

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 175 828**

⑤① Int. Cl.⁷: B05B 7/06

A61M 15/00

B01J 2/04

B01D 1/18

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **98960047.3**

⑧⑥ Fecha de presentación: **16.12.1998**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1 037 713**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **27.09.2000**

⑤④ Título: **Método de producción de gotitas huecas.**

③① Prioridad: **17.12.1997 ES 9702654**
13.11.1998 US 191592

⑦③ Titular/es: **Universidad de Sevilla**
Vicerrectorado de Investigación, Valparaíso
5-2 Planta
41013 Sevilla, ES

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.11.2002

⑦② Inventor/es: **Ganan Calvo, Alfonso**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.11.2002

⑦④ Agente: **Tavira Montes-Jovellar, Antonio**

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).

DESCRIPCION

Método de producción de gotitas huecas.

Campo del invento

Este invento se refiere al campo de la producción de gotitas huecas.

Antecedentes del invento

La producción de materia en partículas está implicada en un cierto número de procesos, que incluyen la pulverización para pintar con pistola, pulverización de polvos metálicos, inyección de combustible, y la elaboración de composiciones farmacéuticas. Para muchos de estos procesos, el tamaño y la consistencia del material en partículas son fundamentales para el uso. Por ejemplo, la relación entre tamaño de partícula y velocidad de liberación de una composición farmacéutica es una cuestión importante para las compañías farmacéuticas, puesto que la absorción del medicamento (por ejemplo dentro de los pulmones) está controlada en gran parte por el tamaño del medicamento. Es por lo tanto crítico para los dispositivos para administración pulmonar de medicamentos administrar una cantidad controlada de medicamento que esté disponible en el intervalo de tamaño correcto para la adecuada adsorción y actividad. Si el producto farmacéutico está fuera del intervalo óptimo para la adecuada administración pulmonar es un desperdicio del material y, lo que es más importante, la dosificación de producto farmacéutico recibida por el paciente no puede ser controlada.

Puede formarse materia en partículas usando un cierto número de procedimientos, que incluyen la pulverización. La pulverización generalmente utiliza dos fluidos, un primer fluido que contiene la materia a pulverizar y un segundo fluido que actúa para romper físicamente el fluido sujeto en gotitas o partículas. Los métodos de pulverización existentes convierten el tipo de energía suministrada al sistema en (1) energía libre de tensión superficial puesto que la intercara fluida se expande muy fuertemente por el efecto de la energía aplicada y (2) energía cinética de la materia en partículas, puesto que esta materia en partículas deberá ser efectivamente acelerada y dispersada justamente después de la formación para impedir la inmediata coagulación. Así, la energía cinética del gas en los pulverizadores neumáticos, la energía eléctrica en los pulverizadores piezoeléctricos sónicos y ultrasónicos, la energía mecánica en los pulverizadores rotativos y la energía electrostática en los pulverizadores electrohidrodinámicos influye directamente en la velocidad y eficiencia de la formación de partículas. Como función del grado de desorden resultante, parte de la energía se degrada también en la dispersión estadística de los tamaños de partícula resultantes. Dependiendo de cuán desordenada y rápidamente (o gradual y eficientemente) se efectúe el proceso por el cual las energías arriba citadas se convierten en energía libre superficial, los nebulizados resultantes son adecuados para usos específicos diferentes.

Los pulverizadores neumáticos existentes implican la rotura en cascada de la intercara desde un alto número de Weber a un número de Weber unidad, obteniéndose el número de Weber uni-

dad cuando los diámetros de gota dan por resultado fuerzas de tensión superficial que equilibran la inercia del gas con respecto al líquido. Tales pulverizadores se describen en S. Nukiyama e Y. Tanasawa, Trans. Soc. Mech. Eng. Jpn., 5, 68-75, (1939); I.D. Wigg, J. Inst. Fuel, 27, 500-505, (1964); G.E. Lorenzetto y A.H. Lefebvre, AIAA J., 15, 1006-1010 (1977); A.K. Jasuja, Publicación ASME 82-GT-32, (1982); N.K. Risk y A.H. Lefebvre, Trans. ASME J. Eng. Gas Turbines Power, 106, 639-644, (1983); y A. Ünal, Metall. Trans. B. 20B, 613-622 (1989). Los procesos en cascada en los pulverizadores neumáticos existentes implican flujos altamente turbulentos y aleatoriedad, lo que puede resultar en tamaño de gota y pulverizados sumamente dispersos. Además, los pulverizadores neumáticos están limitados en el tamaño de las gotas que pueden proporcionar (sobre 20 micras por término medio, cuando mejor).

Los pulverizadores sibilantes también tienen sus defectos, entre los cuales son prominentes el ruido, una relativa complejidad que proviene del empleo de generadores de ondas y dispositivos piezoeléctricos para excitar el chorro capilar producido, y un tamaño de gota limitado que es generalmente mayor de 50 μm .

Un moderno sistema de pulverización que puede proporcionar tamaños de gota monodispersa menores es la pulverización electrostática o electronebulización. El sistema ha sido descrito por M.L. Colelough y T.J. Noakes, Solicitud de Patente Europea 87305187.4 (1987). El principal inconveniente de este método es que la energía requerida para producir el pulverizado exige emplear una fuente de corriente continua de alta tensión, y a consecuencia de esto un sistema de descarga (por ejemplo coronas eléctricas) ambos de los cuales se añaden a la complejidad inherente, peso grande y baja maniobrabilidad en este sistema.

La extracción combinada de una intercara entre dos fluidos inmiscibles (por ejemplo dos líquidos inmiscibles o un líquido y un gas) ha comenzado a ser estudiada recientemente. Véase por ejemplo E.O. Tuck y J.M. van den Broek, J. Austral. Math. Soc. Ser. B., 25, 433-450, (1984); L.K. Forbes y G.C. Hocking, J. Austral. Math. Soc. Ser. B., 32, 231-249, (1990); y T.J. Singler y J.F. Geer Singler, Phys. Fluids A.5. 1156-1166 (1993). El principio de extracción combinada da por resultado el barrido del fluido detrás de la superficie libre cuando el fluido enfrente de ella es extraído a una distancia dada de la superficie. Los estudios en este campo se concentraron mayormente en la determinación de parámetros tales como la distancia desde el colector a la superficie libre, la relación de densidad de fluidos, y la tensión superficial entre los fluidos, al principio de la extracción combinada. Sin embargo, la dinámica de fluidos del microchorro producido por extracción combinada permanece inexplorada.

El documento WO-A-97/43048 describe un dispositivo de pulverización de líquidos. El dispositivo comprende una aguja de alimentación para proporcionar un líquido, teniendo la aguja un orificio de entrada de líquido y un orificio de salida

de líquido al que es proporcionado el líquido. La aguja de alimentación se extiende a través de y termina en una cámara de presión para proporcionar un gas presurizado a un área que rodea el orificio de salida de líquido. La cámara de presión comprende un orificio de entrada de gas y un orificio de salida de gas. El orificio de salida de líquido de la aguja de alimentación está alineado con el orificio de salida de gas de la cámara de presión. El líquido es succionado de la aguja de alimentación por medio del flujo del gas a alta velocidad a través del orificio de salida de gas. El líquido succionado forma un chorro capilar estacionario que tiene un diámetro muy pequeño, cuyo chorro es acelerado y estabilizado por los esfuerzos viscosos tangenciales ejercidos por el gas sobre la superficie líquida. Al pasar a través del orificio de salida de gas el microchorro se rompe en gotitas microscópicas.

Sumario del invento

Según el presente invento se proporciona un método para producir gotitas huecas, comprendiendo el método las fases de:

- forzar un gas a través de un conducto de una fuente de alimentación de manera que haga que el gas sea expelido desde una abertura de salida;
- forzar un líquido a través de una cámara de presión de manera que haga al líquido salir de la cámara de presión desde un orificio de salida frente a un paso de flujo del gas expelido desde la abertura de salida de la fuente de alimentación;
- manteniéndose una intercara gas-líquido y formando el gas un chorro estable concentrado sobre el orificio de salida de la cámara de presión por el líquido y disociándose el chorro estable para formar gotitas huecas.

En disposiciones preferidas el método puede comprender además las características adicionales indicadas en las reivindicaciones adjuntas 2-10.

El método del presente invento se describirá ahora, sólo a manera de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos. En los dibujos, sin embargo, no todas las disposiciones están de acuerdo con el invento reivindicado. No obstante, las disposiciones ayudan a proporcionar una comprensión del método del presente invento. Sigue ahora una breve descripción de los dibujos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista esquemática que muestra los componentes básicos de un dispositivo que no está descrito como siendo usado para formar gotitas huecas, con una aguja de alimentación cilíndrica como fuente de formulación.

La Figura 2 es una vista esquemática de otro dispositivo que no está descrito como siendo usado para formar gotitas huecas, con dos tubos concéntricos como fuente de formulación.

La Figura 3 es una vista esquemática de todavía otro dispositivo que no está descrito como siendo usado para formar gotitas huecas, que muestra una fuente de formulación plana en forma de cuña. La Figura 3a ilustra una vista lateral en sección transversal de la fuente de formulación plana y la interacción de los fluidos. La Figura 3b muestra una vista frontal de las aberturas en la cámara de presión, con las múltiples aberturas a través de las cuales el pulverizado sale del dispositivo. La Figura 3c ilustra los conductos que están

opcionalmente formados dentro del elemento de alimentación plano. Los conductos están alineados con las aberturas en la cámara de presión.

La Figura 4 es una vista esquemática de un microchorro capilar estable que está siendo formando y que fluye a través de una abertura de salida para formar después de ello un aerosol monodisperso.

La Figura 5 es un gráfico de datos donde están registrados 350 valores medidos de d_j/d_0 en función de Q/Q_0 .

La Figura 6 es una vista esquemática del área crítica de un dispositivo del tipo mostrado en la Figura 1, que muestra el gas rodeado por líquido expelido en un líquido para formar burbujas y usado según el método del invento.

La Figura 7 es una vista esquemática como la de la Figura 6, pero con las burbujas fluyendo en un gas.

La Figura 8 es una vista esquemática como la de la Figura 6, pero con dos líquidos inmiscibles fluyendo en un gas.

Descripción detallada

Antes de que sean descritos el dispositivo y método presentes, debe entenderse que este invento no está limitado a los componentes y fases particulares descritos, ya que tales pueden, naturalmente, variar. Debe entenderse también que la terminología aquí empleada lo es con el fin de describir sólo realizaciones particulares, y no se pretende que sea limitadora, puesto que el alcance del presente invento estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Debe notarse que tal como se emplean aquí y en las reivindicaciones adjuntas las formas en singular "uno", "una" y "el" o "ella" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "una partícula" incluye una pluralidad de partículas y la referencia a "una preparación farmacéutica" incluye la referencia a una o más preparaciones farmacéuticas y a equivalentes de las mismas conocidas por los expertos en la técnica, y así en lo demás.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos científicos y técnicos empleados aquí tienen el mismo significado que como es entendido comúnmente por una persona de experiencia normal en la técnica a la cual pertenece este invento. Aunque en la práctica o ensayo del invento puedan emplearse cualesquiera métodos, dispositivos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos, se describen ahora los métodos, dispositivos y materiales preferidos.

Las publicaciones aquí expuestas se proporcionan solamente con relación a su descripción anterior a la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada aquí debe ser interpretado como una admisión de que el presente invento no está autorizado para retrotraerse a tal publicación en virtud de invento anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación efectivas, las cuales pueden requerir ser confirmadas independientemente.

Definiciones

Los términos "partículas", "partículas pulverizadas" y "partículas pulverizadas de formu-

lación” se emplean aquí de forma intercambiable y deben significar partículas de formulación que han sido pulverizadas e incluye partículas de formulaciones líquidas expelidas hacia fuera desde la abertura de la cámara de presión en su estado líquido antes de la eliminación del disolvente. El término “partícula” también incluye partículas en su estado seco a continuación de la eliminación del disolvente.

Las partículas pueden estar compuestas por cualquier material, dependiendo del uso final deseado, y preferentemente están compuestas de un medicamento farmacéuticamente activo, o más preferentemente de un medicamento adecuado para dispensación por inhalación, por ejemplo insulina.

En lo que respecta al diámetro de partícula, la medida de diámetro dada es la medida del “diámetro aerodinámico”, que es el diámetro de una esfera de densidad unidad que tiene la misma velocidad de sedimentación terminal en aire bajo condiciones atmosféricas normales que la partícula en cuestión. Esto se señala porque empleando la tecnología actual es difícil medir con precisión el diámetro de partículas pequeñas y la forma puede estar cambiando continuamente. Así, el diámetro de una partícula de material de una densidad dada se dirá que tiene el mismo diámetro que otra partícula del mismo material o de un material diferente si las dos partículas tienen la misma velocidad de sedimentación terminal en aire bajo las mismas condiciones.

El término “esencialmente seca” tal como se emplea aquí se refiere a partículas de formulación que incluyen una cantidad de portador líquido (por ejemplo agua o etanol) que es igual a (en peso) o menor que la cantidad de medicamento en la partícula. Preferentemente, una partícula esencialmente seca contiene menos del 25 % del peso de la partícula de portador líquido, y más preferentemente menos del 10 % del peso de la partícula de portador líquido.

El término “formulación” tal como se emplea aquí se refiere a cualquier sustancia que se desee pulverizar. Por ejemplo, la formulación puede ser de un compuesto farmacéutico para inhalación. En otro ejemplo, la formulación puede ser una partícula para un estándar de tamaño. En todavía otro ejemplo, la formulación puede ser una partícula para aumentar el área superficial de un combustible líquido para una reacción más eficiente. La formulación se presenta en el método del invento como un componente del primer fluido. Las formulaciones son preferentemente soluciones, por ejemplo soluciones acuosas, soluciones etanólicas, soluciones acuoso/etanólicas, soluciones salinas, suspensiones coloidales y suspensiones microcristalinas. Las formulaciones para la producción de partículas farmacéuticas pueden ser soluciones o suspensiones de medicamentos en los líquidos arriba mencionados. Alternativamente, el primer fluido en sí puede ser una formulación, con las partículas resultantes formadas únicamente del primer fluido. La formulación puede referirse también a la materia que constituirá un componente único de una partícula, por ejemplo bien el núcleo o el recubrimiento de una partícula de varias capas.

El término “compuesto farmacéutico” y “compuesto activo” significa un compuesto que o bien es un medicamento farmacéuticamente activo, se convierte en o produce un compuesto terapéutico en el cuerpo o es un compuesto marcado de forma detectable. A su vez, un “medicamento farmacéuticamente activo” o compuesto terapéutico deberá interpretarse que significa cualquier compuesto farmacéuticamente efectivo empleado en el tratamiento de enfermedades. Un “compuesto marcado de forma detectable” incluye compuestos que son marcados radioactivamente, véase la Patente U.S. 5.829.436 concedida el 3 de Noviembre de 1998 a Re: Marcas detectables. Las formulaciones farmacéuticas para uso en el invento pueden estar compuestas por cualquier agente terapéutico que pueda ser pulverizado para la administración al paciente, por ejemplo para administración pulmonar usando un sistema de administración por inhalación. Ejemplos de tales composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en la Physicians Desk Reference (1998), y en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a Edición, (1995), ambas de las cuales publicaciones son incorporadas aquí por referencia. Estas formulaciones pueden estar en cualquier forma capaz de pulverización, tal como una solución, una suspensión, una emulsión, una pasta, etc., a condición de que la dinámica de la forma la haga capaz de formar un microchorro capilar con la exposición a un segundo fluido.

Los términos “aire”, “aire libre de partículas” y similares se emplean aquí de forma intercambiable para describir un volumen de aire que está esencialmente libre de otro material y, en particular, libre de partículas intencionalmente añadidas tales como partículas de formulación. El término significa que el aire no incluye partículas de formulación que hayan sido intencionalmente añadidas, pero no se pretende querer decir que el aire circundante normal haya sido filtrado o tratado para eliminar todas las partículas, aunque pueda efectuarse filtración. El aire es el gas preferido para usar con la administración del medicamento, haciéndose notar que puede emplearse otro gas, por ejemplo CO₂.

Dispositivo en general

El presente invento puede ser aplicado a la producción de gotitas huecas para cualquier número de usos. La presente descripción se concentra en la tecnología general usada para producir polvos secos para empleo como estándares y para empleo en la administración farmacéutica de compuestos terapéuticos, más particularmente polvos secos usados en un dispositivo inhalador de polvo seco. El método del invento, sin embargo, no está limitado a tales usos, y otros usos de la tecnología serán vistos fácilmente por los expertos en la técnica.

La tecnología básica comprende (1) unos medios para suministrar un primer fluido; y (2) una cámara de presión alimentada con un segundo fluido. Para estar de acuerdo con el invento el primer fluido requeriría ser un gas y el segundo fluido un líquido. A pesar de esto el dispositivo se describe con una formulación líquida que es expelida de los medios de suministro y que forma un microchorro estable debido a la interacción con el

flujo de aire circundante que concentra el microchorro para fluir de una salida de la cámara de presión.

La formación del microchorro y su aceleración y formación final de partículas se basan en la brusca caída de presión asociada con la pronunciada aceleración experimentada por el primer fluido (por ejemplo un líquido) al pasar a través de un orificio de salida de la cámara de presión que contiene el segundo fluido. Al abandonar la cámara el flujo experimenta una cierta diferencia de presión entre el primer fluido (por ejemplo un líquido) y el segundo fluido (por ejemplo un gas), lo cual a su vez produce una zona altamente curvada sobre la superficie del primer fluido (por ejemplo líquido) inmediata al orificio de salida de la cámara de presión y en la formación de un punto puntiagudo desde el cual fluye un microchorro constante a condición de que la cantidad del primer fluido (por ejemplo el líquido) extraída a través del orificio de salida de la cámara de presión sea rellena. Así, del mismo modo que una lente de cristal o un cristalino del ojo concentra la luz en un punto dado, el flujo del gas rodea y concentra el líquido en un microchorro estable. El efecto concentrador del flujo de gas circundante produce una corriente de líquido que es sustancialmente menor en diámetro que el diámetro del orificio de salida de la cámara de presión. Esto permite al líquido fluir fuera del orificio de la cámara de presión sin tocar el orificio, proporcionando ventajas que incluyen (1) se elimina prácticamente la obstrucción del orificio de salida, (2) se elimina prácticamente la contaminación del flujo debido al contacto con sustancias (por ejemplo bacterias) en la abertura del orificio, y (3) el diámetro de la corriente y de las partículas resultantes es menor que el diámetro del orificio de salida de la cámara. Esto es particularmente deseable porque es difícil construir con precisión agujeros que sean muy pequeños de diámetro. Además, en ausencia del efecto concentrador (y de la formación de un microchorro estable) el flujo de líquido fuera de una abertura dará por resultado partículas que tienen unas dos veces el diámetro de la abertura de salida. Una ventaja adicional es que las partículas no son propensas a la aglomeración a continuación de la salida de la cámara debido al efecto acelerante de la corriente de gas circundante, que tiene una velocidad mayor que la velocidad del líquido.

Se describen ahora dispositivos específicos de producción de aerosoles.

Dispositivo de la figura 1

Un dispositivo que no es según el invento se describe abajo con referencia a la Figura 1, donde el medio de suministro es una aguja de alimentación cilíndrica que suministra líquido al interior de una cámara de gas presurizada.

Los componentes del dispositivo de la Figura 1 son como sigue:

1. Aguja de alimentación - también denominada en general una fuente de fluido y un tubo -.
2. Extremo de la aguja de alimentación usado para introducir el líquido a pulverizar.

3. Cámara de presión

4. Orificio usado como entrada de gas.

5. Extremo de la aguja de alimentación usado para evacuar el líquido a pulverizar.

6. Orificio a través del cual se efectúa la extracción.

7. Pulverizado (nebulizado) - también denominado aerosol-.

D_1 = diámetro de la aguja de alimentación; D_0 = diámetro del orificio a través del cual es hecho pasar el microchorro; e = longitud axial del orificio a través del cual se efectúa la extracción; H = distancia desde la aguja de alimentación a la salida del microchorro; P_0 = presión en el interior de la cámara; P_a = presión atmosférica.

El dispositivo puede ser configurado en una variedad de diseños, y todos los diferentes diseños incluirán los componentes esenciales mostrados en la Figura 1 o componentes que realicen una función equivalente y obtengan los resultados deseados. Específicamente, el dispositivo estará compuesto de al menos una fuente de formulación, (por ejemplo, una aguja de alimentación con una abertura 2) dentro de la cual puede ser alimentada una formulación líquida capaz de fluir y una abertura de salida 5 desde la que la formulación puede ser expelida. La aguja de alimentación 1, o al menos su abertura de salida 5, está rodeada por una cámara de presión 3. La cámara 3 tiene una abertura de entrada 4 que se usa para alimentar gas al interior de la cámara 3 y una abertura de salida 6 a través de la cual el gas de la cámara de presión y la formulación líquida de la aguja de alimentación 1 son expelidos produciendo un aerosol.

En la Figura 1, la aguja de alimentación y la cámara de presión están configuradas para obtener un resultado deseado de producir un aerosol en el cual las partículas sean pequeñas y uniformes de tamaño. Preferentemente las partículas tienen un tamaño que está en un intervalo de 0,1 a 500 micras, más preferentemente de 1 a 100 micras. Empleando el dispositivo de la Figura 1 también pueden ser producidas partículas de menos de 1 micra de diámetro, pero estas partículas pueden ser demasiado pequeñas para uso en inhalación en tanto que las partículas pueden no asentarse en el pulmón durante una contención normal del aliento y como tales serían exhaladas. Las partículas de cualquier aerosol dado tienen todas aproximadamente el mismo diámetro con una desviación estándar relativa del 10 % al 30 % o más preferentemente del 3 % al 20 %. Expresar que las partículas del aerosol tienen un diámetro de partícula en un intervalo de 1 a 5 micras no significa que diferentes partículas tendrán diámetros diferentes y que algunas tendrán un diámetro de 1 micra mientras que otras le tendrán de 5 micras. Las partículas de un aerosol dado tendrán todas (preferentemente alrededor del 90 % o más) el mismo diámetro $\pm 3\%$ a $\pm 30\%$. Por ejemplo, las partículas de un aerosol dado tendrán un diámetro de 2 micras $\pm 3\%$ a $\pm 10\%$.

Un aerosol monodisperso semejante se produce empleando los componentes y configuración como se han descrito arriba. No obstante, a los expertos en la técnica se les ocurrirán otros componentes y configuraciones. El objeto de cada diseño será suministrar la formulación de manera que ésta produzca un microchorro capilar estable que sea acelerado y estabilizado por el esfuerzo viscoso tangencial ejercido por el gas sobre la superficie del líquido. El microchorro estable producido por el gas abandona el área del gas presurizado (por ejemplo abandona la cámara de presión y sale por el orificio de la cámara de presión) y se divide en partículas que tienen el tamaño y uniformidad deseados.

El aerosol producido es un aerosol monodisperso, lo que significa que el tamaño de las partículas producidas es relativamente uniforme. La desviación estándar relativa en el tamaño de partícula está en el intervalo de desde aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 %, preferentemente del 3 % al 10 % y lo más preferentemente del 3 % o menor. El tamaño de partículas en aerosol adecuado para inhalación es un diámetro en el intervalo de desde unas 0,1 micras hasta unas 10 micras, más preferentemente de alrededor de 1 micra hasta unas 3 micras.

Por motivos de simplicidad el resto de la descripción detallada de la operación del dispositivo de la Figura 1 se referirá al primer fluido como líquido y al segundo fluido como gas. La ventana parámetro utilizada (es decir, el conjunto de valores especiales para las propiedades del líquido, caudal unitario empleado, diámetro de la aguja de alimentación, diámetro de orificio, relación de presiones, etc.) debería ser suficientemente grande para ser compatible con prácticamente cualquier líquido (viscosidades dinámicas en el intervalo de 10^{-4} a $1 \text{ kg m}^{-1}\text{s}^{-1}$); de esta manera, el microchorro capilar que sale del extremo de la aguja de alimentación es absolutamente estable y las perturbaciones producidas por la rotura del chorro no pueden desplazarse aguas arriba. Aguas abajo, el microchorro se divide en gotas igualmente formadas simplemente por efecto de la inestabilidad capilar (véase, por ejemplo, Rayleigh "On the instability of jets", *Procedimientos de la Sociedad Matemática de Londres*, 4-13, 1878), de manera similar a un chorro capilar laminar que cae de un grifo medio abierto.

Cuando se produce la intercara uniforme estacionaria, el chorro capilar que sale del extremo de la gota en la salida del punto de alimentación es extraído concéntricamente dentro de la boquilla. Después de que el chorro sale de la gota, el líquido es acelerado por las fuerzas de barrido tangencial ejercidas por la corriente de gas que fluye sobre su superficie, lo que disminuye gradualmente la sección transversal del chorro. Establecido de forma diferente el flujo de gas actúa como una lente y concentra y estabiliza el microchorro a medida que éste se desplaza hacia y dentro del orificio de salida de la cámara de presión.

Las fuerzas ejercidas por el flujo del segundo fluido (por ejemplo un gas) sobre la superficie del primer fluido (por ejemplo un líquido) deberían ser lo suficientemente constantes para impedir oscilaciones superficiales irregulares. Por esta razón

debería evitarse cualquier turbulencia en el desplazamiento del gas; incluso si la velocidad del gas es alta, el tamaño característico del orificio debería asegurar que el desplazamiento del gas es laminar (similar al de las capas límite formadas sobre el chorro y sobre la superficie interna de la boquilla o el agujero).

Microchorro capilar estable

La Figura 4 ilustra la interacción de un líquido y un gas para formar pulverizados. Incluso aunque los tipos de fluido sean incompatibles con el método del invento, los principios generales son de relevancia. La aguja de alimentación 60 tiene una abertura de salida circular 61 con un radio interior R_1 que alimenta un líquido 62 fuera del extremo, formando una gota con un radio en el intervalo de R_1 a R_1 más el espesor de la pared de la aguja. Después de esto, la gota se estrecha en circunferencia hasta una circunferencia mucho menor, como se muestra en la vista expandida del tubo (es decir, la aguja de alimentación) 5 en las Figuras 1 y 4. El flujo del líquido saliente comprende una infinita cantidad de líneas de corriente de líquido 63 que tras la interacción del líquido con el gas circundante forman una cúspide estable en la intercara 64 de los dos fluidos. El gas circundante también forma un infinito número de líneas de corriente de gas 65, que interaccionan con las superficies sólidas y con el líquido saliente para producir el efecto de un embudo concentrador virtual 66. El líquido saliente es concentrado por el embudo concentrador 66 dando por resultado un microchorro capilar estable 67, que permanece estable hasta que sale por la abertura 68 de la cámara de presión 69. Después de salir de la cámara de presión, el microchorro comienza a romperse, formando partículas monodispersadas 70.

El flujo de gas, que afecta a la extracción de líquido y a su subsiguiente aceleración después de formarse el chorro, debería ser muy rápido pero también uniforme para evitar perturbar la frágil intercara capilar (la superficie de la gota que sale del chorro).

Como se ilustra en la Figura 4, la abertura de salida 61 del tubo capilar 60 está situada inmediata a una abertura de salida 68 en una superficie plana de una cámara de presión 69. La abertura de salida 68 tiene un diámetro mínimo D_0 y está en un elemento plano con un espesor e . El diámetro D_0 se designa como un diámetro mínimo porque la abertura puede tener una configuración cónica con el extremo más estrecho del cono situado más próximo a la fuente de flujo de líquido. Así, la abertura de salida puede ser una boquilla en forma de embudo, aunque también son posibles otras configuraciones, de abertura, por ejemplo una configuración en reloj de arena. El gas en la cámara de presión fluye continuamente de la abertura de salida. El flujo del gas hace a la gota de líquido expelida del tubo disminuir de circunferencia a medida que el líquido se desplaza alejándose del extremo del tubo en una dirección hacia la abertura de salida de la cámara de presión.

En uso real, puede entenderse que la forma de abertura que provoca la máxima aceleración del gas (y en consecuencia la cúspide y micro-

chorro más estables con un conjunto dado de parámetros) es una abertura de forma cónica en la cámara de presión. La abertura cónica está situada con su extremo más estrecho hacia la fuente de flujo de líquido.

La distancia entre el extremo 61 del tubo 60 y el principio de la abertura de salida 68 es H. En este punto se observa que R_1 , D_0 , H y e son todos preferentemente del orden de centenas de micras. Por ejemplo, $R_1 = 400 \mu\text{m}$, $D_0 = 150 \mu\text{m}$, $H = 1 \text{ mm}$, $e = 300 \mu\text{m}$. Sin embargo, cada uno podría ser desde $1/100$ a $10x$ estos tamaños.

El extremo de la corriente líquida desarrolla una forma de cúspide a una distancia crítica de la abertura de salida 68 de la cámara de presión 69 cuando la caída de presión aplicada ΔP_g a través de la abertura de salida 68 supera los esfuerzos de tensión superficial líquido-gas γ/R^* que aparecen en el punto de máxima curvatura - por ejemplo $1/R^*$ de la abertura de salida -.

Se establece entonces un estado estacionario si el caudal unitario Q de líquido expelido de la cúspide de la gota es suministrado uniformemente desde el tubo capilar. Ésta es la cúspide capilar estable que es una característica esencial del invento requerida para formar el microchorro estable. Más particularmente, un chorro de líquido fino, constante, con un diámetro típico d_j es emitido regularmente desde la gota estable en forma e cúspide y este fino chorro de líquido se extiende a lo largo de una distancia en el intervalo de micras hasta milímetros. La longitud del microchorro estable variará desde muy corta (por ejemplo 1 micra) a muy larga (por ejemplo 50 mm), dependiendo la longitud de (1) el caudal unitario del líquido y (2) el número de Reynolds de la corriente de gas que fluye de la abertura de salida de la cámara de presión. El chorro de líquido es el microchorro capilar estable obtenido cuando se alcanza el flujo supercrítico. Este chorro demuestra un comportamiento robusto a condición de que la caída de presión ΔP_g aplicada al gas sea suficientemente grande comparada con el esfuerzo máximo de tensión superficial (en el orden de γ/d_j) que actúa en la intercara líquido-gas. El chorro tiene un perfil de velocidad axial ligeramente parabólico que es, en gran parte, responsable de la estabilidad del microchorro. El microchorro estable se forma sin necesidad de otras fuerzas, es decir, sin añadir fuerza tal como fuerzas eléctricas sobre un fluido cargado. Sin embargo, para algunas aplicaciones es preferible añadir carga a las partículas, por ejemplo para hacer que las partículas se adhieran a una superficie dada. La conformación del líquido que sale del tubo capilar mediante el flujo de gas que forma un embudo concentrador produce un menisco en forma de cúspide que da por resultado el microchorro estable. Ésta es una característica fundamental del invento.

El microchorro capilar estable se mantiene de forma estable durante una distancia significativa en la dirección del flujo que se aleja de la salida del tubo. El líquido, en este punto, está experimentando "flujo supercrítico". El microchorro finalmente se desestabiliza debido al efecto de las fuerzas de tensión superficial. La desestabilización re-

sulta de pequeñas perturbaciones naturales que se desplazan aguas abajo, siendo las perturbaciones que crecen más rápidamente las que gobiernan la rotura del microchorro, produciendo finalmente un aerosol monodisperso 70 de tamaño uniforme como se muestra en la Figura 4.

El microchorro, incluso cuando se desestabiliza inicialmente, sale del orificio de salida de la cámara de presión sin tocar la superficie periférica de la abertura de salida. Esto proporciona una importante ventaja del invento, que es que la abertura de salida 68 (que podría ser denominada boquilla) no se obstruirá debido a residuos y/o depósitos del líquido. La obstrucción es un problema principal con boquillas muy pequeñas y es tratada generalmente limpiando o sustituyendo la boquilla. Cuando el fluido entra en contacto con las superficies de una abertura de boquilla algo de fluido quedará en contacto con la boquilla cuando se corta el flujo de fluido. El líquido que queda en la superficie de la boquilla se evapora dejando un residuo. Tras muchos usos a lo largo del tiempo el residuo aumenta y se produce la obstrucción. El presente invento reduce esencialmente o elimina este problema de obstrucción.

Matemáticas de un microchorro estable

Se eligen coordenadas cilíndricas (r, z) para analizar la forma de un microchorro estable, es decir, un chorro líquido que experimenta "flujo supercrítico". El menisco en forma de cúspide formado por el líquido que sale del tubo es arrastrado hacia la salida de la cámara de presión por un gradiente de presión creado por el flujo de gas.

El menisco en forma de cúspide formado en la boca del tubo es arrastrado hacia el agujero por el gradiente de presión producido por la corriente de gas. Desde la cúspide de este menisco un hilo uniforme de líquido con la forma de radio $r = \xi$ es extraído a través del agujero por la acción del efecto de succión debido a ΔP_g y de los esfuerzos viscosos tangenciales τ_s ejercidos por el gas sobre la superficie del chorro en la dirección axial. La ecuación de la cantidad de movimiento promedio para esta configuración puede escribirse:

$$\frac{d}{dz} \left[P_1 + \frac{\rho_1 Q^2}{2\pi^2 \xi^4} \right] = \frac{2\tau_s}{\xi} \quad (1)$$

donde Q es el caudal unitario del líquido a la salida del tubo de alimentación, P_1 es la presión del líquido, y ρ_1 es la densidad del líquido, admitiendo que el término tracción viscosa es insignificante comparado con el término energía cinética, como se justificará a continuación. Además, se desprecian los efectos de la evaporación del líquido. La presión P_1 del líquido está dada por la ecuación de capilaridad

$$P_1 = P_g + \gamma/\xi \quad (2)$$

donde γ es la tensión superficial líquido-gas. Como se muestra en los ejemplos, la caída de presión ΔP_g es suficientemente grande comparada con el esfuerzo de tensión superficial γ/ξ para justificar omitir la última en el análisis. Este escenario se mantiene durante el intervalo total de caudales unitarios en el que el microchorro es absolutamente estable. De hecho se demostrará que,

para una caída de presión ΔP_g dada, el caudal unitario mínimo de líquido que puede ser nebulizado en condiciones de chorro estable se alcanza cuando el esfuerzo de tensión superficial γ/ξ es del orden de la energía cinética $\rho_1 Q^2/(2\Pi^2\xi^4)$ del líquido, puesto que la tensión superficial actúa como una “resistencia” al desplazamiento (aparece como un término *negativo* en el término del lado derecho de la Ecuación (1)). Así,

$$Q_{min} \approx \left(\frac{\gamma d_j^3}{\rho_1} \right)^{1/2} \quad (3)$$

Para caudales unitarios Q suficientemente grandes comparados con Q_{min} la ecuación simplificada de la cantidad de movimiento promedio en la dirección axial puede expresarse como

$$\frac{d}{dz} \left(\frac{\rho_1 Q^2}{2\Pi^2\xi^4} \right) = \frac{dP_g}{dz} + \frac{2\tau_s}{\xi} \quad (4)$$

donde en el lado derecho se pueden identificar las dos fuerzas directrices para el flujo líquido.

Esta ecuación puede integrarse a condición de que se haga la siguiente simplificación: si se usa una placa delgada con espesor L del orden de o menor que el diámetro D del agujero (lo que minimiza las perturbaciones aguas abajo en el flujo de gas), el gradiente de presión hasta la salida del agujero es como media mucho mayor que el término de cortadura viscosa $2\tau_s/\xi$ que se debe al esfuerzo superficial. Por otra parte, el término viscoso axial es del orden $O[\mu^2 Q/D^2 d_j^2]$, puesto que el diámetro de agujero D es efectivamente la distancia característica asociada con el flujo de gas a la entrada del agujero en ambas direcciones radial y axial. Este término es muy pequeño comparado con el gradiente de presión en situaciones reales, a condición de que $\Delta P_g \gg \mu^2/D^2 \rho_1$ (lo que se mantiene, por ejemplo, para líquidos con viscosidades tan grandes como 100 cpoises, usando diámetros de agujero y caídas de presión tan pequeños como D aproximadamente $10 \mu m$ y $\Delta P_g \geq 100$ mbar). La omisión de todos los términos de viscosidad en la Ecuación 4 está entonces justificada. Adviértase que en este límite el flujo líquido es *quasi isentrópico* como media (el líquido casi cumple la ecuación de Bernoulli) como opuesto a la mayoría de los flujos extensionales micrométricos. En estas condiciones, integrando (4) desde las regiones de remanso de ambos fluidos hasta la salida, se obtiene una expresión *simple* y *universal* para el diámetro de chorro a la salida del agujero:

$$d_j \approx \left(\frac{8\rho_1}{\Pi^2 \Delta P_g} \right)^{1/4} Q^{1/2} \quad (5)$$

que para una caída de presión ΔP_g dada es *independiente* de parámetros geométricos (diámetros de agujero y de tubo, distancia tubo-agujero, etc.), de las viscosidades del líquido y del gas, y de la tensión superficial líquido-gas. Este diámetro permanece casi constante hasta el punto de rotura puesto que la presión del gas después de la salida permanece constante.

Partículas monodispersas

Se ha descrito arriba el microchorro que experimenta “flujo supercrítico” y puede observarse cómo esto puede utilizarse en una variedad de aplicaciones industriales - particularmente donde el flujo de líquido a través de agujeros pequeños origine un problema de obstrucción -. Un aspecto del invento igualmente importante se obtiene después de que el microchorro abandona la cámara de presión.

Cuando el microchorro sale de la cámara de presión la presión P_1 del líquido (como la presión P_g del gas) se hace casi constante en la dirección axial, y el diámetro de chorro permanece casi constante hasta el punto en donde se rompe por inestabilidad capilar. Definiendo un número de Weber $We = (\rho_g \nu_g^2 / \gamma = 2\Delta P_g d_j / \gamma)$ (donde ν_g es la velocidad del gas medida en el orificio), por debajo de un determinado valor experimental $We_c \approx 40$ la forma de fragmentación es axisimétrica y la corriente de gotitas resultante se caracteriza por su *monodispersividad* a condición de que las fluctuaciones del flujo de gas no contribuyan a la coalescencia de las gotitas (estas fluctuaciones se producen cuando la corriente de gas alcanza un perfil turbulento totalmente desarrollado alrededor de la región de fragmentación del chorro de líquido). Por encima de este valor de We_c se hacen evidentes perturbaciones turbulentas no axisimétricas, junto a las axisimétricas. Para números We mayores, la velocidad de crecimiento no lineal de las perturbaciones turbulentas parece superar al de las perturbaciones axisimétricas. El nebulizado resultante muestra en este caso significativa polidispersividad. Así, puede observarse que mediante el control de los parámetros para mantener el número de Weber resultante en 40 o menor se permite que las partículas formadas sean todas esencialmente del mismo tamaño. La variación de tamaño es aproximadamente de $\pm 3\%$ a $\pm 30\%$ y preferentemente se mueve de $\pm 3\%$ a $\pm 10\%$. Estas partículas tienen un tamaño deseado por ejemplo de 0,1 micras a 50 micras.

La vorticidad de la campana influye en la rotura del chorro y de este modo en la formación de las partículas. Aguas arriba de la salida del agujero, en la región de aceleración, la corriente de gas es laminar. Los valores típicos el número de Reynolds oscilan desde 500 a 6000 si se toma una velocidad del orden de la velocidad del sonido como característica de la velocidad del gas. Aguas abajo de la salida del agujero, la capa de mezclado cilíndrica entre la corriente de gas y el gas de remanso se hace inestable debido a la clásica inestabilidad de Kelvin-Helmholtz. La velocidad de crecimiento del espesor de esta capa depende del número de Reynolds del flujo y se forman vórtices anulares a una frecuencia del orden de ν_g/D , donde D es el diámetro del agujero. Los valores típicos de ν_g y D como los hallados en nuestra técnica experimental llevan a frecuencias del orden de MHz que son comparables a la frecuencia de producción de gotas (del orden de t_b^{-1}).

Dados el caudal unitario del líquido y el diámetro del agujero, una frecuencia de resonancia que depende de la velocidad del gas (o de la

diferencia de presión que impulsa a la corriente de gas) puede ser ajustada (*sintonizada*) de manera tal que los vórtices actúen como un sistema de fuerza para excitar perturbaciones de una longitud de onda determinada sobre la superficie del chorro. Los resultados experimentales obtenidos ilustran claramente el diferente grado de acoplamiento entre los dos chorros coaxiales gas-líquido. En un conjunto de resultados experimentales se demostró que las partículas tenían un tamaño de partícula de unas 5,7 micras, con una desviación estándar del 12 %. Esto resulta cuando la velocidad del gas ha sido sintonizada adecuadamente para minimizar la dispersión en el tamaño de las gotitas que resultan de la fragmentación del chorro. En este caso, la velocidad del líquido y su diámetro son $0,08 \mu\text{l s}^{-1}$ y $3 \mu\text{m}$, respectivamente. Los datos han sido recogidos empleando un MASTERSIZER de MALVERN Instruments. A medida que el grado de acoplamiento disminuye, resultan excitadas perturbaciones de diferentes longitudes de onda en la superficie del chorro y, como puede observarse por las distribuciones de tamaño, la dispersión del nebulizado aumenta.

En un gran número de aplicaciones industriales es altamente deseable tener partículas que sean de tamaño uniforme o producir aerosoles de partículas líquidas que sean de tamaño uniforme. Por ejemplo, partículas secas que contengan un medicamento farmacéuticamente activo podrían producirse y diseñarse para tener un diámetro de aproximadamente dos micras $\pm 3\%$. Estas partículas podrían ser inhaladas dentro de los pulmones de un paciente para la administración intrapulmonar del medicamento. Además, el tamaño de partícula puede ser ajustado para fijarse a un área particular del tracto respiratorio.

Es también deseable tener partículas con un diámetro aerodinámico seleccionado para la deposición óptima de la partícula a continuación de la administración. El diámetro aerodinámico puede ser determinado por el diámetro absoluto de una partícula sólida, o por la velocidad de deposición de una partícula que es una esfera hueca. Tales partículas esféricas tienen un núcleo gaseoso o sólido más ligero con la formulación bioactiva como recubrimiento. Por ejemplo, el fluido del núcleo puede ser un gas (por ejemplo aire) y el fluido del recubrimiento de la partícula una formulación líquida que puede ser solidificada a continuación de la expulsión de la cámara de presión. El segundo fluido usado en el invento para concentrar el primer fluido sería entonces preferentemente un gas, aunque también puede usarse un líquido inmiscible. Preferentemente, la humedad contenida dentro del recubrimiento del segundo fluido es eliminada a continuación de la expulsión de la cámara de presión, dando por resultado una esfera de material hueca seca. Esto permitiría que partículas más grandes tuvieran menores diámetros aerodinámicos debido a sus interiores de peso más ligero. Tales partículas huecas más grandes pueden proporcionar un superior método de administración de un producto farmacéutico, puesto que se pueden usar partículas más grandes mientras que aún se proporciona el diámetro aerodinámico adecuado.

Agua arriba de la salida del orificio el flujo debería ser laminar a fin de evitar un régimen turbulento - fluctuaciones turbulentas en el flujo de gas que tienen una frecuencia alta y perturbarían la intercara líquido-gas -. Los números de Reynolds alcanzados en el orificio son

$$Re = \frac{V_g d_0}{V_g} \approx 4000$$

donde v_g es la viscosidad cinemática del gas. Incluso aunque este número es bastante alto, hay gradientes de presión grandes aguas abajo (una geometría convergente sumamente conveniente), de manera que es muy improbable que se desarrolle un régimen turbulento.

La diferencia esencial entre los pulverizadores neumáticos existentes (que tienen números de Weber grandes) y el presente invento es que la pretensión del presente invento no es romper la intercara líquido-gas sino lo contrario, es decir, aumentar la estabilidad de la intercara hasta que se obtenga un chorro capilar. El chorro, que será muy fino a condición de que la caída de presión que resulta de la extracción sea suficientemente alta, se divide en gotas los tamaños de las cuales son mucho más uniformes que los que resultan de la rotura desordenada de la intercara líquido-gas en los pulverizadores neumáticos existentes.

El multiplexado es efectivo cuando los caudales unitarios requeridos superan los de una célula individual. Más específicamente, puede usarse una pluralidad de fuentes de alimentación o agujas de alimentación para aumentar la velocidad a la que se producen los aerosoles. Los caudales unitarios empleados deberían también asegurar que la relación de masa entre los flujos es compatible con las especificaciones de cada aplicación. Si se necesita el multiplexado, el caudal unitario de líquido debería ser tan uniforme como sea posible entre las células: esto puede imponer la propulsión a través de varias agujas capilares, medios porosos o cualquier otro medio capaz de distribuir un flujo uniforme entre puntos de alimentación diferentes.

Cada dispositivo individual de pulverización de partículas secas debería componerse de al menos un punto de alimentación (una aguja capilar, un punto con un micro-conducto abierto, una microprotuberancia sobre un borde continuo, etc.) de 0,002 a 2 mm (pero preferentemente de 0,01 a 0,4 mm) de diámetro, donde la gota que emerge del microchorro pueda ser anclada, y de un orificio pequeño de 0,002 a 2 mm (preferentemente de 0,01 a 0,25 mm) de diámetro que está frente a la gota y separado de 0,01 a 2 mm (preferentemente de 0,2 a 0,5 mm) del punto de alimentación. El orificio comunica la extracción del gas alrededor de la gota, a una presión aumentada, con la zona donde se produce el pulverizado, a una presión disminuida. El pulverizador puede fabricarse de una variedad de materiales (metal, polímeros, cerámicas, vidrio).

La Figura 1 representa un prototipo ensayado donde el líquido a pulverizar es introducido a través de un extremo 2 del sistema y el gas propulsor es introducido a través de la entrada especial

4 en la cámara de presión 3. El prototipo fue ensayado a unos regímenes de alimentación de gas de 100 a 2000 mbar por encima de la presión atmosférica P_a a la que el líquido pulverizado era descargado. La envoltura completa alrededor de la aguja de alimentación 1 estaba a una presión $P_0 > P_a$. La presión de alimentación del líquido, P_l , debería ser siempre ligeramente mayor que la presión propulsora del gas, P_0 . Dependiendo de la caída de presión en la aguja y del sistema de alimentación de líquido, la diferencia de presión ($P_l - P_0 > 0$) y el caudal unitario, Q , del líquido a pulverizar están relacionados linealmente a condición de que el flujo sea laminar - lo cual de hecho es el caso con este prototipo -. Las dimensiones críticas son la distancia (H) desde la aguja a la placa, el diámetro (D_1) de la aguja, el diámetro (d_0) del orificio 6 a través del cual es descargado el microchorro, y la longitud axial e del orificio (es decir, el espesor de la placa donde está hecho el orificio). En este prototipo, H fue variada desde 0,3 hasta 0,7 mm con constancia de las distancias ($D_1 = 0,45$ mm, $d_0 = 0,2$ mm) y $e = 0,5$ mm. La calidad del nebulizado resultante 7 no varió apreciablemente con los cambios de H a condición de que el régimen de operación (es decir, gota y microchorro estacionarios) se mantuviera. Sin embargo, la estabilidad del sistema sufrió a las distancias H más largas (unos 0,7 mm). Las otras dimensiones del pulverizador no tuvieron ningún efecto sobre el nebulizado o el funcionamiento del prototipo a condición de que la zona alrededor de la aguja (su diámetro) fuera suficientemente grande con relación a la aguja de alimentación.

Número de weber

El ajuste de parámetros para obtener un microchorro capilar estable y controlar su fragmentación en partículas monodispersas está gobernado por el número de Weber y la relación de velocidad líquido a gas o α que es igual a V_l/V_g . El número de Weber o "We" se define por la siguiente ecuación:

$$We_e = \frac{\rho_g V_g^2 d}{\gamma}$$

en la que ρ_g es la densidad del gas, d es el diámetro del microchorro estable, γ es la tensión superficial líquido-gas y V_g^2 es la velocidad del gas elevada al cuadrado.

Cuando se realiza el invento los parámetros deben ajustarse de manera que el número de Weber sea mayor que 1 a fin de producir un microchorro capilar estable. Sin embargo, para obtener una dispersión de partículas que sea monodispersa (es decir, que cada partícula tenga el mismo tamaño ± 3 a $\pm 30\%$) los parámetros deberían ajustarse de manera que el número de Weber sea menor que aproximadamente 40. El aerosol monodisperso se obtiene con un número de Weber en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 ($1 \leq We \leq 40$).

Número de ohnesorge

Una medida de la importancia relativa de la viscosidad en la fragmentación del chorro puede ser estimada a partir del número de Ohnesorge definido como la relación entre dos tiempos característicos: el tiempo viscoso t_v y el tiempo de

rotura t_b . El tiempo de rotura t_b está dado por [véase Rayleigh (1878)]

$$t_b \approx \left(\frac{\rho_l d^2}{\gamma} \right)^{1/2} \quad (2)$$

Las perturbaciones en la superficie del chorro se propagan en el interior por difusión viscosa en tiempos t_v . del orden de

$$t_v \approx \rho d^2 / \mu_1 \quad (3)$$

donde μ_1 es la viscosidad del líquido. Luego el número de Ohnesorge, Oh, resulta

$$Oh = \frac{\mu_1}{(\rho_1 \gamma d)^{1/2}} \quad (4)$$

Si esta relación es mucho menor que la unidad la viscosidad no juega ningún papel esencial en el fenómeno bajo consideración. Puesto que el máximo valor del número de Ohnesorge en experimentos reales efectuados es tan bajo como $3,7 \times 10^{-2}$, la viscosidad no juega ningún papel esencial durante el proceso de fragmentación del chorro.

Realización de la figura 2

A los expertos en la técnica les resultará evidente una variedad de configuraciones de componentes y tipos de fluidos después de la lectura de esta descripción. Estas configuraciones y fluidos están comprendidas por el presente invento a condición de que puedan producir un microchorro capilar estable de un primer fluido desde una fuente hasta un orificio de salida de una cámara de presión que contiene un segundo fluido. El microchorro estable está formado por el primer fluido que fluye desde la fuente de alimentación hasta el orificio de salida de la cámara de presión, siendo acelerado y estabilizado por el esfuerzo viscoso tangencial ejercido por el segundo fluido en la cámara de presión sobre la superficie del primer fluido que forma el microchorro. El segundo fluido forma un embudo concentrador cuando una variedad de parámetros son correctamente sintonizados o ajustados. Por ejemplo, la velocidad, presión, viscosidad y miscibilidad del primero y segundo fluidos se eligen para obtener los resultados deseados de un microchorro estable del primer fluido concentrado en el centro de un embudo formado con el segundo fluido. Estos resultados también se obtienen ajustando o sintonizando los parámetros físicos del dispositivo, que incluyen el tamaño de la abertura desde la que fluye el primer fluido, el tamaño de la abertura desde la que salen ambos fluidos, y la distancia entre estas dos aberturas.

El dispositivo de la Figura 1 puede, de por sí, ser dispuesto en una variedad de configuraciones. Además, como se ha indicado arriba, el dispositivo puede incluir una pluralidad de agujas de alimentación. En una única construcción puede estar configurada concéntricamente una pluralidad de agujas de alimentación, como se muestra en la Figura 2.

Los componentes del dispositivo de la Figura 2 son como sigue:

21. Aguja de alimentación - tubo o fuente de fluido.
22. Extremo de la aguja de alimentación usado para introducir el líquido a pulverizar.
23. Cámara de presión
24. Orificio usado como entrada de gas
25. Extremo de la aguja de alimentación usado para evacuar el líquido a pulverizar.
26. Orificio a través del cual se efectúa la extracción,
27. Pulverizado (nebulizado) o aerosol.
28. Primer líquido a pulverizar (núcleo interno de la partícula).
29. Segundo líquido a pulverizar (recubrimiento exterior de la partícula).
30. Gas para la creación del microchorro.
31. Tubo interior de la aguja de alimentación.
32. Tubo exterior de la aguja de alimentación.

D = Diámetro de la aguja de alimentación; d = diámetro del orificio a través del cual es hecho pasar el microchorro; e = longitud axial del orificio a través del cual se efectúa la extracción; H = distancia desde la aguja de alimentación a la salida del microchorro; γ = tensión superficial; P_0 = presión en el interior de la cámara; P_a = presión atmosférica.

El dispositivo de la Figura 2 se emplea preferentemente cuando se pretende formar una partícula esférica de una sustancia recubierta por otra sustancia. El dispositivo de la Figura 2 está constituido por los mismos componentes básicos que el dispositivo de la Figura 1 e incluye además una segunda fuente de alimentación 32 que está situada concéntricamente alrededor de la primera fuente de alimentación cilíndrica 31. La segunda fuente de alimentación puede estar rodeada por una o más fuentes de alimentación adicionales cada una situada concéntricamente alrededor de la fuente precedente. El recubrimiento exterior puede emplearse para una variedad de fines, que incluyen: partículas de recubrimiento para impedir que las partículas pequeñas se adhieran unas con otras; obtener un efecto sostenido de liberación del compuesto activo (por ejemplo un medicamento farmacéuticamente activo) en el interior, y/o sabores enmascarantes; y proteger la estabilidad de otro compuesto (por ejemplo un medicamento farmacéuticamente activo) contenido dentro de él. El recubrimiento podría simplemente impedir que las partículas se degraden, reaccionen o se adhieran unas con otras.

El procedimiento se basa en la microsucción que experimenta la interfase líquido-gas o líquido-líquido (si ambos son inmiscibles) cuando dicha interfase se aproxima a un punto a partir del cual uno de los fluidos es succionado mientras que se produce la succión combinada de los dos fluidos.

La interacción hace que el fluido físicamente rodeado por el otro forme un microchorro capilar que finalmente se rompe en gotas esféricas. Si en lugar de dos fluidos (gas-líquido) se usan tres o más que fluyan de una manera concéntrica por inyección empleando tubos concéntricos, se forma un chorro capilar compuesto por dos o más capas de fluidos diferentes que, cuando se rompe, da origen a la formación de esferas compuestas de varias capas esféricas aproximadamente concéntricas de fluidos diferentes.

El tamaño de la esfera exterior (su espesor) y el tamaño de la esfera interior (su volumen) pueden ser ajustados exactamente, y esto puede utilizarse para diseñar formulaciones farmacéuticas para varios fines. Por ejemplo, el recubrimiento de una partícula de varias capas puede ser modificado para permitir la diferencia en la tasa de metabolismo de un producto farmacéutico activo, lo que a su vez controlará la velocidad de acción del producto farmacéutico. Así, variando el recubrimiento o una cantidad conveniente del ingrediente activo, puede conseguirse un efecto de liberación controlada del ingrediente activo de la formulación. En otro ejemplo, variando el tamaño de núcleo de una formulación con respecto al tamaño del recubrimiento, pueden producirse dosificaciones diferentes de un ingrediente activo único que tengan aproximadamente el mismo tamaño de tableta. El último ejemplo es útil para medicaciones que varían en concentración a lo largo de una cantidad de tiempo dada (por ejemplo medicaciones cíclicas como el estradiol).

El método se basa en la rotura de un microchorro capilar compuesto de un núcleo de un líquido o gas y rodeado por otro u otros líquidos y gases que son inyectados de forma concéntrica por una cabeza de inyección especial, de tal manera que formen un microchorro capilar estable y que no se mezclen por difusión durante el tiempo entre cuando se forma el microchorro y cuando se rompe. Cuando el microchorro capilar se rompe en gotas esféricas bajo las apropiadas condiciones de operación, lo que se describirá en detalle más adelante, estas gotas presentan un núcleo esférico, el tamaño y excentricidad del cual pueden ser controlados.

En el caso de esferas que contienen dos materiales, la cabeza de inyección 25 se compone de dos tubos concéntricos con un diámetro exterior del orden de un milímetro. A través del tubo interior 31 se inyecta el material que constituirá el núcleo de la microesfera, mientras que entre el tubo interior 31 y el tubo exterior 32 se inyecta el recubrimiento. El fluido del tubo exterior 32 se une con el fluido del tubo 31 a medida que los fluidos salen de la aguja de alimentación, y los fluidos (normalmente líquidos) así inyectados son acelerados por una corriente de gas que pasa a través de un pequeño orificio 24 que está frente al extremo de los tubos de inyección. Cuando la caída de presión a través del orificio 24 es suficiente, los líquidos forman un microchorro capilar completamente constante si las cantidades de líquidos que son inyectadas son constantes. Este microchorro no toca las paredes del orificio, sino que pasa a través de él envuelto en la corriente de gas o embudo formado por el gas desde el tubo

32. Debido a que el embudo de gas concentra el líquido, el tamaño del orificio de salida 26 no dicta el tamaño de las partículas formadas.

Cuando los parámetros son ajustados correctamente, el movimiento del líquido es uniforme a la salida del orificio 26 y las fuerzas de viscosidad son suficientemente pequeñas como para no alterar el flujo o las propiedades de los líquidos; por ejemplo, si hay especímenes moleculares bioquímicos que tienen una cierta complejidad y fragilidad, las fuerzas viscosas que aparecerían en asociación con el flujo a través de un microorificio podrían degradar estas sustancias.

La Figura 2 muestra un diagrama simplificado de la aguja de alimentación 21, que se compone de los tubos concéntricos 31, 32 de un extremo a otro de los flujos interno y externo de los fluidos 28, 29 que van a formar la microesfera compuestas de dos fluidos inmiscibles. La diferencia de presiones $P_0 - P_a$ ($P_0 > P_a$) a través del orificio 26 establece un flujo del gas presente en la cámara 23 y que va a rodear al microchorro a su salida. El mismo gradiente de presión que desplaza al gas es el que desplaza al microchorro en una dirección axial a través del agujero 26, a condición de que la diferencia de presiones $P_0 - P_a$ sea suficientemente grande en comparación con las fuerzas de tensión superficial, que crean un gradiente opuesto en la dirección del movimiento.

Hay dos limitaciones para los tamaños mínimos de los chorros interior y exterior que son dependientes (a) de las tensiones superficiales γ_1 del líquido exterior 29 con el gas 30 y γ_2 del líquido exterior 29 con el líquido interior 28, y (b) de la diferencia de presiones $\Delta P = P_0 - P_a$ a través del orificio 26. En primer lugar, el salto de presiones ΔP debe ser suficientemente grande de manera que se minimicen los efectos adversos de la tensión superficial. Esto, sin embargo, se consigue para aumentos de presión muy moderados: por ejemplo, para un chorro de 10 micras de un líquido que tiene una tensión superficial de 0,05 N/m (agua del grifo), el salto de presión mínimo necesario es del orden de $0,05 \text{ (N/m)} / 0,00001 \text{ m} = \Delta P = 50 \text{ mbar}$. Pero, además, la rotura del microchorro deberá ser regular y axisimétrica, de manera que las gotas tendrán un tamaño uniforme, mientras que la presión extra ΔP no puede ser mayor que un cierto valor que es dependiente de la tensión superficial γ_1 del líquido exterior con el gas y del diámetro exterior del microchorro. Se ha demostrado experimentalmente que esta diferencia de presiones no puede ser mayor que 20 veces la tensión superficial γ_1 dividida por el radio exterior del microchorro.

Por lo tanto, dados ciertos diámetros interior y exterior del microchorro, hay un intervalo de presiones de operación entre un mínimo y un máximo; no obstante, experimentalmente los mejores resultados se obtienen para presiones del orden de dos a tres veces el mínimo.

Los valores de viscosidad de los líquidos deben ser tales que el líquido con la mayor viscosidad μ_{max} , para un diámetro d del chorro predicho para este líquido y una diferencia ΔP a través del orificio, cumpla la desigualdad:

$$\mu_{max} \leq \frac{\Delta P d^2 D}{Q}$$

Con esto, los gradientes de presión pueden superar las fuerzas extensionales de la resistencia viscosa ejercida por el líquido cuando éste es succionado hacia el orificio.

Por otra parte, los líquidos deben tener densidades muy similares a fin de conseguir la concentricidad de los núcleos de la microesfera, puesto que la relación de velocidades entre los líquidos varía de acuerdo con la raíz cuadrada de las densidades, $v_1/v_2 = (\rho_2/\rho_1)^{1/2}$ y ambos chorros, el chorro interior y el chorro exterior, deben tomar la configuración más simétrica posible, lo que no ocurre si los líquidos tienen velocidades diferentes (Figura 2). No obstante, se ha demostrado experimentalmente que, por motivo de la tensión superficial γ_2 entre los dos líquidos, los núcleos tienden a emigrar hacia el centro de la microesfera, dentro de los parámetros prescritos.

Cuando en el exterior se emplean dos líquidos y gas, la distancia entre los planos de las bocas de los tubos concéntricos puede variar, sin que las características del chorro sean alteradas sustancialmente, a condición de que el tubo interior 31 no esté introducido dentro del tubo exterior 32 más de un diámetro del tubo exterior 32 y a condición de que el tubo interior 31 no sobresalga más de dos diámetros desde el tubo exterior 32. Los mejores resultados se obtienen cuando el tubo interior 31 sobresale del tubo exterior 32 una distancia esencialmente igual que el diámetro del tubo interior 31. El mismo criterio es válido si se emplean más de dos tubos, sobresaliendo el tubo que está rodeado (tubo interior) más allá del tubo que le rodea (tubo exterior) una distancia esencialmente igual que el diámetro del primer tubo.

La distancia entre el plano del tubo interior 31 (el que normalmente sobresaldrá más) y el plano del orificio puede variar entre cero y tres diámetros exteriores del tubo exterior 32, dependiendo de las tensiones superficiales entre los líquidos y con el gas, y de sus valores de viscosidad. Típicamente, la distancia óptima para cada configuración particular y cada conjunto de líquidos empleados se encuentra experimentalmente.

El dispositivo pulverizador propuesto requiere evidentemente que los fluidos que vayan a ser empleados en la producción de partículas tengan determinados parámetros de flujo. En consecuencia, los flujos para este uso deben ser:

- Flujos que sean adecuados de manera que el sistema caiga dentro de la ventana paramétrica de estabilidad. El multiplexado (es decir, varios conjuntos de tubos concéntricos) puede emplearse si los flujos requeridos son mayores que los de una célula individual, o para obtener partículas de capas múltiples.

Por lo tanto, puede emplearse cualquier medio para el suministro continuo de gas (compresores, depósitos a presión, etc.) y de líquido (bombas volumétricas, botellas a presión). Si se desea el multiplexado, el flujo de líquido debe ser tan homogéneo como sea posible entre las diver-

sas células, lo que puede requerir el impulso a través de agujas capilares múltiples, medios porosos, o cualquier otro medio capaz de distribuir un flujo homogéneo entre puntos de alimentación diferentes.

Cada dispositivo pulverizador se compondrá de tubos concéntricos 31, 32 con un diámetro que oscila entre 0,05 y 2 mm, preferentemente entre 0,1 y 0,4 mm, sobre el cual la gota de la que emana el microchorro pueda ser anclada, y de un orificio pequeño (de entre 0,001 y 2 mm de diámetro, preferentemente entre 0,1 y 0,25 mm) que está frente a la gota y separado del punto de alimentación por una distancia de entre 0,001 y 2 mm, preferentemente entre 0,2 y 0,5 mm. El orificio pone el gas de succión que rodea a la gota, a mayor presión, en contacto con el área en que debe obtenerse la pulverización, a presión menor.

Dispositivo de la figura 3

Los dispositivos de las Figuras 1 y 2 son similares en un cierto número de formas. Ambos tienen una pieza de alimentación que está preferentemente en forma de una aguja de alimentación con una abertura de salida circular. Además, ambos tienen un orificio de salida en la cámara de presión que está situado directamente frente al paso de flujo de fluido fuera de la fuente de alimentación. Precisamente mantener la alineación del paso de flujo de la fuente de alimentación con el orificio de salida de la cámara de presión puede representar un problema de ingeniería particularmente cuando el dispositivo incluye un cierto número de agujas de alimentación. El dispositivo de la Figura 3 está diseñado para simplificar la manera en que son alineados los componentes. El dispositivo de la Figura 3 usa una pieza de alimentación plana, que en virtud del efecto de extracción producido por la diferencia de presión de una parte a otra de una pequeña abertura a través de la cual es hecho pasar el fluido permite que múltiples microchorros sean expelidos a través de múltiples orificios de salida de una cámara de presión, obteniendo de ese modo múltiples corrientes de aerosol. Aunque en la Figura 3 se muestra un único elemento de alimentación plano es posible, naturalmente, fabricar un dispositivo con una pluralidad de elementos de alimentación planos donde cada elemento de alimentación plano alimente fluido a un conjunto lineal de orificios de salida en la cámara de presión circundante. Además, el elemento de alimentación no necesita ser estrictamente plano, y puede ser un dispositivo de alimentación curvado compuesto por dos superficies que mantengan aproximadamente la misma distancia espacial entre las dos piezas de la fuente de alimentación. Tales dispositivos curvados pueden tener cualquier grado de curvatura, por ejemplo circular, semicircular, elíptica, hemielíptica, etc.

Los componentes del dispositivo de la Figura 2 son como sigue:

41. Pieza de alimentación.
42. Extremo de la pieza de alimentación usado para introducir el líquido a pulverizar.
43. Cámara de presión

44. Orificio usado como entrada de gas

45. Extremo de la aguja de alimentación usado para evacuar el líquido a pulverizar.

5

46. Orificio a través del cual se efectúa la extracción.

47. Pulverizado (nebulizado) o aerosol.

10

48. Primer fluido que contiene material a pulverizar.

49. Segundo fluido para la creación del microchorro.

15

50. Pared de la cámara de propulsión que está frente al borde de la pieza de alimentación.

51. Conductos para guía de fluido a través de la pieza de alimentación.

20

d_j = diámetro del microchorro formado; ρ = densidad del líquido del primer fluido (48); ρ_B = densidad del líquido del segundo fluido (49); ν_A = velocidad del primer líquido (48); ν_B = velocidad del segundo líquido (49); e = longitud axial del orificio a través del cual se efectúa la extracción; H = distancia desde la aguja de alimentación a la salida del microchorro; P_0 = presión en el interior de la cámara;

25

ΔP_g = cambio de presión del gas; P_a = presión atmosférica; Q = caudal unitario volumétrico.

30

35

El dispositivo de producción de partículas propuesto se compone de una pieza de alimentación 41 que crea un conducto de alimentación plano a través del cual fluye un primer fluido 48. El flujo se dirige preferentemente a través de uno o más conductos de taladros uniformes que están contruidos en la superficie plana de la pieza de alimentación 41. Una cámara de presión 43 que mantiene el flujo de un segundo líquido 49 aloja a la pieza de alimentación 41 y está bajo una presión por encima de la mantenida fuera de la pared 50 de la cámara. Uno o más orificios, aberturas o ranuras (salidas) 46 hechos en la pared 50 de la cámara de presión se enfrentan al borde de la pieza de alimentación. Preferentemente, cada taladro o conducto de la pieza de alimentación 41 tiene su paso de flujo esencialmente alineado con una salida 46.

40

45

50

La formación del microchorro y su aceleración se basan en la brusca caída de presión que resulta de la pronunciada aceleración experimentada por el segundo fluido 49 al pasar a través del orificio 46, de modo similar al procedimiento arriba descrito para las realizaciones de las Figuras 1 y 2 cuando el segundo fluido 49 es un gas.

55

Cuando el segundo fluido 49 es un gas y el primer fluido 48 es un líquido, el microhilo formado es bastante largo y la velocidad del líquido es mucho menor que la velocidad del gas. De hecho, la baja viscosidad del gas permite al líquido fluir a una velocidad mucho menor; como resultado, el microchorro es realmente producido y acelerado por fuerzas de tensión normales a la superficie del líquido, es decir, fuerzas de presión. Por lo

60

65

tanto, una aproximación efectiva al fenómeno es suponer que la diferencia de presión establecida resultará en la misma energía cinética por unidad de volumen para ambos fluidos (líquido y gas), a condición de que se desprecien los efectos de la compresibilidad del gas. El diámetro d_j del microchorro formado de un líquido de densidad ρ_1 que pasa a un caudal unitario volumétrico Q a través de un orificio de un extremo a otro del cual existe una diferencia de presión ΔP_g estará dado por

$$d_j \cong \left(\frac{8\rho_1}{\Pi^2 \Delta P_g} \right)^{1/4} Q^{1/2}$$

Véase Gañán-Calvo, *Physical Review Letters*, 80: 285-288 (1998).

La relación entre el diámetro d_j del microchorro y el de las gotas resultantes, $\bar{d}$, depende de la relación entre las fuerzas viscosas y las fuerzas de tensión superficial sobre el líquido por una parte, y entre las fuerzas dinámicas y las fuerzas de tensión superficial sobre el gas por otra (es decir, de los números de Ohnesorge y de Weber, respectivamente) (Hinds, (*Aerosol Technology*, John & Sons, 1982), Lefevre (*Atomization and Sprays*, Hemisphere Pub. Corp., 1989) y Bayvel & Orzechowski (*Liquid Atomization*, Taylor & Francis, 1993)). A velocidades del gas de moderada a baja y viscosidades bajas la relación es aproximadamente idéntica a la de la inestabilidad de capilaridad desarrollada por Rayleigh:

$$\bar{d} = 1,89d_j$$

Debido a que el microchorro líquido es muy largo, a grandes caudales unitarios de líquido el punto teórico de ruptura está situado en la zona turbulenta creada por el chorro de gas, de manera que las fluctuaciones turbulentas en el gas desestabilizan o rompen el microchorro líquido de manera más o menos desigual. Como resultado, se pierden los beneficios de la uniformidad de tamaño de gota.

Por otra parte, cuando el segundo fluido 49 es un líquido y el primer fluido 48 es un gas, el hecho de que el líquido sea mucho más viscoso y de que el gas sea mucho menos denso hace que el microhilo de gas formado sea mucho más corto; sin embargo, debido a que su zona de ruptura está casi invariablemente situada en una corriente de flujo laminar, la dispersión en el tamaño de las microburbujas formadas es casi siempre pequeña. A un caudal unitario volumétrico de gas Q_g y a una sobrepresión de líquido ΔP_1 el tamaño del microchorro de gas está dado por:

$$d_j \cong \left(\frac{8\rho_g}{\Pi^2 \Delta P_l} \right)^{1/4} Q_g^{1/2}$$

donde ρ_g es la densidad del gas. La baja velocidad del líquido y la ausencia de velocidades relativas entre el líquido y el gas conducen a la relación de Rayleigh entre los diámetros del microhilo y los de las burbujas (es decir, $d = 1,89d_j$).

Si ambos fluidos 48, 49 son líquidos y escasamente viscosos, sus velocidades relativas estarán dadas por su relación de densidades:

$$\frac{V_A}{V_B} = \left(\frac{\rho_B}{\rho_A} \right)^{1/2}$$

El diámetro de un microchorro del primer líquido a un caudal unitario volumétrico de Q_A y a una sobrepresión de ΔP_B estará dado por

$$d_j \cong \left(\frac{8\rho_A}{\Pi^2 \Delta P_B} \right)^{1/4} Q_A^{1/2}$$

A viscosidades tales que las velocidades de ambos fluidos 48, 49 se equilibrarán rápidamente en el microchorro, el diámetro del microchorro del primer líquido estará dado por

$$d_j \cong \left(\frac{8\rho_B}{\Pi^2 \Delta P_B} \right)^{1/4} Q_A^{1/2}$$

El dispositivo propuesto requiere evidentemente el suministro de los fluidos 48, 49 en el proceso de dispersión a caudales unitarios apropiados. Así:

- (1) Ambos caudales unitarios deberían ser ajustados con relación al sistema de manera que estén situados dentro de la ventana de parámetros estables.
- (2) La relación de masas entre los flujos debería ser compatible con las especificaciones de cada aplicación. Evidentemente, el caudal unitario de gas puede ser aumentado usando un medio externo en aplicaciones especiales (por ejemplo combustión, inhalación de medicamentos) puesto que esta necesidad no interfiere con la operación del pulverizador.
- (3) Por lo tanto, el gas y el líquido pueden ser dispensados por cualquier tipo de sistema de administración continuo (por ejemplo un compresor o un tanque presurizado el primero y una bomba volumétrica o una botella presurizada el último).
- (4) El dispositivo del invento puede fabricarse de una variedad de materiales (metal, plástico, cerámicas, vidrio).

Burbujas dentro del líquido o del gas

Las Figuras 6 y 7 son útiles para mostrar cómo pueden formarse burbujas bien sea en un líquido (Figura 6) o en un gas (Figura 7), según el presente invento. En la Figura 6 una fuente de alimentación tubular 71 es continuamente provista de un flujo de gas que forma una cúspide estable 72 que está rodeada por flujo de líquido 73 en la cámara de presión 74 que es continuamente provista de un flujo de líquido 73. El líquido 73 fluye de la cámara 74 dentro de un líquido 75 que puede ser el mismo que o diferente del líquido 73.

La cúspide 72 de gas se estrecha hasta un flujo supercrítico capilar 76 y luego penetra en la abertura de salida 77 de la cámara 74. En un punto 78 en la abertura de salida 77 el flujo supercrítico 76 comienza a desestabilizarse pero permanece como un flujo capilar crítico hasta que abandona la abertura de salida 77. Después de abandonar la

abertura de salida 77 la corriente de gas se desintegra y forma burbujas 79 cada una de las cuales es esencialmente idéntica a las otras en forma y tamaño. La uniformidad de las burbujas es tal que una burbuja difiere de la otra (en términos de diámetro físico medido) en una cantidad en un intervalo de desviación estándar de $\pm 0,01\%$ a $\pm 30\%$ con una desviación preferida que es menor que el 1% . Así, la uniformidad en tamaño de las burbujas es mayor que la uniformidad de las partículas formadas como se describe arriba en relación con la Figura 1 cuando se forman partículas líquidas.

El gas en las burbujas 79 se difundirá en el líquido 75. Las burbujas más pequeñas proporcionan mayor área superficial de contacto con el líquido 75, permitiendo de ese modo una velocidad de difusión más rápida que la que aparecería si el mismo volumen de gas estuviera presente en un menor número de partículas. Por ejemplo, diez burbujas que contengan cada una 1 mm^3 de gas difundirían el gas en el líquido mucho más rápidamente que una burbuja que contenga 10 mm^3 de gas. Además, las burbujas más pequeñas suben a la superficie del líquido más lentamente que las burbujas más grandes. Una menor velocidad de ascenso en el líquido significa que las burbujas de gas están en contacto con el líquido durante un periodo de tiempo más largo, aumentando de ese modo la proporción de difusión de gas dentro del líquido. Así, las burbujas más pequeñas podrían permitir que una mayor cantidad de medicamento se difunda en un portador, por ejemplo agua, concentrando con ello el medicamento en el portador. Debido a que las burbujas son tan uniformes en tamaño la proporción de gas difundido dentro del líquido puede ser calculada uniformemente, lo cual es importante para obtener una concentración estable de medicamento en un portador.

La Figura 7 muestra los mismos componentes que se muestran en la Figura 6 excepto que el líquido 75 está sustituido por un gas 80. Cuando la corriente de burbujas 79 se disocia el líquido 73 forma una cubierta esférica exterior proporcionando con ello gotitas huecas 81 que flotarán en el gas 80. Las gotitas huecas 81 tienen un diámetro físico o real grande con relación a su diámetro aerodinámico. Las gotitas huecas caen en el aire a una velocidad mucho más lenta comparadas con las gotitas líquidas del mismo diámetro. Debido a que las gotitas huecas 81 no se posan ni caen rápidamente en el aire pueden ser inhaladas en el interior de los pulmones. Finalmente las gotitas huecas 81 estallarán y formarán muchas partículas más pequeñas que pueden formar partículas secas muy finas después de que el disolvente se evapore.

Emulsiones

La Figura 8 es similar a las Figuras 6 y 7. Sin embargo, en lugar de un gas 72 como en la Figura 6 la fuente de alimentación 71 proporciona una corriente de líquido 82 que puede ser miscible pero preferentemente es inmisible con el líquido 73, con el resultado de que el método no es de conformidad con el invento. Además el líquido 73 puede ser el mismo que o diferente del líquido 75 pero preferentemente es inmisible en el líquido

75. La producción de emulsiones que usan una configuración semejante de líquidos tiene aplicabilidad en una variedad de campos, debido particularmente a que las partículas líquidas formadas pueden tener un tamaño en el intervalo de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 200 micras, con una desviación estándar en el tamaño de una partícula con relación a otra que es tan pequeña como el $0,01\%$. La desviación del tamaño de una partícula con relación a otra puede variar hasta aproximadamente el 30% y preferentemente es menor que $\pm 5\%$ y más preferentemente menor que $\pm 1\%$. En una aplicación la configuración de la Figura 8 se usa para producir una emulsión empleada para formar partículas secas.

El sistema opera para expeler el líquido 82 fuera del orificio de salida 77 para formar esferas 83 de líquido 82. Cada esfera 83 tiene un diámetro físico real que se desvía del de otras esferas 83 en una desviación estándar de $\pm 0,01\%$ a $\pm 30\%$, preferentemente 10% o menor y más preferentemente 1% o menor. El tamaño de las esferas 83 y el caudal unitario del líquido 82 son controlados de manera que cada esfera 83 puede contener una única partícula (por ejemplo una molécula única tal como un medicamento péptido) a ser administrada.

En la Figura 8 el líquido 75 puede ser sustituido por un gas (por ejemplo aire) en el interior del tracto respiratorio de un paciente. El líquido 82 podría ser agua que está rodeada por un segundo líquido 73 que es un medicamento o medicamento disuelto en un disolvente. El sistema forma entonces partículas 83 que tienen un centro de agua y un recubrimiento exterior de medicamento. Tales partículas agua/ medicamento suministrarán potentes medicamentos a los pulmones. Los sistemas también podrían usar dos tipos de medicamentos diferentes a la vez. Un primer medicamento se usa como el líquido 73 para rodear a un segundo medicamento.

Composiciones de formulación en general

Las composiciones empleadas en el invento para producir partículas dependerán en parte de la naturaleza química de la formulación a pulverizar. Por ejemplo, si una formulación a pulverizar es hidrófila, entonces el fluido que contiene la formulación empleada en el método del invento es preferentemente acuoso, y el segundo fluido es preferentemente bien un gas, más preferentemente aire, o un líquido inmisible con el primero. Si una formulación es hidrófuga, por ejemplo un esteroide, es preferentemente al menos en parte disuelta en una solución orgánica. La solución orgánica puede ser empleada para presentar la formulación en el método del invento, o alternativamente la solución orgánica conteniendo la formulación puede ser suspendida en una solución acuosa.

En general, la humedad en la partícula puede ser controlada durante la producción de las partículas mediante la elección de la solución portadora, las temperaturas empleadas en la producción de las partículas, y mediante el ambiente en que el pulverizado es producido y/o almacenado. Por ejemplo, si el pulverizado es producido en el interior de una corriente de gas caliente, y preferentemente aire filtrado caliente, esto evapora el

agua de la partícula. El gas es preferentemente suministrado en una cantidad suficiente para producir el secado de las gotitas líquidas sin comprometer la forma y/o actividad química deseadas de la formulación. Alternativamente, la humedad de las partículas puede ser alterada después de la producción. Por ejemplo, las partículas reunidas pueden ser liofilizadas, y tal liofilización puede realizarse con o sin un cambio concurrente en la temperatura. En otro ejemplo, las partículas pueden ser deshidratadas por refrigeración, y el agua sublimada de las partículas. También pueden emplearse otros métodos de secar las partículas, que incluyen la exposición o almacenaje de las partículas con un desecante, y que serán bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase por ejemplo Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a Edición (1995), en páginas 1598-1614.

Composiciones para formulaciones farmacéuticas

Un aspecto de este invento es una composición dispersable de polvo seco adecuada para la administración a un sujeto preferentemente por inhalación, y en particular por inhalación oral. Tales composiciones están constituidas por una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico. Tales composiciones también pueden comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable u otro aditivo que mejorará la efectividad del agente farmacéutico, estabilizará el agente activo en la formulación, etc.

Las formulaciones farmacéuticas para uso en el invento pueden componerse de cualquier agente terapéutico que pueda ser pulverizado para la administración a un paciente, por ejemplo administración pulmonar usando un sistema de administración por inhalación. Ejemplos de tales composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en la Physicians Desk Reference (1998), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a Edición (1995), ambas de las cuales son incorporadas aquí por referencia. Estas formulaciones pueden estar en cualquier forma capaz de pulverización, tal como una solución, una suspensión, una emulsión, una pasta, etc., a condición de que las dinámicas de la forma la hagan capaz de formar un microchorro capilar con la exposición a un segundo fluido.

Si una formulación farmacéutica está compuesta por medicamento hidrófilo, es preferible disolver el medicamento en una solución de base acuosa. El elemento constituyente de la composición que es un agente activo incluye cualquier agente que sea útil para tratar a un sujeto humano mediante terapia de inhalación. Los tipos de agentes activos adecuados para el uso en la composición incluyen los broncodilatadores (por ejemplo adrenalina, isoproterenol, metaproterenol, terbutalina y sus sales, isoetarina, albuterol y sus sales, pirbuterol y sus sales, bitolterol, y similares), inhibidores de mastocitos (cromolín sódico y similares), antibióticos (por ejemplo pentamida), cualquiera de las vitaminas hidrófilas (por ejemplo cianocobalamina), polipéptidos de bajo peso molecular tales como péptidos del factor de crecimiento, por ejemplo LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante) y sus derivados (LHRH, nafarelina, goserelina, leuprolide,

y similares), polipéptidos de alto peso molecular tales como interferón o receptores del factor de crecimiento, y cualquier otro agente terapéutico que sea adecuado para administración pulmonar. También una secuencia de ARN o ADN que sea conveniente para la terapia de genes puede ser empleada como parte de la composición de este invento. En general la cantidad de agente activo presente en la composición variará entre aproximadamente el 0,1 % en peso hasta aproximadamente el 90 % en peso, preferentemente desde alrededor del 1,0 % en peso hasta aproximadamente el 5 % en peso y lo más preferentemente desde alrededor del 1,0 % en peso hasta aproximadamente el 2 % en peso.

En una realización preferida, la composición farmacéutica contiene insulina recombinante humana o un análogo de insulina humana - preferentemente un análogo monomérico -. Uno análogo de insulina humana semejante es un análogo de insulina Lis (B28) Pro(B29), vendido comercialmente como Humalog[®], que está disponible públicamente en Eli Lilly & Co. Este análogo de insulina se describe en las Patentes U.S. Números 5.514.646 y 5.700.662, las cuales son ambas incorporadas aquí por referencia. La Solicitud de Patente U.S. Número de Serie 074.558 también describe un análogo de insulina humana superactivo, insulina humana [10-Ácido Aspártico-B], que tiene actividad aumentada sobre la insulina humana natural. Específicamente, fue establecido que la insulina humana [10-Ácido Aspártico-B] era de 4 a 5 veces más potente que las insulinas naturales. La Solicitud de Patente U.S. Número de Serie 273.957 y la Solicitud Internacional Número de Serie PCT/US88/02289 describen otros análogos de insulina superactivos, insulina humana despentapéptido (B26-B30)-[Asp^{B10}, Tir^{B25}-α-carboxamida], insulina humana (B26-B30)-[Glu^{B10}, Tir^{B25}-α-carboxamida], y otros análogos de insulina de la fórmula insulina humana des(B26-B30)-[X^{B10}, Tir^{B25}-α-carboxamida], en la que X es un residuo sustituido en la posición 10 de la cadena B. Estos análogos de insulina de cualquier modo tienen potencias de 11 a 20 veces la de la insulina humana natural. Todos los análogos de insulina arriba descritos implican sustituciones de aminoácidos a lo largo de las cadenas A o B de insulina humana natural, lo que aumenta la potencia del compuesto o cambia otras propiedades del compuesto. En una realización preferida, estos análogos de insulina están en una forma monomérica o toman una forma monomérica rápidamente en un ser humano.

Si una formulación farmacéutica está constituida por un componente hidrófugo, puede ser preferible disolver al menos parcialmente el componente hidrófilo en un disolvente o cosolvente orgánico. Ejemplos de componentes farmacéuticos hidrófugos útiles en el presente invento incluyen la budesonida, testosterona, progesterona, estrógeno, flunisolida, triamcinolona, beclometasona, betametasona, dexametasona, fluticasona, metilprednisolona, prednisona e hidrocortisona, péptidos, un retinoide, vitamina D, vitamina E, vitamina K, precursores y derivados de estas vi-

taminas, una prostaglandina, un leucotrieno, tetrahidrocannabinol, lípido tensioactivo pulmonar, un antioxidante, un antibiótico hidrófugo o un medicamento quimioterapéutico. El componente hidrófugo tendrá preferentemente una solubilidad de al menos 0,1 mg/ml, y más preferentemente de 0,01 mg/ml a 10 mg/ml en el disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos útiles en el presente invento incluyen alcoholes, cetonas, hidrocarburos, y disolventes apróticos polares.

Si se emplea una solución hidrófuga como disolvente para la formulación, entonces el correspondiente segundo fluido requerirá propiedades que le permitan crear un microchorro estable que dé por resultado el embudo concentrador del segundo fluido. Preferentemente, para la producción de partículas secas éste sería un gas, aunque puede emplearse también un líquido hidrófilo. En la realización preferida el segundo fluido es aire.

Alternativamente, un componente de partículas hidrófugo puede ser disuelto en un disolvente o cosolvente orgánico, y esta solución puede ser suspendida en una solución hidrófila. El componente hidrófugo tiene preferentemente una solubilidad de al menos 0,1 mg/ml, más preferentemente de 0,1 mg/ml a 10 mg/ml, en el disolvente orgánico, y el componente hidrófilo tiene una baja solubilidad, preferentemente por debajo de 5 mg/ml, en el disolvente orgánico. El tamaño de partícula obtenido empleando estos sistemas de disolventes puede oscilar desde 50 μ a 20 nm, pero preferentemente desde 800 nm hasta 50 nm.

Puede añadirse un tensioactivo al disolvente orgánico para ayudar a la solubilidad del componente de partículas. Puede emplearse cualquier tensioactivo razonable previsto por un experto en la técnica. Ejemplos de tensioactivos útiles en el invento incluyen la lecitina, los polisorbatos, el cloruro de benzalconio, ésteres de sorbitol, y ácido oleico.

El componente de la composición mejorada que sea un excipiente farmacéuticamente aceptable incluye cualquiera de los portadores estándar de carbohidratos y aminoácidos que se conocen en la técnica que son excipientes útiles para la terapia de inhalación, bien solos o en combinación. Estos excipientes están en general relativamente libres de sólidos en partículas fluyentes, no se espesan ni polimerizan en contacto con el agua, son toxicológicamente inocuos cuando se inhalan como un polvo dispersado, y no interaccionan de forma significativa con el agente activo de una manera que afecte adversamente a la deseada acción fisiológica del agente. Los excipientes de carbohidrato que son particularmente útiles a este respecto incluyen los mono y polisacáridos. Los monosacáridos representativos incluyen excipientes de carbohidrato tales como la dextrosa (anhidra y el monohidrato; también denominada glucosa y glucosa monohidrato), galactosa, manitol, D-manosa, sorbitol, sorbosa y similares. Otros excipientes de carbohidrato incluyen las ciclodextrinas tales como 2-hidroxipropil-O-ciclodextrina.

Los excipientes aminoácidos adecuados incluyen cualquiera de los aminoácidos que se encuentran de forma natural que forman un polvo sometidos a técnicas estándar de procesamiento far-

macéutico y comprenden los aminoácidos no polares (hidrófugos) y aminoácidos polares (no cargados, cargados positivamente y cargados negativamente). Ejemplos representativos de aminoácidos no polares incluyen la alanina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, triptófano y valina. Ejemplos representativos de aminoácidos polares no cargados incluyen la cistina, glicina, glutamina, serina, treonina, y tirosina. Ejemplos representativos de aminoácidos polares cargados positivamente incluyen la arginina, histidina y lisina. Ejemplos representativos de aminoácidos polares cargados negativamente incluyen el ácido aspártico y el ácido glutámico. De éstos, es preferida la glicina.

La proporción de excipiente que es útil en la composición de este invento es una proporción que sirva para distribuir uniformemente el agente activo por toda la composición de manera que pueda ser dispersada uniformemente cuando tiene que ser administrada a un sujeto en necesidad de la misma. También debe servir para diluir el agente activo a una concentración a la cual el agente activo pueda proporcionar los deseados resultados beneficiosos paliativos o curativos mientras que al mismo tiempo minimiza cualesquiera efectos secundarios adversos que pudieran producirse debido a una concentración demasiado alta. Así, para un agente activo que tenga alta actividad fisiológica se empleará más excipiente. Por otra parte, para un agente activo que presente una actividad fisiológica más baja se empleará una cantidad menor del excipiente. En general, la proporción de excipiente en la composición estará entre alrededor del 50 % en peso (p) y el 99,9 % p de la composición total, pero debido a que el agente activo empleado en la composición de este invento generalmente tendrá una alta actividad fisiológica, la proporción de excipiente estará entre alrededor del 95-99,9 %. Para agentes activos que tengan una actividad fisiológica particularmente alta la cantidad de excipiente puede ser tan alta como entre aproximadamente el 98,0 % y aproximadamente el 99,9 %.

Composiciones para formulaciones de estándares de partículas

Los fluidos empleados en la producción de estándares del tamaño de partícula dependerán también de la naturaleza química de la formulación a pulverizar, como se ha descrito arriba, pero también pueden depender del tamaño y naturaleza deseados de la partícula a producir. Pueden fabricarse partículas estandarizadas de cualquier número de materiales, que incluyen pero no están limitados a polímeros, sílice, vidrio, látex, cuarzo, etc. En general, los estándares de partículas más pequeños serán producidos de polímeros, mientras que para producir los estándares más grandes se emplearán materiales como sílice, vidrio y cuarzo. Puesto que los materiales usados para producir estándares pueden estar en forma de suspensión en lugar de en solución, el fluido usado para la presentación de la formulación en el invento puede depender más de propiedades tales como velocidad, presión, viscosidad, etc., en lugar de que la formulación sea hidrófuga o hidrófila. La determinación de los portadores adecuados para las composiciones

puede ser hecha por un experto en la técnica.

Los polímeros solubles en agua que pueden usarse en el método del invento incluyen polímeros naturales, tales como polisacáridos (por ejemplo goma arábica, agar, heparina sódica, pectina, alginato sódico, y goma xantánica) y polipéptidos (por ejemplo caseína, gelatina, y sulfato de protamina). Los polímeros solubles en agua para uso en el invento también pueden ser polímeros sintéticos (por ejemplo alcohol polivinílico, óxido de polietileno, y povidona).

Las partículas estándar producidas usando el método del invento pueden emplearse en numerosos métodos de análisis de tamaño de partícula. Tales métodos incluyen (1) métodos de microscopía, por ejemplo microscopía óptica, microscopía electrónica de transmisión, microscopía electrónica de barrido, microscopía de fuerza atómica y análisis de formación de imágenes; (2) métodos de interacción de la luz, por ejemplo difracción láser, espectroscopia de correlación de fotones, dispersión de la luz en partícula única, dispersión de la luz en ángulo múltiple, oscurecimiento de la luz en partícula única, velocimetría láser de efecto Doppler, y anemometría de fibra óptica de efecto Doppler (AFOD); (3) métodos de propiedades eléctricas, por ejemplo principio de reja (electrozona), analizador de movilidad diferencial (AMD), movilidad electroforética y potencial zeta; (4) métodos de sedimentación, por ejemplo fotosedimentación, sedimentación centrífuga, y sedimentación por rayos X; y (5) métodos de selección y clasificación, selección de células activadas por fluorescencia (SCAF), fraccionamiento

del flujo de campo (FFC), granulometría y cribado, clasificación por corriente de aire, e impactores inerciales.

Las partículas producidas usando el método del invento también pueden emplearse en el análisis de contaminación de partículas. Esto incluye técnicas para: conteo de partículas determinante, nefelometría y turbidez; ensayo de filtros, control de calidad de aire en salas limpias y puestos de trabajo, calibración por barrido de obleas de silicio, comprobación de alarma de humos; y evaluación de sistemas de limpieza.

Las partículas producidas por el método del invento también pueden emplearse en métodos y normas para el desarrollo de la industria. Esto incluye estudios de precisión y exactitud, verificación de calibración, métodos repetitivos de control de calidad, y validación de definiciones y factores.

Las partículas del invento también pueden emplearse para determinar el control de calidad del agua. El agua que puede ser ensayada en cuanto a material en partículas incluye agua para inyección (API), agua potable municipal, agua para el procesamiento de semiconductores, y agua para sistemas de filtración de agua.

También existe un cierto número de otras aplicaciones que usan partículas estándar, tales como estudios de partículas fluorescentes, estudios de dispersión de la luz, materiales biomédicos y de diagnóstico, rastreo de flujos y mecánica de fluidos y separadores y componentes. También los expertos en la técnica estarán al corriente de otros usos de esta información.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir gotitas huecas (81), comprendiendo el método las fases de:

- forzar un gas a través de un conducto de una fuente de alimentación (71) de manera que haga que el gas sea expelido desde una abertura de salida;

- forzar un líquido (73) a través de una cámara de presión de manera que haga al líquido salir de la cámara de presión desde un orificio de salida (77) situado aguas abajo y directamente frente a un paso de flujo del gas expelido desde la abertura de salida de la fuente de alimentación (71);

- manteniéndose una intercara estable gas-líquido y formando el gas un chorro capilar estable concentrado sobre el orificio de salida de la cámara de presión por el líquido (73) y asociándose el chorro estable para formar gotitas huecas (81).

2. El método de la reivindicación 1, en el cual el líquido se compone de medicamento farmacéuticamente activo.

3. El método de la reivindicación 2, en el cual el líquido comprende un disolvente que se evapora.

4. El método de la reivindicación 1, en el cual las gotitas huecas (81) tienen cada una un diámetro físico esencialmente idéntico al de la siguiente con una desviación estándar en un intervalo de aproximadamente $\pm 0,01\%$ hasta aproximadamente $\pm 30\%$.

5. El método de la reivindicación 1, en el cual

las gotitas huecas (81) tienen cada una un diámetro físico esencialmente idéntico al de la siguiente con una desviación estándar del $\pm 5\%$ o menor.

6. El método de la reivindicación 1, en el cual las gotitas huecas (81) tienen cada una un diámetro físico esencialmente idéntico al de la siguiente con una desviación estándar del $\pm 1\%$ o menor.

7. El método de la reivindicación 1, que comprende además permitir a las gotitas huecas (81) estallar y formar una fina neblina.

8. El método de la reivindicación 1, en el cual la fuente de alimentación (71) es un conducto cilíndrico, la abertura de salida desde la cual es expelido el gas tiene un diámetro en el intervalo de desde aproximadamente 0,002 hasta aproximadamente 2 mm, y el orificio de salida (77) de la cámara de presión tiene un diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,002 hasta aproximadamente 2 mm.

9. El método de la reivindicación 1, en el cual el líquido tiene una viscosidad en un intervalo de desde aproximadamente 10^{-4} hasta aproximadamente 1 kg/m/s y el gas es aire.

10. El método de la reivindicación 1, en el cual la abertura de salida tiene un diámetro en el intervalo de desde aproximadamente 0,005 mm hasta aproximadamente 0,4 mm; y en el cual la abertura de salida de la fuente de alimentación (71) está separada por una distancia de desde aproximadamente 0,002 hasta aproximadamente 2 mm del orificio de salida (77) de la cámara de presión.

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

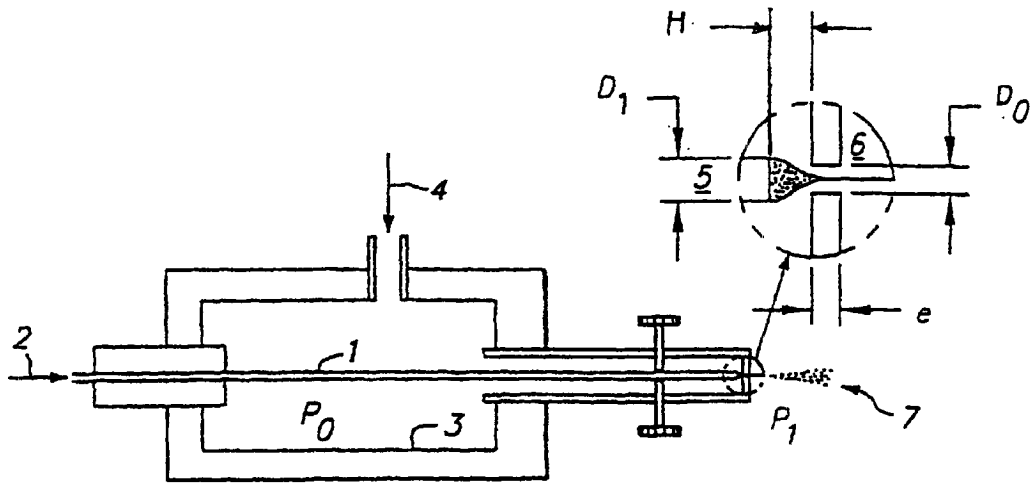


FIG. 1

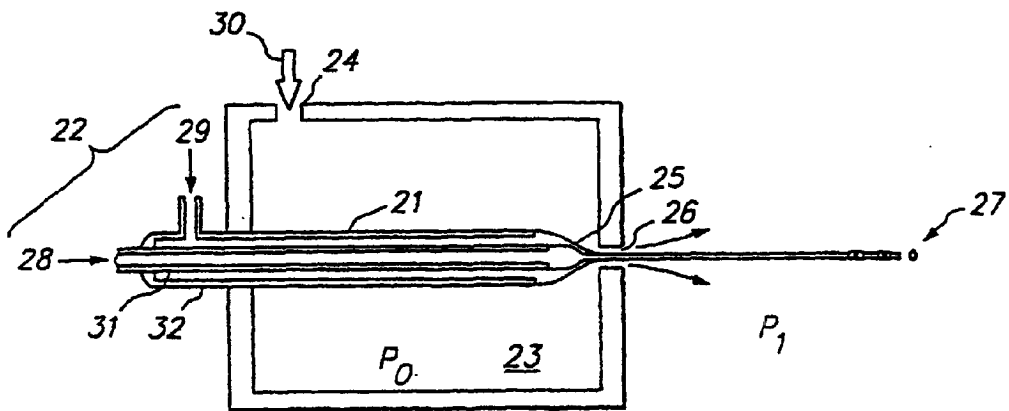


FIG. 2

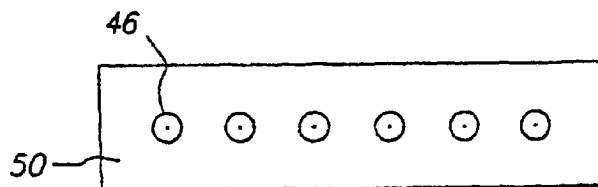


FIG. 3B

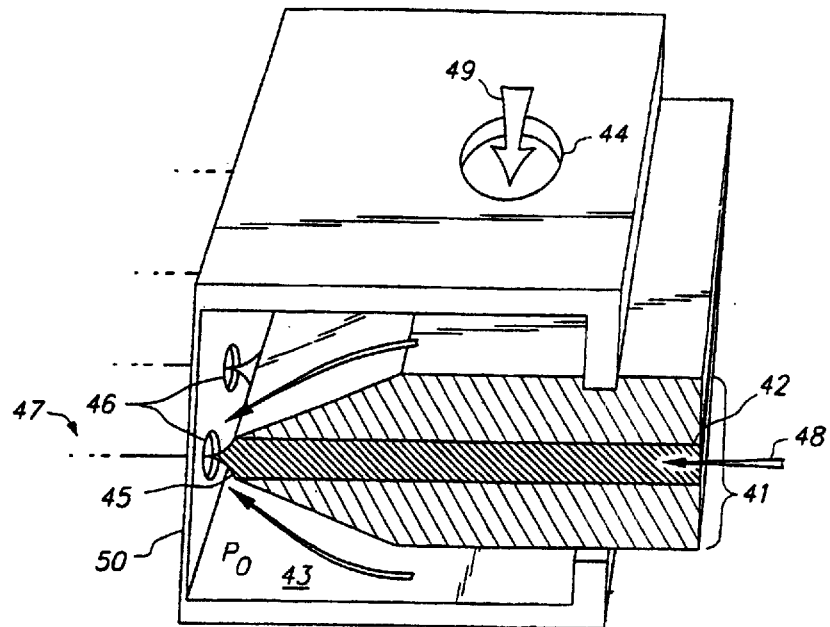


FIG. 3A

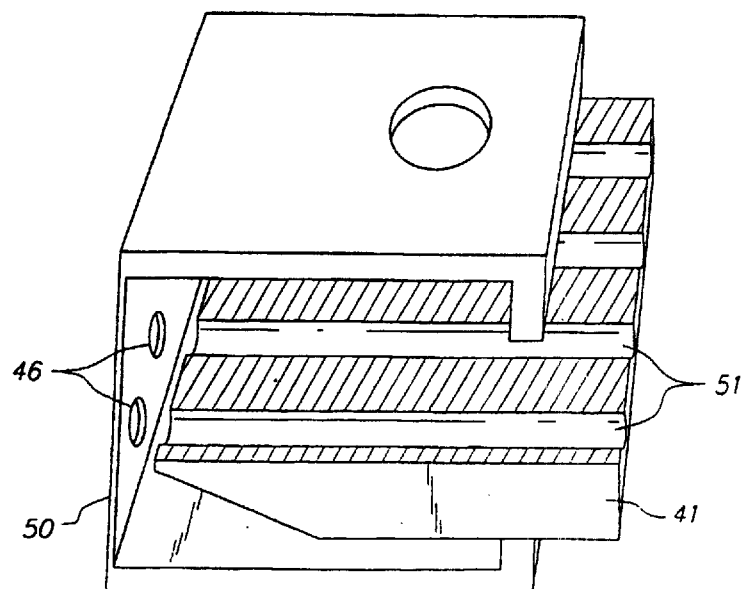


FIG. 3C

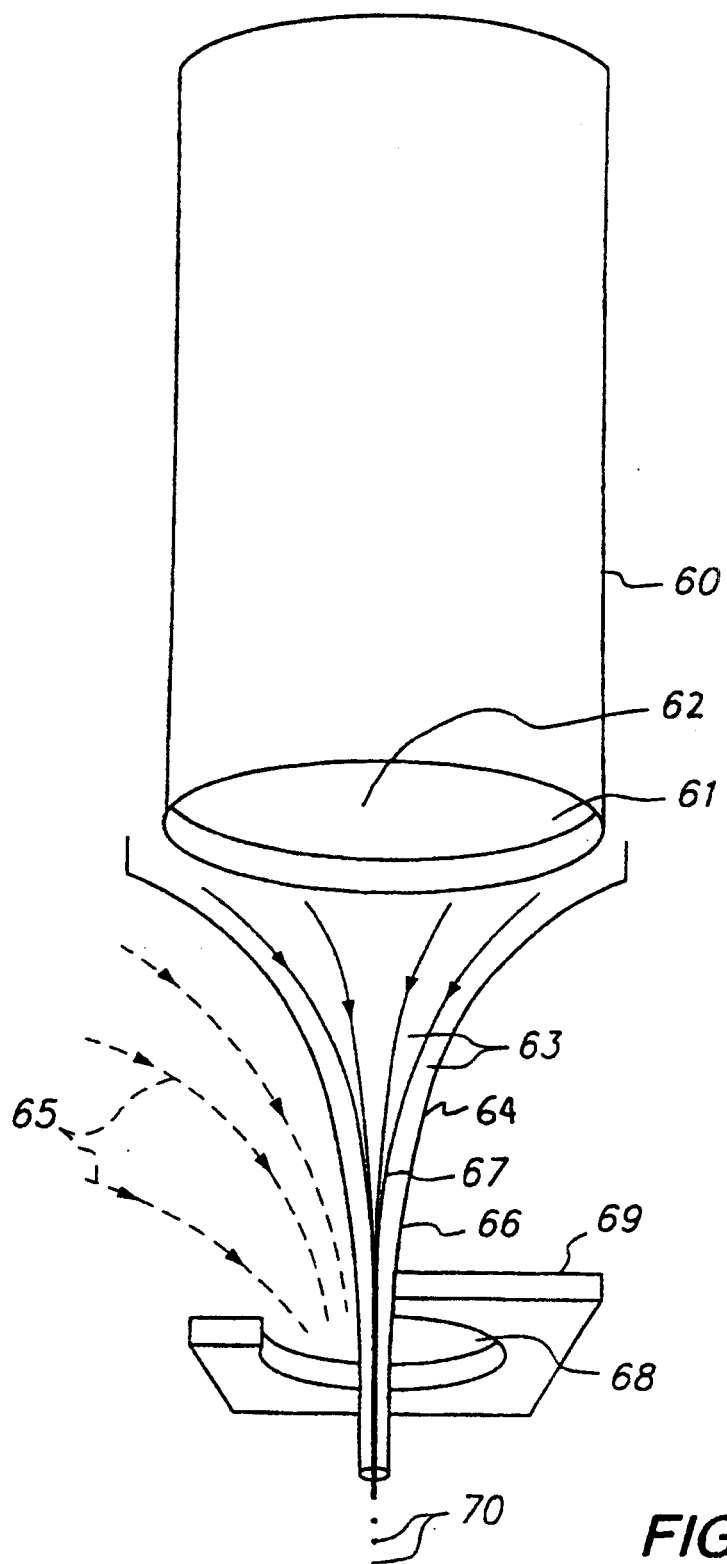


FIG. 4

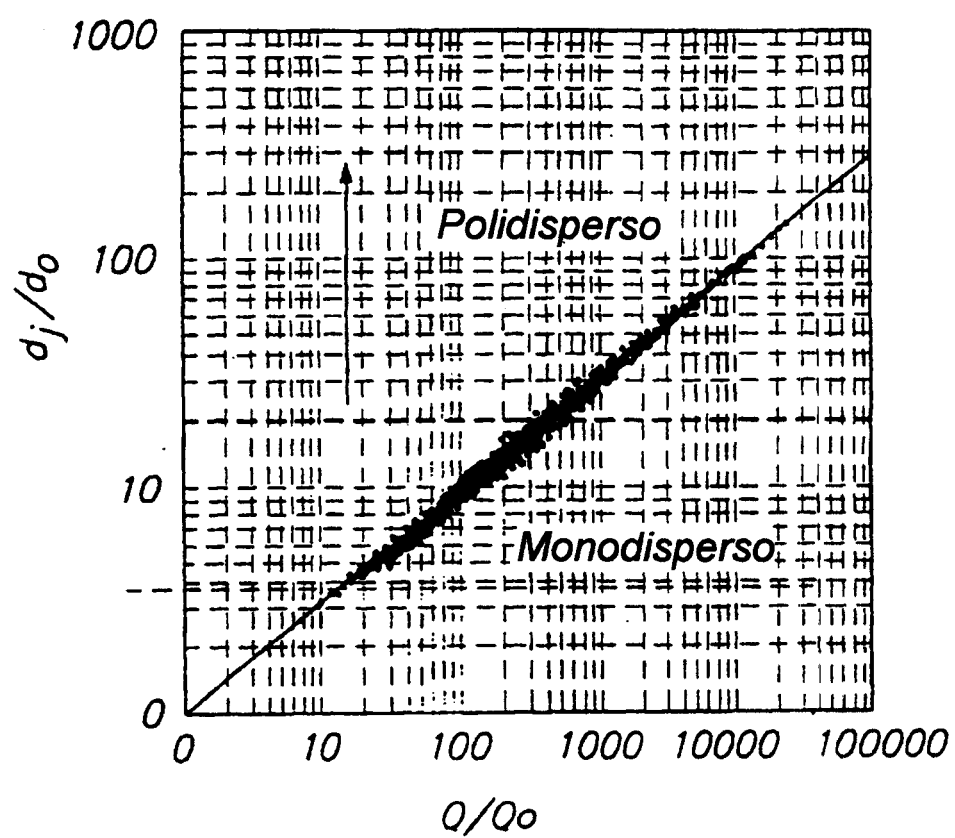


FIG. 5

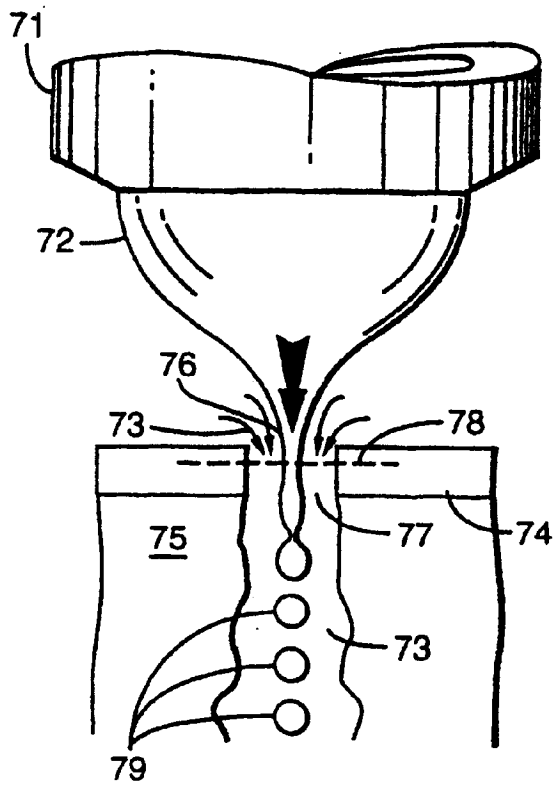


FIG. 6

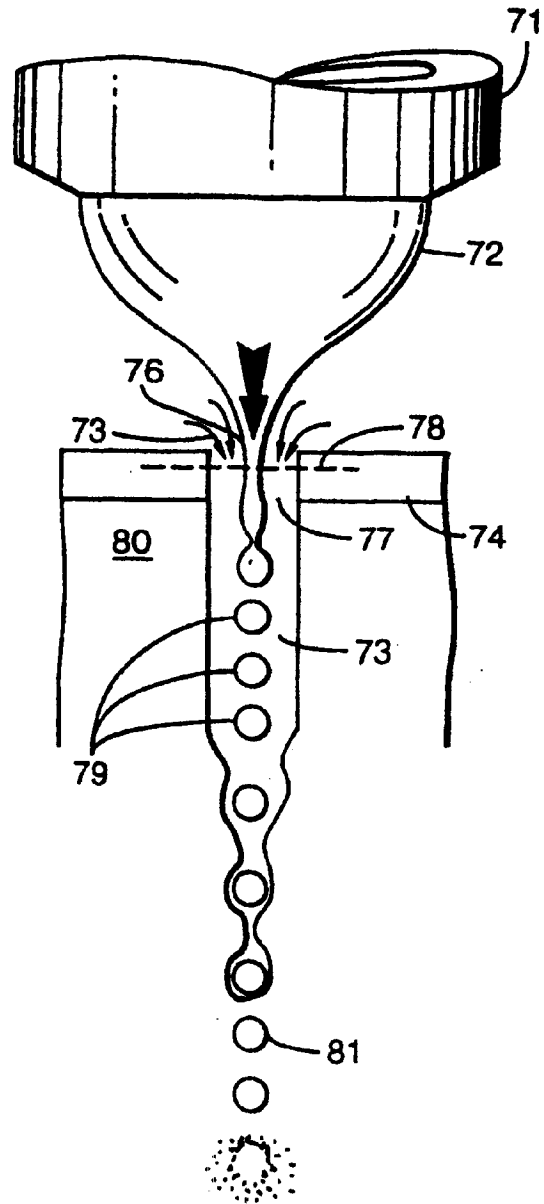


FIG. 7

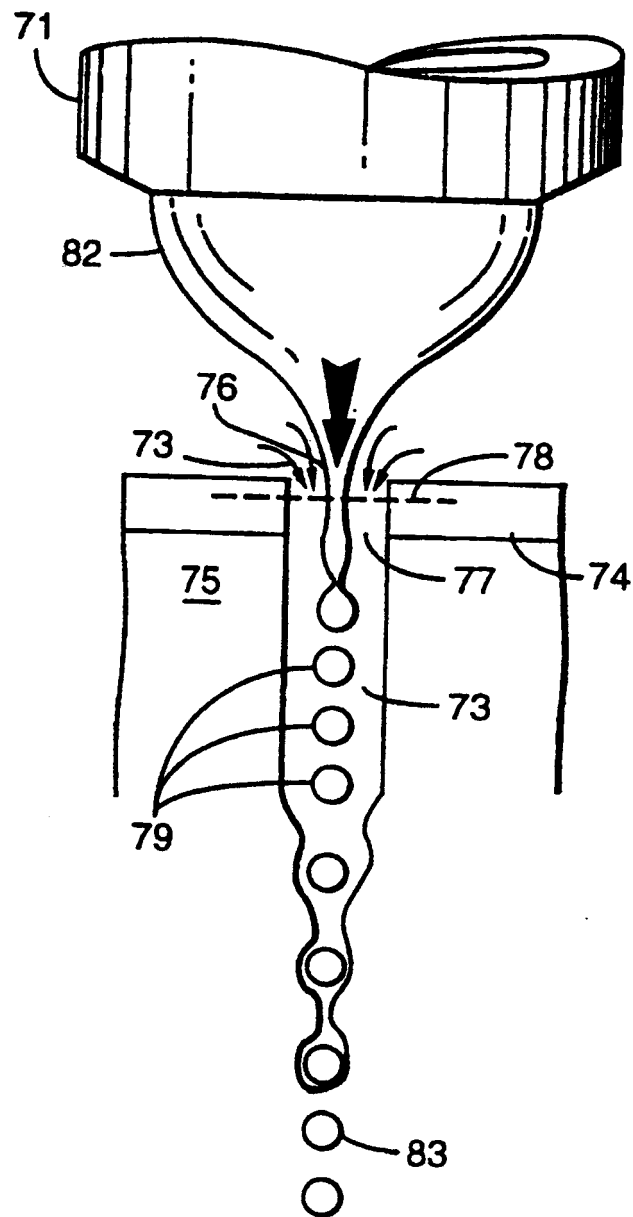


FIG. 8