

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 832 329**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

A61M 11/00 (2006.01)

B05B 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2012 PCT/EP2012/060488**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12168181**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2012 E 12725433 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2020 EP 2717951**

54 Título: **Generador de aerosol**

30 Prioridad:

08.06.2011 EP 11169080

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

10.06.2021

73 Titular/es:

**PARI PHARMA GMBH (100.0%)
Moosstrasse 3
82319 Starnberg, DE**

72 Inventor/es:

**SCHULZ, HARALD;
HOLZMANN, PHILIPP;
MUTSCHMANN, DOMINIQUE y
HAHN, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

ROMERAL CABEZA, Ángel

ES 2 832 329 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

Generador de aerosol

5 La presente invención se refiere a un generador de aerosol y en particular a un generador de aerosol que tiene una membrana vibratoria con una pluralidad de orificios pasantes que comprende una parte de boquilla. Más particularmente la presente invención se refiere a una parte de boquilla optimizada.

10 Los generadores de aerosol se usan principalmente para aplicaciones industriales, de laboratorio y/o médicas, así como en el campo de los productos de consumo, pero no se limitan a las mismas. Especialmente, la generación de una salida de aerosol eficiente, reproducible y constante para mayores volúmenes de líquido no se realiza actualmente de manera suficiente. En todas las aplicaciones que requieren una salida o dosis constante a lo largo del ciclo (proceso) de generación de aerosoles completo y una salida reproducible durante cada aplicación, se necesita un generador de aerosol optimizado.

15 Los generadores de aerosol que tienen una membrana vibratoria tal como se describió anteriormente y se define en el preámbulo según la reivindicación 1 son conocidos por el documento WO 93/10910 A1. Los orificios pasantes definidos en la membrana vibratoria pueden formarse mediante electroconformado tal como se describe en el documento WO 01/18280 A1 o por medio de una fuente de láser tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 00/29167 A1. Sin embargo, también son concebibles otras técnicas. Puede encontrarse técnica anterior adicional en los documentos US 5 586 550 A1, US 2002/0157956 A1 y WO 2012/092163 A1.

25 Además, en estudios de búsqueda de dosis podría resultar que es necesario administrar cantidades relativamente altas de compuesto a un usuario. Sin embargo, algunos líquidos (por ejemplo, sustancias o compuestos médicos) no pueden administrarse en altas concentraciones por diferentes motivos. La alta concentración puede estar relacionada con propiedades fisicoquímicas desventajosas para la nebulización, tales como alta viscosidad (fluido newtoniano o fluido no newtoniano como un agente tixotropo). Otros factores pueden ser la tensión superficial, la densidad, la clase de fluido (disolución o suspensión), la solubilidad o el tamaño de las partículas en el líquido (por ejemplo, microsuspensión o nanosuspensión). Un compuesto podría no ser soluble en altas concentraciones o, más
30 generalmente, el líquido que contiene el compuesto podría no ser capaz de transportar altas concentraciones del compuesto (es decir, disolución, suspensión o formulación de fármaco coloidal para una aplicación de aerosoles y/o terapia por inhalación, como liposomas, proteínas, anticuerpos, emulsiones, tensioactivos, cubiertas virales y/o dos vectores). Por tanto, en la administración es necesario emitir un volumen relativamente grande de fluido, particularmente líquido, en forma de aerosol. El líquido puede contener una sustancia o compuestos, por ejemplo,
35 líquidos médicos, principios activos, fármacos o compuestos adicionales, tales como para aplicaciones terapéuticas, analíticas y/o de diagnóstico. En los generadores de aerosol convencionales, tales como los mencionados en los documentos anteriores, se requiere un período de tiempo relativamente grande para emitir todo el líquido que contiene el compuesto en forma de aerosol.

40 Sin embargo, un período de tiempo tan largo es percibido como negativo e incómodo por un usuario, lo que puede conducir a una menor aceptación de la aplicación (por ejemplo, terapia médica con aerosoles, cumplimiento terapéutico comprometido del paciente, eficacia posiblemente reducida de la terapia médica con aerosoles, así como las aplicaciones de aerosoles de impresión o fragancias).

45 Por consiguiente, la presente invención tiene como objetivo mejorar los generadores de aerosol conocidos a este respecto y proporcionar un generador de aerosol que permita la emisión de grandes cantidades de fluido incluso constantes, particularmente líquido en forma de aerosol en un período de tiempo más corto.

50 Este objetivo se resuelve mediante un generador de aerosol que tiene las características tal como se definen en la reivindicación 1. Las realizaciones de la presente invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

La presente invención se basa en el hallazgo de que la longitud de la parte de boquilla de los orificios pasantes formados en la membrana vibratoria tiene una influencia significativa sobre la tasa de salida total (*total output rate*, TOR) de los generadores de aerosol anteriores. En particular, se ha encontrado que la longitud de la parte de boquilla es directamente proporcional a la tasa de salida total, en la que cuanto más corta es la parte de boquilla, mayor es la TOR y viceversa. En cambio, se ha encontrado que el diámetro y la longitud de las partes aguas arriba de la parte de boquilla dentro del orificio pasante no tienen una influencia significativa sobre la TOR, si la parte de boquilla es suficientemente corta y pequeña en diámetro en comparación con la parte aguas arriba del orificio pasante. Por otro lado, también se ha encontrado que la longitud de la parte de boquilla también tiene una influencia sobre la desviación estándar geométrica (*geometric standard deviation*, GSD) de la distribución de tamaño de microgota. Las bajas GSD caracterizan una distribución de tamaño de microgota estrecha (microgotas de tamaño homogéneo), que es ventajosa para direccionar el aerosol al aparato respiratorio. Es decir, cuanto más larga es la parte de boquilla, más baja es la GSD. El tamaño de partícula (preferible por debajo de 5 μm) tiene una GSD en un intervalo de 2,2 a 1,5.

65 En vista de los hallazgos anteriores, la presente invención sugiere un generador de aerosol para generar un aerosol, particularmente un aerosol médico, a partir de un fluido, preferiblemente un líquido. El generador de aerosol

comprende una membrana vibratoria que tiene un primer lado para estar en contacto con el fluido y un segundo lado opuesto, a partir del cual emergen las microgotas. La membrana puede hacerse vibrar por medio de un accionador piezoeléctrico o cualquier otro medio adecuado. La membrana tiene una pluralidad de orificios pasantes que penetran en la membrana en una dirección de extensión desde el primer lado hasta el segundo lado. Los orificios pasantes pueden formarse, tal como se mencionó anteriormente, mediante una fuente de láser, electroconformado o cualquier otro procedimiento adecuado. Cuando se hace vibrar la membrana, el fluido pasa por los orificios pasantes desde el primer lado hasta el segundo lado para generar el aerosol en el segundo lado. Cada uno de los orificios pasantes tiene preferiblemente una abertura de entrada y una abertura de salida, en el que una parte de boquilla se extiende preferiblemente desde la abertura de salida a lo largo de una parte de los orificios pasantes hacia la abertura de entrada. La parte de boquilla está definida por la parte continua del orificio pasante en la dirección de extensión que comprende un diámetro más pequeño del orificio pasante y está bordeado por un diámetro más grande del orificio pasante. El diámetro más grande del orificio pasante se define como el diámetro que es más cercano al triple, preferiblemente sólo el doble que el diámetro más pequeño. El diámetro más pequeño del orificio pasante puede corresponder a la abertura de salida. Basándose en los hallazgos anteriores, el generador de aerosol de la presente invención tiene orificios pasantes en los que la razón de la longitud total de cada orificio pasante en la dirección de extensión con respecto a la longitud de una respectiva de dichas partes de boquilla en la dirección de extensión es igual a o mayor de 5. En este contexto, al menos el 75%, más preferiblemente el 90%, incluso más preferiblemente el 95% de los orificios pasantes tienen que cumplir la razón anterior. Sin embargo, debido a las intolerancias de fabricación algunos orificios pueden estar fuera de ese intervalo. Se ha probado que una razón por debajo de 4, particularmente cuando se usa en combinación con fluidos muy viscosos, una alta tensión superficial o fluidos que tienen propiedades fisicoquímicas que conducen a una TOR reducida, puede conducir a una nebulización insuficiente y reducida y, por tanto, alarga el tiempo de nebulización. Además, se ha encontrado que una razón de más de 10 dará como resultado la denominada exudación. Exudación en este contexto significa que el fluido pasa por la membrana desde el primer lado hasta el segundo lado incluso cuando no se hace vibrar la membrana. Por tanto, el segundo lado de la membrana se humedece con fluido o líquido que es contraproducente para el procedimiento de nebulización. El límite superior de la razón está a aproximadamente 6,5 o por debajo. Además, se ha encontrado que estas razones proporcionan un valor óptimo de una TOR aumentada y una GSD razonablemente baja. Por tanto, esta configuración permite lograr periodos de aplicación más cortos y, por tanto, comodidad para el paciente y eficacia del compuesto médico. Esto es particularmente ventajoso si se usan compuestos médicos que debido a sus propiedades fisicoquímicas conducen a una TOR reducida o en los que la concentración del compuesto activo se limita de manera que va a administrarse un mayor volumen del líquido que contiene el compuesto médico.

Según una realización, se prefiere que la parte de boquilla termine alineada con el segundo lado. Por tanto, la longitud de la parte de boquilla puede definirse como la parte que comienza desde el segundo lado hacia el primer lado y bordeada por el diámetro que es más cercano al triple, preferiblemente al doble del diámetro más pequeño. El diámetro más pequeño estará ubicado en estos casos en el segundo lado, como está la abertura de salida.

En cualquier caso, se prefiere que el diámetro más pequeño, que es un borde de la parte de boquilla esté ubicado en el extremo de la parte de boquilla en la dirección de extensión adyacente al segundo lado y que el diámetro más grande del orificio pasante que es el otro borde de la parte de boquilla esté ubicado aguas arriba del diámetro más pequeño en la dirección en la que el fluido pasa por los orificios pasantes durante el funcionamiento.

Según una realización, se prefiere que el diámetro más pequeño sea más pequeño de $4,5\text{ }\mu\text{m}$.

Según la invención la longitud total de un orificio pasante en la dirección de extensión es de al menos $90\text{ }\mu\text{m}$.

La longitud de la parte de boquilla es preferiblemente menos de $25\text{ }\mu\text{m}$, más preferido más de $20\text{ }\mu\text{m}$ y lo más preferido menos de $15\text{ }\mu\text{m}$.

Según una realización, los orificios pasantes pueden ser orificios pasantes perforados por láser formados en al menos dos fases, una fase que forma la parte de boquilla y la(s) fase(s) restante(s) que forma(n) el resto de los orificios pasantes.

Sin embargo, también pueden usarse otros métodos de fabricación que conducen a una parte de boquilla que es sustancialmente cilíndrica o cónica con una tolerancia de menos de +100% del diámetro más pequeño, preferiblemente menos de +50% del diámetro más pequeño, más preferiblemente menos de +30% del diámetro más pequeño y lo más preferido menos de +15% del diámetro más pequeño.

Alternativamente, los orificios pasantes también pueden formarse con un procedimiento de electroconformado. En este instante, pero también usando otros métodos de fabricación, los orificios pasantes pueden tener una primera parte con forma de embudo en el primer lado y una segunda parte con forma de embudo en el segundo lado con la parte de boquilla entre las partes con forma de embudo primera y segunda y definida entre la abertura de salida y el diámetro más grande. En este caso, la longitud total de los orificios pasantes también puede definirse sólo por las distancias desde el primer lado hasta la abertura de salida (diámetro más pequeño).

Además, se han encontrado que la TOR puede aumentarse adicionalmente cuando se aumenta el número de orificios

pasantes proporcionados en la membrana. Esto puede lograrse o bien aumentando la superficie perforada activa de la membrana y manteniendo la distancia de los orificios pasantes entre sí al mismo nivel, o bien por medio de la reducción de la distancia de los orificios pasantes entre sí y manteniendo el área activa de la membrana. Además, también pueden combinarse estas medidas. Desde esta perspectiva, es ventajosa que la membrana comprenda entre 200 y 8.000 orificios pasantes, preferiblemente entre 1.000 y 6.000, y lo más preferido entre 2.000 y 4.000 de los orificios pasantes. Preferiblemente, se proporcionan más de 2.000 orificios pasantes. Esta característica también puede implementarse en un generador de aerosol que tiene una parte de boquilla diferente que la descrita en el presente documento.

Las ventajas y características adicionales, que pueden implementarse en un generador de aerosol tal como se describió anteriormente de forma aislada o en combinación con otras características siempre que las características no se contradigan entre sí, se describen en la siguiente descripción de una realización preferida de la presente invención. Esta descripción hace referencia a los dibujos adjuntos, en los que

La figura 1 muestra una vista en sección transversal de un generador de aerosol conocido generalmente;

La figura 2 es una imagen de tomografía computarizada (TAC) que muestra una membrana que tiene una parte de boquilla relativamente larga;

la figura 3 es una imagen de tomografía computarizada (TAC) de otra membrana que tiene una parte de boquilla relativamente corta;

la figura 4 es una imagen de tomografía computarizada (TAC) de otra membrana que tiene una parte de boquilla relativamente corta;

la figura 5 es una imagen de tomografía computarizada (TAC) de otra membrana que tiene una parte de boquilla relativamente corta.

La figura 1 muestra un generador de aerosol tal como se divulga en el documento WO 2001/032246 A1.

El generador de aerosol comprende un depósito 21 de fluido para contener el fluido, particularmente un líquido, que va a emitirse en la cámara 3 de mezclado en forma de aerosol y que va a inhalarse por medio de la pieza 4 para la boca a través de la abertura 41.

El generador de aerosol comprende una membrana 22 vibratoria que se hace vibrar por medio de un accionador 23 piezoeléctrico. La membrana 22 vibratoria tiene un primer lado 24 que está enfrentado al recipiente 21 de fluido y un segundo lado 25 opuesto que está enfrentado a la cámara 3 de mezclado. Durante el uso, el primer lado 24 de la membrana 22 vibratoria está en contacto con el fluido contenido en el recipiente 21 de fluido. Una pluralidad de orificios 26 pasantes que penetran en la membrana desde el primer lado 24 hasta el segundo lado 25 se proporcionan en la membrana 22. Durante el uso, el fluido pasa desde el recipiente 21 de fluido a través de los orificios 26 pasantes desde el primer lado 24 hasta el segundo lado 25 cuando se hace vibrar la membrana 22 para generar el aerosol en el segundo lado 25 y emitirlo en la cámara 3 de mezclado. Luego, este aerosol puede ser aspirado por inhalación de un paciente desde la cámara 3 de mezclado a través de la pieza 4 para la boca y su abertura 41 de inhalación.

La figura 2 muestra una imagen de TAC en sección transversal que muestra tres de los orificios 26 pasantes de una membrana 22 vibratoria de este tipo. Los orificios 26 pasantes de esta realización particular se forman mediante perforación por láser usando tres fases de diferentes parámetros de procedimiento, respectivamente. En una primera fase, se forma la parte 30. En una segunda fase se forma la parte 31 y en una tercera fase se forma la parte 32 de boquilla. En esta realización particular, la longitud promedio de la parte 32 de boquilla es de 26 μm , mientras que la parte 31 tiene una longitud promedio de 51 μm . La primera parte 30 tiene una longitud promedio de 24,5 μm . Como resultado, la longitud total de cada orificio pasante es la suma de la longitud de la parte 30, la parte 31 y la parte 32 de boquilla, que es en este ejemplo particular 101,5 μm . Por tanto, la razón de la longitud total de cada orificio 26 pasante en la dirección de extensión E con respecto a la longitud de una respectiva de las partes 32 de boquilla en la dirección de extensión E es de aproximadamente 3,9.

Sin embargo, en la realización en la figura 3, la primera parte 30 tiene una longitud de 27 μm , la parte 31 una longitud de 55 μm y una parte de boquilla una longitud de 19 μm . Como resultado, la longitud total del orificio 26 pasante es de 101 μm . Por tanto, la razón de la longitud total del orificio 26 pasante con respecto a la longitud de la parte 32 de boquilla correspondiente en esta realización es de aproximadamente 5,3.

Sin embargo, en la realización en la figura 4, la primera parte 30 tiene una longitud de 25 μm , la parte 31 una longitud de 59 μm y una parte de boquilla una longitud de 17 μm . Como resultado, la longitud total del orificio 26 pasante es de 101 μm . Por tanto, la razón de la longitud total del orificio 26 pasante con respecto a la longitud de la parte 32 de boquilla correspondiente en esta realización es de aproximadamente 5,9.

Sin embargo, en la realización en la figura 5, la primera parte 30 tiene una longitud de 29,4 μm , la parte 31 una longitud de 55,7 μm y una parte de boquilla una longitud de 16,3 μm . Como resultado, la longitud total del orificio 26 pasante es de 101,4 μm . Por tanto, la razón de la longitud total del orificio 26 pasante con respecto a la longitud de la parte 32 de boquilla correspondiente en esta realización es de aproximadamente 6,2.

Ambas membranas vibratorias en las figuras 2, 3 y 5 se fabricaron con 6.000 orificios 26 pasantes. La tabla a continuación indica el diámetro medio en masa (MMD) de las partículas emitidas en el segundo lado de la membrana, el tiempo requerido para emitir completamente una determinada cantidad de líquida (tiempo de neb.) así como la TOR. Las pruebas se realizaron con ARIKACE (TM), que es una formulación liposómica de amikacina.

Tabla 1

Membrana	MMD [μm]	Tiempo de neb. [min]	TOR [g/min]	Número de orificios 26 pasantes
1 (mostrada en la figura 2 con una parte de boquilla de 26 μm)	4,2	14,6	0,57	6.000
2 (mostrada en la figura 3 con una parte de boquilla de 19 μm)	4,3	9,3	0,89	6.000
3 (similar a la figura 3)	4,4	13,4	0,62	3.000
4 (similar a la figura 3)	4,4	11,9	0,7	3.000
5 (mostrada en la figura 4 con una parte de boquilla de 17 μm)	4,3	11,7	0,71	3.000
6 (mostrada en la figura 5 con una parte de boquilla de 16,3 μm)	4,3	9,3	0,90	6.000

La tabla anterior muestra que la membrana 2 y 6 con la parte de boquilla más corta proporcionan una TOR aumentada y un tiempo de nebulización reducido en 5,3 minutos, que es aproximadamente un 36% menos en comparación con la membrana 1. La tabla anterior también muestra que la diferencia en el MMD no es significativa en comparación con la diferencia significativa en la TOR. Por tanto, por medio de la presente invención, el tiempo de nebulización puede reducirse significativamente, sin afectar a las características de tamaño de las microgotas.

Además de la membrana mostrada en las figuras 2 y 3, se fabricaron membranas que tenían la parte de boquilla reducida adicionalmente, pero con sólo 3.000 orificios 26 pasantes. En particular, la membrana 3 había sido perforada por láser con una parte de boquilla más corta, mientras que la membrana 4 se había fabricado usando una parte de boquilla incluso más corta. Una membrana 5 adicional con 3.000 orificios se muestra en la figura 4. A partir de la tabla anterior, resulta evidente que incluso con 3.000 orificios (membranas 3, 4 y 5) una reducción en la longitud de la parte de boquilla da como resultado una TOR aumentada en comparación con la membrana 1 con 6.000 orificios. La comparación de las membranas 3 y 4 en comparación con la membrana 2 muestra además que la combinación de un mayor número de orificios (6.000 en comparación con 3.000) y una longitud reducida de la parte de boquilla tiene el efecto más fuerte sobre el aumento de la TOR (membrana 2).

Además, es ventajoso usar un procedimiento de perforación por láser en comparación con electroconformado, ya que los orificios pasantes tal como se muestran en las figuras 2 y 3 son sustancialmente cilíndricos o cónicos en comparación con la entrada y salida con forma de embudo de orificios pasantes electroconformados tal como se divulga en el documento WO 01/18280 A1. La vibración de la membrana, es decir su velocidad de vibración, puede transferirse al líquido sobre un área mayor por medio de fricción cuando los orificios pasantes son sustancialmente cilíndricos o cónicos en comparación con la entrada y salida con forma de embudo de los orificios pasantes electroconformados. Luego es líquido es expulsado debido a su propia inercia desde las aberturas de salida de los orificios pasantes dando como resultado chorros de líquido que colapsan para formar el aerosol. Debido a la superficie extremadamente curvada de los orificios de una membrana electroconformada, se reduce la superficie o el área para transferir la energía desde la membrana al líquido. Sin embargo, la presente invención también puede implementarse en membranas electroconformadas, en las que la parte de boquilla está definida por la parte continua del orificio pasante en la dirección de extensión que comienza desde el diámetro más pequeño del orificio pasante hacia el primer lado hasta que alcanza un diámetro el triple o preferiblemente sólo el doble de dicho diámetro más pequeño. En este caso, la longitud total del orificio pasante se mide preferiblemente desde el diámetro más pequeño hasta el primer lado.

La presente invención de un generador de aerosol puede usarse para diferentes fluidos, particularmente líquidos, por ejemplo, para aplicaciones en los campos médicos, farmacéuticos, de diagnóstico y/o analíticos (por ejemplo, terapias con aerosoles en humanos y veterinarias con fármacos, sustancias o compuesto activos) así como para procedimientos, tecnologías y sistemas de agricultura, humidificación, fragancia, laca para el pelo, productos pirotécnicos, agente de guerra, motor de combustión, extinción, lubricación, adhesivo, filtración, refrigeración, pintura, impresión, barnizado, recubrimiento. Ejemplos adicionales se encuentran en el campo de aplicaciones de cultivo celular, polen, hierbas, medicinas, químicas, físicas, biológicas, meteorológicas, pesticidas, fungicidas, biocidas,

tóxicas, medioambientales y aerosoles de exposición.

Entre los compuestos activos que pueden ser útiles para cumplir uno de los fines nombrados anteriormente y que pueden usarse junto con la presente invención, se encuentran, por ejemplo, sustancias seleccionadas del grupo que consiste en compuestos antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos, antisépticos, prostaglandinas, agonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa, simpaticomiméticos beta-2, descongestionantes, vasoconstrictores, anticolinérgicos, inmunomoduladores, mucolíticos, fármacos antialérgicos, antihistamínicos, agentes estabilizadores de mastocitos, agentes inhibidores del crecimiento tumoral, agentes de cicatrización de heridas, anestésicos locales, antioxidantes, oligonucleótidos, péptidos, proteínas, vacunas, vitaminas, extractos vegetales, inhibidores de colinesterasa, péptido intestinal vasoactivo, antagonistas de los receptores de serotonina y heparinas, glucocorticoides, fármacos antialérgicos, antioxidantes, vitaminas, antagonistas de leucotrieno, agentes antiinfecciosos, antibióticos, antifúngicos, antivirales, mucolíticos, descongestionantes, antisépticos, citostáticos, inmunomoduladores, vacunas, agentes de cicatrización de heridas, anestésicos locales, oligonucleótidos, agentes derivados de xantina, péptidos, proteínas y extractos vegetales. Tal compuesto puede usarse en forma de suspensión, disolución, formulación coloidal (es decir, liposómica), etc.

Los ejemplos de compuestos antiinflamatorios potencialmente útiles son glucocorticoides y agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como betametasona, beclometasona, budesonida, ciclesonida, dexametasona, desoximetasona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, flunisolida, fluticasona, icometasona, rofleponida, acetónido de triamcinolona, fluocortina butilo, hidrocortisona, hidroxycortisona-17-butilato, prednicarboato, aceponato de 6-metilprednisolona, furoato de mometasona, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS), elastano, prostaglandina, leucotrieno, antagonistas de la bradicinina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tal como ibuprofeno, incluyendo cualquier sal, éster, isómero, estereoisómero, diastereómero, epímero, solvato u otro hidrato farmacéuticamente aceptables, profármacos, derivados o cualquier otra forma química o física de compuestos activos que comprendan los respectivos restos activos.

Los ejemplos de agentes antiinfecciosos, cuya clase o categoría terapéutica se entiende en el presente documento como que comprende compuestos que son eficaces contra infecciones bacterianas, fúngicas y virales, es decir, que abarcan las clases de antimicrobianos, antibióticos, antifúngicos, antisépticos y antivirales, son

- penicilinas, incluidas bencilpenicilinas (penicilina-G-sodio, clemizone penicilina, penicilina benzatina G), fenoxipenicilinas (penicilina V, propicilina), aminobencilpenicilinas (ampicilina, amoxicilina, bacampicilina), acilaminopenicilinas (azlocilina, mezlocilina, piperacilina, apalcilina), carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina, temocilina), isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina) y amidina penicilinas (mecillinam);
- cefalosporinas, incluyendo cefazolinas (cefazolina, cefazedona); cefuroximas (cefuroxima, cefamandol, cefotiam), cefoxitinas (cefotixina, cefotetán, latamoxef, flomoxef), cefotaximas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftizoxima, cefmenoxima), ceftazidimas (ceftazidima, cefpiroma, cefepima), cefalexinas (cefalexina, cefaclor, cefadroxilo, cefradina, loracarbef, cefprozil) y cefiximas (cefixima, cefpodoxima proxetil, cefuroxima axetil, cefetamet pivoxil, cefotiam hexetil), loracarbef, cefepima, ácido clavulánico/amoxicilina, ceftobiprol;
- sinergistas, incluyendo inhibidores de beta-lactamasa, tales como ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam;
- carbapenémicos, incluyendo imipenem, cilastina, meropenem, doripenem, tebipenem, ertapenem, ritipenem y biapenem;
- monobactamas, incluyendo aztreonam;
- aminoglicósidos, tales como apramicina, gentamicina, amikacina, isepamicina, arbekacina, tobramicina, netilmicina, espectinomina, estreptomina, capreomicina, neomicina, paromoicina y kanamicina;
- macrólidos, incluyendo eritromicina, claritromicina, roxitromicina, azitromicina, ditromicina, josamicina, espiramicina y telitromicina;
- inhibidores de girasa o fluoroquinolonas, incluyendo ciprofloxacina, gatifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, levofloxacina, perfloxacina, lomefloxacina, fleroxacin, garenoxacin, clinafloxacina, sitafloxacina, prulifloxacina, olamufloxacina, caderofloxacina, gemifloxacina, balofloxacina, trovafloxacina y moxifloxacina;
- tetraciclinas, incluyendo tetraciclina, oxitetraciclina, rolitetraciclina, minociclina, doxiciclina, tigeciclina y aminociclina;
- glicopéptidos, incluyendo vancomicina, teicoplanina, ristocetina, avoparcina, oritavancina, ramoplanina y péptido 4;

- polipéptidos, incluyendo plectasina, dalbavancina, daptomicina, oritavancina, ramoplanina, dalbavancina, telavancina, bacitracina, tirotricina, neomicina, kanamicina, mupirocina, paromomicina, polimixina B y colistina;
- 5 – sulfonamidas, incluyendo sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfaleno, co-trimoxazol, co-trimetrol, co-trimoxazina y co-tetraxazina;
- 10 – azoles, incluyendo clotrimazol, oxiconazol, miconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, metronidazol, tinidazol, bifonazol, ravuconazol, posaconazol, voriconazol y ornidazol y otros antifúngicos incluyendo flucitosina, griseofulvina, tolnaftato, naftifina, terbinafina, amorolfina, ciclopiroxolamina, equinocandinas, tales como micafungina, caspofungina, anidulafungina;
- 15 – nitrofuranos, incluyendo nitrofurantoina y nitrofurazona;
- 20 – polienos, incluyendo anfotericina B, natamicina, nistatina, flucocitosina; flucitosina
- 25 – otros antibióticos, incluyendo titromicina, lincomicina, clindamicina, oxazolidinonas (linzolid), ranbezolid, estreptogramina A+B, pristamicina A+B, virginamicina A+B, dalfopristina/quinupristina (Synercid), cloranfenicol, etambutol, pirazinamida, terizidona, dapsona, protionamida, fosfomicina, ácido fucidínico, rifampicina, isoniazida, cicloserina, terizidona, ansamicina, lisostafina, iclaprim, mirocina B17, clerocidina, filgrastim y pentamidina;
- 30 – antivirales, incluyendo aciclovir, ganciclovir, birivudina, valaciclovir, zidovudina, didanosina, tiacitidina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, ribavirina, nevirapirina, delaviridina, trifluridina, ritonavir, saquinavir, indinavir, foscarnet, amantadina, podofilotoxina, vidarabina, tromantadina e inhibidores de la proteinasa, fármacos a base de ARNip;
- 35 – antisépticos, incluyendo derivados de acridina, yodopovidona, benzoatos, Rivanol, clorhexidina, compuestos de amonio cuaternario, cetrímidas, bifenilol, clorfen y octenidina;
- 40 – extractos o componentes vegetales, tales como extractos vegetales de manzanilla, hamamelis, equinácea, caléndula, tomillo, papáina, pelargonio, pinos, aceites esenciales, Myrtol, pineno, limoneno, cineol, timol, mentol, alcanfor, tanino, alfa-hederina, bisabolol, licopodina, vitaferol;
- 45 – compuestos de cicatrización de heridas incluyendo dexpantenol, alantoína, vitaminas, ácido hialurónico, alfa-antitripsina, sales/compuestos de zinc inorgánico y orgánico, sales de bismuto y selenio
- 50 – interferones (alfa, beta, gamma), factores de necrosis tumoral, citocinas, interleucinas;
- 55 – inmunomoduladores incluyendo metotrexato, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, rapamicina, mofetilo; micofenolato de mofetilo.
- 60 – citostáticos e inhibidores de metástasis;
- 65 – alquilantes, tales como nimustina, melfalán, carmustina, lomustina, ciclofosfosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, busulfano, treosulfano, prednimustina, tiotepa;
- antimetabolitos, por ejemplo, citarabina, fluorouracilo, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina;
- alcaloides, tales como vinblastina, vincristina, vindesina;
- antibióticos, tales como alcarrubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina, plicamicina;
- complejos de elementos de grupos de transición (por ejemplo Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Pt) tal como carboplatino, cis-platino y compuestos de metaloceno tales como dicloruro de titanoceno;
- amsacrina, dacarbacina, estramustina, etopósido, beraprost, hidroxycarbamida, mitoxantrona, procarbicina, temipósido;
- paclitaxel, gefitinib, vandetanib, erlotinib, inhibidores de la enzima poli-ADP-ribosa-polimerasa (PRAP), banoxantrona, gemcitabina, pemetrexed, bevacizumab, ranibizumab.
- Los ejemplos de mucolíticos potencialmente útiles son ADNasa, agonistas de P2Y2 (denufosol), fármacos que afectan a la permeación de cloruro y sodio, tal como metanosulfonato de N-(3,5-diamino-6-cloropirazin-

2-carbonil)-N'-{4-[4-(2,3-dihidroxiopropoxi)-fenil]butil}guanidina (PARION 552-02), heparinoides, guaifenesina, acetilcisteína, carbocisteína, ambroxol, bromhexina, tiloxapol, lecitinas, Myrtol y proteínas tensioactivas recombinantes.

- 5 Los ejemplos de vasoconstrictores y descongestionantes potencialmente útiles que pueden ser útiles para reducir la tumefacción de la mucosa son fenilefrina, nafazolina, tramazolina, tetrizolina, oximetazolina, fenoxazolina, xilometazolina, epinefrina, isoprenalina, hexoprenalina y efedrina.
- 10 Los ejemplos de agentes anestésicos locales potencialmente útiles incluyen benzocaína, tetracaína, procaína, lidocaína y bupivacaína.
- 15 Los ejemplos de agentes antialérgicos potencialmente útiles incluyen los glucocorticoides mencionados anteriormente, cromolín sódico, nedocromilo, cetirizina, loratadina, montelukast, roflumilast, zilutón, omalizumab, heparinoides y otros antihistamínicos, incluyendo azelastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina.
- Los ejemplos de agentes anticolinérgicos potencialmente útiles incluyen bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, glicopirrolato
- 20 Los ejemplos de agentes simpaticomiméticos beta-2 potencialmente útiles incluyen salbutamol, fenoterol, formoterol, isoproterenol, metaproterenol, salmeterol, terbutalina, clenbuterol, isoetarina, pirbuterol, procaterol, ritodrina,
- Los ejemplos de agentes derivados de xantina incluyen teofilina, teobromina, cafeína
- 25 Sin embargo, esta lista no es exhaustiva.

REIVINDICACIONES

1. Generador de aerosol para generar un aerosol a partir de un fluido, que comprende:
 - 5 una membrana (22) vibratoria que tiene un primer lado (24) para estar en contacto con el fluido y un segundo lado (25) opuesto, teniendo la membrana una pluralidad de orificios (26) pasantes que penetran en la membrana en una direcci3n de extensi3n (E) desde el primer lado hasta el segundo lado, mediante lo cual el fluido pasa por los orificios pasantes desde el primer lado hasta el segundo lado cuando la membrana se hace vibrar para generar el aerosol en el segundo lado, teniendo cada orificio (26) pasante a lo largo de su direcci3n de extensi3n (E) un diámetro mäs peque1o (D_s), un diámetro mäs grande (D_L) que es mäs grande que el diámetro mäs peque1o y que estä definido por el diámetro que es mäs cercano al triple de dicho diámetro mäs peque1o, teniendo cada orificio pasante una parte (32) de boquilla definida por la parte continua del orificio pasante en la direcci3n de extensi3n que comprende el diámetro mäs peque1o del orificio pasante y estä bordeado por el diámetro mäs grande del orificio pasante, caracterizado porque
 - 15 la raz3n de la longitud total de cada orificio (26) pasante en la direcci3n de extensi3n con respecto a la longitud de una respectiva de dichas partes (32) de boquilla en la direcci3n de extensi3n es igual a o mayor de 5 e igual a o menor de 6,5, y en el que
 - 20 la longitud total de los orificios (26) pasantes en la direcci3n de extensi3n es de al menos 90 μm .
2. Generador de aerosol seg3n la reivindicaci3n 1, en el que un extremo de la parte (32) de boquilla termina alineado con el segundo lado.
- 25 3. Generador de aerosol seg3n una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el diámetro mäs peque1o (D_s) estä ubicado en el extremo de la parte (32) de boquilla en la direcci3n de extensi3n adyacente al segundo lado (25).
4. Generador de aerosol seg3n una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el diámetro mäs peque1o (D_s) es mäs peque1o de 4,5 μm .
- 30 5. Generador de aerosol seg3n una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la longitud de la parte (32) de boquilla es de menos de 25 μm , preferiblemente menos de 20 μm y lo mäs preferiblemente menos de 15 μm .
- 35 6. Generador de aerosol seg3n una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los orificios (26) pasantes son orificios pasantes perforados por lăser formados en al menos dos fases (30, 31, 32), una fase que forma la parte (32) de boquilla y la(s) fase(s) (30, 31) restante(s) que forma(n) el resto de los orificios pasantes.
- 40 7. Generador de aerosol seg3n una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la parte (32) de boquilla es sustancialmente cilíndrica o c3nica con una tolerancia de menos del 100% del diámetro mäs peque1o, preferiblemente menos de +50% del diámetro mäs peque1o, mäs preferiblemente menos de +30% del diámetro mäs peque1o y lo mäs preferido menos de +15% del diámetro mäs peque1o.
- 45 8. Generador de aerosol seg3n una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que los orificios (26) pasantes tienen una primera parte con forma de embudo en el primer lado y una segunda parte con forma de embudo en el segundo lado con la parte de boquilla entre las partes con forma de embudo primera y segunda.
- 50 9. Generador de aerosol seg3n una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la membrana (22) comprende entre 200 y 8.000 orificios, preferiblemente entre 1000 y 6.000 orificios, y lo mäs preferido entre 2.000 y 4.000 de los orificios pasantes.
- 55 10. Generador de aerosol seg3n una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el generador de aerosol se configura para generar un aerosol m3dico y/o de diagn3stico a partir del fluido para la aplicaci3n de aerosoles y/o terapia por inhalaci3n.

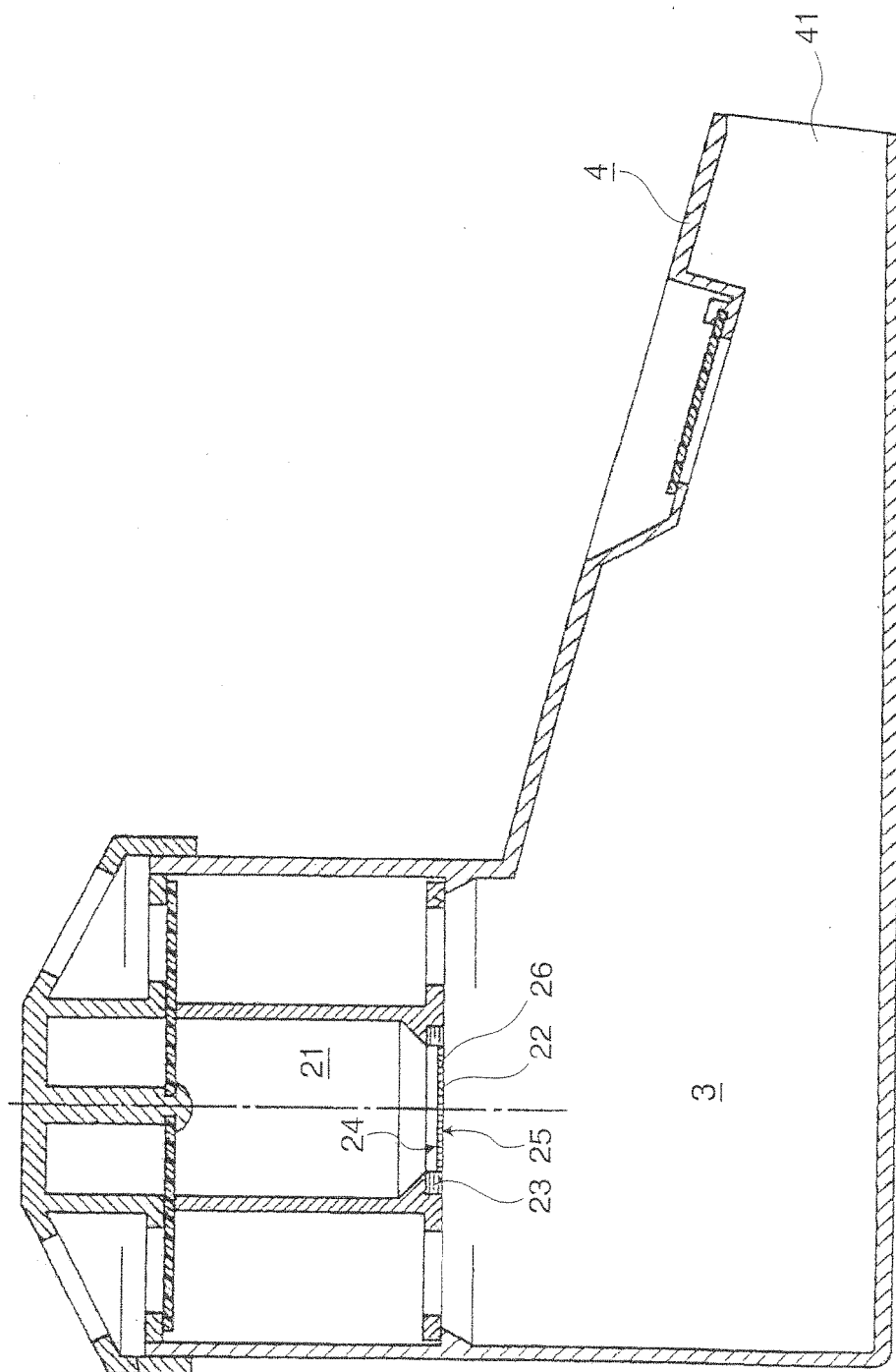


Fig. 1

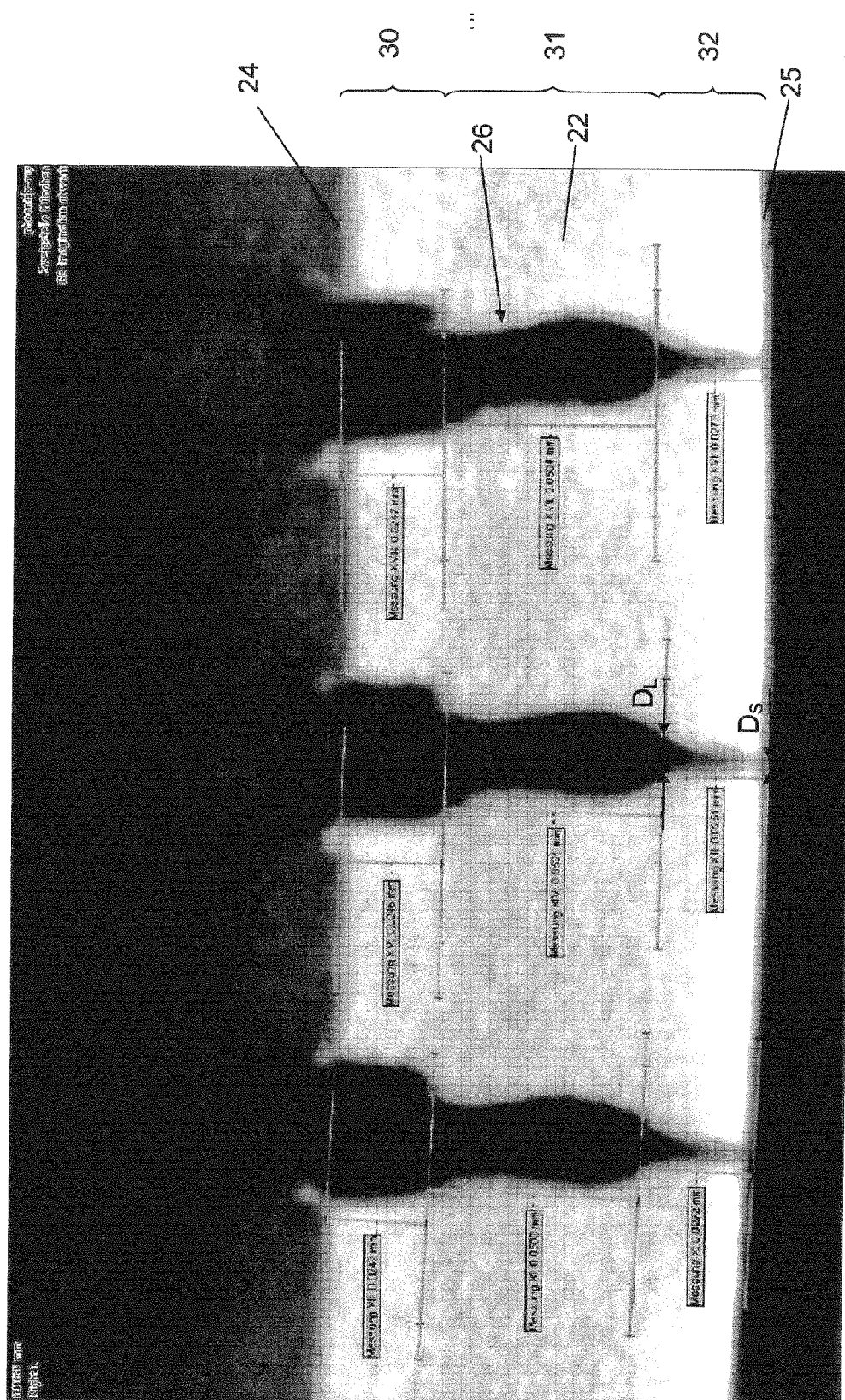
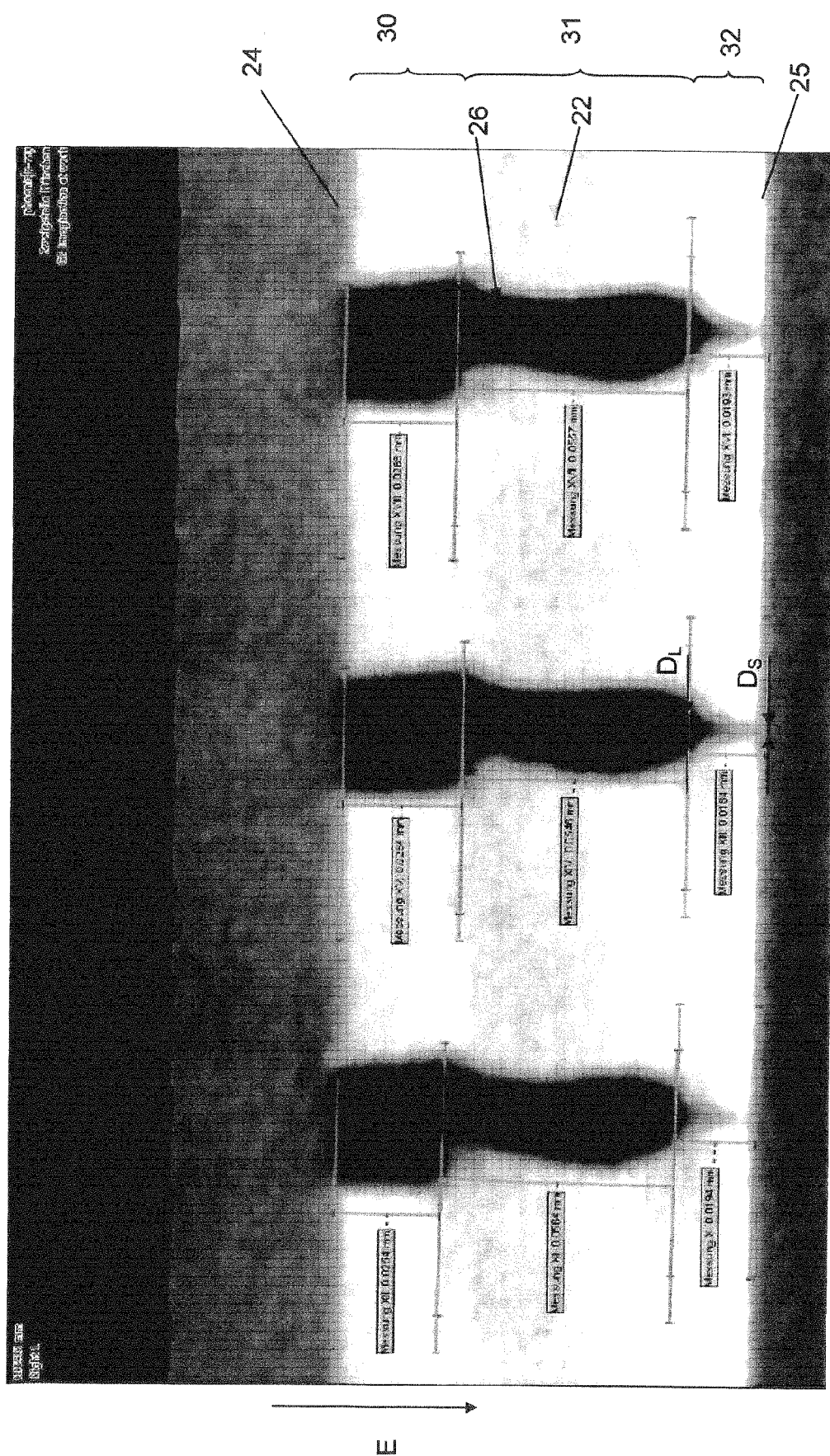


Fig. 2



3.
E.g.

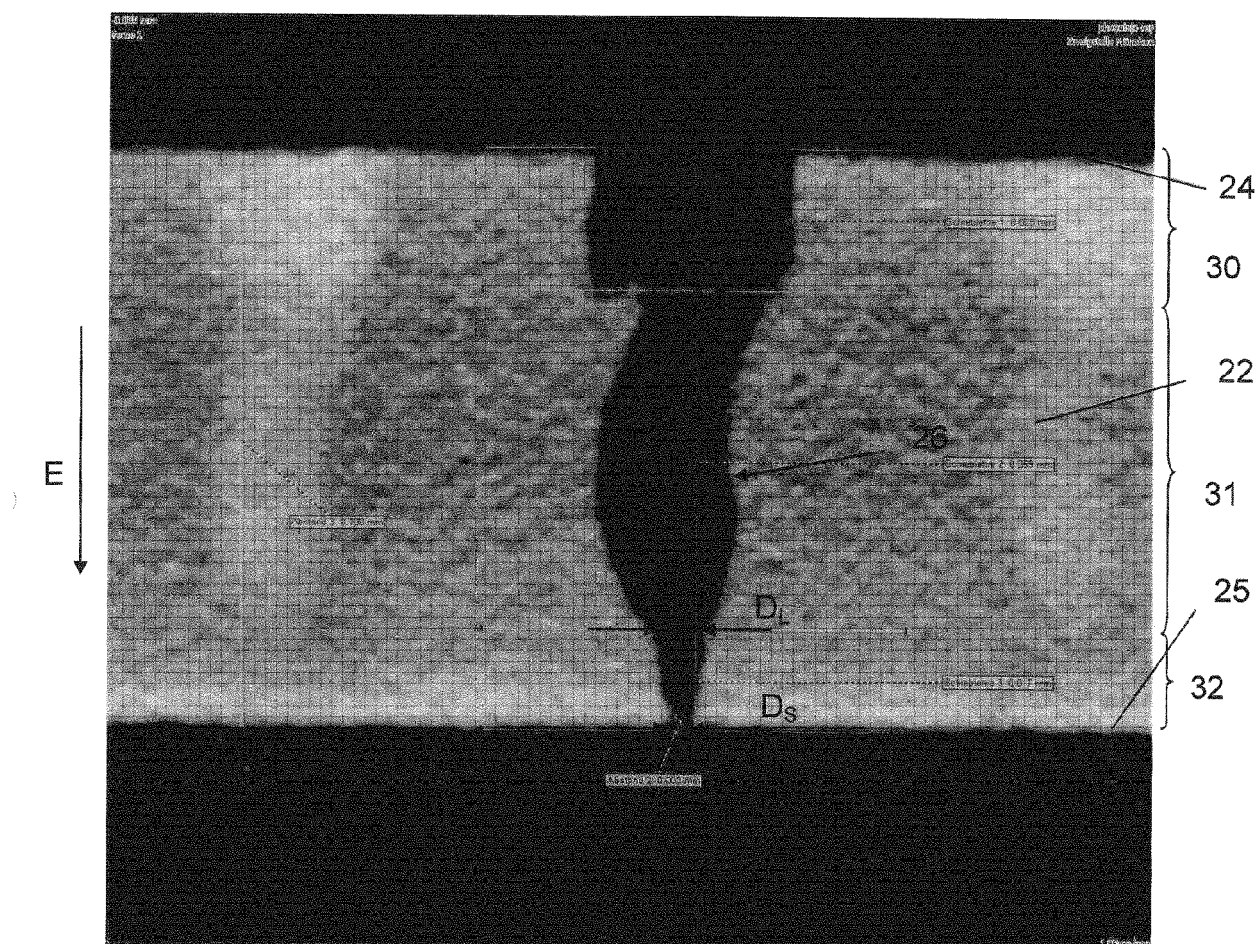


Fig. 4

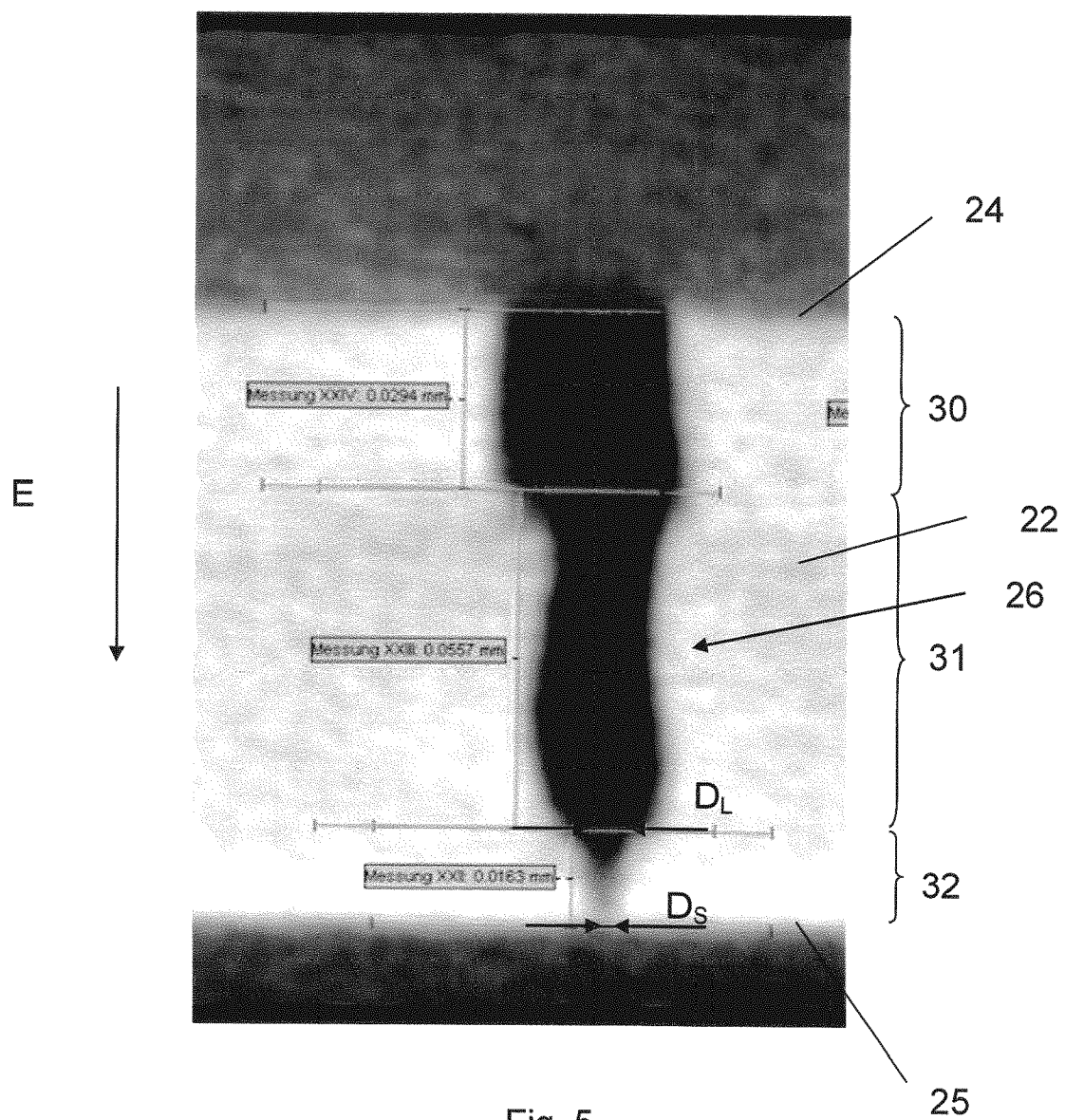


Fig. 5