harvard Apparatus Inc., South Natick, MA. El extremo del tubo capilar se centró y se sostuvo dentro de una boquilla que se mecanizó para acoplarla a la abertura de admisión que se conectó a un impactor en cascada MOUDI modelo 100, obtenible en MSP Corporation, Minneapolis, MN, de acuerdo con las Recomendaciones del Panel Consultivo de la USP sobre Aerosoles de los Capítulos Generales sobre Aerosoles (601) y de la Uniformidad de las Unidades de Dosificación (905), Pharmacopeial Forum. Vol. 20, n.º 3, pp. 7477 et. seq. (Mayo-Junio 1994).

Desde una fuente de energía de CC con triple salida del modelo TP3433A, fabricada por Power Designs Inc., Westbury, NY, se hicieron conexiones eléctricas hasta los terminales del hilo calefactor y se colocó cuidadosamente un termopar microminiatura de unión abierta contra una de las bobinas calefactoras, aproximadamente en el centro de la zona calentada. Se usaron conmutadores de estado sólido controlados por ordenador para sincronizar con precisión el arranque de la bomba de jeringuilla con la alimentación del hilo calefactor. Se registraron mediciones de la potencia y la temperatura cada décima de segundo mediante un ordenador que usaba el software LAB TECH NOTEBOOK, obtenible en Laboratory Technologies, Wilmington, MA, y una placa de entrada/salida DT2801, obtenible en Data Translation Inc., Marlboro, MA.

El impactor en cascada se hizo funcionar según las especificaciones del fabricante. Todos los ensayos se llevaron a cabo con un caudal unitario de aire en el impactor de 30 litros por minuto y una producción total de aerosol menor de 100 mg. Se encontró que una carga de 30 a 40 mg en el impactor dio resultados bastante coherentes y menos problemas de obturación.

Durante los ensayos siguientes se deseó aplicar al calentador potencia suficiente para calentar el fluido en el tubo capilar, de modo que alcanzase su punto de ebullición y se vaporizase antes de salir del tubo. Además se deseó calentar suficientemente el vapor para evitar su condensación en la salida del tubo capilar. Hay pérdidas hacia el medio ambiente que deberían considerarse en la ecuación de energía y que dependen de los dispositivos.

En la práctica, con el dispositivo particular generador de aerosol usado durante los ensayos siguientes, se hizo funcionar el dispositivo varias veces para determinar la potencia requerida para mantener el calentador a una temperatura específica, a fin de determinar las pérdidas hacia el medio ambiente. A la potencia perdida se le añadió la cantidad teórica de energía requerida para el calentamiento y la vaporización, con objeto de obtener una estimación aproximada de la potencia total requerida. Se realizaron varios ensayos de comprobación para observar visualmente el vapor que salía del tubo y la formación de aerosol. A continuación, cuando no se observó ninguna condensación en el capilar, se ajustó la potencia bajándola hasta que se produjo la condensación, después de lo cual se añadió la potencia adicional suficiente para que el dispositivo funcionase justo por encima del umbral de condensación. Se prevé que se harán muchas mejoras a los dispositivos comerciales generadores de aerosol y a la manera de ajustar los niveles de potencia en tales dispositivos.

Los ejemplos siguientes reflejan diversos ensayos realizados con el generador de aerosol, preparado y manejado como se ha descrito anteriormente:

### Ejemplo I

Una columna capilar de 0,1 mm de diámetro interior se enrolló con 11,5 cm de hilo calefactor para formar una zona calefactora de 1,0 cm dejando 2,0 cm de hilo en cada extremo como terminales para conexiones eléctricas. En un extremo se dejaron sin enrollar aproximadamente 0,5 cm de columna para permitir su conexión a la aguja de la jeringuilla y en el extremo opuesto se dejaron sin enrollar 0,3 cm aproximadamente. En la jeringuilla se succionó propilenglicol y se ensambló la unidad como se ha descrito anteriormente. La bomba de jeringuilla se ajustó de modo que suministrase 30 mg de fluido a una velocidad de 1,5075 mg/s. La Tabla 1 muestra los resultados de los ensayos.

(Tabla pasa a página siguiente)

Ensayo n.º	Flujo de Alimentación (mg/s)	Potencia (W)	Temp. (°C)	Recuperación de Masa en %	Diámetro de Partícula Másica Media (micrómetros)
1	1,5075	2,92	289	66,1	0,56
2	1,5075	2,96	212	66,3	0,60
3	1,5075	3,03	278	60,0	0,62
4	1,5075	2,96	223	68,4	0,56
6	1,5075	4,21	384	40,7	0,91
7	1,5075	4,24	385	51,4	0,99
8	1,5075	4,37	393	49,6	1,10
9	1,5075	4,37	389	56,0	0,86
10	1,5075	3,60	355	58,9	0,61
11	1,5075	3,71	358	63,7	0,62
12	1,5075	3,49	348	47,5	0,67
13	1,5075	2,28	260	20,8	1,42
16	1,5075	2,27	248	22,7	1,22
22	1,5075	3,17	318	44,3	0,55

En los números de ensayo 6, 7, 8 y 9 se aplicó algo más de potencia al calentador y en los ensayos 13 y 16 se aplicó algo menos de potencia al calentador. La Fig. 5 muestra los efectos de la potencia sobre el diámetro de partícula másica media del aerosol.

#### Ejemplo II

Esta serie de ensayos fue idéntica al Ejemplo I salvo que se midió el diámetro de partícula másica media respecto a los cambios de la velocidad de alimentación. Los resultados se muestran en la Tabla II.

Ensayo n.º	Flujo de Alimentación (mg/s)	Potencia (W)	Temp. (°C)	Recuperación de Masa en %	Diámetro de Partícula Másica Media (micrómetros)
17	3,0151	4,74	335	25,4	0,57
18	3,0151	5,12	395	29,6	0,53
19	3,0151	5,05	427	16,8	0,90
20	0,7546	1,92	271	35,5	1,11
21	0,7546	2,07	292	40,4	0,82

## ES 2 296 312 T3

### Ejemplo III

En el Ejemplo III se usó la misma configuración de dispositivo que en los Ejemplos I y II, salvo que como fluido se usó glicerina en lugar de propilenglicol. Obsérvese que se emplearon dos caudales unitarios de alimentación distintos y que los resultados que se muestran en la Tabla III indican un diámetro de partícula másica media menor para la glicerina que para el propilenglicol.

Tabla III					
Ensayo n.º	Flujo de Alimentación (mg/s)	Potencia (W)	Temp. (°C)	Recuperación de Masa en %	Diámetro de Partícula Másica Media (micrómetros)
23	1,8352	4,68	370	78,0	0,50
24	1,8352	4,56	347	69,7	0,60
25	3,6704	8,07	469	57,4	0,37

### Ejemplo IV

Se efectuó un ensayo para determinar los efectos de añadir un componente de mayor punto de ebullición a un fluido de menor punto de ebullición. Para este ensayo se eligió como fluido una solución del 5% en peso de glicerina en propilenglicol. El dispositivo fue el mismo que se usó para los ejemplos previos. El ensayo 10 fue con propilenglicol puro y se muestra a efectos de comparación. Obsérvese el menor diámetro de partícula másica media en la mezcla.

Tabla IV					
Ensayo n.º	Flujo de Alimentación (mg/s)	Potencia (W)	Temp. (°C)	Recuperación de Masa en %	Diámetro de Partícula Másica Media (micrómetros)
26 (5% de Glicerina)	1,5075	3,64	318	48,1	0,35
10 (PG)	1,5075	3,60	355	58,9	0,61

### Ejemplo V

Para esta serie de ensayos se construyó una nueva configuración. El segmento de tubo capilar fue un tubo de 0,05 mm de diámetro interior, en lugar del tubo de 0,1 mm de diámetro interior. Como fluido sólo se usó propilenglicol. Todos los demás procedimientos fueron los mismos que en los Ejemplos previos. La Tabla V muestra la serie completa de ensayos llevados a cabo con el tubo de 0,05 mm de diámetro interior. Como en el caso del tubo de 0,1 mm, se variaron los caudales unitarios del fluido intentando optimizar el diámetro de partícula másica media respecto al diámetro mínimo.

Tabla V					
Ensayo n.º	Flujo de Alimentación (mg/s)	Potencia (W)	Temp. (°C)	Recuperación de Masa en %	Diámetro de Partícula Másica Media (micrómetros)
27	1,5075	2,75	419	34,8	0,56
28	1,5075	2,09	351	22,9	1,98
30	0,7529	2,43	387	48,9	0,64
31	0,7529	2,40	393	34,2	0,67
32	0,7529	2,11	355	28,0	0,63
33	0,3782	1,24	282	25,9	2,63
34	0,3782	1,70	380	60,2	1,58
35	0,3782	2,13	462	25,9	1,74
36	0,3782	2,16	460	36,7	1,63
37	0,3782	2,22	460	59,0	1,36
38	0,7546	1,93	309	30,5	0,90
39	0,7546	2,39	344	34,6	0,64
40	1,5075	3,23	355	23,8	1,38
41	1,5075	3,78	366	54,3	0,50
42	1,5075	3,79	362	57,7	0,49

## Ejemplo VI

Se configuró un tubo de 0,53 mm de diámetro interior como en la sección de configuración del dispositivo y se hicieron los ensayos 44 y 45. La longitud calentadora estándar de 1,25 cm no pareció ser suficiente para efectuar buena transferencia térmica sin temperaturas de pared excesivas. En estos ensayos no se midieron las temperaturas superficiales porque estaban fuera del rango de 500°C del equipo que se utilizó. Se hizo una nueva configuración con el tubo de 0,53 mm de diámetro interior en la que la zona calentada se extendió hasta 4,0 cm y se hicieron los ensayos 46 a 48. En todos los casos se formó un aerosol, pero estaba acompañado por gotas líquidas muy grandes que se expulsaron a chorros del tubo. La Tabla VI muestra los resultados.

Tabla VI				
Ensayo n.º	Flujo de Alimentación (mg/s)	Potencia (W)	Recuperación de Masa en %	Diámetro de Partícula Másica Media (micrómetros)
44	7,9952	12,04	0,93	1,52
45	1,5075	4,22	24,85	4,24
46	7,9952	4,80	12,55	1,62
47	7,9952	6,02	21,95	1,76
48	7,9952	13,5	11,30	1,54

Los ensayos realizados con nuestro generador de aerosol ponen de manifiesto que son factibles las configuraciones con el tubo de 0,05 mm de diámetro interior y con el tubo de 0,53 mm, Ejemplos V y VI, respectivamente. No obstante, desde un punto de vista práctico, los tubos de pequeño diámetro interior parecen requerir grandes presiones para mover el fluido y son propensos a obturarse y romperse. Un conducto de mayor ánima presenta dificultades de transferencia térmica que requieren temperaturas superficiales elevadas y/o zonas calefactoras sumamente largas para obtener buenos resultados.

Aunque esta invención ha sido ilustrada y descrita de acuerdo con una realización preferida, se admite que pueden hacerse variaciones y cambios a la misma sin apartarse de la invención según se expone en las reivindicaciones.

# ES 2 296 312 T3

## REIVINDICACIONES

1. Un generador de aerosol (21) (121) (221), que comprende:

- 5 (a) un capilar (23) (123) (223) que tiene un primer extremo abierto (25) (125) (225) y un segundo extremo de aguas arriba (31) (131) (231), estando adaptado el segundo extremo de modo que esté en comunicación de fluido con una fuente de material líquido a dispersar en forma de aerosol;
- 10 (b) un calentador resistivo (27) (127) (227) accionable de modo que caliente y volatilice un material líquido suministrado al segundo extremo (31) (31) (231) del capilar (23) (123) (223), de manera que el material volatilizado salga por el extremo abierto (25) (125) (225) del capilar y se mezcle con aire ambiente para formar un aerosol; y
- 15 (c) un sensor para detectar una demanda de administración de aerosol, que es accionable para hacer que una fuente de energía suministre energía al calentador resistivo (27) (127) (227).

2. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según la reivindicación 1, en el que el sensor es un sensor accionado por inhalación.

20 3. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según la reivindicación 1 ó 2, en el que el sensor es parte de una boquilla (39) (139) (239) muy próxima al extremo abierto (25) (125) (225) del capilar (23) (123) (223), de modo que el generador de aerosol genera un aerosol cuando un usuario inhala por la boquilla.

25 4. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según la reivindicación 3, en el que la boquilla (39) (139) (239) admite un flujo de aire de al menos 60 litros por minuto sin resistencia sustancialmente.

5. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según cualquier reivindicación precedente, en el que el capilar tiene un diámetro interno comprendido entre 0,05 mm y 0,53 mm.

30 6. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según la reivindicación 5, en el que el capilar (23) (123) (223) tiene un diámetro interno de 0,1 mm aproximadamente.

35 7. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según cualquier reivindicación precedente, que además comprende un suministro de material líquido, a dispersar en forma de aerosol, al segundo extremo (31) (131) (231) del capilar (23) (123) (223).

40 8. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según la reivindicación 7, en el que el material líquido incluye propilenglicol y el diámetro de partícula másica media del aerosol generado por el generador de aerosol es de 2  $\mu\text{m}$  o menos.

9. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según la reivindicación 8, en el que el diámetro de partícula másica media del aerosol generado por el generador de aerosol está comprendido entre 0,2  $\mu\text{m}$  y 2  $\mu\text{m}$ .

45 10. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según la reivindicación 8 ó 9, en el que el diámetro de partícula másica media del aerosol generado por el generador de aerosol está comprendido entre 0,5  $\mu\text{m}$  y 1  $\mu\text{m}$ .

11. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según cualquier reivindicación precedente, en el que el capilar (23) (123) (223) es parte de una columna capilar de sílice vítrea (23) (123) (223).

50 12. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el capilar (23) (123) (223) es un capilar cerámico de silicato de aluminio (23) (123) (223).

55 13. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según cualquier reivindicación precedente, en el que el calentador (27) (127) (227) incluye un elemento calefactor de cromoníquel.

14. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según cualquier reivindicación precedente, en el que el calentador resistivo (27) (127) (227) está conectado a una fuente de energía de CC (29) (129) (229).

60 15. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según cualquier reivindicación precedente, que además incluye un medio de suministro de material líquido (33) (135) (141) (235).

65 16. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según la reivindicación 15, en el que el medio de suministro de material líquido (33) (135) (141) (235) suministra material al capilar (23) (123) (223) a una velocidad mayor que 1 mg/s.

17. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según la reivindicación 15 ó 16, en el que el medio de suministro de material incluye una bomba (33) (135) (235).

## ES 2 296 312 T3

18. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según la reivindicación 17, en el que la bomba (135) (235) incluye una jeringuilla (133) (233), incluyendo la jeringuilla (133) (233) un émbolo y un cilindro de émbolo y medios para mover el émbolo en el cilindro de émbolo.

5 19. Un generador de aerosol (121) (221) según la reivindicación 18, en el que los medios de movimiento incluyen medios para mover el émbolo en el cilindro de émbolo a una velocidad deseada.

20. Un generador de aerosol (121) (221) según la reivindicación 19, en el que los medios de movimiento incluyen un eje roscado (145) unido al émbolo, medios (149) (249) para hacer girar el eje (145), y un miembro fijo roscado interiormente (157) a través del que se extiende el eje (145), cuya rotación del eje (145) respecto al miembro roscado interiormente (157) hace que el émbolo se mueva en el cilindro de émbolo.

21. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, en el que el medio de suministro de material líquido (33) (135) (141) (235) incluye un depósito de material.

15 22. Un generador de aerosol (21) (121) (221) según la reivindicación 21, en el que el depósito está cerrado herméticamente respecto a la atmósfera exterior.

23. Un generador de aerosol (221) según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 22, que además comprende medios para suministrar otro material en forma líquida al segundo extremo (231') del primer capilar (223'), de modo que el primer material y dicho otro material se suministran juntos al segundo extremo (231') del primer capilar (223'), en el que el calentador (229') que calienta el primer capilar (223') puede accionarse de modo que caliente el primer capilar (223') hasta una temperatura suficiente para volatilizar tanto el primer material como dicho otro material y de manera que el primer material y dicho otro material volatilizados se expandan por el extremo abierto (225') del primer capilar (223') y se mezclen con aire ambiente para formar un aerosol combinado.

24. Un generador de aerosol (221) según cualquier reivindicación precedente, que además comprende un segundo capilar (223'') que tiene un primer extremo abierto (225'') y un segundo extremo (231''), medios (235'') para suministrar un segundo material en forma líquida al segundo capilar (223'') por el segundo extremo (231'') del segundo capilar (223''), un calentador (229'') accionable de modo que caliente el segundo capilar (223'') hasta una temperatura suficiente para volatilizar el segundo material y de manera que el segundo material volatilizado se expanda por el extremo abierto (225'') del segundo capilar (223''), y medios (239) para mezclar conjuntamente con aire ambiente el material volatilizado y el segundo material volatilizado, de manera que el primer material volatilizado y el segundo material volatilizado formen aerosoles primero y segundo, respectivamente, mezclándose los aerosoles primero y segundo entre sí en los medios mezcladores (239) para formar un aerosol combinado que incluye los aerosoles primero y segundo.

25. Un método para generar un aerosol según demanda de un usuario, que comprende:

40 (a) proporcionar un generador de aerosol según cualquier reivindicación precedente;

(b) suministrar un material líquido al segundo extremo del capilar del generador de aerosol;

45 (c) detectar la demanda de administración de aerosol; y

(d) en respuesta a la demanda detectada de administración de aerosol, suministrar al calentador resistivo del generador de aerosol energía suficiente para calentar y volatilizar el material líquido en dicho capilar, de manera que el material volatilizado salga por el primer extremo abierto de dicho capilar y se mezcle con aire ambiente para formar un aerosol.

50 26. Un método según la reivindicación 25, en el que la demanda de administración de aerosol se genera detectando la inhalación de un usuario.

55 27. Un método según la reivindicación 26, en el que la detección de la inhalación de un usuario es efectuada por un sensor accionado por inhalación que está situado en una boquilla situada muy próxima al extremo abierto de dicho capilar.

28. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 25, 26 y 27, en el que el material se suministra a una velocidad mayor que 1 mg/s.

60 29. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, en el que el material suministrado se volatiliza a una velocidad mayor que 1 mg/s.

30. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, en el que el material líquido incluye propilenglicol y el aerosol tiene un diámetro de partícula másica media menor que 2  $\mu\text{m}$ .

65 31. Un método según la reivindicación 30, en el que el aerosol tiene un diámetro de partícula másica media comprendido entre 0,2  $\mu\text{m}$  y 2  $\mu\text{m}$ .

## ES 2 296 312 T3

32. Un método según la reivindicación 30 ó 31, en el que el aerosol tiene un diámetro de partícula másica media comprendido entre  $0,5 \mu\text{m}$  y  $1 \mu\text{m}$ .

5 33. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 32, que comprende proporcionar un generador de aerosol según la reivindicación 24 y que además comprende:

suministrar un segundo material en forma líquida al segundo capilar del generador de aerosol;

10 calentar el segundo material suministrado a dicho segundo capilar hasta una temperatura suficiente para volatilizar el segundo material, de modo que el segundo material volatilizado se expanda por el extremo abierto de dicho segundo capilar; y

15 mezclar conjuntamente con aire ambiente el primer material volatilizado y el segundo material volatilizado que se expanden por los extremos abiertos de dicho primer capilar y de dicho segundo capilar, respectivamente, de modo que el primer material volatilizado y el segundo material volatilizado formen aerosoles primero y segundo, respectivamente, mezclándose entre sí los aerosoles primero y segundo para formar un aerosol combinado que incluye los aerosoles primero y segundo.

20 34. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 33, en el que el primer material incluye dos o más componentes mezclados entre sí antes de que se volatilice el material.

35. Un método según la reivindicación 34, que además comprende:

25 suministrar otro material en forma líquida a dicho primer capilar junto con el primer material;

calentar el primer material y dicho otro material suministrados a dicho primer capilar hasta una temperatura suficiente para volatilizar el primer material y dicho otro material, de modo que el primer material volatilizado y dicho otro material volatilizado se expandan conjuntamente por el extremo abierto de dicho capilar.

30 36. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 35, en el que hay partículas sólidas suspendidas en solución en el material, expulsándose las partículas sólidas por el extremo abierto de dicho capilar a medida que se expande el material volatilizado, de modo que aerosol incluye partículas condensadas del material y las partículas sólidas.

35 37. Un método según la reivindicación 36, en el que las partículas sólidas, cuando están suspendidas en solución, son de mayor diámetro medio que las partículas del material en forma de aerosol.

40 38. Un método según la reivindicación 36 ó 37, en el que las partículas sólidas, cuando forman parte del aerosol, son de mayor diámetro medio que las partículas del material en forma de aerosol.

45 39. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 38, en el que la velocidad de vaporización del material líquido en el capilar es sustancialmente la misma que la velocidad de suministro de material líquido al segundo extremo del capilar.

45

50

55

60

65

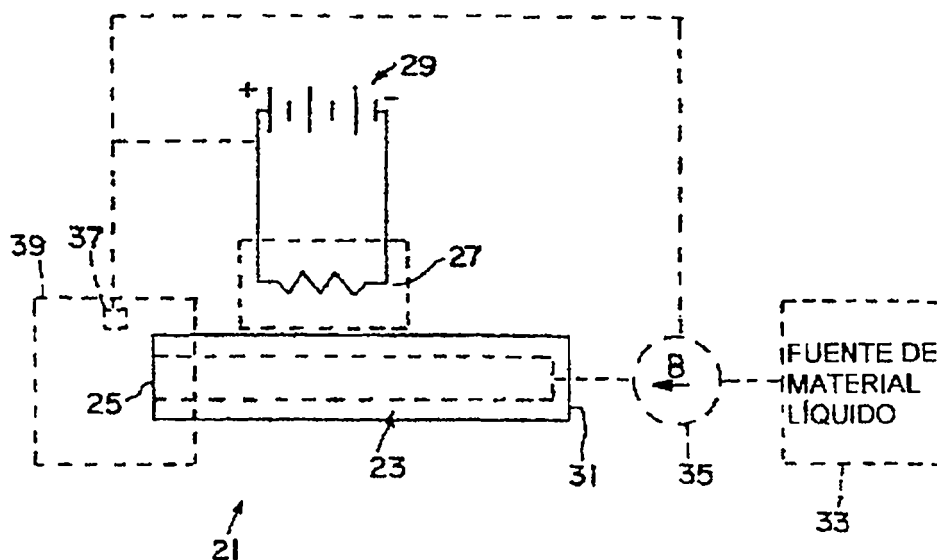


FIG. 1

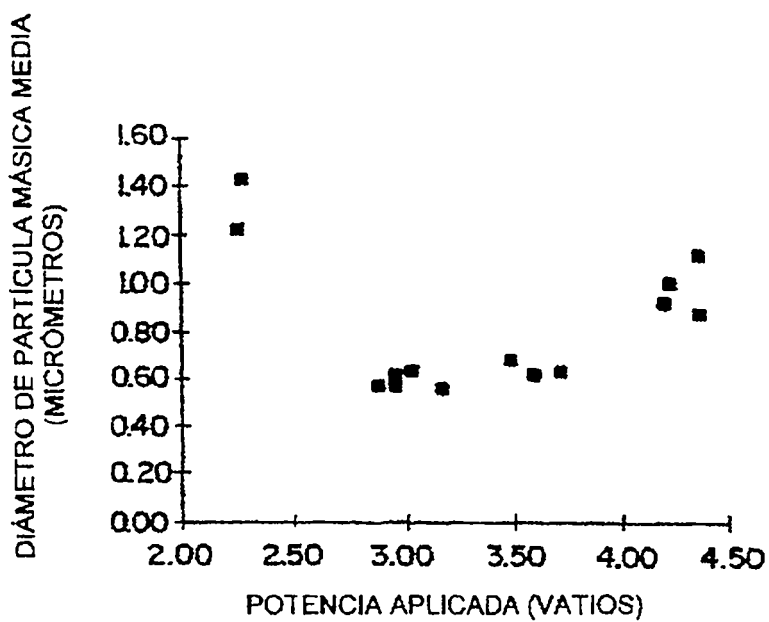


FIG. 5

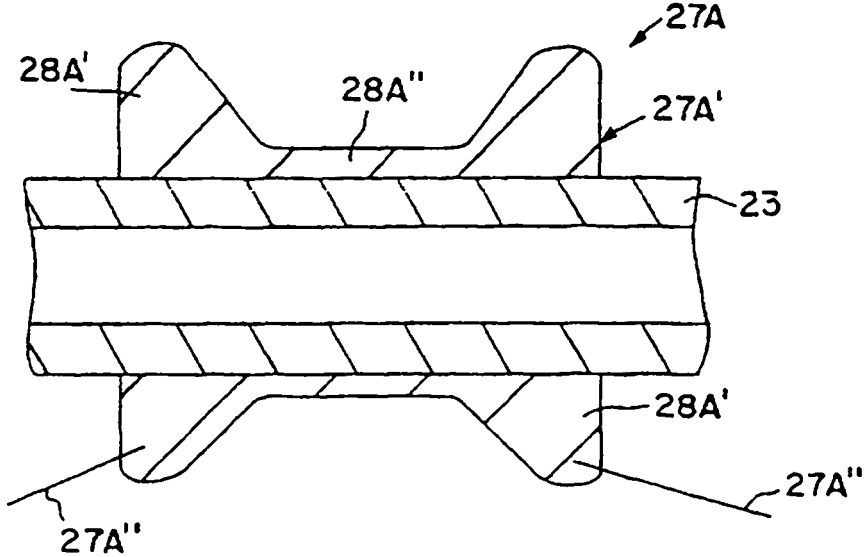


FIG. 2A

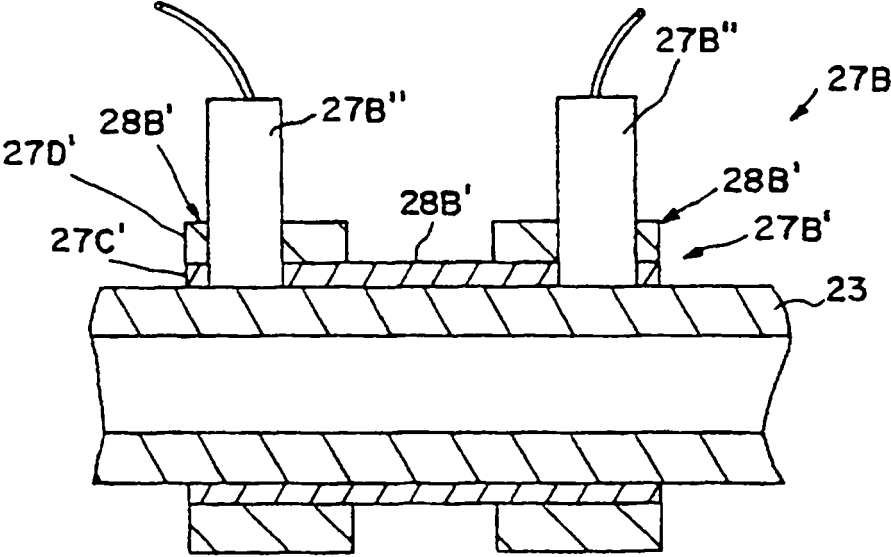


FIG. 2B

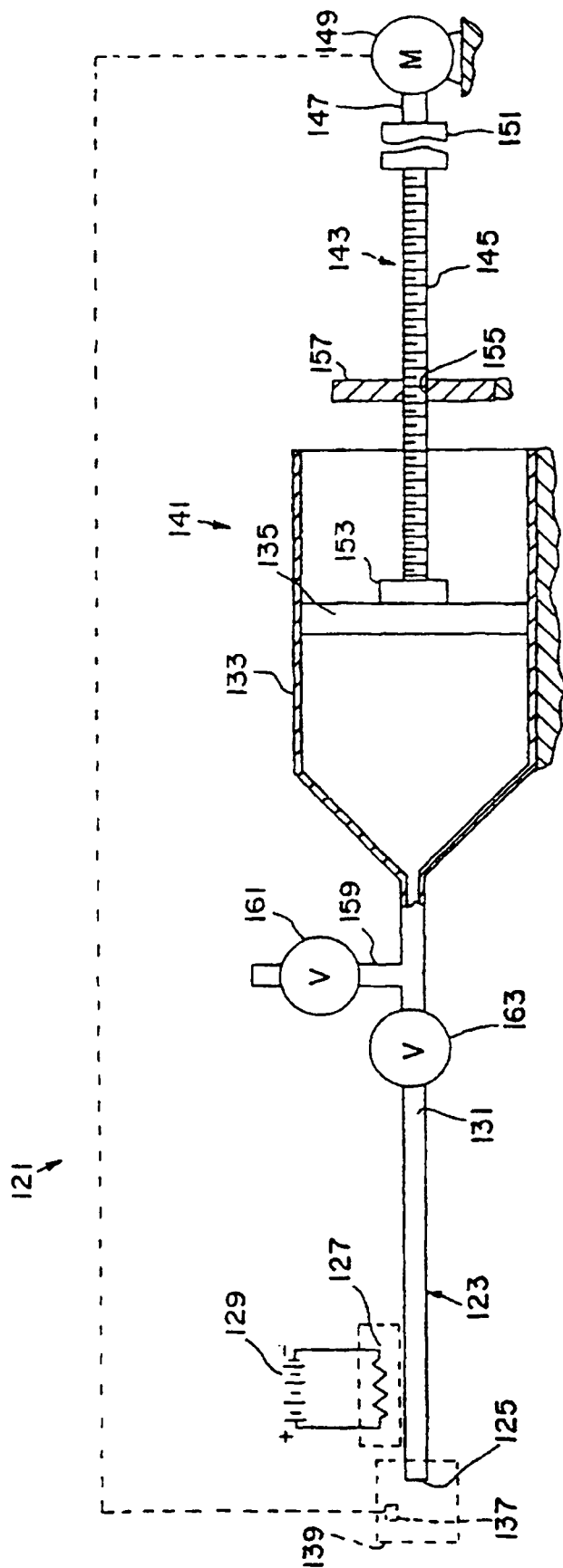


FIG. 3

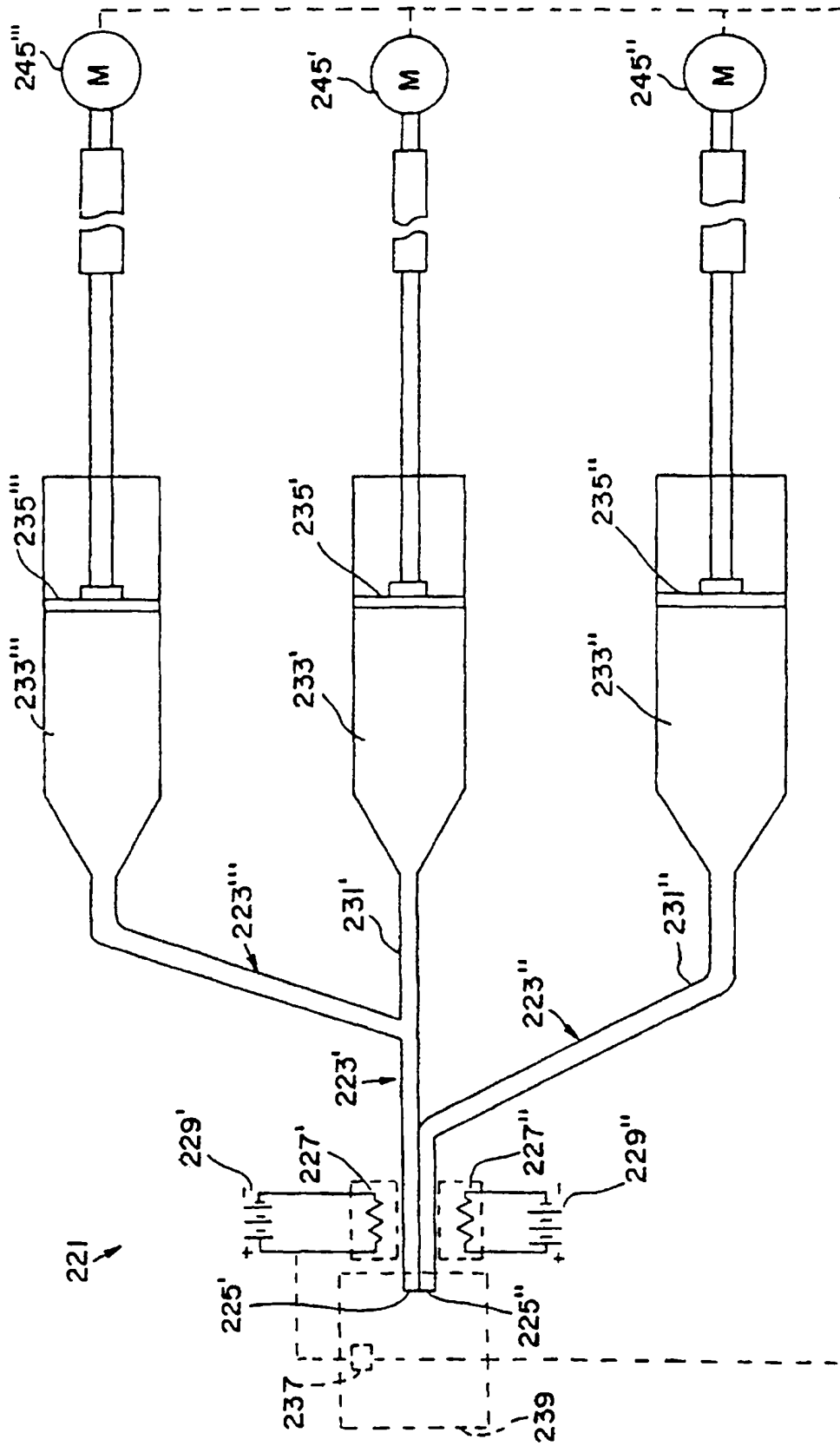


FIG.4