

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2004.11.02	(73) Titular(es): GLAXO GROUP LIMITED GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN GB
(30) Prioridade(s): 2003.11.03 GB 0325629 2004.09.17 GB 0420539	
(43) Data de publicação do pedido: 2006.09.13	
(45) Data e BPI da concessão: 2012.06.20 175/2012	(72) Inventor(es): MICHAEL BIRSHA DAVIES GB MARK GRAHAM HEDLEY GB MARGOT JEAN JONES GB
	(74) Mandatário: ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DISPOSITIVO DISTRIBUIDOR DE FLUIDO**

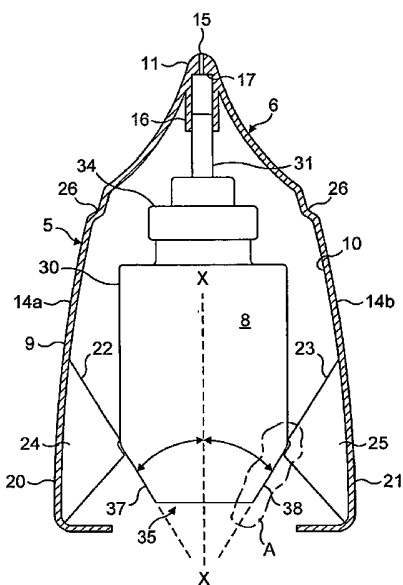
(57) Resumo:

É DIVULGADO UM DISPOSITIVO (5, 105, 205, 305, 405, 505) DISTRIBUIDOR DE FLUIDO PARA DISPENSAR UMA FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTO NUMA FORMA FLUIDA, TENDO UMA VISCOSIDADE DE 10 A 2000 MPa.s E COMPREENDE UM INVÓLUCRO (9, 109, 209, 309, 409, 509) E UM DISPOSITIVO (8, 108, 208, 308, 408, 508) DE DESCARGA DE FLUIDO CONFIGURADO PARA SER ACTUADO POR UMA OU MAIS ALAVANCAS (20, 21; 120, 121; 170; 220, 221; 320, 321; 420, 421; 520) PARA PROVOCAR A ACTUAÇÃO DE UMA BOMBA QUE FAZ PARTE DO DISPOSITIVO DE DESCARGA DE FLUIDO. UM MEIO (28; 27, 28; 39, 40; 41, 42, 44; 144, 47A, 47B; 150, 152, 153; 224, 227; 342; 424X, 446; 425A; 427, 428; 560, 561) DE PRÉ-CARGA É UTILIZADO PARA IMPEDIR A ACTUAÇÃO DA BOMBA ATÉ QUE UMA FORÇA PREDETERMINADA SEJA APLICADA A CADA ALAVANCA, DE INTENSIDADE SUFICIENTE PARA GARANTIR A PRODUÇÃO DE UMA ASPERSÃO EFICAZ BEM DESENVOLVIDA A PARTIR DO DISPOSITIVO DISTRIBUIDOR DE FLUIDO.

RESUMO

"DISPOSITIVO DISTRIBUIDOR DE FLUIDO"

É divulgado um dispositivo (5, 105, 205, 305, 405, 505) distribuidor de fluido para dispensar uma formulação de medicamento numa forma fluida, tendo uma viscosidade de 10 a 2000 mPa.s e compreende um invólucro (9, 109, 209, 309, 409, 509) e um dispositivo (8, 108, 208, 308, 408, 508) de descarga de fluido configurado para ser actuado por uma ou mais alavancas (20, 21; 120, 121; 170; 220, 221; 320, 321; 420, 421; 520) para provocar a actuação de uma bomba que faz parte do dispositivo de descarga de fluido. Um meio (28; 27, 28; 39, 40; 41, 42, 44; 144, 47a, 47b; 150, 152, 153; 224, 227; 342; 424x, 446; 425a; 427, 428; 560, 561) de pré-carga é utilizado para impedir a actuação da bomba até que uma força predeterminada seja aplicada a cada alavanca, de intensidade suficiente para garantir a produção de uma aspersão eficaz bem desenvolvida a partir do dispositivo distribuidor de fluido.



DESCRIÇÃO

“DISPOSITIVO DISTRIBUIDOR DE FLUIDO”

Este pedido de patente reivindica prioridade dos pedidos de patente do Reino Unido N° 0325629.4 (data de apresentação 3 de Novembro de 2003), 0405477.1 (data de apresentação 11 de Março de 2004) e 0420539.9 (data de apresentação 17 de Setembro de 2004).

A presente invenção refere-se a um distribuidor de medicamentos e, em particular, a um dispositivo distribuidor de fluido para utilização como um inalador nasal.

É conhecido proporcionar um distribuidor de medicamento, em que o fluido pulverizado é dispensado através de um difusor ou orifício, por aplicação de uma força por um utilizador sobre uma alavanca ou botão de actuação. Estes dispositivos podem ser configurados para dispensar uma única dose ou podem, de modo alternativo, ser configurados com um reservatório contendo diversas doses a ser dispensadas.

É um problema com estes pulverizadores da técnica anterior que, se o actuador for movido de um maneira lenta ou imprevisível, não pode ser produzido um aerossol forte e bem definido e, deste modo, a formulação do medicamento não pode ser dispensada com eficácia. Este problema é particularmente significativo quando um actuador (e. g., uma alavanca) actua sobre um mecanismo de bomba, tal como para bombear o fluido a

ser pulverizado a partir de um recipiente. Neste caso, a actuação lenta ou imprevisível resulta numa actuação lenta ou imprevisível da bomba e consequentemente, em características de pulverização incertas.

No documento WO-A-2004/080606, é divulgado com referência às figuras 24c e 24e um dispositivo distribuidor onde uma rampa tem uma superfície de came compreendendo duas partes com relações mecânicas diferentes, exigindo forças diferentes para actuação. Este documento é apenas relevante para a novidade ao abrigo do Artigo 54(3) EPC.

A Requerente está agora consciente que o problema de produzir um aerossol bem definido pode ser significativo quando a formulação do medicamento está na forma de uma formulação relativamente viscosa. A formulação pode ser formulada como uma formulação de solução ou como uma formulação de suspensão que compreende partículas de medicamento suspensas numa formulação de suspensão (que actua como uma "portadora" para suspender partículas de medicamento). Uma formulação de suspensão tem geralmente uma viscosidade relativamente elevada, pois isso pode ajudar à suspensão das partículas de medicamento e pode compreender agentes para melhorar/controlar a sua viscosidade.

A título de resolução ou atenuação dos problemas acima descritos, o presente dispositivo distribuidor inclui uma característica de "compromisso", que impede a actuação da bomba na ausência da aplicação da força predeterminada sobre um actuador actuável com o dedo.

É um objectivo desta invenção proporcionar um dispositivo distribuidor de fluido que seja mais fácil de utilizar e, em particular, um dispositivo que proporcione uma administração mais eficaz da formulação de medicamentos fluidos, particularmente uma que seja de natureza viscosa.

De acordo com a invenção é proporcionado um dispositivo distribuidor de fluido para pulverizar um fluido para uma cavidade corporal, como definido na reivindicação 1.

Numa forma de realização, a formulação de medicamento fluido é formulada como uma formulação em solução. Numa outra forma de realização, a formulação de medicamento fluido é formulada como uma formulação em suspensão, compreendendo uma suspensão de partículas activas de medicamento numa formulação de suspensão inerte.

Será entendido que, no funcionamento geral do dispositivo distribuidor de fluido, o movimento relativo entre o recipiente (e. g., um invólucro oco definindo um reservatório de fluido) e a bomba de compressão, actua de modo a bombear fluido do recipiente para o difusor, para administração a partir deste.

Em formas de realização, a bombagem é medida. Por exemplo, cada acção de bombagem conduz à distribuição de uma única dose de fluido do recipiente para o difusor.

De um modo apropriado para uma distribuição medida, a bomba de compressão inclui um actuador que pode deslizar numa câmara de medição localizada no interior do invólucro oco, estando a câmara de medição dimensionada para acomodar uma única dose de

fluido. O recipiente, de um modo típico, contém diversas doses de fluido.

A expressão “meio actuável com o dedo” destina-se a abranger meios que podem ser actuados por acção do dedo ou polegar ou suas combinações de um utilizador típico (e. g., um doente adulto ou criança).

Numa forma de realização, o meio actuável com o dedo é móvel, transversalmente, relativamente ao eixo longitudinal do dispositivo de descarga de fluido, para aplicar directa ou indirectamente uma força ao recipiente.

De um modo apropriado, o meio actuável com o dedo está configurado para aplicar vantagem mecânica. Isto é, o meio actuável com o dedo aplica vantagem mecânica à força do utilizador para ajustar (geralmente, para aumentar ou suavizar) a força experimentada pelo recipiente. A vantagem mecânica pode num aspecto, ser proporcionada de modo uniforme, tal como foi um aumento constante da vantagem mecânica, por exemplo por uma relação de 1,5:1 a 10:1 (força aumentada: força inicial), de um modo mais típico de 2:1 a 5:1. Num outro aspecto, a vantagem mecânica é aplicada de um modo não constante, tal como aumento progressivo ou diminuição progressiva da vantagem mecânica relativamente ao ciclo de força aplicada. O perfil exacto da variação da vantagem mecânica pode ser facilmente determinado por referência ao perfil de aerossol desejado e todas as características relevantes do dispositivo e formulação a ser pulverizada (e. g., viscosidade e densidade).

Numa forma de realização, existem duas alavancas opostas, cada uma das quais se liga de modo articulado a parte do invólucro e pode ser configurada para actuar sobre o recipiente de modo a impelir o recipiente na direcção do difusor quando as duas alavancas são apertadas em conjunto por um utilizador.

Numa forma de realização da invenção, o meio de actuação é formado como o colar.

De um modo apropriado, podem existir duas alavancas opostas, cada uma das quais está apoiada de modo articulado próximo de uma extremidade inferior do invólucro e podem ser configuradas para actuar sobre o meio de actuação de modo a impelir o recipiente na direcção do difusor quando as duas alavancas são apertadas em conjunto por um utilizador.

O meio de pré-carga actua de modo a impedir a actuação da bomba de compressão até que uma força predeterminada seja aplicada ao meio actuável com o dedo. A força predeterminada pode, deste modo, ser pensada como uma força "limiar" ou de "barreira" que deve, primeiro, ser superada antes que a actuação da bomba de compressão possa ocorrer.

A quantidade de força predeterminada que deve ser superada antes que a actuação da bomba de compressão seja permitida é seleccionada de acordo com diversos factores incluindo características da bomba, perfil do utilizador típico, natureza do fluido e características desejadas do aerossol.

De um modo típico, a força predeterminada está no intervalo de 5 a 45 N, de um modo mais típico de 10 a 25 N. Isto é, de um

modo típico, de 5 a 30 N, de um modo mais típico de 10 a 25 N de força devem ser aplicados ao meio actuável com o dedo antes da actuação da bomba de compressão ser permitida. Estes valores tendem a corresponder a uma força que impede uma “força de barreira” apropriada a um movimento fraco, indefinido ou não intencional do dedo, ao passo que é facilmente superada pela acção determinada do dedo (ou polegar) de um utilizador. Será entendido que, se o dispositivo é concebido para utilização por uma criança ou um doente idoso, pode ter uma força predeterminada mais reduzida do que o concebido para utilização por adultos.

De acordo com a invenção o meio de pré-carga está interposto entre o ou cada meio actuável com o dedo (e. g., alavanca) e o respectivo meio de actuação.

O meio de pré-carga (e. g., compreendido no meio actuável com o dedo) define uma relação mecânica variável de tal modo que, até que a força predeterminada seja aplicada ao, ou a cada, meio actuável com o dedo (e. g., uma alavanca), nenhuma força significativa é transferida para o recipiente ao longo do eixo longitudinal. A relação mecânica variável é definida pelo perfil de interacção de uma superfície do meio actuável com o dedo com um elemento seguidor proporcionado ao colar.

A relação mecânica variável define um perfil de “duas etapas” caracterizado por um perfil inicial de “força elevada” (e. g., gradiente elevado) (definindo a força da pré-carga a ser superada) e um perfil subsequente de “força reduzida” (e. g., gradiente baixo).

Os perfis “força elevada” e “força reduzida” são curvos e têm um ponto de transição suave/gradual entre si.

Numa forma de realização, os perfis “força elevada” e “força reduzida” têm formas de perfil parcialmente circulares (e. g., como seria definido sobrepondo círculos de diferentes raios e diferentes centros) e têm um ponto de transição suave/gradual entre si.

Este dispositivo distribuidor de fluido é particularmente apropriado para dispensar uma formulação fluida de medicamento. O recipiente consequentemente contém uma formulação fluida de medicamento e. g., formulado como uma formulação em solução ou como uma formulação em suspensão compreendendo uma suspensão de partículas activas de medicamento numa formulação de suspensão inerte.

As partículas de medicamento compreendem um medicamento activo, que pode ser seleccionado de, por exemplo, e. g., analgésicos, e. g., codeína, di-hidromorfina, ergotamina, fentanil ou morfina de; preparações para a angina, e. g., diltiazem; antialérgicos, e. g., cromoglicato (e. g., como o sal de sódio), cetotifeno ou nedocromil (e. g., como o sal de sódio); anti-infecciosos, e. g., cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas e pentamidina; anti-histamínicos, e. g., metapirileno; anti-inflamatórios, e. g., beclometasona (e. g., como o éster de dipropionato), fluticasona (e. g., como o éster de propionato), flunisolida, budesonida, rofleponida, mometasona (e. g., como o éster de furoate), ciclesonida, triamcinolona (e. g., como a acetona), éster de S-(2-oxo-tetra-hidro-furan-3-il) do ácido 6 α ,9 α -difluoro-11, β -

hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbottióico ou éster S-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 α -carbottióico; antitússicos, e. g., noscapina; broncodilatores, e. g., albuterol (e. g., como base livre ou sulfato), salmeterol (e. g., como xinafoato), efedrina, adrenalina, fenoterol (e. g., como bromidrato), formoterol (e. g., como fumarato), isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol (e. g., como acetato), reproterol (e. g., como cloridrato), rimiterol, terbutalina (e. g., como sulfato), isoetarina, tulobuterol ou 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil]etil]amino]etil-2(3H)-benzotiazolona; inibidores de PDE4, e. g., cilomilast ou roflumilast; antagonistas do leucotrieno, e. g., montelucaste, pranlucaste e zafirlucaste, e. g.; [agonistas da adenosina 2a, e. g., 2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-Amino-2-(1S-hidroxi metil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetra-hidro-furano-3,4-diol (e. g., como mateato)]*; [inibidores de integrina α 4, e. g., ácido (2S)-3-[4-({[4-(aminocarbonil)-1-piperidinil]carbonil}oxi)fenil]-2-[(2S)-4-metil-2-{[2-(2-metilfenoxi)acetil]amino}pentanoil)amino] propanoico (e. g., como ácido livre ou sal de potássio)]*, diuréticos, e. g., amiloride; anticolinérgicos, e. g., ipratrópio (e. g., como brometo), tiotrópio, atropina ou oxitrópio; hormonas, e. g., cortisona, hidrocortisona ou prednisolona; xantinas, e. g., aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina ou teofilina; proteínas e péptidos terapêuticos, e. g., insulina ou glucagonos. Será evidente para um especialista na técnica que, quando apropriado, os medicamento podem ser utilizados na forma de sais, (e. g., como sais de metal alcalino ou de amina ou como sais de adição de ácido) ou como ésteres (e. g., ésteres de

alquilo inferior) ou como solvatos (e. g., hidratos) para otimizar a actividade e/ou estabilidade do medicamento e/ou para minimizar a solubilidade do medicamento no propulsor.

De um modo preferido, o medicamento activo é um composto anti-inflamatória para o tratamento de distúrbios ou doenças inflamatórios, tais como asma e rinite.

Num aspecto, o medicamento é um composto glucocorticóide, que tem propriedades anti-inflamatórias. Um composto glucocorticóide apropriado tem o nome químico: éster S-fluorometílico do ácido (propionato de fluticasona 6 α , 9 α -Difluoro-17 α -(1-oxopropoxi)-11 α -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico. Outro composto glucocorticóide apropriado tem o nome químico: éster S-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico. Um outro composto glucocorticóide apropriado tem o nome químico: éster S-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazole-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 α -carbotiólico.

Outros compostos anti-inflamatórios apropriados incluem NSAID, e. g., inibidores de PDE4, antagonistas de leucotrieno, inibidores de iNOS, inibidores de triptase e elastase, antagonistas de integrina beta-2 e agonistas de adenosina 2a.

O medicamento está na forma de partículas. O medicamento em partículas tem, de um modo apropriado, um diâmetro médio de massa (MMD) inferior a 20 μ m, de um modo preferido, entre 0,5-10 μ m, especialmente entre 1-5 μ m. Se for necessária a

redução de tamanho de partícula, isto pode ser conseguido por técnicas tais como micronização, trituração em grânulos em leito húmido e/ou microfluidização.

Podem ser produzidas partículas apropriadas de medicamento por técnicas convencionais, por exemplo, por micronização, trituração ou crivagem. Além disso, o medicamento e/ou os pós do excipiente podem ser concebidos com densidades, intervalos de tamanho ou características específicas. As partículas podem compreender agentes activos, tensioactivos, materiais formadores de parede ou outros componentes considerados desejáveis pelos especialistas.

Num aspecto, a formulação de medicamento fluido é formulada como uma formulação de suspensão de medicamento em compreendendo uma suspensão de partículas activas de medicamento numa formulação de suspensão inerte, contendo, opcionalmente, outros componentes aditivos farmacêuticos aceitáveis.

A formulação de suspensão inerte é, de um modo típico, aquosa e compreende um ou mais excipientes. Pela designação "excipiente", entende-se, aqui, materiais substancialmente inertes que são não-tóxicos e não interagem com outros componentes de uma composição de uma maneira prejudicial incluindo, mas não limitados a, categorias farmacêuticas de hidratos de carbono, sais orgânicos e inorgânicos, polímeros, aminoácidos, fosfolípidos, agentes molhantes, emulsionantes, tensioactivos, poloxâmeros, plurónicos e resinas de permuta iónica, agentes tixotrópicos e suas combinações.

Os hidratos de carbono apropriados incluem monossacácaridos incluindo frutose; dissacácaridos, tais como, mas não limitados à lactose, e suas combinações e derivados; polissacácaridos, como, mas não limitados a, celulose e suas combinações e derivados; oligossacácaridos, tais como, mas não limitados a, dextrinas, e suas combinações e derivados; polióis, tais como mas não limitados a sorbitol e suas combinações e derivados.

Os sais orgânicos e inorgânicos apropriados incluem fosfatos de sódio ou cálcio, estearato de magnésio e suas combinações e derivados.

Os polímeros apropriados incluem polímeros de proteína natural biodegradável, incluindo, mas não limitados a, gelatina e suas combinações e derivados; polímeros de polissacácaridos biodegradáveis naturais, incluindo, mas não limitados a, quitina e amido, amido reticulado e suas combinações e derivados; polímeros semissintéticos biodegradáveis, incluindo, mas não limitados a, derivados de quitosano; e polímeros de glicóis biodegradáveis sintéticos, incluindo, mas não limitados a polietilenoglicóis (PEG), ácido poliláctico (PLA), polímeros sintéticos incluindo mas não limitados a álcool polivinílico e suas combinações e derivados;

Os aminoácidos apropriados incluem aminoácidos não-polares, tais como leucina e suas combinações e derivados. Os fosfolípidos apropriados incluem lecitina e suas combinações e derivados.

Os agentes molhantes, tensioactivos e/ou emulsionantes apropriados incluem a goma de acácia, colesterol, ácidos gordos

incluindo as suas combinações e derivados. Os poloxâmeros e/ou plurónicos apropriados incluem poloxâmero 188, Pluronic® F-108, e suas combinações e derivados. As resinas de permuta iónica apropriadas incluem amberlite IR120 e suas combinações e derivados;

As formulações preferidas de suspensão compreendem aqui uma suspensão aquosa do medicamento em partículas e um ou mais componentes adicionais seleccionados do grupo consistindo em agentes de suspensão, conservantes, agentes molhantes, agentes de aumento da viscosidade e agentes de ajuste da isotonicidade.

Os agentes de suspensão apropriados incluem carboximetilcelulose, veegum, tragacanto, bentonite, metilcelulose e glicóis de polietileno.

Agentes de suspensão particulares são aqueles vendidos sob a marca registada Miglyol por Condea Chemie GmbH compreendendo óleos de éster de coco saturado e ácidos gordos caprílico e cáprico derivados de óleo de palma e glicerina ou propilenoglicol. Exemplos particulares incluem Miglyol 810, Miglyol 812 (triglicérido caprílico/cáprico); Miglyol 818 (triglicérido caprílico/cáprico linóleico); Miglyol 829 (triglicérido caprílico/cáprico succínio); e Miglyol 840 (dicaprilato/dicaprato de propilenoglicol).

Os conservantes apropriados incluem composições de amónio quaternário (e. g., cloreto de benzalcónio, cloreto de benzetónio, cetrimida e cloreto de cetilpiridínio), agentes mercuriais (e. g., nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico e timerosal), agentes alcoólicos (e. g.,

clorobutanol, álcool feniletílico e álcool benzílico), ésteres anti-bacterianos (e. g., ésteres de ácido para-hidroxibenzóico), agentes quelantes, tais como o edetato disódico (EDTA) e outros agentes antimicrobianos, tais como o cloro-hexidina, clorocresol, ácido sórbico e seus sais e polimixina.

Os agentes molhantes apropriados funcionam para molhar as partículas de medicamento para facilitar a sua dispersão na fase aquosa da composição. Exemplos de agentes molhantes que podem ser utilizados são álcoois gordos, ésteres e éteres. De um modo preferido, o agente molhante é um tensioactivo hidrófilo, não-iónico, de um modo muito preferido polioxietileno (20) de mono-oleato de sorbitano (fornecido como o produto de marca Polisorbate 80).

Os agentes de aumento da viscosidade apropriados incluem carboximetilcelulose, veegum, tragacanto, bentonite, hidroxilpropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, poloxâmeros (e. g., poloxâmero 407), polietilenoglicóis, gomas de xantim alginatos, carragenos e carbopóis.

Os agentes de ajustamento da isotonicidade apropriados actuam de modo a obter isotonicidade com os fluidos corporais (e. g., fluidos da cavidade nasal), resultando em níveis reduzidos de irritação associados a muitas formulações nasais. Exemplos de agentes de ajustamento de isotonicidade apropriado são cloreto de sódio, dextrose e cloreto de cálcio.

Os agentes tixotrópicos apropriados incluem aquele vendido sob a marca registada Avicel RC951 N-F, que compreende uma

mistura de sal de sódio de carboximetilcelulose (8,3% a 13,8%) e celulose microcristalina. Os agentes tixotrópicos tendem a tornar a formulação mais viscosa quando estática, mas a torná-la menos viscosa quando é aplicada energia cinética (e. g., ao agitar o recipiente).

Num outro aspecto, a formulação de medicamento fluido é formulada como uma formulação de medicamento em solução. A formulação pode ser uma formulação aquosa ou, em formas de realização particulares, uma não-aquosa. Formulações em solução apropriadas podem compreender um agente solubilizante, tal como um tensioactivo.

Os tensioactivos apropriados incluem polímeros α -[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanedil) incluindo aqueles da série Triton e. g., Triton X-100, Triton X-114 e Triton X-305 em que o número X é globalmente indicativo do número médio de unidades de repetição etoxilo no polímero (de um modo típico cerca de 7-70, particularmente cerca de 7-30, especialmente cerca de 7-10) e polímeros de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol com formaldeído e oxirano, tal como aqueles tendo um peso molecular relativo de 3500-5000, especialmente 4000-4700, particularmente, Tyloxapol. O tensioactivo é empregue, de um modo típico, numa concentração de cerca de 0,5-10%, de um modo preferido, cerca de 2-5% p/p, com base no peso da formulação.

As formulações em solução apropriadas podem igualmente compreender agentes co-solventes orgânicos contendo hidroxilo, incluindo glicóis, tais como polietilenoglicóis (e. g., PEG 200) e propilenoglicol; açúcares, tal como dextrose; e etanol

etílico. Dextrose e polietilenoglicol (e. g., PEG 200) ser preferidos, particularmente dextrose. O propilenoglicol, de um modo preferido, é utilizado numa quantidade não superior a 20%, especialmente não mais de 10% e, de um modo muito preferido, completamente evitado. O etanol é, de um modo preferido, evitado. Os agentes co-solventes orgânicos hidroxilo contendo é empregues, de um modo típico, numa concentração de 0,1-20%, por exemplo 0,5-10%, e. g., cerca de 1-5% p/p com base no peso da formulação.

As formulações em solução apropriadas podem igualmente compreender agentes solubilizantes tais como polisorbato, glicerina, álcool benzílico, derivados de óleos de rícino, polioxietileno, polietilenoglicol e éteres de alquilo de polioxietileno (e. g., Cremophors, Brij). Outros agentes solubilizante são aqueles vendidos sob a marca registada Miglyol por Condea Chemie GmbH que compreende óleos de éster de coco saturado e ácidos gordos caprílico e cáprico derivados de óleo de palma e glicerina ou propilenoglicol.

Uma formulação não-aquosa em solução é baseada em Miglyol (marca registada) puro ou utilizado para solubilizar a substância medicamentosa ou como uma mistura com propilenoglicol e/ou polietilenoglicol.

As formulações em suspensão ou em solução apropriadas podem ser estabilizadas (e. g., utilizando ácido clorídrico ou hidróxido de sódio) pela selecção apropriada do pH. De um modo típico, o pH será ajustado entre 4,5 e 7,5, de um modo preferido, entre 5,0 e 7,0, especialmente cerca de 6 a 6,5.

A formulação de medicamento fluido aqui tem uma viscosidade de 10 a 2000 mPa.s (10 a 2000 centipoise), particularmente 20 a 1000 mPa.s (20 a 1000 centipoise), tal como de 50 a 1000 mPa.s (50 a 1000 centipoise) a 25 °C.

A viscosidade da formulação em suspensão inerte aqui é medida por qualquer método apropriado.

Um método apropriado para medir a viscosidade é por meio de um viscosímetro de Brookfield (marca registada) utilizando uma escolha apropriada de pá/veio e volume de líquido como indicado por instruções do manual do utilizador.

Outro método apropriado para medir a viscosidade é por meio de um reómetro apropriado, tal como o TA Instruments Advanced Rheometer AR500, da Techne Tempette Junior TE-8J Water Bath System. Neste método, a amostra da formulação de medicamento fluido é submetida a pré-cisalhamento a 20 Pa imediatamente antes da análise. A velocidade de cisalhamento (1/s) é medida ao longo do seguinte intervalo de esforço linear de cisalhamento: 0,2 a 20 Pa durante 1 minuto. O perfil assim obtido é modelado utilizando o modelo Herschel-Bulkley. Utilizando estes dados modelados, é calculada a viscosidade a uma velocidade de cisalhamento de 250 1/s.

O método de um modo apropriado emprega uma placa paralela, utilizando e. g., Chapa Paralela Acrílica Padrão (60 mm) (Acrílico 5660, 6 cm Chapa Plana). As condições apropriadas do método de ensaio são:

Temperatura: 25 °C

Tamanho da amostra: 1,5 mL

Intervalo: 250 micrómetros

As configurações apropriadas do procedimento de fluxo são:

(a) Etapa de Condicionamento:

(i) Temperatura Inicial = 25 °C

(ii) Esforço de Cisalhamento do Pré-Cisalhamento =
20 Pa

Duração do pré-cisalhamento = 1 minuto

(iii) Duração da compensação = 10 segundos

(b) Etapa 1 da Rampa Contínua:

(i) Tipo de ensaio = Rampa contínua

(ii) Configurações do ensaio:

Rampa = Esforço de Cisalhamento (Pa) de 0,2358 Pa
a 20 Pa

Duração = 1 minuto

Modo = Linear

(iii) Pontos de Amostragem = 12

(iv) Temperatura = 25 °C

Onde a formulação de medicamento fluido compreende um componente tixotrópico ou, de outro modo, tem uma viscosidade que é significativamente influenciada pela energia cinética que lhe é fornecida, o valor medido apropriado da viscosidade é o valor constante mínimo medido. Neste caso, um método de ensaio

de elevado cisalhamento é particularmente apropriado, de modo a que os valores medidos de viscosidade estejam próximos dos seus valores mínimos possíveis.

Estão previstas formas de realização em que o dispositivo de descarga de fluido é removido de maneira reversível do invólucro do dispositivo distribuidor de fluido. Nestas formas de realização, o dispositivo distribuidor de fluido compreende um conjunto de invólucro e um dispositivo de descarga de fluido que pode ser recebido ali.

De acordo com uma forma de realização da presente invenção, o dispositivo distribuidor de fluido é proporcionado como um kit de peças.

De um modo apropriado, o dispositivo de descarga de fluido aqui compreende uma bomba, tal como uma bomba de pré-compressão. As bombas apropriadas incluem o modelo VP3, VP7 ou modificações, fabricados por Valois SA. De um modo típico, estas bombas de pré-compressão são utilizadas, de um modo típico, com um recipiente do tipo garrafa (vidro ou plástico) capaz de conter 8-50 mL de uma formulação. Cada pulverizador administrará, de um modo típico, 50-100 μ L, particularmente 25-150 μ L desta formulação e consequentemente o dispositivo é, de um modo típico, capaz de proporcionar, pelo menos, 50 (e. g., 60 ou 100) doses medidas.

Outros dispositivos apropriados de descarga de fluido incluem os vendidos por Erich Pfeiffer GmbH, Rexam-Sofab e Saint-Cobain Calmar GmbH.

A invenção será agora melhor descrita com referência às Figuras em anexo de desenhos nos quais:

A Figura 1 é um corte através de um dispositivo distribuidor de fluido que não está de acordo com a invenção, incluindo um dispositivo de descarga de fluido tendo um meio de pré-carga num estado pronto para utilização;

A Figura 2a é uma vista ampliada da área indicada pela seta "A" na Figura 1;

A Figura 3 é um corte semelhante àquela da Figura 1, mas mostrando o dispositivo distribuidor de fluido em utilização;

A Figura 4 é uma vista frontal de um dispositivo distribuidor de fluido que não está de acordo com a invenção, tendo um mecanismo para actuar o dispositivo de descarga de fluido alternativo àquele mostrado na Figura 1 com um tampão de extremidade removido;

A Figura 5 é uma vista frontal do dispositivo distribuidor de fluido mostrado na Figura 4 com um tampão de extremidade no lugar;

A Figura 6 é um corte ampliada da área indicada pela seta "E" na Figura 7;

A Figura 7 é um corte de um dispositivo distribuidor de fluido mostrado na Figura 4;

A Figura 8 é um corte do dispositivo distribuidor de fluido que não está de acordo com a invenção, tendo um mecanismo para actuar o dispositivo de descarga de fluido alternativo ao mostrado na Figura 1;

A Figura 9 é um corte de um dispositivo distribuidor de fluido que não está de acordo com a invenção que é semelhante ao mostrado na Figura 8, mas mostrando um meio de pré-carga alternativo;

A Figura 9a é uma vista lateral ampliada da área de ocupação do colar indicada pela seta "J" na Figura 9;

A Figura 9b é uma vista em perspectiva ampliada do colar da Figura 9a;

A Figura 9c é uma vista lateral ampliada de uma primeira forma alternativa do colar para modificar o dispositivo distribuidor de fluido da Figura 9 para ficar de acordo com a invenção;

A Figura 9d é uma vista lateral ampliada de uma segunda forma alternativa do colar para modificar o dispositivo distribuidor de fluido da Figura 9 para ficar de acordo com a invenção;

A Figura 10 é uma vista lateral de um outro dispositivo distribuidor de fluido que não está de acordo com a invenção;

A Figura 11 é uma vista em corte longitudinal do dispositivo distribuidor de fluido da Figura 10;

A Figura 12 é uma vista parcial em corte longitudinal do dispositivo distribuidor de fluido da Figura 10;

A Figura 13 é uma vista ampliada da área A na Figura 12;

A Figura 14 é uma vista ampliada da área B na Figura 12;

A Figura 15 é uma vista em planta inferior fragmentada ampliada de um difusor do dispositivo distribuidor de fluido da Figura 10 montado num invólucro do dispositivo;

A Figura 16A é uma vista em planta esquemática de uma alavanca de actuador do dispositivo distribuidor de fluido da Figura 10;

A Figura 16B é uma vista lateral da alavanca segundo a seta A na Figura 16A;

A Figura 17 é uma vista lateral do difusor da Figura 15;

A Figura 18 é uma representação esquemática de um mecanismo guia do dispositivo distribuidor de fluido da Figura 10;

A Figura 19 é uma vista ampliada de um par de bicos da alavanca da Figura 16A que apresentam um perfil de came; e

A Figura 20 é uma vista esquemática fragmentada da alavanca da Figura 16A numa posição exterior relativamente ao

invólucro do dispositivo distribuidor de fluido da Figura 10.

Os dispositivos distribuidores de fluidos a ser descritos em seguida, que não são de acordo com a invenção, são úteis para apreciar os dispositivos distribuidores de fluidos da invenção aqui divulgada.

Com referência às Figuras 1, 2a e 3 é mostrado um dispositivo 5 distribuidor de fluido, que não está de acordo com a invenção, para pulverizar um fluido numa cavidade corporal compreendendo um invólucro 9, um difusor 11 para introdução numa cavidade corporal, um dispositivo 8 de descarga de fluido alojado de forma móvel no interior do invólucro 9, o dispositivo 9 de descarga de fluido tendo um eixo longitudinal e compreendendo um recipiente 30 para armazenar o fluido a ser dispensado e uma bomba de compressão tendo uma entrada de aspiração localizada no interior do recipiente 30 e um tubo 31 de descarga estendendo-se ao longo do eixo longitudinal para transferir o fluido a partir da bomba de compressão para o difusor 11 e o meio 20, 21 actuável com o dedo, móvel transversalmente relativamente ao eixo longitudinal do dispositivo de descarga de fluido, para aplicar uma força ao recipiente 30, para mover o recipiente 30 ao longo do eixo longitudinal na direcção do difusor 11, de modo a actuar a bomba de compressão e um meio 28 de pré-carga, para impedir a actuação da bomba de compressão até que uma força predeterminada seja aplicada ao meio 20, 21 actuável com o dedo.

O meio actuável com o dedo tem a forma de duas alavancas 20, 21 opostas cada uma das quais está ligada de modo articulado

a parte do invólucro 9 e está configurada para actuar sobre uma parte 35 base do recipiente 30 para forçar o recipiente 30 na direcção do difusor 11 quando as duas alavancas 20, 21 são apertadas em conjunto por um utilizador.

O dispositivo 5 distribuidor de fluido é constituído por um corpo 6 de plástico moldado e o dispositivo 8 de descarga de fluido e compreende, ainda, um tampão protector de extremidade (não mostrado) tendo uma superfície interior para acoplamento com o corpo 6 para proteger o difusor 11 de distribuição.

O corpo 6 é feito de um material plástico tal como polipropileno e define o invólucro 9 e o difusor 11 de distribuição, de modo que o invólucro 9 e o difusor 11 sejam feitos como um único componente de plástico.

O invólucro 9 define uma cavidade 10 formada por uma parede frontal, uma parede posterior e primeira e segunda paredes 14a, 14b de extremidade. O difusor 11 de distribuição está ligado a uma extremidade do invólucro 9, estende-se para longe do invólucro 9 e tem uma forma exterior afilada.

A saída de descarga da bomba de compressão tem a forma do tubo 31 de distribuição tubular e uma guia tubular na forma de um tubo 16 de saída é formado no interior do difusor 11 para alinhar e posicionar correctamente o tubo 31 de distribuição relativamente ao difusor 11.

Um batente 17 anular é formado na extremidade do tubo 16 de saída. O batente 17 anular define a entrada para um orifício 15 através da qual o fluido pode passar em utilização e está

configurado para se encostar a uma extremidade do tubo 31 de distribuição.

O dispositivo 8 de descarga de fluido tem um eixo X-X longitudinal e cada uma das alavancas 20, 21 tem uma superfície 22, 23 de batente configurada num ângulo θ relativamente ao eixo X-X longitudinal do dispositivo 8 de descarga de fluido, para encosto contra a parte 35 base do recipiente, de modo a converter uma força aplicada às alavancas 20, 21 de modo substancialmente transversal ao eixo X-X longitudinal do dispositivo 8 de descarga de fluido numa força ao longo do eixo X-X longitudinal do dispositivo 8 de descarga de fluido.

O difusor 11 tem um eixo longitudinal que está alinhado com o eixo X-X longitudinal do dispositivo 8 de descarga de fluido. Isto tem a vantagem de, quando a bomba de compressão é actuada, a força é aplicada ao tubo 31 de distribuição tubular ao longo do eixo do tubo 31 de distribuição tubular e nenhuma dobra ou deflexão do tubo 31 de distribuição ocorrerá devido à força aplicada.

Pelo menos, parte da superfície da parte 35 base do recipiente 30 está inclinada num ângulo relativamente ao eixo X-X longitudinal do dispositivo 8 de descarga de fluido para formar uma superfície inclinada, a ou cada superfície inclinada estando configurada para ser actuada pelas alavancas 20, 21 para converter uma força aplicada às alavancas 20, 21 de modo substancialmente transversal ao eixo X-X longitudinal do dispositivo 8 de descarga de fluido, numa força ao longo do eixo X-X longitudinal do dispositivo 8 de descarga de fluido.

Embora na forma de realização divulgada as alavancas e o recipiente tenham ambas superfícies inclinadas relativamente ao eixo longitudinal do dispositivo de descarga de fluido, tal não tam , necessariamente, o caso. Apenas o recipiente ou as alavancas têm de ter uma superfície inclinada ou poderia ser utilizada qualquer outra configuração para aplicar a força das alavancas ao recipiente.

A parte 35 base do recipiente 30 tem duas superfícies 37, 38 inclinadas cada uma configurada para cooperação com uma respectiva das alavancas 20, 21.

Deverá apreciar-se porém que a superfície inclinada da parte base do recipiente poderia ser uma superfície cônica, tronco-cônica ou parcialmente esférica.

A superfície 37 inclinada está configurada para cooperar com a superfície 22 de batente e a superfície 38 inclinada está configurada para cooperar com a superfície 23 de batente.

A superfície 22 de batente é formada por um bordo de um reforço 24 formado como parte da alavanca 20 e a superfície 23 de batente é formada por um bordo de um reforço 25 formado como parte da alavanca 21.

Na configuração mostrada na Figura 2A, o meio de pré-carga está interposto entre as alavancas 20, 21 e o recipiente e, como mostrado, tem a forma de um pequeno degrau 28 formado próximo da extremidade de cada superfície 22, 23 de batente. Na posição pronto para utilização aquele apoia-se contra um lado do recipiente 30 na articulação do lado do recipiente com a

parte 35 base. A finalidade deste degrau 28 é impedir as alavancas 20, 21 de mover o recipiente 30 até que uma força superior à predeterminada seja aplicada às alavancas 20, 21.

O degrau 28 formado em cada alavanca 20, 21 deve ser ultrapassado pelo recipiente 30 antes que a bomba de compressão possa ser actuada. O degrau 28 é ultrapassado quando a força predeterminada é aplicada a cada alavanca 20, 21 e uma vez que esta força predeterminada seja excedida, a pressão que é aplicada às alavancas 20, 21 é tal que o recipiente 30 é movido muito rapidamente na direcção do difusor 11. Isto impede que as alavancas 20, 21 sejam apertadas em conjunto lentamente, o que não produzirá um aerossol uniforme e, se feito muito lentamente, apenas fará com que o fluido goteje do difusor 11.

Cada uma das alavancas 20, 21 está ligada de modo articulado a parte do invólucro 9 por uma respectiva dobradiça integrada. Na forma de realização mostrada cada uma das alavancas 20, 21 está ligada de modo articulado a uma respectiva das duas paredes 14a, 14b laterais por uma respectiva dobradiça 26 integrada embora possam ser utilizados outros meios rotativos de ligação.

O dispositivo 8 de descarga de fluido é, na maior parte dos aspectos, convencional e será aqui descrito apenas resumidamente.

O dispositivo 8 de descarga de fluido tem um recipiente 30 oco definindo um reservatório contendo diversas doses do fluido a ser dispensado e a bomba de compressão que está unida a um gargalo 34 do recipiente 30.

O recipiente 30 como mostrado é feito de um material de plástico translúcido ou transparente, porém deverá apreciar-se que poderia ser feito a partir de outros materiais translúcidos ou transparentes, tais como vidro.

A bomba de compressão inclui um actuador (não mostrado) acoplado de modo deslizante no interior de um invólucro da bomba que define uma câmara (não mostrada) dimensionada para acomodar uma única dose de fluido. O actuador está unido ao tubo 31 de distribuição tubular que está configurado para se estender a partir de uma extremidade da bomba para cooperação com o tubo 16 de saída do difusor 11 de distribuição. O actuador inclui um êmbolo (não mostrado) apoiado de modo deslizante na câmara formada no invólucro da bomba.

O fluido é descarregado através de um canal de descarga definido pelo tubo 31 de distribuição tubular para dentro do orifício 15 do difusor 11 de distribuição.

O tamanho da câmara é tal que acomoda uma única dose de fluido, o diâmetro da câmara e êmbolo combinado com o curso do actuador sendo tal que um curso completo do actuador na câmara produzirá uma modificação no volume igual a uma única dose de fluido.

O invólucro da bomba está ligado ao recipiente 30 de tal modo que quando o êmbolo é movido por uma mola de retorno da bomba (não mostrada) para uma posição inicial uma dose nova do fluido é aspirada para dentro do cilindro através da entrada de aspiração na forma de um tubo de recolha a partir do recipiente 30 pronto para a descarga.

O funcionamento do dispositivo distribuidor de fluido é como segue.

A partir da posição mostrada na Figura 1, na qual as partes extremas das superfícies 22, 23 de batente se encostam suavemente contra as superfícies 37, 38 inclinadas do recipiente 30 e o recipiente 30 se encosta aos degraus 28, um utilizador agarra primeiro o dispositivo 5 distribuidor de fluido pelas duas alavancas 20, 21. Desde que apenas uma ligeira pressão seja aplicada às alavancas 20, 21 nenhum fluido será descarregado e o utilizador pode manobrar o difusor 11 de distribuição do dispositivo 5 distribuidor de fluido no interior do orifício corporal no qual o fluido deve ser dispensado. Isto é devido à presença do meio de pré-carga formado em formas de realização alternativas, pelos degraus 28 da Figura 2A.

Se o utilizador em seguida apertar as duas alavancas 20, 21 em conjunto com força crescente, a força predeterminada requerida para fazer com o recipiente 30 passe por cima dos degraus 28 (ou retentores/recessos 29, 27) será alcançado e a interacção das superfícies 22, 23 de batente com as superfícies 37, 38 inclinadas fará então com que o recipiente 30 seja movido rapidamente na direcção do difusor 11 como indicado pela seta "M" na Figura 3.

Porém, o apoio entre a extremidade do tubo 31 de distribuição e o batente 17 anular impedirão o movimento do tubo 31 de distribuição na mesma direcção.

O efeito disto é fazer com que o tubo 31 de distribuição empurre o actuador para dentro do invólucro da bomba, movendo

deste modo o êmbolo da bomba no cilindro. Este movimento faz com que o fluido seja expelido, a partir do cilindro, para dentro do tubo 31 de distribuição. O fluido forçado para dentro do tubo de distribuição é, em seguida, transferido para dentro do orifício 15, a partir de onde é expelido como um fino aerossol para dentro do orifício corporal.

Ao aliviar a pressão aplicada às alavancas 20, 21 o tubo 31 de distribuição é forçado para fora do invólucro da bomba pela mola de retorno interna e faz com que o fluido seja aspirado pelo tubo de recolha para voltar a encher o cilindro. O recipiente 30 poderá então mover-se para trás, para acoplamento com os degraus 28 formados nas alavancas 20, 21, pronto para a próxima actuação do dispositivo 5 distribuidor de fluido.

O procedimento de actuação pode então ser repetido até que todo o fluido no recipiente tenha sido utilizado. Porém, apenas uma ou duas doses de fluido são normalmente administradas num momento.

Quando o recipiente está vazio, um novo dispositivo 8 de descarga de fluido é carregado no invólucro 9, recolocando deste modo o dispositivo 5 distribuidor de fluido numa condição utilizável.

Com referência às Figs 4 a 7, é mostrado um dispositivo 305 distribuidor de fluido que não está de acordo com a invenção, que é, em muitos aspectos, semelhante àquele anteriormente descrito.

O dispositivo 305 distribuidor de fluido compreende um corpo 306 formando um difusor 311 e um invólucro 309. Um dispositivo 308 de descarga de fluido está alojado no interior do invólucro 309. O dispositivo 308 de descarga de fluido é compreendido por um recipiente 330 no qual estão instalados uma bomba de compressão (não mostrada) e um tubo 331 de descarga estendendo-se a partir de uma extremidade do recipiente 330 para apoio contra o difusor 311. Quando o tubo 331 de descarga é movido para dentro do recipiente 330, a bomba é actuada e o fluido é impelido para fora do tubo 331 de descarga, para dentro de um orifício 315 no difusor, a partir de onde é emitido como uma fina espersão.

É proporcionado um meio actuável com o dedo na forma de duas alavancas 320, 321 opostas, cada uma das quais está apoiada de modo articulado próximo de uma extremidade inferior do invólucro 309 e está configurada para actuar sobre um meio 322 de actuação, para impelir o recipiente 330 na direcção do difusor 311 quando as duas alavancas 320, 321 são apertadas em conjunto.

O meio de actuação tem a forma de duas rampas 322 inclinadas, cada uma das quais está configurada para cooperar com uma superfície 324a inclinada complementar formada sobre uma respectiva das duas alavancas 320, 321. As duas rampas 322 estão ligadas ao recipiente 330 por meio de um colar 340 que está acoplado a um gargalo 329 do recipiente.

O movimento das duas alavancas 320, 321 uma na direcção da outra, faz com que as superfícies 324a inclinadas passem sobre as rampas 322, impelindo desse modo o recipiente na direcção do difusor 311.

O dispositivo 305 distribuidor de fluido está equipado com um meio de pré-carga interposto entre o invólucro 309 e as alavancas 320, 321.

O meio de pré-carga compreendendo um retentor ou degrau 342 formado em cada lado do invólucro 309 para acoplamento com uma face de extremidade de cada alavanca 320, 321.

O movimento das alavancas 320, 321 é impedido pelo seu acoplamento com os degraus 342 até que uma força predeterminada lhes seja aplicada, ponto em que a força aplicada é suficiente para forçar as extremidades das alavancas 320, 321 a ultrapassar os degraus 342 e permitir o livre movimento das alavancas 320, 321 em direcção ao recipiente 330 provocando desse modo a actuação da bomba. Deste modo garante-se que a bomba não será actuada até que seja aplicada força suficiente para provocar um movimento rápido do tubo 331 de descarga para dentro do recipiente 330.

Com referência à Figura 8, é mostrado um dispositivo 405 distribuidor de fluido que não está de acordo com a invenção, que é em muitos aspectos semelhante àquele anteriormente descrito com referência às Figuras 4 a 7 mas no qual o meio de pré-carga está interposto entre cada alavanca 420, 421 e o respectivo meio 422 de actuação.

O dispositivo 405 distribuidor de fluido compreende um corpo 406 formando um difusor 411 e um invólucro 409. Um dispositivo 408 de descarga de fluido está alojado no interior do invólucro 409. O dispositivo 408 de descarga de fluido é compreendido um recipiente 430 no qual está instalada uma bomba de compressão (não mostrada) e um tubo 431 de descarga estendendo-se a partir de uma extremidade do recipiente 430 para se apoiar contra o difusor 411. Quando o tubo 431 de descarga é movido para dentro do recipiente 430, a bomba é actuada e o fluido é forçado para fora do tubo 431 de descarga, para dentro de um orifício 415 no difusor, a partir de donde é emitido como um fino aerossol.

É proporcionado um meio actuável com o dedo na forma de duas alavancas 420, 421 opostas, cada uma das quais está apoiada, de modo articulado, próximo de uma extremidade inferior do invólucro 409, estando ligadas em conjunto por uma tira 423 flexível e configuradas para actuar sobre o meio 422 de actuação de modo a forçar o recipiente 430 na direcção do difusor 411 quando as duas alavancas 420, 421 são apertadas em conjunto.

O meio de actuação tem a forma de duas rampas 422 inclinadas, cada uma das quais está configurada para cooperar com uma superfície curva complementar formada numa respectiva das duas alavancas 420, 421. As duas rampas 422 estão ligadas ao recipiente 430 por meio de um colar 440, que está acoplado a um gargalo 429 do recipiente 430. As rampas 422 e o colar 440 podem ambos ser de um material de plástico e, ainda, podem ser formados integralmente, e. g., por moldagem.

O movimento das duas alavancas 420, 421 na direcção uma da outra faz com que as partes curvas das alavancas 420, 421 subam sobre as rampas 422 forçando, desse modo, o recipiente 430 na direcção do difusor 411.

O dispositivo 405 distribuidor de fluido está equipado com um meio de pré-carga interposto entre o dispositivo 422 de actuação e as alavancas 420, 421.

O meio de pré-carga é constituído por um retentor 424a formado sobre cada meio de actuação na forma de uma rampa 422 inclinada para acoplamento com um recesso 446 formado em cada alavanca 420, 421.

Cada um dos retentores 424a pode ser desacoplamento do seu respectivo recesso 446 complementar quando uma força predeterminada é aplicada à respectiva alavanca 420, 421 para permitir que a bomba de compressão seja actuada.

O funcionamento do dispositivo distribuidor de fluido é como descrito anteriormente, quando um utilizador agarra as duas alavancas 420, 421 com uma força menor do que a predeterminada, o movimento das alavancas 420, 421 é impedido pelo acoplamento dos retentores 424a com os recessos 446, mas logo que uma força igual ou maior do que a força predeterminada seja aplicada às alavancas 420, 421, então os retentores 424a podem desacoplar ou descer dos recessos 446 e as duas alavancas 420, 421 mover-se-ão rapidamente em conjunto actuando, desse, modo a bomba de compressão.

Isto assegura que a bomba apenas é actuada quando suficiente força estiver a ser aplicada para garantir a produção de um aerossol eficaz.

Deverá apreciar-se que o meio de pré-carga poderia, de modo alternativo, compreender, pelo menos, um retentor formado em cada alavanca, para acoplamento com um respectivo recesso formado sobre parte do meio de actuação. Neste caso, cada retentor poderia ser desacoplado do seu respectivo recesso complementar quando a força predeterminada é aplicada à alavanca para permitir que a bomba de compressão seja actuada.

Com referência à Figura 9, é mostrado um dispositivo 405 distribuidor de fluido que não está de acordo com a invenção, que é em muitos aspectos semelhante àquele descrito anteriormente com referência à Figura 8, mas no qual uma forma alternativa de meio de pré-carga é interposta entre cada alavanca 420, 421 e o respectivo meio 422 de actuação. Os mesmos números de referência são utilizados para peças semelhantes e a construção do dispositivo 405 distribuidor de fluido não será mais descrito, a não ser no que se refere ao meio de pré-carga.

As características do dispositivo 422 de actuação podem ser melhor compreendidas tendo em consideração as Figuras 9a e 9b, que mostram vistas laterais e em perspectiva daquele.

O meio de pré-carga compreende um dispositivo 441 de actuação tendo um colar 440 para recepção pelo gargalo 429 do recipiente 430. O dispositivo 441 de actuação é dotado em lados opostos de rampas 422, cada uma tendo uma relação mecânica variável de tal modo que, até que uma força predeterminada seja

aplicada a cada alavanca 420, 421 nenhuma força significativa é transferida para o recipiente 430.

Isto é conseguido tendo uma primeira parte 425a de cada rampa 422 inclinada num ângulo menor (e. g., aprox. 20°) relativamente a um eixo longitudinal (i. e. vertical, como mostrado) do dispositivo 408 de descarga de fluido, do que está o restante comprimento 425b (e. g., ângulo aprox. 45°) de cada rampa 422. Consequentemente, quando uma força é aplicada inicialmente a cada alavanca 420, 421 é aplicada de modo substancialmente normal ao eixo longitudinal do dispositivo 408 de descarga de fluido e virtualmente nenhuma força é convertida numa força ao longo do eixo longitudinal do dispositivo 408 de descarga de fluido e, portanto, a fricção estática entre a primeira parte 425a de cada rampa 422 e a alavanca 420, 421 cooperante é suficiente para manter as alavancas 420, 421 estacionárias. Porém, quando é aplicada uma carga predeterminada a cada alavanca 420, 421, a fricção estática é superada e cada alavanca 420, 421 pode começar mover-se ao longo da primeira parte 425a da rampa 422 cooperante. Quando cada alavanca 420, 421 alcança a extremidade da primeira parte 425a, a mudança na inclinação da superfície com que a alavanca 420, 421 está a cooperar, em combinação com a magnitude da força que é aplicada, assegura que cada alavanca 420, 421 subitamente desliza rapidamente ao longo da segunda parte 425b da rampa 422 cooperante fazendo com que o recipiente 430 seja movido rapidamente na direcção do difusor 411 para actuar a bomba de compressão.

Isto assegura que a bomba apenas seja actuada quando está a ser aplicada suficiente força para garantir a produção de um aerossol eficaz.

Como é visível nas Figuras 9a e 9b, o dispositivo 441 de actuação é igualmente proporcionado em lados opostos do colar 440 com perfis 426a guia, cada um configurado na perpendicular relativamente a ambas as rampas 422. Os perfis 426a guia interagem com guias correspondentes (não visíveis) sobre o invólucro 409 para assegurar o movimento longitudinal uniforme do recipiente 430 durante a actuação.

Deverá apreciar-se que o perfil definido pelas rampas 422 do dispositivo 441 de actuação das Figuras 19a e 19b é o de um perfil 425a linear inicial de "força elevada" (*i. e.* grande inclinação) (definindo a força de pré-carga a ser superada) e um subsequente perfil 425b linear de "força reduzida" (*i. e.* pequena inclinação) com um ponto 445 de equilíbrio relativamente afiado entre aqueles.

De modo conveniente, o dispositivo de actuação pode ser feito de um material de plástico, por exemplo por moldagem.

Podem ser previstas variações de perfil da rampa como, por exemplo, mostrado nas Figuras 9c e 9d. O dispositivo 405 distribuidor de fluido da Figura 9 está de acordo com a invenção, ao compreender qualquer dos dispositivos 441 de actuação das Figuras 9c e 9d.

O perfil definido pelas rampas 422 do dispositivo 441 de actuação da Figura 9c é aquele de um perfil 425a curvo inicial

de “força elevada” (*i. e.* grande inclinação) (definindo a força de pré-carga a ser superada) e um subsequente perfil 425b curvo de “força mais reduzida” (*i. e.* inclinação mais pequena) com ponto 445 de equilíbrio relativamente suave/gradual entre aqueles.

O perfil definido pelas rampas 422 do dispositivo 441 de actuação da Figura 9d é o de um perfil 425a inicial, parcialmente circular, de “força elevada” (*i. e.* grande inclinação) (definindo a força de pré-carga a ser superada) e um subsequente perfil 425b, parcialmente circular, de força mais reduzida (*i. e.* menor inclinação) com um ponto 445 de equilíbrio relativamente suave/gradual entre aqueles. Com maior pormenor, os perfis 425b de “força elevada” e 425a de “força reduzida” podem ser considerados como tendo formas de perfil como seria definido por sobreposição de círculos 425c, 425d de raios diferentes e diferentes centros (ilustrados esquematicamente, apenas em esboço).

Embora as Figuras 9a a 9d tenham mostrado formas de realização nas quais são proporcionados perfis 425a, 425b de inclinação dupla às rampas 422 no colar 440 que interagem com alavancas 420, 421, pode apreciar-se que, em variações daquelas, são proporcionados perfis de inclinação dupla configurados de um modo apropriado às alavancas 420, 421 para interacção com elementos seguidores simples nas rampas 422 do colar 440.

As Figuras 10 a 20 mostram outro dispositivo 705 distribuidor de fluido apropriado para pulverizar um fluido no interior de uma cavidade nasal de um utilizador humano, que não está de acordo com a presente invenção.

O dispositivo 705 distribuidor de fluido compreende um invólucro 709 de plástico (e. g., de ABS), um difusor 711 para introdução na cavidade nasal numa extremidade superior do invólucro 709 e um dispositivo 708 de descarga de fluido alojado no interior do invólucro 709 para a translação alternada ao longo do seu eixo X-X longitudinal. Como mostrado nas Figuras 10 a 14, quando o dispositivo 708 de descarga de fluido é recebido no invólucro 709, o seu eixo X-X longitudinal está alinhado com o difusor 711.

A superfície exterior, ou uma parte da superfície exterior do difusor 711 podem ser feitas de um material de plástico suave ao toque. Porém, nesta forma de realização o difusor 711 é feito de polipropileno (PP).

O dispositivo 708 de descarga de fluido compreende um recipiente 730, para armazenagem de fluido suficiente para múltiplas doses medidas a ser dispensadas a partir daquele, e e uma bomba 729 da compressão montada no recipiente 730. O recipiente 730 é feito de um material de plástico translúcido ou transparente, embora seja evidente que poderia ser feito de outros materiais translúcidos ou transparentes, tal como vidro. A bomba 729 tem uma entrada 761 de aspiração, na forma de um tubo imerso, localizado no interior do recipiente 730 e uma saída 763 de descarga, na forma de uma haste de bomba, para transferir fluido da bomba 729 para o difusor 711.

O invólucro 709 é dotado de uma janela 750 através da qual o nível do fluido no recipiente 730 pode ser verificado.

Montado de modo articulado no invólucro, existe um meio 720 actuável com o dedo para aplicar uma força ao recipiente 730 numa direcção que é transversal ao eixo X-X longitudinal. Esta força transversal move o recipiente 730 na direcção do difusor 711 ao longo do eixo X-X longitudinal para actuar a bomba 729. O meio actuável com o dedo tem a forma de uma alavanca 720 (e. g., de ABS) ligada de modo articulado na sua extremidade inferior ao invólucro 709 e configurada para actuar sobre o recipiente 730 para forçar o recipiente 730 na direcção do difusor 711 quando a alavanca 720 é rodada para dentro pelo dedo ou polegar de um utilizador.

Um tampão 707 protector de extremidade é proporcionado para protecção do difusor 711. Uma primeira e uma segunda saliências 749a, 749b projectam-se a partir do tampão 707 protector de extremidade para recepção no interior de canais 751a, 751b configurados de um modo apropriado, proporcionados no interior do invólucro 709 de modo a permitir a fixação segura do tampão 707 de extremidade ao invólucro 709. Quando recebida deste modo, a primeira saliência 749a interfere mais com o movimento da alavanca 720 de modo a impedir a actuação (*i. e.* para travar o movimento) da alavanca 720 quando o tampão 707 de extremidade e as saliências 749a, 749b estão no lugar (*i. e.* na posição coberta do difusor).

O tampão 707 de extremidade tem igualmente um bujão 760 saliente que tem uma forma 761 de extremidade convexa, elástica configurada para acoplamento estanque com o orifício 715 distribuidor do difusor 711, de modo a proporcionar uma vedação essencialmente hermética ao orifício 715 do difusor para impedir o retrocesso do fluido quando o bujão 760 está no lugar.

O tampão de extremidade, de um modo apropriado, é feito do mesmo material que o invólucro, e. g., um material de plástico, de um modo apropriado ABS.

Como será compreendido com referência às Figuras 12, 14 e 16A, a alavanca 720 tem um par de bicos ou pontas 721 que apresentam, cada, uma superfície 722 de came configurada para interacção com um de um par de superfícies 792 seguidoras de came proporcionadas num colar 790 (e. g., de acetal) fixado em torno do gargalo do recipiente 730. Será entendido que uma força lateral (i. e., substancialmente transversal ao eixo X-X longitudinal do dispositivo 708 de descarga de fluido) aplicada à alavanca 720, resulta nas superfícies 792 seguidoras de came passarem por cima das superfícies 722 de came, resultando, desse modo, em movimento ascendente (i. e., ao longo do eixo X-X longitudinal) do dispositivo 708 de descarga de fluido.

Mais pormenorizadamente, os bicos 721 estão posicionados na extremidade superior da alavanca 720 nos seus lados opostos. Na vista em planta, a extremidade superior da alavanca 720 tem um corte em forma de U, como mostrado na Figura 16A. Os bicos 721 recobrem lados opostos do dispositivo 708 de descarga de fluido para cooperação com as superfícies 792 seguidoras de came diametralmente opostas no colar 790. Observando que o dispositivo 705 distribuidor de fluido tem apenas uma alavanca 720 actuadora, a utilização de um par de bicos 721 melhora a capacidade da alavanca 720 para empurrar para cima o dispositivo 708 de descarga de fluido ao longo do seu eixo X-X longitudinal.

Cada superfície 722 de came da alavanca 720 tem uma relação mecânica variável configurada de tal modo que, até que uma força

predeterminada seja aplicada à alavanca 720, nenhuma força significativa é transferida para o recipiente 730. Mais pormenorizadamente, cada superfície 722 de came tem uma parte 723a de compromisso que está inclinada num primeiro ângulo relativamente ao eixo X-X longitudinal do dispositivo 708 de descarga de fluido e uma parte 723b de acionamento, inclinada relativamente ao eixo X-X longitudinal com um segundo ângulo, que é maior do que o primeiro ângulo. O primeiro ângulo não deve ter menos do que, aproximadamente, 20° e, de um modo apropriado, está no intervalo de aproximadamente $20-35^{\circ}$, de maneira mais apropriada, aprox. $20-26^{\circ}$, de maneira ainda mais apropriada, aprox. $22-26^{\circ}$. O segundo ângulo pode estar no intervalo de, aproximadamente, $40-60^{\circ}$, de um modo apropriado, aprox. $40-50^{\circ}$, de maneira mais apropriada, aprox. 45° .

Consequentemente, quando uma força orientada para o interior é inicialmente aplicada à alavanca 720 é aplicada de maneira substancialmente perpendicular ao eixo X-X longitudinal do dispositivo 708 de descarga de fluido e virtualmente nenhuma força é convertida numa força ao longo do eixo X-X longitudinal do dispositivo 708 de descarga de fluido e, deste modo, a fricção estática entre a parte 723a de compromisso dos bicos 721 e as superfícies 792 seguidoras de came são suficientes para manter a alavanca 720 efectivamente estacionária. Porém, quando é aplicada uma carga predeterminada à alavanca 720, a fricção estática é superada e as superfícies 792 seguidoras de came começam a passar sobre as partes 723a de compromisso.

Quando as superfícies 792 seguidoras de came alcançam a extremidade da parte 723a de compromisso, o aumento na inclinação das superfícies da came relativamente ao eixo X-X

longitudinal, em combinação com a magnitude da força que é aplicada, assegura que as superfícies 790 seguidoras de came subitamente deslizem rapidamente ao longo das partes 723b de accionamento, fazendo com que o recipiente 730 seja movido rapidamente na direcção do difusor 711, para actuar a bomba de compressão. Isto assegura que a bomba apenas seja actuada quando suficiente força estiver a ser aplicada para produzir um aerossol eficaz a partir do difusor 711.

Referindo a Figura 19, ver-se-á que as partes 723a de compromisso são secções planas das superfícies 722 de came, ao passo que as partes 723b de accionamento são arqueadas. Mais especificamente, as partes 723b de accionamento têm uma curta secção 723c arredondada de transição, contígua à parte 723a de compromisso associada. As secções 723c de transição têm um raio $R1$ de curvatura que é maior do que o raio $R2$ de curvatura do resto da parte 723b de accionamento, raio $R2$ que é constante ao longo do comprimento do resto da parte 723b de accionamento. As partes 723c de transição suavizam a transferência das superfícies 729 seguidoras de came desde as partes 723a de compromisso das superfícies 722 de came até às partes 723b de accionamento. Aquelas reduzem igualmente o desgaste das superfícies 722 de came.

$R1$ nesta forma de realização é cerca de 3 mm, ao passo que $R2$ é cerca de 25 mm. Todavia, outros raios poderiam ser utilizados, como será entendido pelo especialista na técnica.

Referindo a Figura 12, as superfícies 792 seguidoras de came são bordos arredondados de relevos 793 diametralmente opostos sobre o colar 790 de plástico. Isto facilita passagem

das superfícies 792 seguidoras de came sobre as superfícies 722 de came e reduz igualmente o desgaste das respectivas superfícies.

Como mostrado nas Figuras 14 e 19, os bicos 721 têm uma ponta que forma um receptáculo 724 para apoio dos relevos 793 sobre o colar 790 do dispositivo 708 de descarga de fluido. Os receptáculos 724 apresentam uma superfície 724a de apoio que se estende transversalmente ao eixo X-X longitudinal na qual os relevos 793 podem ser apoiados. Os receptáculos 724 actuam como um batente posterior para o dispositivo 708 de descarga de fluido, de modo a impedir o dispositivo 708 de descarga de fluido de se mover para baixo, para além do ponto em que os receptáculos 724 acoplam com os relevos 793. Como será visto a partir da Figura 14, isto assegura que as superfícies 792 seguidoras de came estão alinhadas com a parte 723a de compromisso das superfícies 722 de came.

Notando que a alavanca 720 roda para dentro, deverá apreciar-se que, à medida que a alavanca 720 roda para dentro, o ângulo de inclinação que as partes 723a de compromisso planas fazem com o eixo X-X longitudinal torna-se menor (mais íngreme) aumentando desse modo a resistência do dispositivo 708 de descarga de fluido a ser empurrado para cima.

Porém, a natureza arqueada das partes 723b de accionamento, em particular aquela parte após a secção 723c de transição, é tal que o ângulo inclinado que faz com o eixo X-X longitudinal permanece o mesmo, ou substancialmente o mesmo, à medida que a alavanca 720 roda para dentro. Mais especificamente, considere-se que, à medida que a alavanca 720 roda para dentro,

o ponto na secção da parte 723b de accionamento tendo o raio R2 de curvatura que está em contacto com a superfície 792 seguidora de came move a superfície 722 de came para cima. O ângulo que uma tangente a este ponto de contacto variável faz com o eixo X-X longitudinal permaneça o mesmo ou substancialmente o mesmo, à medida que a alavanca 720 roda para dentro, para fazer com que o dispositivo 708 de descarga de fluido pulverize uma dose medida do produto fluido a partir do difusor 711. Esta característica significa que a resistência ao movimento para dentro da alavanca 720 nunca aumenta após a característica de compromisso ter sido superada, como seria o caso se a parte 723b de accionamento fosse uma superfície plana, visto que o seu ângulo com o eixo X-X longitudinal aumentaria então à medida que a alavanca 720 rodasse para dentro.

As características acima mencionadas do perfil de came significam que o operador recebe informação de retorno táctil suave a partir do dispositivo 705, quando a alavanca 720 é actuada para fazer com que o dispositivo 708 de descarga de fluido pulverize uma dose medida do produto fluido a partir do difusor 711.

Para utilizar o dispositivo 705 distribuidor de fluido, um utilizador tem que remover, em primeiro lugar o tampão 707 protector, destapando deste modo o orifício 715 do difusor por remoção da extremidade 760 do seu bujão. O utilizador agarra então o dispositivo 705 distribuidor de fluido e coloca um polegar e/ou um dedo sobre a alavanca 720.

Desde que apenas seja aplicada à alavanca 720 uma ligeira pressão, nenhum fluido será descarregado e o utilizador pode

manobrar o difusor 711 de distribuição do dispositivo 705 distribuidor de fluido numa das suas narinas de modo a que o fluido possa ser dispensado na cavidade nasal.

Se o utilizador apertar então a alavanca 720 para dentro com força crescente, a força limiar definida pela interacção das superfícies 792 seguidoras de came com as partes 723a de compromisso das superfícies 722 de came é superada, tendo resultando no recipiente 730 ser movido rapidamente na direcção do difusor 711, para actuar a bomba 729 e para dispensar o fluido para o orifício 715 distribuidor. Ao aliviar a pressão aplicada à alavanca 720, a bomba é rearmada pela sua mola de retorno interna. Além disso, a alavanca 720 tem uma mola 765 de lâmina (Figura 10) que actua contra uma parede 767 interior do invólucro para predispor a alavanca 720 para a sua posição de repouso mostrada na Figuras 19 a 12 e 14.

O procedimento de actuação pode ser então repetido até que todo o fluido no recipiente 730 seja utilizado. Porém, apenas uma ou duas doses de fluido são normalmente administradas num dado momento.

Referindo as Figuras 14 e 18, para neutralizar a força lateral que a alavanca 720 aplica ao dispositivo 708 de descarga de fluido e para guiar o deslocamento axial do dispositivo 708 de descarga de fluido em resposta ao funcionamento da alavanca, o colar 790 tem um par de perfis 769 diametralmente opostos que estão configurados paralelamente ao eixo X-X longitudinal. Estes perfis 769 são proporcionados pelos relevos 793. Cada perfil 769 tem uma forma de funil na sua extremidade superior para guiar automaticamente os perfis 769 sobre calhas 767 complementares

estendendo-se axialmente, apresentadas na superfície interior do invólucro 709, quando o dispositivo 708 de descarga de fluido é introduzido no invólucro 709 através de uma abertura 771 (inferior) na sua extremidade inferior, abertura 771 inferior que é, subsequentemente, fechada com um tampão 772. Deverá entender-se igualmente que o mecanismo perfil-calha posiciona o colar 790 na orientação angular correcta sobre o eixo X-X longitudinal, de modo a que as superfícies 792 seguidoras de came fiquem viradas para as superfícies 722 de came.

Em utilização, os perfis 769 passam sobre as calhas 767 quando a alavanca 720 supera a força limiar proporcionada pelas partes 723a de compromisso das superfícies 722 de came. Como será entendido, a cooperação dos perfis 769 com as calhas 767 impede a rotação do colar 790 no invólucro 709.

Além dos perfis 769, o colar tem igualmente uma bainha 773 para a haste 763 da bomba que forma um ajuste deslizante num suporte 775 interior oco do difusor 711 no qual está formada uma passagem 777 de saída de difusor. Como mostrado na Figura 30, a haste 763 da bomba está posicionada numa parte alargada inferior da passagem 777 de saída com um ajuste de interferência. Consequentemente, deverá apreciar-se que a haste 763 da bomba permanece estacionária no invólucro 709 enquanto o recipiente 730 e o colar 790 são movidos em translação para cima pela alavanca 720, i. e., existe um movimento relativo entre a unidade recipiente-colar e a haste da bomba. Desta maneira, a bomba 729 é comprimida e uma dose medida do produto fluido é descarregado através da haste 763 da bomba na calha 777 de saída para ejeção a partir do orifício 715 do difusor na extremidade da calha 777 de saída. A característica de compromisso na

alavanca 720 assegura que a força de bombagem é suficiente para atomização do produto fluido a partir do difusor 711.

Como mostrado na Figura 17, o difusor 711 nesta forma de realização é formado como uma parte separada do invólucro 709. Isto tem vantagens quando o produto fluido que está a ser dispensado é um medicamento porque isto isola a única parte do dispositivo que entra o contacto com o medicamento. Consequentemente, o ensaio do desempenho farmacêutico do difusor 711 pode ser conduzido sem necessidade do invólucro 709. Deste modo, uma vez que o difusor 711 esteja completo, o seu ensaio pode começar enquanto o desenvolvimento e a concepção do invólucro 709 continuam. Consequentemente não há nenhum atraso no desenvolvimento do dispositivo, como seria o caso se o difusor 711 fosse formado integralmente com o invólucro 709. Qualquer modificação no molde do invólucro exigiria o novo ensaio do difusor 711 para confirmar que o novo molde não teve nenhum efeito adverso no desempenho do difusor.

Além disso, ter um difusor 711 separado significa que o invólucro 709 pode ser personalizado para mercados diferentes e/ou produtos diferentes. Como um exemplo, o difusor 711 podia ser um difusor universal para um grupo de invólucros tendo formas diferentes, cores diferentes, etc.

Uma outra vantagem de um difusor 711 separado é que este pode ser formado mais facilmente a partir de um material diferente do que o invólucro 709, por exemplo, um que seja mais aceitável para introdução numa narina e/ou para contactar o produto fluido, especialmente onde este é um medicamento, mas de

que poderia ser demasiado dispendioso para formar todo o invólucro 709.

Para tal, e como mostrado na Figura 10, o invólucro 709 tem uma abertura 780 (superior) na sua extremidade superior através da qual o difusor 711 pode ser introduzido. Referindo as Figuras 11, 15 e 17, o difusor 711 tem uma flange 781 na sua extremidade inferior que acopla a boca interior da abertura 780 superior de modo a que a ponta do difusor 711 se projecte a partir da abertura 780 superior na distância requerida para utilização nasal. Como será visto a partir das Figuras 11 e 15, a boca interior da abertura 780 superior está rodeada por um colar 783 formado a partir de uma série de segmentos 785 de colar, espaçados angularmente sobre o eixo X-X longitudinal. Os segmentos 785 de colar são dobrados sobre a flange 781 do difusor por uma ferramenta de estampagem, para apertar a flange 780 do difusor contra a boca interior, para fixar o difusor 711 na abertura 780 superior.

Para ajudar na montagem do dispositivo 705 distribuidor de fluido, a alavanca 720 é dotada de meios para lhe permitir ser disposta numa posição exterior relativamente ao invólucro 709, para permitir que o dispositivo 708 de descarga de fluido seja introduzido no invólucro 709 através da abertura 771 inferior para a sua posição de repouso mostrada nas Figuras 10, 12 e 14, e a posição interior relativamente ao invólucro 709 mostrado na Figuras 10 a 12.

Referindo as Figuras 16A, 16B e 20, na extremidade superior da alavanca 720 é proporcionada uma aba 801 que se projecta sobre o bordo 802 superior da alavanca 720. A aba 801

projecta-se a partir de um elemento 803 elástico em ponte formado por um sulco 805 na alavanca 720. O elemento 803 elástico em ponte predispõe a aba 801 para a sua posição estendida mostrada nas Figuras 16A, 16B e 20, mas permite que a aba 801 seja comprimida de modo a ficar ao mesmo nível, ou abaixo, do bordo 802 superior da alavanca.

Como será compreendido a partir da Figura 10, a alavanca 720 está montada num sulco 807 formado no lado do invólucro 709. A alavanca 720, que é formada separadamente do invólucro 709, mas do mesmo material de plástico, é montada no invólucro introduzindo em primeiro lugar a sua extremidade 809 inferior, que possui a mola 765 de lâmina, através do sulco 807 para ser recebida num canal 811 axial. A alavanca 720 está agora disposta na sua posição exterior com a aba 801 apoiando-se contra o bordo do sulco 807, para impedir a alavanca 720 de ser movida através do sulco 807 para sua posição interior, como mostrado esquematicamente na Figura 20.

Quando a alavanca 720 está na sua posição exterior, o dispositivo 708 de descarga de fluido pode ser introduzido no invólucro 709 através da abertura 771 inferior do invólucro para a sua posição de repouso, porque a alavanca 720 e os seus bicos 722 em particular, não impedem o carregamento do dispositivo 708 de descarga de fluido.

Após o dispositivo 708 de descarga de fluido ter sido carregado para a sua posição de repouso, a alavanca 720 é movida para sua posição interior comprimindo a aba 801 de modo a libertar o bordo do sulco 707 e, então, empurrando alavanca 720 para dentro, para a sua posição mostrada na Figura 11, por

exemplo. Se a alavanca 720 estivesse na sua posição interior antes do dispositivo 708 de descarga de fluido ser carregado no invólucro 709, o dispositivo de descarga de fluido não poderia ser carregado no invólucro 709 na sua posição de repouso, sem danificar a alavanca 720 em qualquer caso.

Como mostrado na Figura 11, por exemplo, uma vez que a alavanca 720 seja movida para sua posição interior, a aba 801 retorna à sua posição estendida e apoia-se contra uma superfície interior do invólucro 709 para manter a alavanca 720 na posição interior. Relativamente a isto, a mola 765 de lâmina da alavanca predispõe a alavanca 720 para fora.

Mais pormenorizadamente, a aba 801 apoia-se contra uma superfície interior de um dos canais 751a no invólucro 709, no qual as saliências 749a, 749b do tampão são encaixadas sob pressão, para manter o tampão 707 protector preso de modo a poder ser libertado no invólucro 709. Como mostrado na Figura 11, a saliência 749a recebida no canal 751a está posicionada em frente da aba 801. Consequentemente concluir-se-á que a alavanca 720 é impedida de se mover para dentro quando o tampão 707 está no lugar, para actuar o dispositivo 705 distribuidor de fluido, por a saliência 749a obstruir o movimento para dentro da aba 801 de alavanca.

As peças do dispositivo 705 distribuidor de fluido feitas de um material de plástico são formadas por um processo de moldagem.

O recipiente 30, 330, 430, 730 dos dispositivos distribuidores de fluidos das Figuras 1 a 20 contém uma

formulação de medicamento fluido tendo uma viscosidade de 10 a 2000 mPa.s a 25 °C.

A formulação de medicamento fluido é, num aspecto, formulado como uma formulação em solução. Num outro aspecto, a formulação de medicamento fluido é formulada como uma formulação em suspensão, compreendendo uma suspensão de partículas activas de medicamento numa formulação de suspensão inerte.

Formulação em suspensão

Uma formulação em suspensão apropriada para ser contida neste recipiente tem a seguinte formulação:

Medicamento em partículas (MMD 3 µm)	0,05-0,1% p/p
Polissorbato 80	0,025% p/p
Avicel RC591	1,5% p/p
Dextrose	5,0% p/p
BKC	0,015% p/p
EDTA	0,015% p/p
Água	até 100%

O medicamento em partículas, de um modo apropriado, é propionato de fluticasona ou éster S-fluorometílico do ácido 6α,9α-Difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotiólico.

A viscosidade da formulação da suspensão acima é cerca de 25 mPa.s.

A formulação da suspensão foi preparada seguindo o protocolo seguinte:

Parte A

- 1.Dissolver a dextrose em água purificada
- 2.Dissolver EDTA em solução de dextrose
- 3.Adicionar Avicel RC591 enquanto se agita
- 4.Permitir que a suspensão hidrate

Parte B (separadamente)

- 1.Dissolver o Polissorbato 80 em água purificada a 50-60 °C.
- 2.Preparar a pasta de fármaco em solução de Polissorbato 80

Parte C

- 1.Combinar a suspensão de A4 com a suspensão de B2 e agitar
- 2.Adicionar a solução de BKC em água purificada e agitar
- 3.Ajustar o pH com 1 N HCl
- 4.Adicionar água purificada para corrigir o peso

Para utilização aqui, o recipiente 30, 330, 430 dos dispositivos distribuidores de fluido das Figuras 1 a 9 é enchido com a formulação da suspensão acima numa quantidade total apropriada para 120 actuações. A bomba de pré-compressão do recipiente está adaptada para dispensar 50 ou 100 µL por actuação, de um modo preferido, 50 µL.

Formulação da Solução

Uma formulação apropriada da solução tem aqui a seguinte formulação:

Medicamento em partículas (MMD 3 μm)	0,05-0,1% p/p
Polietilenoglicol (PEG 400)	75% p/p
NaCl	0,9% p/p
Na EDTA	0,015% p/p
BKC	0,015% p/p
Água até:	100%

O medicamento em partículas é, de um modo apropriado, propionato de fluticasona ou éster S-fluorometílico do ácido $6\alpha,9\alpha$ -Difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17α -carbottióico.

A viscosidade da formulação da solução acima é $> 10 \text{ mPa.s}$.

Para utilização aqui, o recipiente 30, 330, 430 dos dispositivos distribuidores de fluido das Figuras 1 a 9 é enchido com a formulação da solução acima numa quantidade total apropriada para 120 actuações. A bomba de pré-compressão do recipiente está adaptada para dispensar 50 ou 100 μL por actuação, de um modo preferido, 50 μL .

Deverá apreciar-se que, embora a invenção seja descrita relativamente a diversas formas de realização específicas, existem muitas combinações e configurações alternativas que poderiam ser utilizados. O objetivo principal da invenção é

proporcionar um dispositivo distribuidor de fluido que possa ser accionado por um ou mais meios actuáveis com o dedo (e. g., alavancas) aplicando uma força a um recipiente relativamente a um eixo longitudinal do recipiente e que inclua algum meio de pré-carga, para impedir que o recipiente seja movido significativamente até que a força que lhe está a ser aplicada alcance um magnitude limiar predeterminada que se sabe que produz um aerossol fiável de elevada qualidade.

A administração do medicamento pode ser indicada para o tratamento de sintomas suaves, moderados ou severos, agudos ou crónicos, ou para tratamento profiláctico. Deverá entender-se que a dose precisa administrada dependerá da idade e do estado do doente, o medicamento particular utilizado e a frequência de administração e estará finalmente ao critério do médico assistente. São previstas formas de realização em que são empregues combinações de medicamentos.

O presente dispositivo distribuidor aqui é apropriado para distribuir formulações de medicamento fluido para o tratamento de estados inflamatórios e/ou alérgicos das passagens nasais, tais como a rinite e. g., rinite sazonal e rinite persistente, assim como outros estados inflamatórios locais, tais como a asma, DPOC e dermatite.

Um regime de doseamento apropriado, seria o doente inalar lentamente através do nariz após limpeza da cavidade nasal. Durante a inalação, a formulação seria aplicada a uma narina enquanto a outra é comprimida manualmente. Este procedimento seria então repetido para a outra narina. De um modo típico, uma ou duas inalações por narina seriam administradas pelo

procedimento acima até três vezes cada dia, idealmente uma vez por dia. Cada dose, por exemplo, pode administrar 5 µg, 50 µg, 100 µg, 200 µg ou 250 µg de medicamento activo. A dosagem precisa é conhecida ou facilmente verificável pelos especialistas na técnica.

Método de ensaio de medição da viscosidade

Um método apropriado para medir a viscosidade tem o seguinte protocolo em linhas gerais:

Instrumentos

Reómetro Avançado AR500 de TA Instruments

Caixa de Controlo Electrónico de TA Instruments

Sistema de Banho-Maria TE-8J de Techne Tempette Júnior

Computador (Compaq Pentium 4)

Material

Chapa Paralela Acrílica Padrão (60 mm) (Acrílico 5660, 6 cm Chapa Plana)

Procedimento

A análise é dividida em duas partes:

- (1) Análise da Amostra (utilizando Software de Controlo de Instrumentos de AR)
- (2) Análise de Dados (utilizando Software de Análise de Dados de TA)

Carregar o Software de Controlo de Instrumentos de AR.

Fixar a geometria acima do veio de accionamento do reómetro.

Ajustar a temperatura a 25 °C.

Efectuar mapeamento rotativo.

Efectuar a Colocação do Intervalo a Zero.

Carregar as Configurações de Procedimento de Fluxo requeridas, como exposto abaixo:

Configurações do Instrumento e Software

Geometria: Chapa paralela acrílica padrão (60 mm)

Intervalo 250 micrómetros

Configurações do Procedimento de Fluxo

(A) Etapa de Condicionamento

Configurações:

- (i) Temperatura Inicial = 25 graus Celsius
(Esperar pela temperatura correcta)
- (ii) Executar o pré-cisalhamento
Esforço de Cisalhamento = 20 Pa
Duração = 1 minuto
- (iii) Efectuar Compensação
Duração = 10 segundos

(B) Rampa Contínua Etapa 1

- (i) Tipo de ensaio = Rampa contínua
- (ii) Configurações do ensaio:
 - Rampa = Esforço de Cisalhamento (Pa) de 0,2358 Pa a 20 Pa
 - Duração = 1 minuto
 - Modo = Linear
- (iii) Pontos de Amostragem = 12
- (iii) Outras configurações:
 - Temperatura = 25 graus Celsius

(C) *Etapas Pós-Experimental*

(i) Configurações:

Ajustar a temperatura = 25 graus Celsius

Guardar automaticamente o ficheiro de resultados

(A) Análise da amostra

Utilizando o Software de Controlo de Instrumentos da AR, testar as amostras em triplicado, após as etapas como pormenorizado abaixo.

- (i) Inverter a amostra suavemente cinco vezes assegurar a mistura sem introduzir bolhas de ar e, depois, carregar 1,5 mL aproximados de amostra no centro da placa de Peltier.
- (ii) Baixar a geometria a partir do veio de accionamento para fechar o intervalo entre a geometria e a placa de Peltier até 250 micrómetros. Limpar cuidadosamente o excesso de suspensão que escorre da placa.
- (iii) Clicar o botão “executar” e, em seguida, gravar toda a informação requerida da amostra no software. Iniciar a análise.
- (iv) No final do ensaio, elevar a geometria. Limpar a placa de Peltier e a geometria utilizando um pano e solvente apropriado, de um modo típico, metanol.
- (v) Repetir as Etapas (i) a (iv) com a amostra de ensaio seguinte.

(B) Análise dos Dados

Carregar o software de Análise de Dados de TA.

Carregar o ficheiro de resultados requerido.

Para suspensões tixotrópicas, efectuar a análise de dados utilizando o modelo Herschel-Bulkley para ajustar as curvas de fluxo e viscosidade.

Introduzir os valores independentes requeridos (*i. e.* velocidade de cisalhamento = 250 1/s) e o software calculará os dependentes (*i. e.* viscosidades a 250 1/s) utilizando o modelo, além da viscosidade, tensão de cadência e índice de taxa indefinidos.

Gravar os seguintes valores como gerados pelo software.

- (a) Viscosidade (valor indefinido como derivado a partir do modelo Herschel-Bulkley)
- (b) tensão de cadência
- (c) Índice de taxa
- (d) Viscosidade a 250 1/s

Nota: Este protocolo é conduzido a 25 °C

Nota:

Esforço de Cisalhamento vs perfil de velocidade de
cisalhamento = Curva de fluxo

Perfil de viscosidade = Curva de viscosidade

Lisboa, 4 de Setembro de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo (405) distribuidor de fluido, para pulverizar um fluido dentro de uma cavidade corporal, compreendendo o dispositivo um invólucro (409), um difusor (411) numa extremidade superior do dispositivo para introdução numa cavidade corporal, um dispositivo (408) de descarga de fluido, alojado de modo móvel no interior do invólucro, tendo o dispositivo de descarga de fluido um eixo longitudinal e compreendendo um recipiente (430) contendo uma formulação de medicamento fluido a ser dispensado e uma bomba de compressão tendo uma entrada de aspiração localizada no interior do recipiente e um tubo (431) de descarga estendendo-se ao longo do eixo longitudinal para transferir fluido da bomba para o difusor e um meio accionável com o dedo compreendendo, pelo menos, uma alavanca (420, 421) que está apoiada, de modo articulado, numa extremidade inferior no interior do invólucro, de modo a ser móvel relativamente ao eixo longitudinal do dispositivo de descarga de fluido, para aplicar uma força a um meio de actuação compreendendo um colar (440) ligado a um gargalo do recipiente, para mover o recipiente ao longo do eixo longitudinal, na direcção do difusor, de modo a actuar a bomba de compressão, caracterizado por um meio de pré-carga estar interposto entre o meio accionável com o dedo e o meio de actuação, para impedir a actuação da bomba de compressão até que uma força predeterminada seja aplicada ao meio accionável com o dedo, o meio de pré-carga define uma relação mecânica variável, de tal modo que, até que a força predeterminada seja aplicada à,

pelo menos uma, alavanca nenhuma força significativa é transferida para o recipiente ao longo do eixo longitudinal, a relação mecânica variável é definida pelo perfil de interacção de uma superfície do meio accionável com o dedo com um elemento seguidor proporcionado no colar, a relação mecânica variável tem um perfil de duas fases compreendendo um perfil (425a) inicial curvo de modo côncavo, de elevado gradiente e um perfil (425b) subsequente, curvo de modo convexo, de baixo gradiente, com um ponto (445) de equilíbrio suave entre aqueles e a referida formulação de medicamento fluido tem uma viscosidade de 10 a 2000 mPa.s a 25 °C.

2. Dispositivo distribuidor de fluido como reivindicado na reivindicação 1, no qual existem duas alavancas (420, 421) opostas, cada uma das quais está apoiada, de modo articulado, próximo de uma extremidade inferior do invólucro e está configurada para actuar sobre o meio de actuação, para impelir o recipiente na direcção do difusor quando as duas alavancas são apertadas em conjunto por um utilizador.
3. Dispositivo distribuidor de fluido como reivindicado na reivindicação 1 ou 2, em que os perfis de elevado e baixo gradiente têm, ambos, formas parcialmente circulares.
4. Dispositivo distribuidor de fluido como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores, em que o elemento seguidor tem o perfil de duas fases.
5. Dispositivo distribuidor de fluido como reivindicado em qualquer das reivindicações 1 a 3, em que o perfil de duas fases é proporcionado a, pelo menos, uma alavanca.

6. Dispositivo distribuidor de fluido como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores, configurado como um inalador nasal.
7. Dispositivo distribuidor de fluido como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores, em que a referida formulação de medicamento fluido tem uma viscosidade de 20 a 1000 mPa.s, de um modo preferido, 50 a 1000 mPa.s a 25 °C.
8. Dispositivo distribuidor de fluido como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores, em que a referida formulação de medicamento fluido tem a forma de uma formulação em solução.
9. Dispositivo distribuidor de fluido como reivindicado em qualquer das reivindicações 1 a 8, em que a referida formulação de medicamento fluido tem a forma de uma formulação em suspensão, compreendendo uma suspensão de partículas activas de medicamento numa formulação de suspensão inerte.
10. Dispositivo distribuidor de fluido como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores, em que a formulação de medicamento fluido compreende um composto de medicamento anti-inflamatório.
11. Dispositivo distribuidor de fluido como reivindicado na reivindicação 10, em que o referido composto de medicamento é um composto glucocorticóide.

12. Dispositivo distribuidor de fluido como reivindicado na reivindicação 11, em que o referido composto glucocorticóide é seleccionado do grupo consistindo de éster S-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -(1-oxopropoxi)-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbottióico; éster S-fluorometílico do ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 α -carbottióico; e éster S-fluorometílico 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazolo-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbottióico.
13. Dispositivo distribuidor de fluido como reivindicado em qualquer das reivindicações 1 a 12, em que o referido composto de medicamento é seleccionada do grupo consistindo em inibidores de PDE4, antagonistas de leucotrieno, inibidores de iNOS, inibidores de triptase e elastase, antagonistas de integrina beta-2 e agonistas de adenosina 2a.
14. Dispositivo distribuidor de fluido, como reivindicado em qualquer das reivindicações anteriores, com a forma de um kit de peças.

Lisboa, 4 de Setembro de 2012

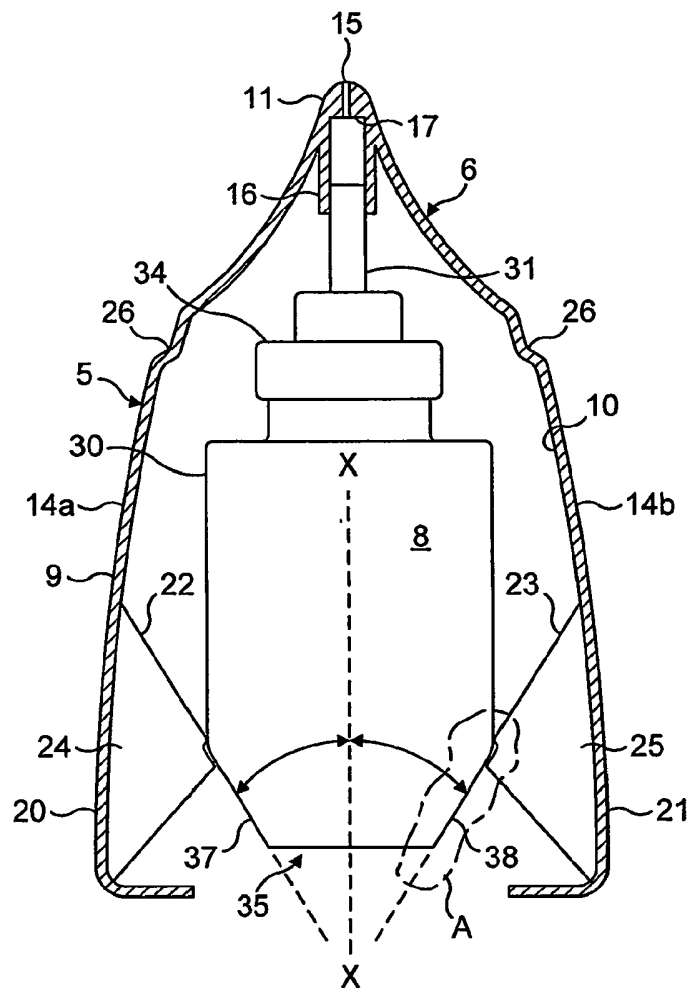


FIG. 1

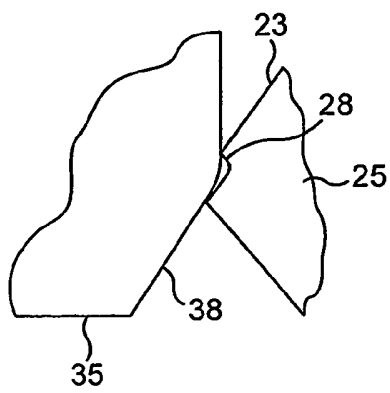


FIG. 2a

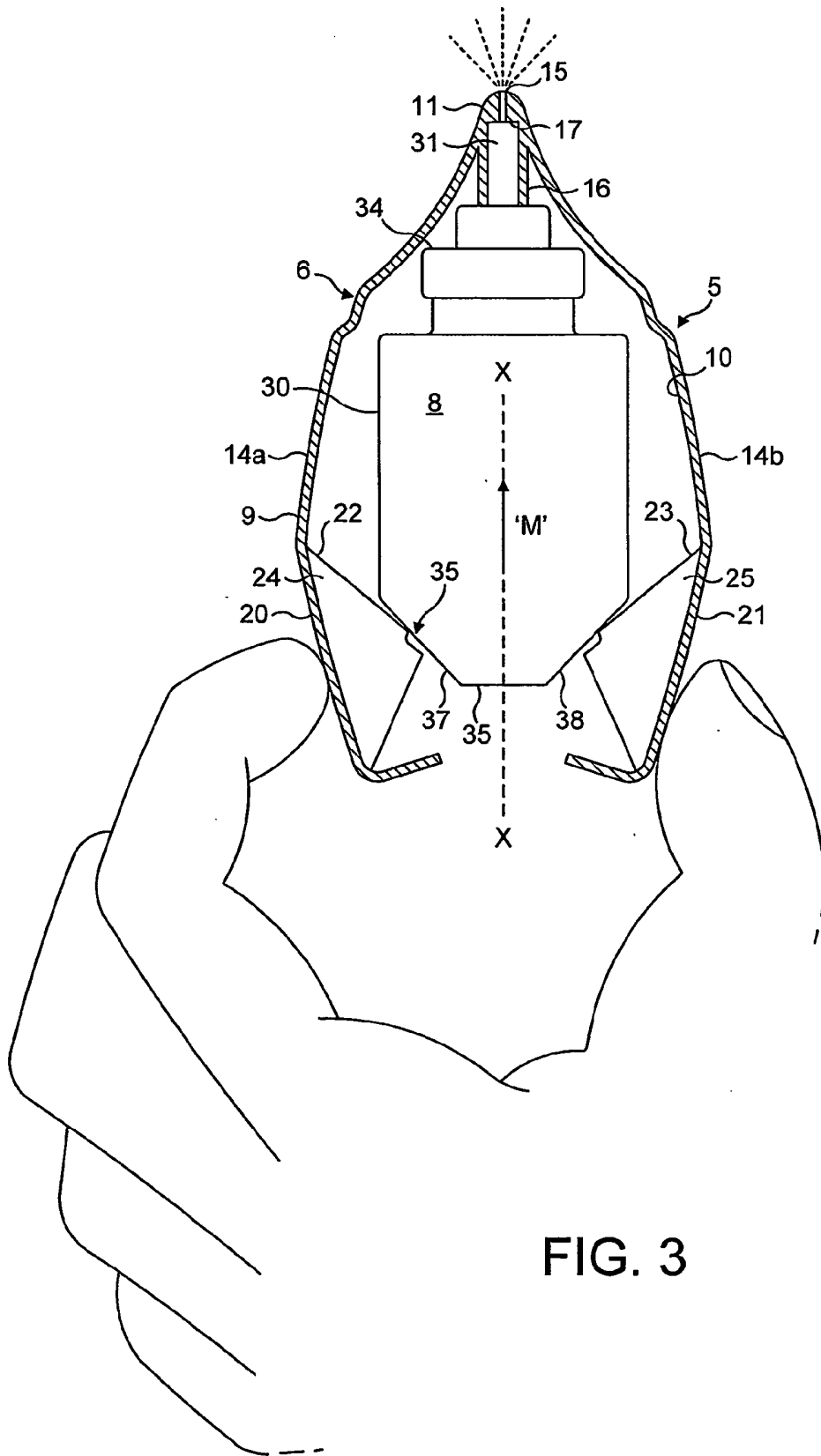


FIG. 3

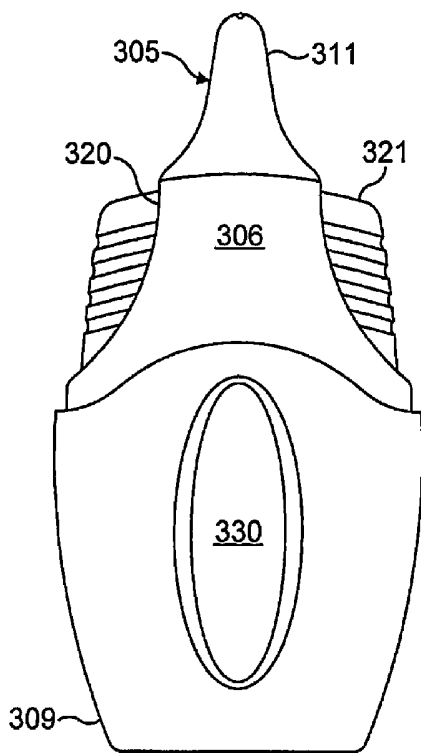


FIG. 4

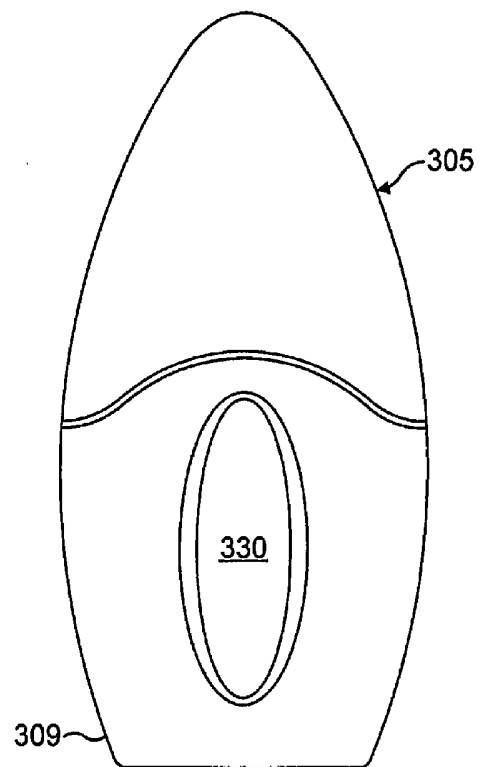


FIG. 5

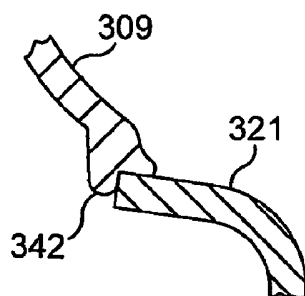


FIG. 6

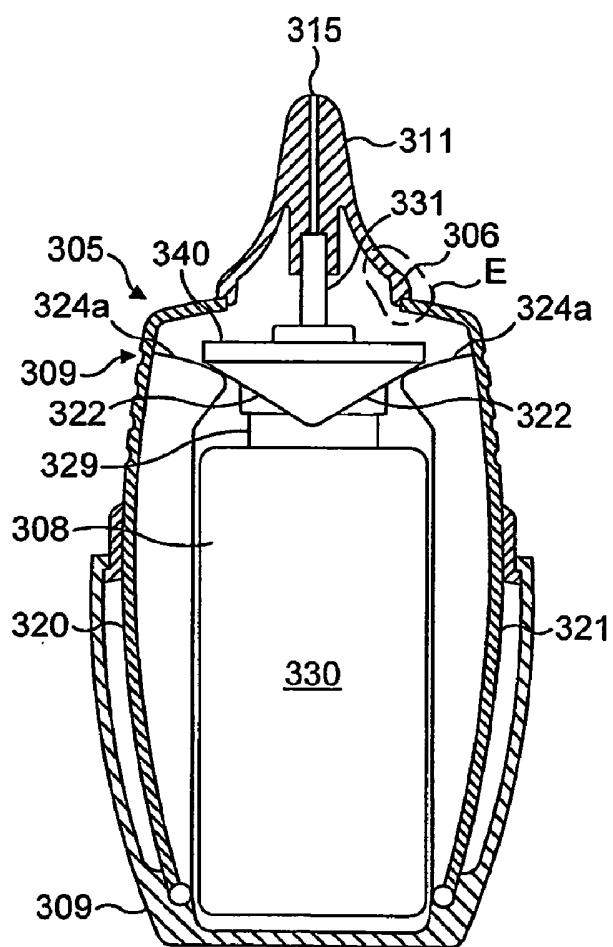


FIG. 7

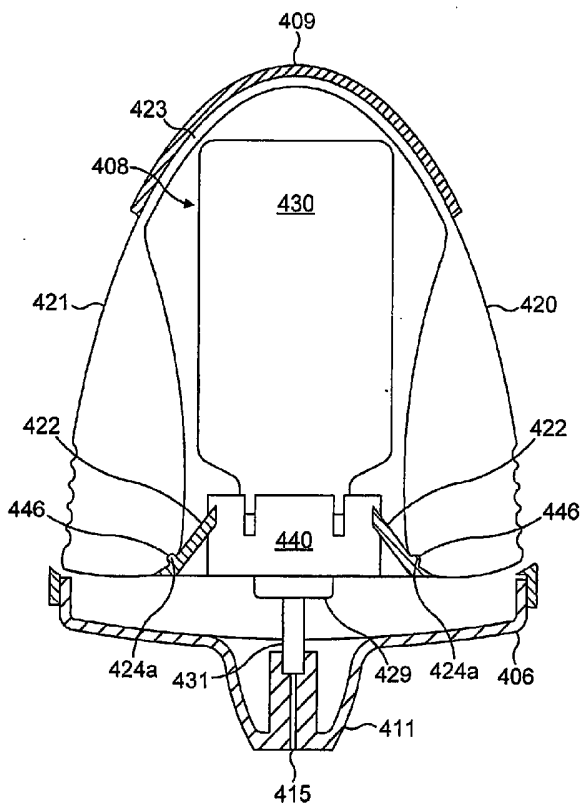


FIG. 8

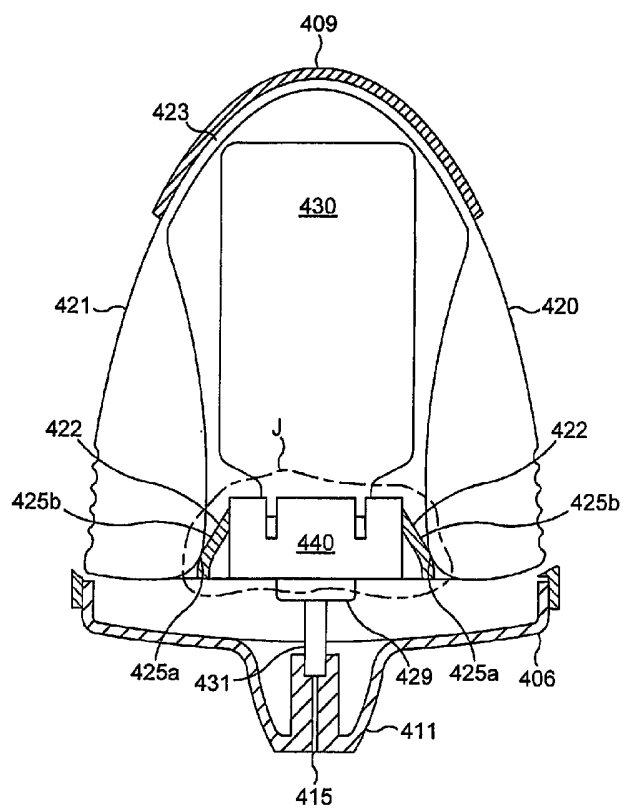


FIG. 9

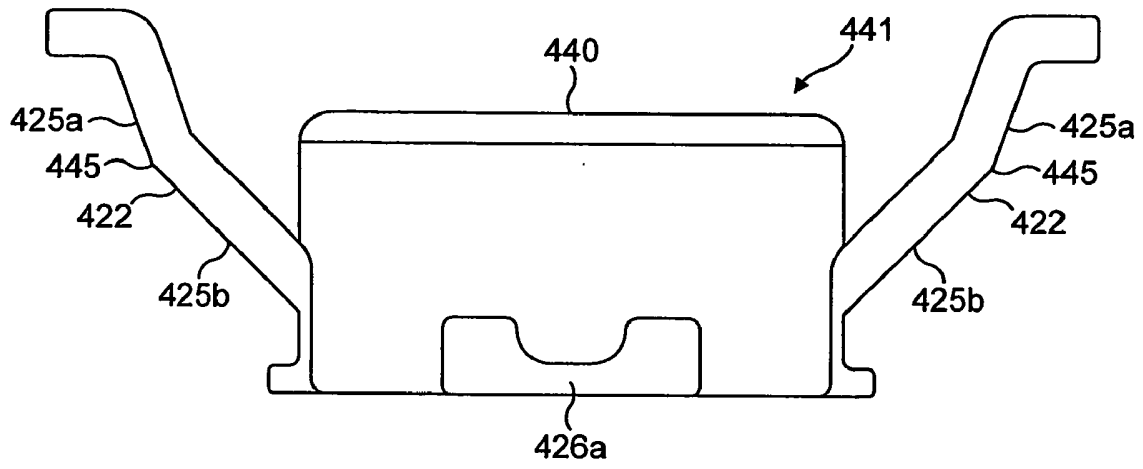


FIG. 9a

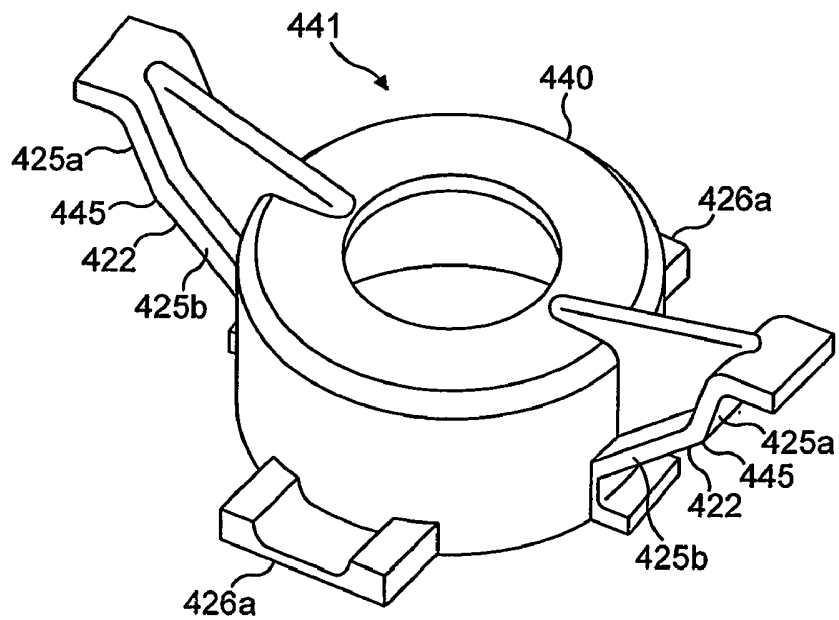


FIG. 9b

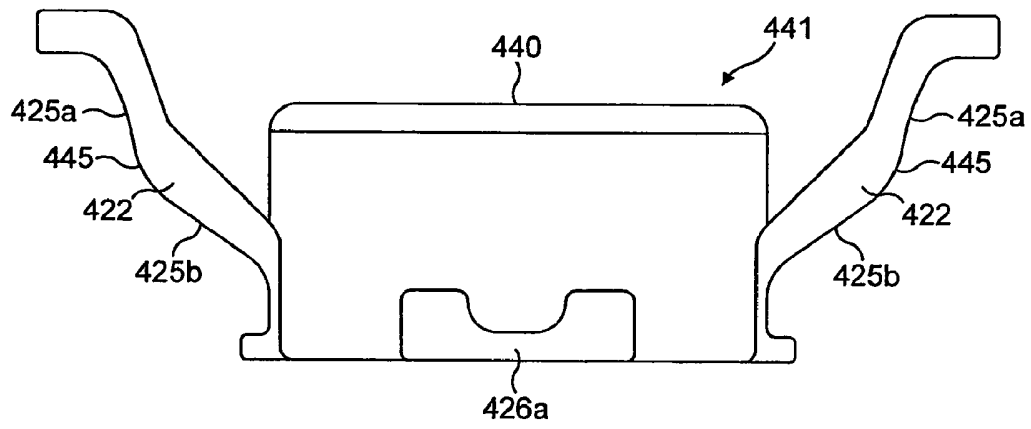


FIG. 9c

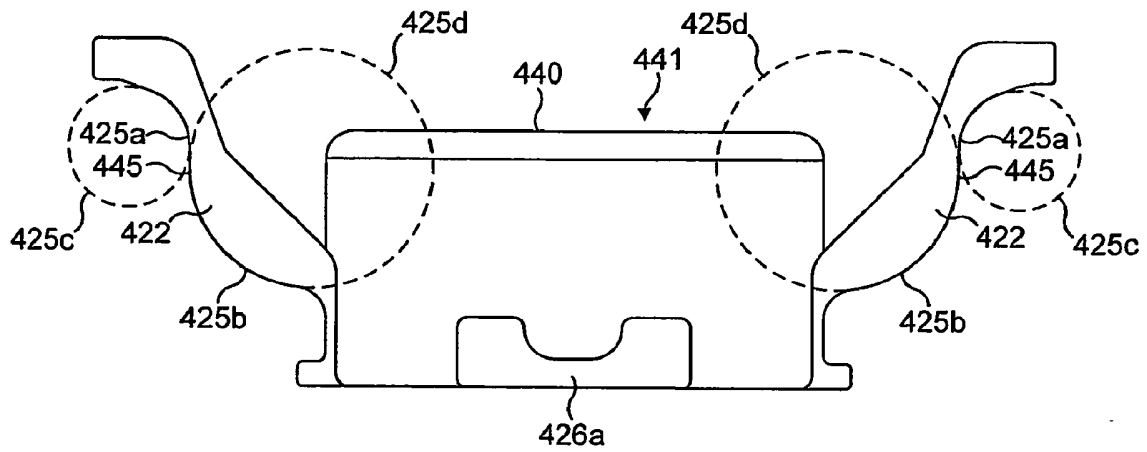


FIG. 9d

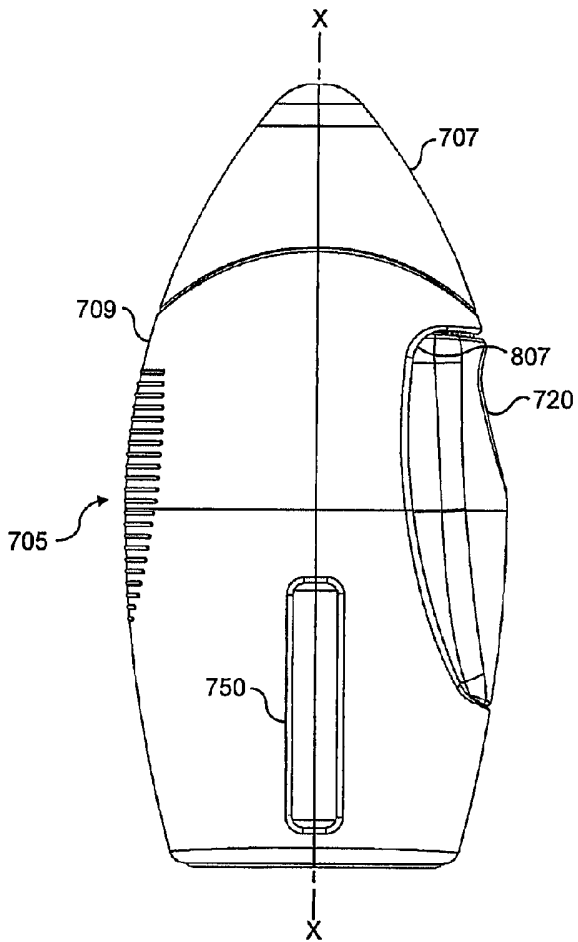


FIG. 10

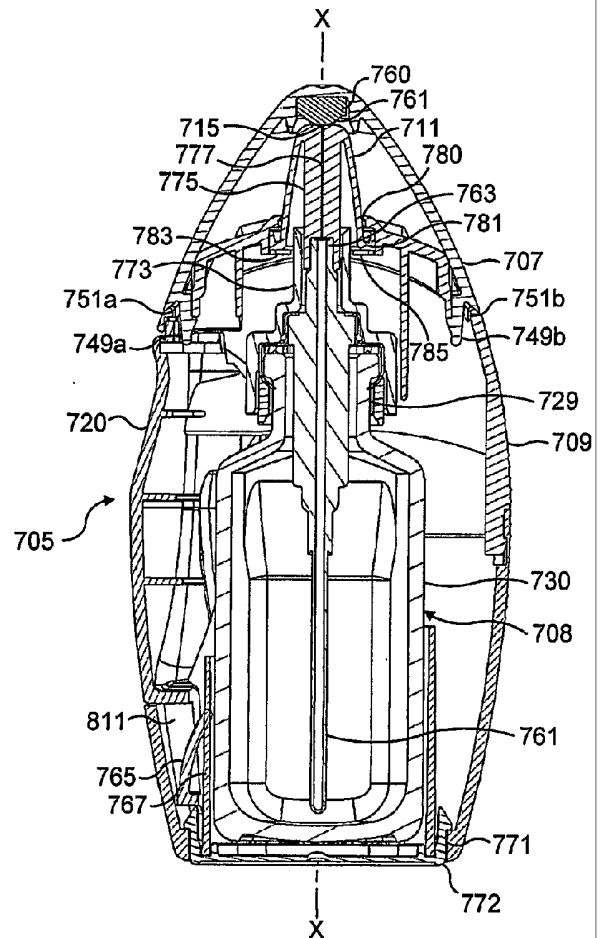


FIG. 11

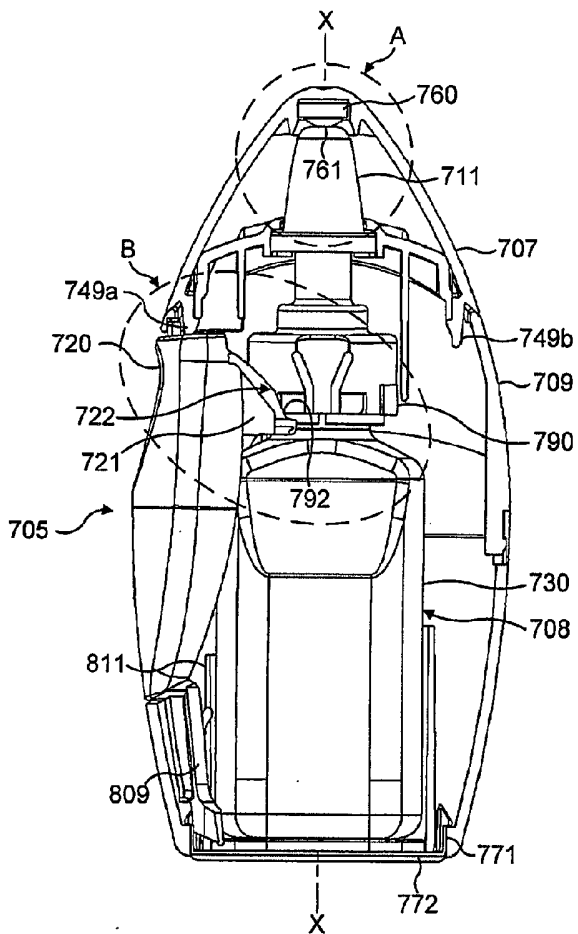


FIG. 12

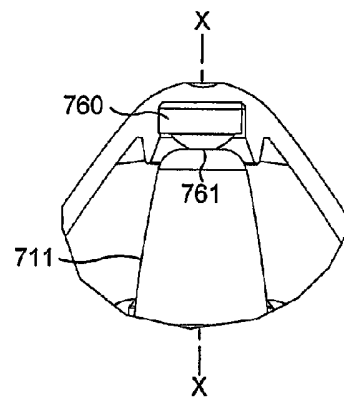


FIG. 13

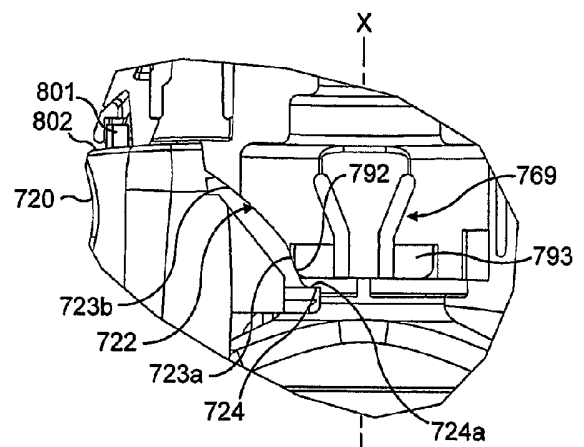


FIG. 14

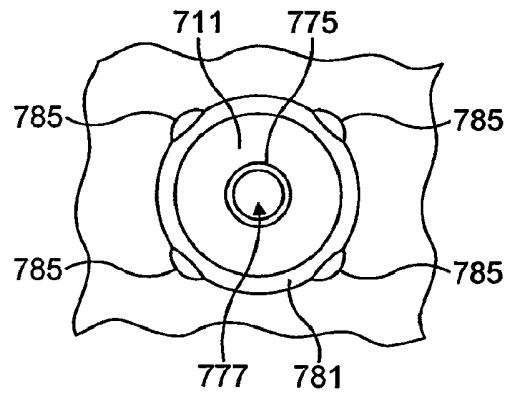


FIG. 15

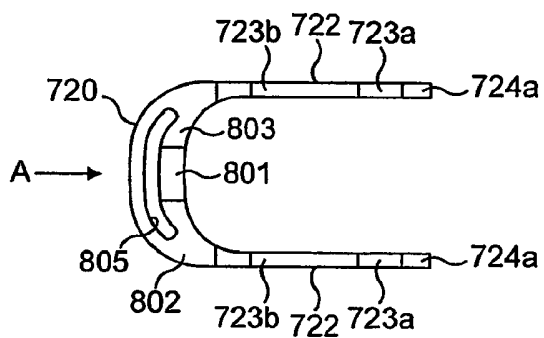


FIG. 16A

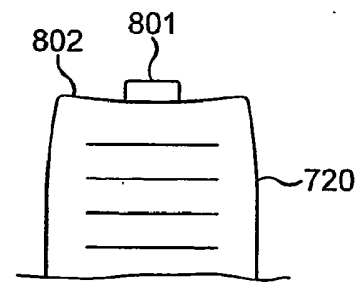


FIG. 16B

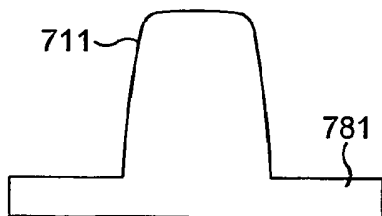


FIG. 17

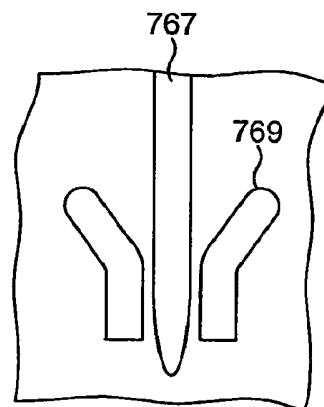


FIG. 18

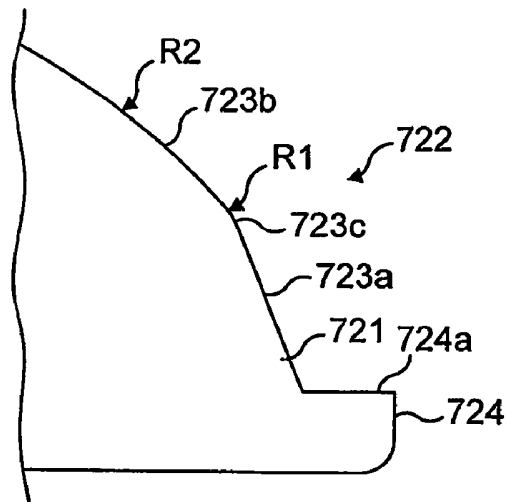


FIG. 19

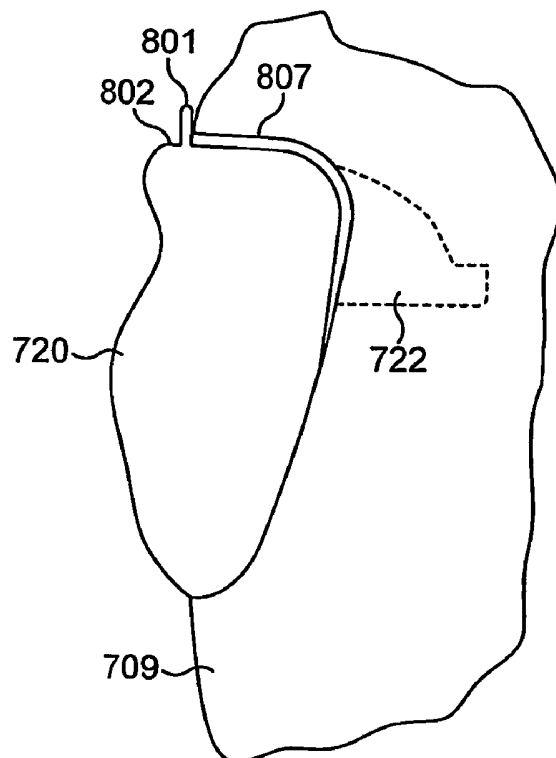


FIG. 20