



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 149 748**

51 Int. Cl.:
B05B 17/06 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **99122535 .0**
86 Fecha de presentación : **12.11.1999**
87 Número de publicación de la solicitud: **1005917**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2000**

54 Título: **Inhalador con nebulizador de ondas ultrasónicas que presenta unas aberturas de boquilla superpuestas sobre las crestas de un patrón de onda estacionaria.**

30 Prioridad: **01.12.1998 EP 98122751**
15.04.1999 EP 99107553

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

73 Titular/es: **Microflow Engineering S.A.**
Galileo Center, rue de la Gare 4
2034 Peseux, CH

72 Inventor/es: **Hess, Joseph;**
Bo, Hu;
Weber, Raphael;
Ortega, Isabel;
Barraud, Cédric;
De Rooij, Nicolaas Frans y
De Heij, Bas

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 149 748 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

Inhalador con nebulizador de ondas ultrasónicas que presenta unas aberturas de boquilla superpuestas sobre las crestas de un patrón de onda estacionaria.

La presente invención se refiere en general a dispositivos de administración de fármacos y, en particular, a un dispositivo pulverizador de gotitas de líquido para la atomización de una sustancia líquida tal como un fármaco, una fragancia u otros líquidos en aerosol según los preámbulos de las reivindicaciones 1 ó 15. Un dispositivo y procedimiento que comprende estas características se conoce por el documento WO 92/11050. Dicho dispositivo puede usarse para la administración de un fármaco a un paciente mediante su sistema respiratorio. Dicho dispositivo de administración, en su forma más simple, se denomina comúnmente inhalador. Puede usarse, por ejemplo, para la administración controlada de fármacos o para una variedad de terapias incluyendo la administración de fármacos en aerosol, incluyendo anestésicos. El inhalador entrega el fármaco, que se encuentra en forma de sustancia líquida, como una dispersión de gotitas atomizadas. Más específicamente, la presente invención se refiere a un dispositivo pulverizador de gotitas de líquido optimizado que crea de manera eficaz y expelle completamente una pulverización de gotitas de líquido.

Se conocen varios dispositivos para atomizar un líquido. El documento EP 0 516 565 describe un nebulizador de ondas ultrasónicas que atomiza agua. Este aparato se usa como humidificador de habitación. La vibración se transmite a través del agua hacia la superficie del agua desde la que se produce la pulverización. Se proporciona una membrana perforada para retener el agua en ausencia de oscilación.

Normalmente, los dispositivos inhaladores utilizan el mismo principio para atomizar el líquido en gotitas, véase por ejemplo el documento WO 95/15822. Sin embargo, tales dispositivos son particularmente inefectivos a la hora de vaporizar suspensiones, tal como se explica en el artículo de investigación "Comparison of a respiratory suspension aerosolised by an air-jet and an ultrasonic nebuliser" de Susan L. Tiano y Richard N. Dalby en *Pharmaceutical Development and Technology*, I(3), 261-268 (1996).

Además, el tamaño de las gotitas que depende del tamaño de los orificios de salida de la membrana perforada también depende adicionalmente de la forma del orificio y de la frecuencia de la vibración. Para obtener una gotita pequeña, debería usarse una frecuencia muy alta, normalmente de más de un 1 MHz para gotitas de aproximadamente 10 μm de diámetro. Esto lleva a un consumo de energía aumentado debido a la alta frecuencia de modo que dicho dispositivo no es adecuado para un dispositivo activado por una pequeña batería.

Con una gran variación del tamaño de las gotitas, es casi imposible determinar la cantidad expelida y por tanto la dosis realmente administrada.

Además, los orificios no pueden realizarse de modo que sean demasiado pequeños, no sólo debido a motivos de fabricación, sino también para evitar una obstrucción de los orificios de salida por la sustancia. De hecho, se sabe que la solubilidad en agua de la solución de sustancia depende de la composición de los fármacos empleados y de su temperatura. También se sabe que dichos orificios podrán obstruirse por can-

tidades muy pequeñas del fármaco que queda en el dispositivo pulverizador de líquido después de la atomización.

Para garantizar que se libera de hecho una cierta cantidad de sustancia, se ha propuesto monitorizar la cantidad de líquido liberado cuando se usa el inhalador. El documento WO 92/11050 describe un inhalador de este tipo que presenta medios para presurizar cíclicamente el líquido de tal forma que el líquido se expela periódicamente y que también presenta medios de control para desactivar el generador de gotitas después de un tiempo predeterminado, por ejemplo usando un temporizador o, después de que se haya expelido un volumen de líquido predeterminado. Sin embargo, este documento no dice nada sobre el control del tamaño de las gotitas, las características de la solución acuosa o suspensión así como tampoco sobre una determinación del objetivo de deposición y el control del líquido.

Se conoce otro dispositivo de la técnica anterior a partir del documento US-A-5 497 763. Este dispositivo presenta una liberación activada por la respiración de fármaco en aerosol y presenta una membrana porosa situada por encima de un contenedor de unidad de dosificación. Los poros tienen preferentemente forma cónica para reducir la fuerza necesaria para desplazar la sustancia de fármaco a través de los mismos cuando el contenedor se pliega. Sin embargo, dicha membrana es difícil de fabricar, ya que la reproducibilidad de los poros es mala. Además, la diferencia de longitud y diámetro del canal del poro da como resultado una diferencia considerable de caída de presión a través de este canal. Esta caída de presión variable conducirá también, por tanto, a una variación de la calidad y la dispersión del tamaño de las gotitas del fármaco que está expeliéndose. Otro problema es la alineación de la membrana móvil con poros sobre cada contenedor unitario, lo que da como resultado otra fuente de incertidumbre en lo que respecta a la cantidad de fármaco expelida.

Los documentos anteriormente mencionados no dicen nada sobre evitar capas o áreas de fármaco líquido que se forman sobre la superficie exterior de la disposición de boquillas mediante acción capilar y fricción estática, ampliamente conocidas. Este es el caso específicamente de los dispositivos en los que se usa la misma disposición de boquillas varias veces, tales como por ejemplo en los documentos WO 92/11050 o WO 90/10997. Tales capas llevan a la formación de meniscos de líquido frente a las boquillas, que se rompen debido a la acción de pulverización activada piezoeléctricamente pero que llevan a una dispersión del tamaño de las gotitas más grande que sin dichas capas.

Aunque el documento mencionado US-A-5 497 763 supera parcialmente este problema separando los contenedores de dosis y la membrana porosa a través de la cual el fármaco se transforma en aerosol, esta solución no permite la precisión y la capacidad de repetición de los poros en forma de cono usados y el control preciso de la entrega de fármaco, que requiere adicionalmente la aplicación de una presión a los medios de vibración piezoeléctricos para forzar la salida del líquido. Además, los documentos anteriormente mencionados no mencionan que no se compensa la falta de linealidad de los medios de vibración piezoeléctricos que se suma a factores no controlados que afectan a la entrega de entrega objetivo.

El documento US-A-4 605 167 también describe un dispositivo pulverizador de gotitas de líquido para usar en un inyector de combustible o en una impresora de chorro de tinta. El dispositivo pulverizador comprende un alojamiento dotado de un espacio para con- tener líquido y que presenta un sustrato superior que forma una membrana y dotado con boquillas de salida en la misma. Se fija un accionador piezoeléctrico a la membrana para hacer vibrar esta última provocando así la eyección del líquido que se aspira fuera del espacio mediante la vibración de la membrana. Así, cuando la membrana se curva hacia dentro hacia el líquido, lo comprime y, al volverse a expandir, la presión creada en el líquido garantiza la eyección de las gotitas, es decir, el líquido se aspira hacia la membrana y se expelle a través de la boquilla de salida. Otro documento de la técnica anterior que funciona básicamente según el mismo principio se conoce por el documento US-A-5 828 394.

Sin embargo, tales dispositivos pulverizadores padecen de la incapacidad de vaciar completamente el líquido en el espacio. De hecho, si el líquido es una suspensión que contiene partículas sólidas, estas partículas no se aspirarán hacia la membrana debido a que son demasiado pesadas. Por tanto, no es posible una dosificación precisa porque la retención no puede determinarse. Además, la presión creada en el líquido por la membrana entrante provoca otro problema relacionado con las gotitas eyectadas. Efectivamente, una gotita que se eyecta a través de la boquilla de salida normalmente presenta una forma de pera, con la parte grande del cuerpo separándose en la salida, y una cola cortada más pequeña que se eyecta por tanto ligeramente más tarde. Sin embargo, debido a la presión del líquido, la parte de cola volverá a alcanzar a la parte de cuerpo y la gotita completa impactará simultáneamente el objetivo. Puede entenderse por tanto que es imposible una determinación exacta de la cantidad expelida de líquido y un control exacto del tamaño de las gotitas.

Por lo tanto, un objetivo de la invención es proporcionar un dispositivo pulverizador de gotitas de líquido mejorado adecuado para un inhalador para terapias respiratorias que supera, por lo menos en parte, los inconvenientes de la técnica anterior, y que permite un flujo óptimo de la sustancia atomizada y que permite una retención mínima de la sustancia en el dispositivo pulverizador después de la expulsión de modo que puede expelirse una cantidad determinada con precisión.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar dicho dispositivo que sea sencillo, fiable en la fabricación, de tamaño pequeño y de bajo coste.

Por tanto, la presente invención se refiere a un dispositivo pulverizador de gotitas de líquido según la presente reivindicación 1 y a un procedimiento relacionado según la reivindicación 15.

Gracias a la forma específica y al posicionamiento de los medios de salida del dispositivo pulverizador según la presente invención se obtiene un caudal y un flujo óptimos junto con una retención mínima del líquido atomizado en el dispositivo pulverizador de modo que puede determinarse una dosificación precisa del líquido expelido.

Además, el dispositivo pulverizador de la invención puede volverse a utilizar para un cierto número de dosis porque, debido a la retención mínima, existe un riesgo mínimo de concentración de sustancia

aumentada o contaminación con los restos del líquido usado previamente.

Además, gracias al dispositivo pulverizador de la invención, sólo se usa una mínima cantidad de líquido, ya que la cantidad exacta liberada puede predeterminarse con una alta precisión de modo que sólo hay una cantidad muy pequeña de pérdida y los efectos laterales también pueden limitarse.

Otras características y ventajas del dispositivo pulverizador de líquido según la presente invención se pondrán más claramente de manifiesto tras la lectura de la siguiente descripción que se proporciona únicamente a título de ejemplo no limitativo, haciendo referencia para ello a los dibujos adjuntos en los que:

- la figura 1 es un corte transversal esquemático de una primera forma de realización preferida del dispositivo pulverizador de gotitas de líquido según la presente invención,

- la figura 2 es una vista esquemática de un disco y una máscara que pueden usarse para fabricar el dispositivo pulverizador de gotitas de líquido según la presente invención,

- la figura 3 es una vista superior esquemática de los modos de vibración en la sustancia líquida en vibración del dispositivo pulverizador de gotitas de líquido según la presente invención,

- la figura 4 es un corte transversal esquemático de una segunda forma de realización preferida del dispositivo pulverizador de gotitas de líquido según la presente invención, y

- la figura 5 muestra una vista esquemática detallada de un sustrato superior del dispositivo pulverizador de gotitas de líquido 5 según la presente invención.

En referencia a continuación a la figura 1, mediante la referencia general 1 se designa una primera forma de realización de un dispositivo pulverizador de gotitas de líquido para un inhalador adecuado para terapias respiratorias. Un inhalador adecuado y otras realizaciones se describen más detalladamente en el documento EP 0 824 023 y en la solicitud de patente europea en trámite nº 98111497.8 que se incorpora a la presente a modo de referencia.

El dispositivo pulverizador 1 consiste en un alojamiento formado por una superposición de un primer sustrato superior 5 y un segundo sustrato inferior 6 entre los que se forma una cámara o espacio 2 para contener una sustancia líquida 3. El sustrato superior 5 contiene unos medios de salida que están constituidos por unas cavidades 7 que constituyen parcialmente el espacio 2, boquillas 9 de salida y canales 10 de salida que conectan estas boquillas con las cavidades 7.

La sustancia líquida 3 entre en el dispositivo pulverizador 1 mediante, por ejemplo, una presión muy baja, por ejemplo de aproximadamente algunos milibares, o mediante acción capilar. Dicha presión de entrada muy baja es preferentemente un valor constante y repetible y es importante proporcionar una velocidad de salida muy baja del aerosol, que en consecuencia se absorbe fácilmente en el flujo de aire de la inhalación, limitando las pérdidas de deposición del fármaco en la región extratorácica. Esto puede lograrse por ejemplo mediante por lo menos un tubo o aguja 4 de entrada a través del que puede alimentarse una sustancia líquida, directamente o a través de una válvula, desde un depósito externo (no mostrado) que puede incluirse en el inhalador, hacia el dispositivo pulverizador 1. En el ejemplo mostrado, este

tubo 4 de entrada se sitúa en un lado del dispositivo pulverizador 1, pero esta aguja de entrada de entrada puede situarse por supuesto también en otra parte, por ejemplo, por debajo del dispositivo pulverizador y atravesando su alojamiento o atravesando medios de vibración 8 previstos adicionalmente y el sustrato inferior 6 hasta alcanzar el espacio 2. El llenado del espacio 2 también puede accionarse por un pistón o émbolo, aunque con reducción de presión o realizado mediante válvulas o una bomba o una microbomba a muy baja presión. Esto puede llevarse a cabo tal como se describe en el documento EP-A-0 641 934. Así, el espacio 2 está dimensionado de tal manera que puede contener la cantidad requerida correspondiente a la dosis unitaria deseada y puede incluir válvulas de dosificación correspondientes.

En referencia a continuación a la figura 2, ambos sustratos se fabrican de manera similar, por ejemplo, mediante ataque químico de un disco 14 de silicona de un modo adecuado usando una máscara de una manera ampliamente conocida por los expertos para obtener una pluralidad de sustratos, en este ejemplo, los sustratos superiores 5, por disco. La figura 2b muestra una parte de una máscara 15 que corresponde a la que se requiere para obtener el sustrato superior 5. La distribución y la forma de las cavidades mostradas en este caso pueden adoptar muchas formas diferentes. La disposición resultante a partir de una máscara 15 según la figura 2b es tan sólo un ejemplo. El espacio 2 se obtiene por tanto atacando químicamente parcialmente el sustrato superior 5 y el sustrato inferior 6. Sin embargo, también es posible atacar químicamente sólo el sustrato superior 5, dependiendo de la disposición final de estos dos sustratos uno respecto a otro para encerrar el espacio 2. En la forma de realización preferida, el sustrato inferior 6 también está atacado químicamente para formar una sección media más delgada que puede actuar como membrana para transmitir una vibración. Este sustrato inferior puede disponerse de tal modo que su superficie atacada químicamente esté dirigida a la superficie atacada químicamente del sustrato superior 5, obteniéndose así un espacio 2 grande. En la forma de realización mostrada en la figura 1, sin embargo, el sustrato inferior 6 se dispone hacia abajo de modo que su superficie plana se dirige hacia la superficie atacada químicamente del sustrato superior 5. De esta manera, la parte exterior inferior del alojamiento formado por estos sustratos presenta una sección media más delgada en la que pueden colocarse medios de vibración 8 para obtener un dispositivo compacto tal como se explicará a continuación.

El sustrato inferior 6 puede fabricarse en cristal, cerámica, silicona, polímero de alta densidad, o similares. El sustrato superior 5 está constituido preferentemente en silicona, aunque puede consistir en plástico, polímero de alta densidad, cerámica, metal o silicona o similar para su cuerpo principal y silicona para su cuerpo de boquillas tal como se explicará con más detalle más adelante. Los sustratos 5 y 6 se unen mutuamente, preferentemente mediante soldadura anódica, de modo que se forma y cierra el espacio 2. Tal como se ha mencionado, el presente ejemplo muestra una forma de realización preferida en la que el sustrato inferior 6 se ajusta de tal modo que la parte inferior del espacio 2 es plana, permitiendo así una gran comprensión del volumen del espacio 2 y un dispositivo pulverizador 1 compacto.

Un revestimiento hidrófilo selectivo, por ejemplo, un material amorfo tal como SiO₂ o vidrio metalizado o PyrexTM, puede aplicarse adicionalmente para proporcionar una capa protectora alrededor de las paredes internas del espacio 2 y/o de las cavidades 7 para evitar cualquier contaminación de la sustancia 3 por el material de estas paredes y para mejorar la humectabilidad en ciertas partes. Esto puede llevarse a cabo tal como se describe en el documento EP-A-0 641 934. Este revestimiento hidrófilo, que puede aplicarse como un revestimiento selectivo estructurado, se acopla ventajosamente con un revestimiento hidrófobo selectivo estructurado en ciertas áreas del espacio 2, cavidades 7 y en el exterior del sustrato superior 5. Para mantener el aspecto protector de estas superficies y al mismo tiempo reducir la fricción estática interna y externa debida a las fuerzas capilares en el espacio 2, y especialmente en el exterior del sustrato superior 5, se proporciona una película de carbono amorfo dura, por ejemplo un carbono tipo diamante (DLC), preferentemente de una manera selectiva estructurada en estas áreas. Dicho revestimiento de película selectivo también permite un vaciado más completo del espacio 2 debido a la reducida fricción estática que da como resultado una retención mínima de la sustancia líquida empleada. Dicho revestimiento y sus propiedades hidrófobas pueden mejorarse mediante plasma flúor.

El presente solicitante ha descubierto que estas propiedades de superficie específicas del revestimiento DLC influyen y mejoran la dispersión del tamaño de las gotitas, proporciona una estructura monodispersa aun mejor liberado por el dispositivo pulverizador y evita componentes extraíbles o filtrables y biocontaminación.

Por supuesto, la hidrofobia y la hidrofilia del sustrato superior 5 y el sustrato inferior 6 pueden invertirse si se requiere por las características del flujo del fármaco o la sustancia líquida 3.

Si el sustrato superior 5 se fabrica, por lo menos parcialmente, de un polímero, entonces se usa un polímero con muy baja energía superficial de manera ventajosa en combinación con el revestimiento hidrófobo estructurado de manera selectiva. Si este sustrato 5 se fabrica de un polímero, acrílico o, por ejemplo, de epoxi fotosensible, incluyendo o no dicho revestimiento hidrófobo selectivo, por ejemplo, un revestimiento de tipo diamante nanocompuesto o de Teflón[®], una máscara de silicona atacada químicamente, usando el proceso de ataque químico profundo de silicona descrito a continuación, se usa preferentemente proporcionando las máscaras sobre el disco usado para obtener el sustrato superior para facilitar un ataque químico de plasma preciso, por ejemplo por plasma O₂ o por exposición UV de materiales fotosensibles, de los canales y de las boquillas de salida que se prevén en el sustrato superior en dichos materiales, tal como se explicará más detalladamente más adelante.

El dispositivo pulverizador 1 comprende preferentemente un elemento 8 de vibración, por ejemplo, un elemento piezoeléctrico, fijado a la superficie inferior exterior del sustrato inferior 6 en la proximidad de su sección media más delgada para provocar la vibración de la sustancia 3 en el espacio 2 a través de la parte de membrana del segundo sustrato inferior 6. Sin embargo, este elemento también puede situarse separando del dispositivo pulverizador 1 directamente sobre una placa de circuito impreso (PCB). Este elemento

puede pegarse o depositarse sobre la superficie inferior del dispositivo pulverizador o sobre la PCB. Se aplican los electrodos 11 y 12 en el elemento piezoeléctrico 8 y en el sustrato inferior 6, respectivamente. Estos electrodos pueden ser contactos de resorte que están en contacto con electrodos adecuados (no mostrados) conectados a los medios de control electrónicos que pueden estar incluidos en el propio inhalador. Si el elemento se dispone sobre la PCB con o sin elementos intermedios, pueden preverse medios de fijación para poner el dispositivo pulverizador en contacto con el elemento piezoeléctrico 8. Tal como ya se ha mencionado, al ensamblar este elemento piezoeléctrico con la sección media más delgada del sustrato inferior 6, puede obtenerse un dispositivo pulverizador muy compacto.

Ventajosamente, los medios de vibración 8 funcionan conectados a unos medios electrónicos, no representados, para detectar un modo de vibración particular del elemento piezoeléctrico y para mantener ese modo particular y para compensar cualquier efecto no lineal debido a un cambio en las condiciones ambientales del lugar de uso del dispositivo pulverizador 1.

Se ha observado que el tamaño de las gotitas es inversamente proporcional a la frecuencia de excitación a una frecuencia y presión concretas. Preferentemente, el elemento piezoeléctrico 8 vibra a esa frecuencia particular que puede ser por ejemplo de aproximadamente 243 kHz. Por supuesto, pueden usarse otras frecuencias si se considera apropiado. De hecho, el solicitante ha probado varias formas de realización de manera satisfactoria a una frecuencia de 100 kHz e incluso de 30 kHz. Ha de observarse que cuanto menor sea la frecuencia, menor será el consumo de energía, pero mayor el número de boquillas de salida para obtener la salida de sustancia líquida deseada. Esta vibración puede generarse de una manera conocida, por ejemplo usando un oscilador de frecuencia.

Según la presente invención, el solicitante ha observado que al hacer vibrar el sustrato inferior 6 a ciertas frecuencias, se crea un patrón de onda estacionaria en el espacio 2, que atraviesa por tanto la sustancia líquida. Para una frecuencia específica, las crestas del modo de vibración se generan en lugares específicos. Estos modos de vibración provocan una vibración del sustrato superior 5 que contiene las boquillas 9 de salida. Este sustrato superior puede considerarse una membrana. Efectivamente, la vibración de la sustancia líquida se transmite a la membrana y provoca un aumento de la presión debido a la compresión de los medios de vibración 8 y del espacio 2, lo que provoca la atomización de la sustancia líquida. En ciertos puntos en los que se sitúan los canales 10 de salida y las boquillas 9 de salida, la membrana presenta un espesor que es suficientemente delgado, en el presente ejemplo de aproximadamente 20 μm , para permitir una vibración de esta membrana o este sustrato superior 5 en función de la frecuencia aplicada. Esta frecuencia de vibración del sustrato superior 5 puede ser superior a la frecuencia aplicada. Este efecto se debe probablemente a la suma de frecuencias. Al crear los medios de salida que comprenden los canales 10 y las boquillas 9, debería tenerse en cuenta disponer estos medios de salida de tal manera que estén esencialmente superpuestos sobre las crestas del modo de vibración del patrón de onda estacionaria creado en el espacio 2 que contiene la sustancia líquida. En tal caso se obtiene un flujo y un caudal optimizado de la

sustancia líquida atomizada a través de los canales y las boquillas, lo que da como resultado una retención mínima de la sustancia líquida en el espacio 2 y una determinación muy precisa de la cantidad expelida de sustancia líquida.

El modo de vibración correspondiente también puede seleccionarse para invertir el flujo. El solicitante ha observado por ejemplo que un dispositivo pulverizador de gotitas de líquido 1 cuyas crestas del modo y frecuencia de vibración de expulsión se producen aproximadamente a 270 kHz, hace retroceder diminutas gotitas de líquido sobre la superficie exterior del sustrato superior 5 a través de las boquillas 9 y los canales 10 de vuelta hacia el dispositivo 1 y regresar más allá del canal de entrada 4 en ciertas condiciones, por ejemplo a una frecuencia de aproximadamente 70 kHz, lo que ofrece la característica de vaciar el espacio 2 interno después de la inhalación. Los medios electrónicos, no representados, pueden usarse ventajosamente para seleccionar, controlar y mantener el modo de vibración deseado para la retención mínima y compensar cualquier efecto no lineal tal como se ha mencionado anteriormente.

Las figuras 3a y 3b muestran las crestas 13 del modo de vibración creadas en el líquido y sobre la parte de membrana del sustrato superior 5 para dos frecuencias diferentes, siendo la frecuencia aplicada en la figura 3a de aproximadamente 139,9 kHz, y en la figura 3b de aproximadamente 243 kHz. Queda claro a partir de esto que posicionando correctamente las boquillas 9 de salida con respecto a las crestas de modo, puede obtenerse un dispositivo pulverizador de gotitas de líquido optimizado que presenta un flujo máximo y una retención mínima de la sustancia líquida 3.

La figura 4 muestra una segunda realización preferida del dispositivo pulverizador de gotitas de líquido según la presente invención. Este dispositivo pulverizador es similar al de la primera realización mostrada en la figura 1 salvo por el hecho de que el primer sustrato superior 5 y el segundo sustrato inferior 6 son en este caso idénticos. Se usan los mismos símbolos de referencia para componentes similares. En este ejemplo, el sustrato inferior 6 presenta una forma similar a la del sustrato superior 5 que comprende los medios de salida. Tal como puede observarse, el sustrato inferior 6 también presenta cavidades 7 en forma de pirámide truncada de manera similar al sustrato superior. También pueden disponerse canales 10 de salida en este sustrato inferior. Por supuesto, no se disponen boquillas 9 de salida en el sustrato inferior, pero su forma geométrica general se parece a la del sustrato superior 5. Al construir de este modo el dispositivo pulverizador, se crea el espacio 2 que presenta una forma específica debida al hecho de que ambos sustratos están dotados de las cavidades en forma de pirámide truncada. El espacio 2 presenta una profundidad de cámara, designada con el símbolo de referencia δ , que se define tal como se muestra en la figura 4 como la distancia entre las dos superficies internas de los sustratos antes de llevar a cabo la micromecanización de las cavidades.

Tal como se sabe de forma general, los objetos que son iguales geoméricamente y en cuanto al material tendrán la misma frecuencia resonante. Por tanto, al proporcionar dos estructuras de sustrato similares, como los sustratos superior e inferior, la única asimetría que queda es la de los medios 8 de vibración que se disponen en el exterior del sustrato 6 inferior. Este di-

señó dio resultados aún mejores que la primera realización debido al hecho de que las primeras frecuencias modales en el espacio 2, que se originan desde la superficie interna del sustrato inferior y del superior, sólo difieren en un factor de 1,2. Cambiar de manera asimétrica la profundidad δ de la cámara puede acercar adicionalmente los dos modos. Sin embargo, incluso si estos primeros modos no aparecen juntos siguen habiendo algunos modos interesantes a altas frecuencias. En tal caso, un modo en un lado puede inducir una vibración similar en el otro lado. En la práctica, se observó que esta realización es más estable.

Tal como ya se ha mencionado, los medios de salida deberían disponerse donde haya suficiente amplitud para la eyección de las gotitas, es decir, en la proximidad de las crestas o extremos del modo, porque, con una energía cinética suficiente, el líquido se desprende de la boquilla y forma una pequeña gotita. Las boquillas que no se disponen adecuadamente pueden provocar grandes gotas sobre la superficie exterior frontal del sustrato superior 5, lo que a su vez puede bloquear otras boquillas de salida.

De manera ventajosa, puede ajustarse de manera adecuada una superficie de calentamiento flexible, tal como una película de captano con el elemento de calentamiento 17, véase a la figura 1, sobre los sustratos 5 y 6, para calentar la sustancia líquida, a por ejemplo aproximadamente 37°C , aplicando una corriente eléctrica de una manera apropiada a este elemento de calentamiento. Por supuesto, también es posible depositar un material conductor sobre la superficie interna del sustrato inferior 6, que corresponde por tanto con la parte inferior del espacio 2, para calentar el líquido aplicando una corriente a este material conductor.

El presente solicitante ha detectado asimismo que dicho efecto de calentamiento puede generarse ventajosamente accionando unos medios de vibración 8 a una frecuencia y modo de vibración particular a la que no se produce eyección de la sustancia líquida, sino que se produce un efecto de calentamiento provocado por los medios de vibración 8, por ejemplo a 70 kHz aunque también a otras frecuencias. En este caso, los medios de vibración 8 hacen que un elemento de calentamiento separado tal como el elemento de calentamiento 17 sea innecesario, ya que los propios medios de vibración pueden actuar por tanto como un elemento de calentamiento.

Gracias a dicho calentamiento, la influencia de cualquier fluctuación de temperatura sobre la sustancia 3, y en particular sobre las partículas que contiene esta sustancia, puede controlarse en gran medida. De hecho, se sabe que las dimensiones de los esteroides que se usan habitualmente en un fármaco varían con la temperatura y se vuelven más solubles a una mayor temperatura, para más detalles véase el artículo "Steroid/Cyclodextrin complexes for pulmonary delivery" de G.M. Worth, M. Thomas, S.J. Farr y G. Taylor; *Proceed. Int'l Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 24 (1997), páginas 747 y 748, Controlled Release Society Inc. Además, gracias a este calentamiento, las influencias de humedad debidas al entorno en el que se emplea el dispositivo pulverizador también pueden tenerse en cuenta para garantizar un correcto funcionamiento.

Además, dicho calentamiento puede contribuir, antes o al inicio del ciclo de atomización, a hacer funcionar el dispositivo pulverizador de gotitas de líquido

1 en un ambiente determinado y en condiciones operativas.

Asimismo, dicho calentamiento puede contribuir adicionalmente, al final del ciclo de atomización, a evaporar cualquier cantidad mínima de líquido presente en el espacio 2, al igual que una continuación durante un tiempo predeterminado del accionamiento de los medios de vibración después de haber finalizado el ciclo de inhalación obteniéndose así el flujo invertido anteriormente mencionado.

Además, este calentamiento es ventajoso, por supuesto, para dispersar la pulverización de gotitas de líquido en condiciones ambientales extremas, por ejemplo a una temperatura de menos de -10°C . Este calentamiento también puede extenderse al depósito externo anteriormente mencionado y a la válvula que suministra la sustancia líquida al espacio 2 interior.

A continuación se proporciona un ejemplo de las dimensiones de las diferentes partes del dispositivo pulverizador 1. Los medios de vibración 8 tienen un espesor de aproximadamente $300\ \mu\text{m}$. La sección media más delgada del sustrato inferior 6 es de aproximadamente $50\ \mu\text{m}$, mientras que el sustrato inferior y el sustrato superior 5 son ambos de aproximadamente $400\ \mu\text{m}$ (es decir, el espesor del disco) para un dispositivo pulverizador que presenta una superficie superior total de aproximadamente varios milímetros cuadrados.

En una forma de realización preferida, el sustrato superior 5 está formado por silicona, ya que ésta puede micromecanizarse para obtener una fabricación con una gran precisión, tal como una gran precisión y ausencia de componentes filtrables, lo que es mucho más difícil de obtener con plásticos o similares, por ejemplo usando un tratamiento de exposición UV o ataque químico por plasma de un material de varios plásticos, aunque la silicona es más cara que los plásticos. Tal como se ha mencionado, las boquillas 9 de salida y los accesos o canales 10 de salida están formados en el sustrato superior 5, de modo que la sustancia 3 excitada puede abandonar el dispositivo 1 en forma de una pulverización de gotitas. Para ello, este sustrato superior 5 está micromecanizado, por ejemplo de una manera ampliamente conocida de ataque químico anisotrópico en varios puntos, usando una máscara 15 apropiada tal como se muestra en la figura 2, para obtener cavidades 7 de sección decreciente, en forma de pirámide truncada, que presentan, por ejemplo, una profundidad de aproximadamente 200 a $400\ \mu\text{m}$. Estas cavidades en forma de pirámide truncada pueden presentar una base cuadrada o alargada y pueden preverse en cualquier número para proporcionar las características de flujo y volumen interno correcto para una sustancia 3 particular. No obstante, la forma específica de estas cavidades no es importante, sino que depende principalmente del procedimiento de fabricación de las mismas. Al usar las técnicas de micromecanizado habituales, se usa el ataque químico anisotrópico, lo que da como resultado la forma de pirámide truncada de sección decreciente, aunque las cavidades pueden también ser rectas o cilíndricas o de otra forma geométrica adecuada.

Cada cavidad 7 presenta entonces una superficie superior plana que presenta una longitud lateral de aproximadamente 200 a $400\ \mu\text{m}$. Dentro de esta superficie superior de cada cavidad 7 se proporciona por lo menos un canal de salida 10 para conectar la cavidad 7 con una boquilla de salida 9 en el exterior del

sustrato superior 5. Este canal de salida está preferentemente micromecanizado usando un ataque químico por plasma vertical reactivo profundo de silicón, por ejemplo a temperatura ambiente o a baja temperatura, y un proceso de solución de ataque químico de silicón avanzado. El presente solicitante ha realizado diseños de múltiples cavidades en las que cada superficie superior plana es de $800 \times 800 \mu\text{m}$ y contiene más de 100 canales de salida. El solicitante ha desarrollado técnicas para mecanizar estos canales con un perfil vertical y liso, reduciendo así de manera significativa el socavado y manteniendo un control estrecho de las tolerancias. Esto proporciona una caída de presión, un tamaño de las gotitas y un comportamiento del flujo a través del canal 10 definidos de manera precisa para soluciones y suspensiones acuosas, mientras que la superficie lisa es adecuada para fármacos que transportan pequeñas partículas sólidas, por ejemplo de menos de 1 a $3 \mu\text{m}$, en suspensiones. El mismo efecto puede obtenerse de manera proporcional con mayores dimensiones, por ejemplo con boquillas de $10 \mu\text{m}$ o mayores por ejemplo para aplicaciones nasales.

Así, en el extremo exterior de cada canal de salida 10 se prevé por lo menos una boquilla de salida 9 a través de la cual se eyecta la sustancia líquida excitada como una pulverización de gotitas. La tecnología empleada permite un ataque químico extremadamente preciso, presentado los canales profundos paredes laterales rectas y lisas y siendo redondeados o cuadrados con una tolerancia repetible muy limitada, y permite un ataque químico de áreas alrededor de las boquillas 9 tal como se explica a continuación. El proceso entre litografía y ataque químico puede disponerse para adaptar la máscara de litografía al diámetro deseado en función de las tolerancias del proceso garantizándose así la precisión uniforme de las boquillas y las gotitas. En el presente ejemplo, cada canal de salida 10 presenta una longitud de aproximadamente $20 \mu\text{m}$ y una anchura de $5 \mu\text{m}$, presentando la boquilla 9 una abertura máxima de aproximadamente $5 \mu\text{m}$. Las dimensiones así como el número de boquillas pueden por supuesto modificarse fácilmente dependiendo de la cantidad de fármaco y del tamaño de gotita correspondiente que deba eyectarse, tal como se explicará más detalladamente después. Sin embargo, debería observarse que la longitud de este canal de salida 10 no debería ser demasiado larga para evitar una caída de presión grande a lo largo de este canal, dando como resultado un cambio del tamaño de la gotita cuando es eyectada.

Preferentemente se deposita una película de carbono amorfo dura estructurada, por ejemplo de carbono tipo diamante (DLC), de por ejemplo 400 nm (10^{-9} m) en varias áreas, especialmente dentro de toda o en parte de la cavidad 7 y el canal de salida 10, en ciertas áreas del espacio 2 y en todo o parte del exterior del sustrato superior 5. Este revestimiento mejora adicionalmente la lisura y reduce la resistencia al flujo en el canal 10. Este revestimiento DLC puede aplicarse sobre toda la superficie exterior del sustrato superior 5 pero, por supuesto, debe retirarse o no depositarse, en aquellos puntos en los que se unen los sustratos superior e inferior mutuamente por soldadura anódica.

Pueden aplicarse revestimientos hidrófilos e hidrófobos de manera selectiva sobre el sustrato superior 5 y sobre el sustrato inferior 6 según se requiera por las características de flujo del fármaco o sustancia

líquida 3.

Las proporciones entre las distintas dimensiones individuales, tales como la altura del volumen interno del espacio 2, la distancia entre las boquillas 9, la longitud de la parte de membrana del sustrato inferior 6, etc. dan como resultado factores tales como la tasa de compresión, la amplitud de carrera de la membrana, etc. que, junto con los parámetros electrónicos tales como amplitud y frecuencia, permiten adaptar el dispositivo pulverizador de la invención a varias características de los líquidos tales como la viscosidad.

Gracias a la disposición de la invención del dispositivo pulverizador 1, se eyectan gotitas prácticamente monodispersas que permiten un cálculo preciso de la cantidad de fármaco que entrará en las distintas partes de los pulmones.

La figura 5a muestra una vista detallada del sustrato superior 5 que comprende cavidades 7, canales 10 de salida y boquillas 9 de salida. Puesto que la superficie superior de la cavidad 7 que forma la membrana anteriormente mencionada es mucho mayor que la superficie de la propia boquilla, es posible por consiguiente proporcionar varias boquillas 9 de salida en cada superficie de cavidad para eyectar más gotitas simultáneamente y por tanto una mayor cantidad de fármaco. La figura 5b muestra una vista aumentada de una parte de la figura 4a en la que puede observarse que los canales 10 y las boquillas 9 pueden disponerse fácilmente según las condiciones específicas.

Ventajosamente, pueden combinarse también varias cavidades 7 para formar una única fosa en forma de pirámide truncada alargada, e incluso varias de estas fosas pueden combinarse en una disposición adecuada. Se obtiene entonces un volumen interno aumentado que también presenta un riesgo de impacto menor para el líquido excitado que intenta abandonar el dispositivo. Además, una disposición de este tipo es más fácil de fabricar y por tanto de menor coste.

El diámetro de una gotita depende del tamaño de orificio de la boquilla para una frecuencia dada de la vibración de la sustancia líquida y la presión de entrada. En el presente ejemplo, en el que se usa una frecuencia de aproximadamente 243 kHz , el diámetro de la gotita se ha encontrado que es de aproximadamente $5 \mu\text{m}$, el diámetro del orificio de la boquilla 9 es de aproximadamente $7 \mu\text{m}$ y la presión de entrada es de algunos milibares. Una gotita de este tipo contiene por tanto una cantidad de aproximadamente 67 femtolitros (10^{-15} l) de modo que, como tal, el número de boquillas puede determinarse en función de la cantidad que deba eyectarse. En un caso práctico, el número de boquillas puede variar desde aproximadamente 600 a aproximadamente 1.500.

En una forma de realización preferida, se prevén medios de medición del flujo de fármaco tales como, por ejemplo, un elemento piezorresistivo, designado por el número de referencia 16, véase la figura 1, en la superficie interna de la membrana en la proximidad de las boquillas de salida a modo de sensor de presión diferencial que permite un control más completo del dispositivo pulverizador, pero no sólo midiendo el flujo sino que también pueden detectar un espacio 2 vacío así como una posible obstrucción. La cantidad de gotitas que deben eyectarse puede controlarse mediante estos medios de medición del flujo de fármaco dentro del dispositivo pulverizador de modo que se permita una determinación de la cantidad que se ha eyectado.

Los medios de medición del flujo 16 piezorresistivos, que pueden depositarse o difundirse en el interior de la membrana del sustrato superior 5, también pueden calibrarse para medir la temperatura. De este modo puede servir como interfaz para los medios electrónicos (no representados) con la finalidad de la medición del flujo así como la medición de la temperatura, sirviendo así como medios de entrada hacia dichos medios electrónicos para el cálculo de los modos de funcionamiento correctos en variables condiciones ambientales de los factores de calentamiento y de corrección anteriormente mencionados para la compensación de sus propias no linealidades y de los medios de vibración 8 y el dispositivo pulverizador de gotitas de líquido 1.

El presente solicitante ha utilizado además, e implementado en circuitos electrónicos, un modelo de los pulmones y de su funcionamiento. Los detalles de este modelo de los pulmones se describen en la solicitud de patente europea nº 98111497.8 y del circuito de control electrónico, que es un procesador de normas, en el documento de patente europea EP-B-0 748 482. De hecho, se ha observado que un cierto tamaño de gotita es más adecuado para alcanzar de manera efectiva las diferentes regiones. Por ejemplo, una gotita

con un tamaño de aproximadamente 3 a 5 μm alcanzará más fácilmente la región alveolar, pero una gotita con un tamaño de aproximadamente 10 μm alcanzará la región central, mientras que un tamaño de gotita de aproximadamente 16 μm garantiza que las gotitas lleguen a la región traqueal.

Gracias a estas observaciones, es posible determinar de este modo qué tamaño de gotita y qué dosificación de fármaco ha de usarse para una terapia deseada y para un tipo de paciente (bebé, niño o adulto) y diseñar el inhalador según la dosis requerida.

Una vez descrita una forma de realización preferida de esta invención, resultará evidente ahora para un experto en la materia que pueden usarse otras formas de realización que adopten su concepto. Por lo tanto se entiende que esta invención no debería limitarse a la forma de realización descrita sino que, más bien, debería limitarse únicamente al alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Por ejemplo, el mismo dispositivo pulverizador de gotitas de líquido puede usarse no sólo para un inhalador en terapias respiratorias, sino que puede usarse de forma general para crear aerosoles líquidos, por ejemplo utilizando fragancias o perfumes.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo pulverizador de gotitas de líquido (1) adecuado para un inhalador para la atomización de una sustancia líquida, que comprende:

- un alojamiento formado por una superposición de un primer sustrato (5) y de un segundo sustrato (6),
- un espacio (2) dentro del alojamiento y encerrado por dichos primer y segundo sustratos (5, 6) para contener la sustancia líquida (3),
- unos medios para suministrar (4) dicha sustancia líquida (3) a dicho espacio (2);
- unos medios de vibración (8) para aplicar una frecuencia de vibración a dicha sustancia líquida (3) generando de este modo dicha pulverización de gotitas de líquido, y
- unos medios de salida (7, 9, 10) para eyectar dicha pulverización de gotitas de líquido cuando dicha sustancia líquida (3) se somete a dicha vibración, comprendiendo dichos medios de salida por lo menos una cavidad (7) dispuesta en uno de dichos sustratos (5, 6) y que forman parte de dicho espacio (2) de dicho alojamiento,

caracterizado porque dichos medios de salida (7, 9, 10) se disponen en dicho primer sustrato (5) y dichos medios de vibración (8) se disponen en dicho segundo sustrato (6), porque

dichos medios de salida comprenden asimismo por lo menos una boquilla de salida (9) y por lo menos un canal de salida (10) que conecta dicha cavidad (7) con dicha por lo menos una boquilla de salida (9), y porque

dichos medios de salida se disponen de tal manera que dichas boquillas (9) de salida se superponen sobre crestas del modo de vibración de un patrón de onda estacionaria que puede crearse en dicho espacio (2).

2. Dispositivo pulverizador de gotitas de líquido (1) según la reivindicación 1, en el que dicha boquilla de salida (9) y dicho canal de salida (10) presentan una forma de sección no decreciente de diámetro y longitud vertical con tolerancias estrechas.

3. Dispositivo pulverizador de gotitas de líquido (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que dicho espacio (2) y dichos medios de salida (7, 9, 10) están delimitados por áreas que están revestidas con un revestimiento hidrófilo y/o áreas revestidas con un revestimiento hidrófobo.

4. Dispositivo pulverizador de gotitas de líquido (1) según la reivindicación 3, en el que dicho revestimiento hidrófobo es un carbono tipo diamante.

5. Dispositivo pulverizador de gotitas de líquido (1) según la reivindicación 4, en el que dichos primer y segundo sustratos (5, 6) están unidos mediante soldadura anódica.

6. Dispositivo pulverizador de gotitas de líquido (1) según la reivindicación 1, en el que dichos medios de vibración (8) comprenden un elemento piezoeléctrico, un elemento piezorresistivo (16) en contacto con o que forma parte de dicho sustrato superior (5) y unos medios electrónicos para detectar un modo

de vibración particular de dicho elemento piezoeléctrico, para mantener ese modo particular y compensar efectos no lineales debidos a un cambio en las condiciones ambientales de dicho dispositivo pulverizador (1).

7. Dispositivo pulverizador de gotitas de líquido (1) según la reivindicación 6, en el que dichos medios de vibración y dichos medios electrónicos se disponen para proporcionar un modo de vibración particular para la inversión del sentido del flujo vaciándose así completamente, o secándose, dicho espacio (2) de tal modo que se obtiene una retención mínima y para mantener ese modo particular y compensar cualquier efecto no lineal debido a un cambio en las condiciones ambientales de dicho dispositivo pulverizador (1).

8. Dispositivo pulverizador de gotitas de líquido (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho dispositivo pulverizador comprende adicionalmente unos medios de calentamiento (8, 17) de dicha sustancia líquida (3).

9. Dispositivo pulverizador de gotitas de líquido (1) según la reivindicación 8, en el que dichos medios de calentamiento (8) están previstos haciendo funcionar dichos medios de vibración a una frecuencia particular de modo y vibración para provocar dicho calentamiento.

10. Dispositivo pulverizador de gotitas de líquido (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho segundo sustrato (6) presenta una forma geométrica similar a la de dicho primer sustrato, pero sólo uno de dichos sustratos presentando dicha por lo menos una boquilla de salida (9).

11. Dispositivo pulverizador de gotitas de líquido (1) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho segundo sustrato (6) presenta una forma geométrica y está realizado en un material similar a dicho primer sustrato, pero sólo uno de dichos sustratos presenta dicha por lo menos una boquilla de salida (9).

12. Dispositivo pulverizador de gotitas de líquido (1) según la reivindicación 1, en el que dicho segundo sustrato comprende asimismo dichos medios de salida (7, 9) pero, sin dicha por lo menos una boquilla de salida (9).

13. Procedimiento para generar una pulverización atomizada que comprende las etapas siguientes:

proporcionar un espacio (2) que presenta uno o más medios de salida (7, 9, 10);

suministrar una sustancia líquida (3) a dicho espacio (2) a una baja presión, **caracterizado** porque comprende

crear un patrón de onda estacionaria dentro de dicho espacio (2) de tal manera que los medios de salida (7, 9, 10) se superponen en las crestas del modo de vibración de dicho patrón de onda estacionaria; y

aplicar una frecuencia de vibración a dicha sustancia líquida (3) suficiente para generar dicha pulverización atomizada y eyectar dicha pulverización a través de por lo menos unos medios de entrada (7, 9, 10).

14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que dichas etapas de crear un patrón de onda estacionaria y aplicar una frecuencia de vibración se llevan a cabo por un elemento piezoeléctrico (8).

15. Procedimiento según la reivindicación 14, que comprende asimismo las etapas siguientes:
detectar un modo de vibración particular de dicho elemento piezoeléctrico (8);

mantener un modo de vibración deseado basándose en dicho modo detectado, y
compensar los efectos no lineales debidos a un cambio en las condiciones ambientales.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1

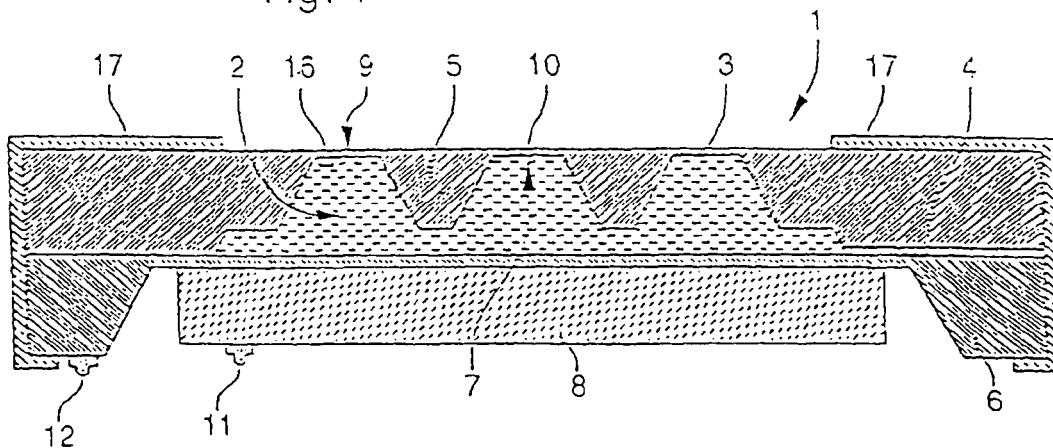


Fig. 2a

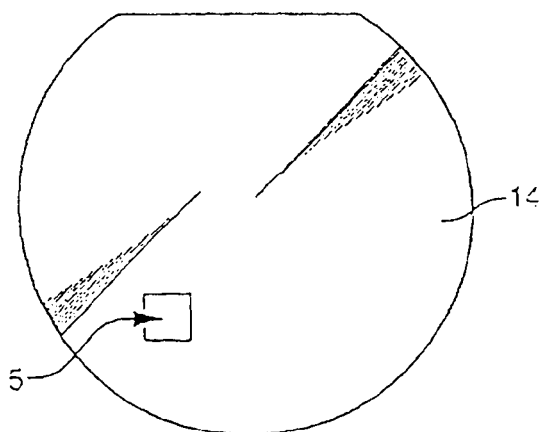


Fig. 2b

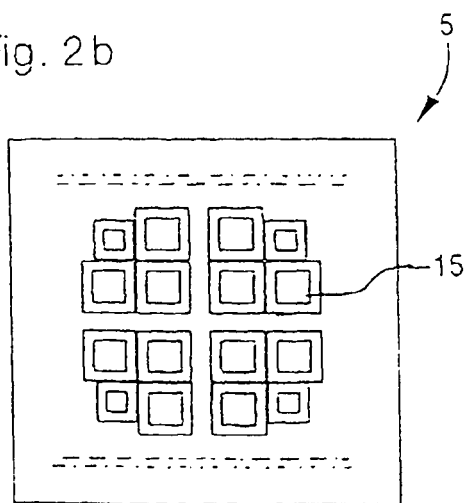


Fig. 3a

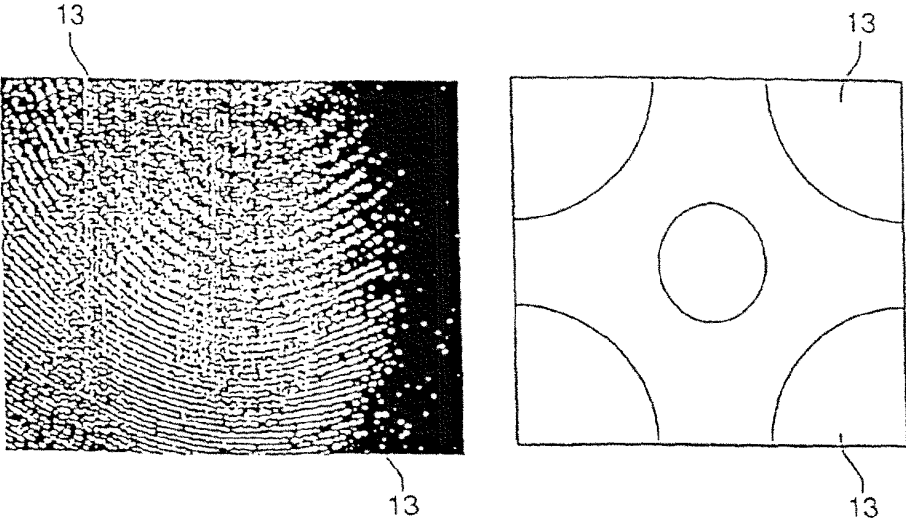


Fig. 3b

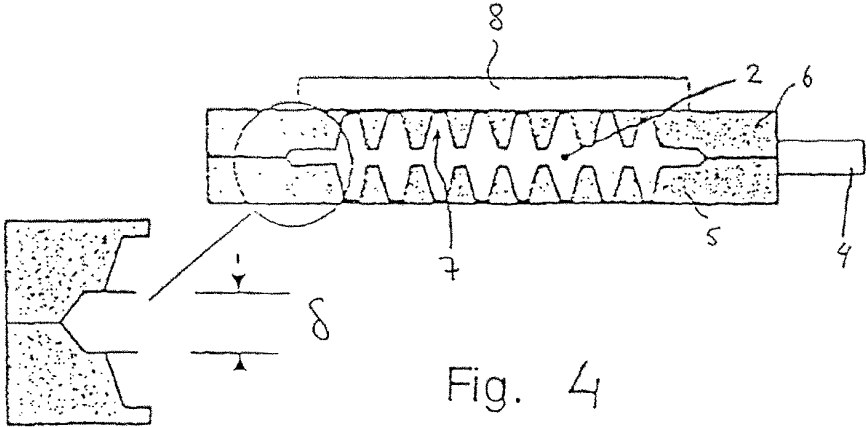
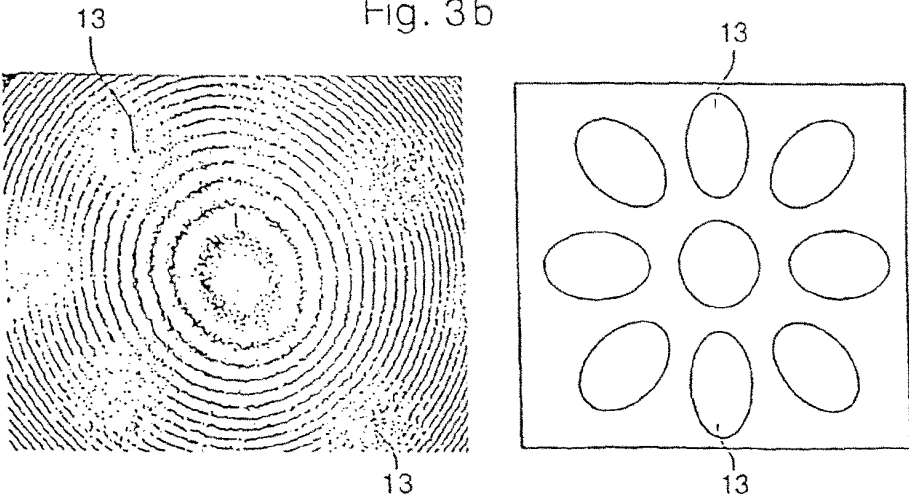


Fig. 4

Fig. 5 a

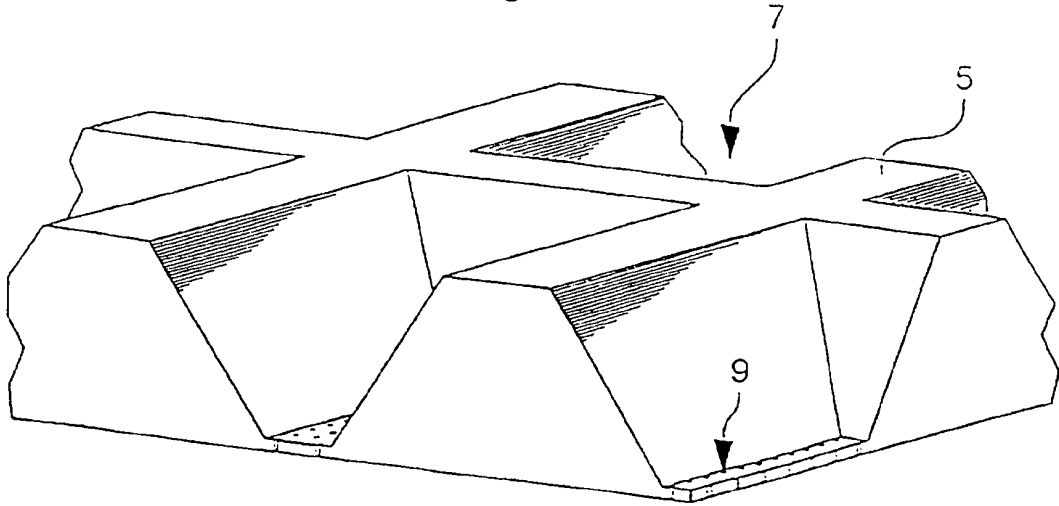


Fig. 5 b

