

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2010.06.08	(73) Titular(es): IVAX PHARMACEUTICALS IRELAND UNIT 301 INDUSTRIAL PARK WATERFORD	IE
(30) Prioridade(s): 2009.06.09 US 185380 2009.06.18 GB 0910537	(72) Inventor(es): SIMON G. KAAR DECLAN WALSH DEREK FENLON DAN BUCK	IE IE IE IE
(43) Data de publicação do pedido: 2012.04.18	(74) Mandatário: LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT
(45) Data e BPI da concessão: 2014.07.23 165/2014		

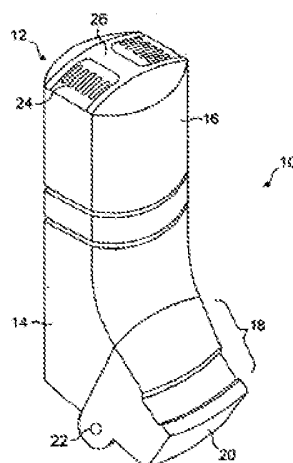
(54) Epígrafe: **INALADOR**

(57) Resumo:

UM INALADOR (10), TAL COMO UM INALADOR DE DOSE MEDIDA ACTUADO PELA RESPIRAÇÃO, PARA ADMINISTAR MEDICAMENTO A UM PACIENTE. O INALADOR (10) COMPREENDE UM INVÓLUCRO PARA CONTER O MEDICAMENTO E QUE TEM MEIOS DE ENTRADA DE AR (12) E UM ORIFÍCIO DE DISTRIBUIÇÃO DO MEDICAMENTO, QUE EM CONJUNTO DEFINEM UM PERCURSO DO FLUXO DE AR NO QUAL O MEDICAMENTO É DISTRIBUIDO. OS MEIOS DE ENTRADA DE AR (12) COMPREENDEM UM CONJUNTO DE ABERTURAS LONGADAS (24) FORMADO NO INVÓLUCRO, OS LADOS COMPRIDOS DAS ABERTURAS ADJACENTES (24) ESTÃO VOLTADOS UNS PARA OS OUTROS. CADA ABERTURA (24) É PROPORCIONADA COM UMA RESPECTIVA ABERTURA DIFERENTE NUMA SUPERFÍCIE EXTERNA DO INVÓLUCRO. A ABERTURA DE CADA UMA DAS ABERTURAS (24) ESTENDE-SE EM DOIS PLANOS DIFERENTES DE MODO A QUE, SE, PELO MENOS, UMA PARTE DA ABERTURA ESTÁ COBERTA EM UM DOS DOIS PLANOS DIFERENTES DURANTE A INALAÇÃO PELO PACIENTE, É CRIADO UM ESPAÇO VAZIO ENTRE A TAMPA E A ABERTURA (24) DE MODO A PROPORCIONAR UM PERCURSO DO FLUXO DE AR ATRAVÉS DO ESPAÇO VAZIO PARA, PELO MENOS, UMA ABERTURA (24).

RESUMO**"INALADOR"**

Um inalador (10), tal como um inalador de dose medida actuado pela respiração, para administrar medicamento a um paciente. O inalador (10) compreende um invólucro para conter o medicamento e que tem meios de entrada de ar (12) e um orifício de distribuição do medicamento, que em conjunto definem um percurso do fluxo de ar no qual o medicamento é distribuído. Os meios de entrada de ar (12) compreendem um conjunto de aberturas alongadas (24) formado no invólucro, os lados compridos das aberturas adjacentes (24) estão voltados uns para os outros. Cada abertura (24) é proporcionada com uma respectiva abertura diferente numa superfície externa do invólucro. A abertura de cada uma das aberturas (24) estende-se em dois planos diferentes de modo a que, se, pelo menos, uma parte da abertura está coberta em um dos dois planos diferentes durante a inalação pelo paciente, é criado um espaço vazio entre a tampa e a abertura (24) de modo a proporcionar um percurso do fluxo de ar através do espaço vazio para, pelo menos, uma abertura (24).

**FIG. 1**

DESCRIÇÃO

"INALADOR"

Campo da Invenção

Esta invenção refere-se a um inalador para administrar medicamento a um paciente, e mais particularmente a um inalador de dose medida.

Antecedentes da Invenção

Os inaladores para administrar medicamento a um paciente por inalação são conhecidos. Tais dispositivos incluem inaladores de dose medida (de ambos os tipos, pressurizado e de pó seco). Os inaladores de dose medida compreendem tipicamente um recipiente contendo medicamento e um invólucro do actuador que tem uma saída de distribuição do medicamento sob a forma de um bocal ou adaptador nasal.

O recipiente contendo o medicamento pode ser uma embalagem pressurizada que contém uma mistura de medicamento activo e agente propulsor. Tais embalagens são geralmente formadas a partir de um copo de alumínio estampado com uma tampa ondulada que transporta um conjunto de válvula doseadora. O conjunto de válvula doseadora é proporcionado com uma haste de válvula saliente que, em

uso, está inserida com um ajuste apertado de pressão num chamado bloco de haste no invólucro do actuador.

Os inaladores de dose medida podem ser ou do tipo de operação manual ou do tipo actuado pela respiração. Para o tipo de operação manual, o doente auto-administra o medicamento pressionando manualmente a extremidade fechada da embalagem para dentro do invólucro do actuador para provocar o movimento da embalagem em relação à sua haste de válvula (que está fixada no bloco de haste do invólucro do actuador). Este movimento é suficiente para accionar o conjunto da válvula doseadora da embalagem, fazendo com que o conteúdo pressurizado de uma câmara de doseamento seja expelido através da haste, através do bloco de haste e do seu jacto de saída e orifício, e fazendo com que o medicamento saia do bocal e ou do adaptador nasal como uma névoa de aerossol. Em simultâneo com esta acção, o paciente inala através do adaptador nasal ou do bocal, arrastando a névoa de aerossol na corrente inalada de ar. O paciente em seguida liberta a força de depressão na embalagem que, sob a acção de uma mola de válvula interna, se move para cima em relação à haste da válvula, voltando à sua posição de repouso.

Um desenvolvimento mais recente é o denominado inalador de dose medida actuado pela respiração, o qual serve para deslocar automaticamente a embalagem em relação à sua haste de válvula e libertar o conteúdo da câmara de doseamento da embalagem em resposta à inspiração de um

paciente. O objectivo geral de tais inaladores é aliviar dificuldades na coordenação da actuação do conjunto da válvula doseadora com a inspiração do paciente, e para proporcionar uma quantidade máxima de medicamento a ser arrastado para os pulmões do paciente. Um inalador de dose medida actuado pela respiração é divulgado no documento WO 01/93933 A2.

O invólucro do actuador é geralmente considerado como uma parte integrante do sistema de distribuição do medicamento, uma vez que o desenho do invólucro pode afectar grandemente a forma do medicamento gerado para inalação pelo paciente. O invólucro do actuador de um inalador de dose medida inclui, tipicamente, meios de entrada de ar para produzir um fluxo de ar através do invólucro do actuador no qual o medicamento é libertado.

Além disso, para os inaladores actuados pela respiração, o fluxo de ar através do invólucro do actuador opera tipicamente ou, pelo menos, influencia de alguma forma o mecanismo actuado pela respiração. Por conseguinte, o invólucro do actuador de tais inaladores compreende entradas de ar desenhadas para permitirem que o ar flua através do invólucro. No entanto, tais entradas de ar apresentam o problema de que podem ser cobertas ou obstruídas pela mão ou dedo do paciente durante a utilização, impedindo ou influenciando assim o fluxo de ar através do invólucro do actuador, com o resultado que o mecanismo actuado pela respiração pode funcionar mal. Este

problema é muitas vezes agravado pelo facto de as entradas de ar serem proporcionadas no invólucro do actuador em posições que são convenientes para manusear o inalador durante a sua utilização pelo paciente.

Os documentos US 2008/0196718 A1 e US 6994083 B2 divulgam distribuidores de medicamento que têm entradas de ar rebaixadas.

Assim, há uma necessidade na técnica de proporcionar configurações melhoradas do fluxo de ar para inaladores que sejam menos susceptíveis de serem obstruídas ou bloqueadas pelo paciente durante a utilização, enquanto ao mesmo tempo permitem uma operação conveniente e confortável por parte do paciente.

Também se chama a atenção para a Patente de Design US 395147, que divulga um design decorativo para um inalador.

Sumário da Invenção

A invenção proporciona um inalador de dose medida para administrar medicamento a um paciente de acordo com a reivindicação 1. Características opcionais da invenção estão definidas nas reivindicações dependentes.

Os inventores verificaram que a provisão de múltiplas aberturas alongadas tendo as respectivas

aberturas diferentes, cada uma estendendo-se em dois planos diferentes, minimiza o risco de os meios de entrada de ar ficarem bloqueados. Por aberturas diferentes, entende-se que a abertura de cada uma das aberturas é definida, pelo menos em parte, por superfícies que são únicas para essa abertura.

Modelos de realização da invenção podem, portanto, impedir que os meios de entrada de ar sejam bloqueados pelo paciente durante a utilização, particularmente pelo dedo ou polegar do paciente que compreendem, cada um, tecidos moles e podem estar em conformidade com diferentes relevos de superfície. Ao proporcionar espaços vazios entre o paciente e as aberturas quando o paciente cobre os meios de entrada de ar, um percurso substancial do fluxo de ar pode ser mantido, o que permite ao ar fluir através dos meios de entrada de ar apesar dos meios de entrada de ar estarem cobertos pelo paciente.

A invenção pode ser aplicada a inaladores conhecidos com apenas mudanças mínimas de design, reduzindo assim o potencial de confusão do paciente e evitando grandes custos com ferramentas que estariam associadas a mudanças de design mais significativas.

As aberturas dos meios de entrada de ar podem ser dispostas para serem paralelas umas às outras. Desta forma, pode ser possível maximizar o fluxo de ar através dos meios

de entrada de ar que têm uma área de secção transversal predeterminada. Formações alongadas e levantadas que têm a forma de nervuras podem ser proporcionadas entre aberturas adjacentes para definir as diferentes aberturas das aberturas.

As aberturas podem ter um comprimento na gama de 2 mm a 20 mm, de preferência na gama de 4 mm a 12 mm. As aberturas podem ter uma largura na gama de 0,5 mm a 2 mm, de preferência de cerca de 1 mm. A distância entre aberturas adjacentes pode ser a mesma que a largura das aberturas. As formações de superfície levantada proporcionadas entre aberturas adjacentes podem ter uma altura na gama de 0,5 mm a 5 mm, de preferência de 1 mm a 3 mm.

Em modelos de realização, cada uma das aberturas é de facto proporcionada numa respectiva reentrância diferente na superfície externa do invólucro, reentrância essa que define a abertura da abertura. A área de abertura de cada uma das aberturas (na superfície externa do invólucro) pode ser maior do que uma área de abertura na superfície interna do invólucro, por exemplo, a reentrância pode rodear a abertura. Em geral, no entanto, é preferível que, pelo menos, uma dimensão da reentrância seja a mesma que a correspondente dimensão da abertura, ou semelhante, a fim de minimizar o risco de os meios de entrada de ar ficarem bloqueados.

Como mencionado acima, é uma característica essencial da invenção que a abertura de cada uma das aberturas se estenda em dois planos diferentes, isto é, a abertura define uma curvatura ou um bordo entre os planos angulados. A abertura de cada uma das aberturas estende-se em planos diferentes definindo um ângulo de pelo menos 45 graus, de preferência de pelo menos 60 graus, e mais de preferência de pelo menos 80 graus.

O invólucro compreende um corpo alongado, podendo o corpo ser único ou de várias peças. Os meios de entrada de ar são proporcionados numa extremidade do corpo alongado, que pode ser oposta a uma extremidade na qual o orifício de distribuição do medicamento é proporcionado. Neste caso, os meios de entrada de ar podem compreender um par dos conjuntos das aberturas alongadas dispostos em lados opostos da face da extremidade do corpo alongado, com uma formação elevada de superfície alongada proporcionada entre os conjuntos.

O inalador pode ser um inalador de dose medida actuado pela respiração. O invólucro pode ser adaptado para receber uma embalagem pressurizada contendo o medicamento.

Breve descrição dos desenhos

Um modelo de realização da invenção vai agora ser descrito, apenas a título exemplo, com referência aos diagramas anexos, nos quais:

a Figura 1 mostra um inalador que tem meios de entrada de ar de acordo com o documento da técnica anterior WO 01/93933 A2;

a Figura 2 é uma vista ampliada de um inalador com meios de entrada de ar de acordo com um modelo de realização da invenção; e

a Figura 3 é uma vista lateral do inalador mostrado na Figura 2.

Descrição detalhada

A invenção proporciona um inalador, tal como um inalador pressurizado de dose medida actuado pela respiração, para administrar medicamento a um paciente. O inalador compreende um invólucro para conter o medicamento, e tem meios de entrada de ar e um orifício de distribuição do medicamento, que em conjunto definem um percurso do fluxo de ar, no qual o medicamento é distribuído. Os meios de entrada de ar compreendem um conjunto de aberturas alongadas formadas no invólucro, os lados compridos das aberturas adjacentes estão voltados uns para os outros. Cada abertura é proporcionada com uma respectiva abertura diferente numa superfície externa do invólucro. A abertura de cada uma das aberturas estende-se em dois planos diferentes de modo a que, se, pelo menos, uma parte da abertura é coberta em um dos dois planos diferentes durante a inalação pelo paciente, um espaço vazio é criado entre a

tampa e a abertura para assim proporcionar um percurso do fluxo de ar através do espaço vazio para pelo menos uma abertura.

Referindo-nos à Figura 1, nela está representado um inalador pressurizado de dose medida actuado pela respiração 10 que tem meios de entrada de ar 12 de acordo com o documento da técnica anterior WO 01/93933 A2. Uma explicação detalhada do princípio de funcionamento do inalador 10 não é essencial para a compreensão da invenção, mas uma breve explicação será dada através da informação dos antecedentes.

O inalador 10 compreende um corpo principal 14 e uma tampa de extremidade 16 que, em conjunto, definem um invólucro alongado do actuador. O corpo principal 14, o qual é geralmente cilíndrico em secção transversal, é proporcionado com um bocal 18 que se estende lateralmente numa extremidade e a outra extremidade está adaptada para receber uma porção de uma embalagem cilíndrica pressurizada contendo medicamento. Um bloco de haste (não mostrado) é proporcionado no interior do corpo principal 14 para receber a haste da válvula da embalagem, e inclui um jacto de saída e orifício que comunicam com o bocal 18.

A tampa de extremidade 16, a qual também é geralmente cilíndrica na secção transversal, é proporcionada com os meios de entrada de ar 12 numa das extremidades e na outra extremidade está adaptada para

receber a porção restante da embalagem. O corpo principal 14 e tampa de extremidade 16 encontram-se ligados entre si por um acoplamento roscado. Os componentes do mecanismo actuado pela respiração (não mostrado) estão contidos tanto no corpo principal 14 como na tampa de extremidade 16.

O mecanismo actuado pela respiração e a embalagem contida no interior do invólucro 14,16 proporcionam um ou mais percursos de ar de tal modo que o ar pode passar desde os meios de entrada de ar 12 até ao bocal 18 através do interior do invólucro 14,16.

O bocal 18 é proporcionado com uma tampa antipoeiras 20 que pode rodar sobre um eixo 22, entre uma primeira posição (fechada) (como mostrado na Figura 1) e uma segunda posição (aberta). Em uso, o paciente gira a tampa antipoeiras 20 para a sua posição aberta e insere o bocal exposto 18 na sua boca. Mediante inalação pelo paciente através do bocal 18, um diferencial de pressão no invólucro 14,16 provoca que o mecanismo actuado pela respiração desloque automaticamente a embalagem em relação à sua haste de válvula. O medicamento contido no interior da câmara de doseamento da embalagem é consequentemente libertado em resposta à inspiração do paciente.

Durante a inspiração do paciente, o ar flui a desde os meios de entrada de ar 12, através do invólucro 14, 16, até ao bocal 18, e, por conseguinte, até ao paciente. O medicamento libertado a partir da câmara de

doseamento da embalagem é arrastado neste fluxo de ar.

Após a inalação da dose do medicamento pelo paciente, a tampa antipoeiras 22 é devolvida para a sua posição fechada, e isto faz com que o mecanismo actuado pela respiração e a embalagem de aerossol reponham a posição de repouso pronta para uma utilização subsequente.

Os meios de entrada de ar 12 do inalador 10 mostrado na Figura 1 compreendem uma pluralidade de aberturas alongadas 24 formadas na face de extremidade da tampa de extremidade 16. As aberturas 24 estão dispostas num par de conjuntos proporcionados em lados opostos da face de extremidade. Embora exista uma quantidade limitada de tridimensionalidade 26 proporcionada entre os conjuntos, as aberturas das aberturas adjacentes 24 em cada uma dos conjuntos definem uma superfície plana. Por conseguinte, na utilização do inalador, é um problema que as aberturas 24 possam ficar bloqueadas pelo dedo ou polegar do paciente, o que pode levar a um mau funcionamento do mecanismo actuado pela respiração e/ou a uma entrega incompleta ou ineficaz do medicamento ao paciente.

Referindo-nos agora às Figuras 2 e 3, mostra-se uma vista ampliada de um inalador 100 que tem meios de entrada de ar 102 de acordo com um modelo de realização da invenção. Com a excepção dos seus meios de entrada de ar 102, o inalador 100 de acordo com a invenção tem a mesma estrutura e utilização do inalador conhecido 10 mostrado na

Figura 1. Uma descrição detalhada dos componentes individuais do inalador 100, com excepção da tampa de extremidade que tem os meios de entrada de ar 102, será, portanto omitida. Da mesma forma, uma descrição detalhada da utilização do inalador 100 também será omitida.

Os meios de entrada de ar 102 do inalador 100 compreendem uma pluralidade de aberturas paralelas alongadas 104 que têm uma forma aproximadamente rectangular. As aberturas 104 são formadas na face de extremidade da tampa de extremidade 106. As aberturas 104 são dispostas em dois conjuntos distintos proporcionados em lados opostos da face de extremidade, cada conjunto compreende cinco aberturas 104 cujos lados compridos estão voltados uns para os outros. Os lados pequenos das aberturas 104, num dos conjuntos, estão voltados para os lados pequenos das aberturas 104 do outro conjunto, e são separados por um par de saliências de superfície alongada 108 que se estendem numa direcção perpendicular à direcção do comprimento das aberturas 104.

Cada uma das aberturas 104 é efectivamente uma reentrância na superfície da tampa de extremidade 106, e a reentrância define uma abertura da abertura 104. As reentrâncias são definidas por saliências levantadas de superfície alongada sob a forma de nervuras moldadas 110 dispostas entre os lados compridos de aberturas adjacentes 104. Cada reentrância é aberta numa extremidade, com uma extremidade correspondente de cada uma das nervuras 110

chanfrada. Como tal, a abertura de cada uma das aberturas 104 estende-se em dois planos substancialmente perpendiculares: um plano horizontal que corresponde à porção "de topo" da abertura e um plano vertical, que corresponde à porção de "lado" da abertura.

As aberturas 104 têm comprimentos que variam de 5 mm a 7 mm, e uma largura de 1 mm. Um espaçamento entre as aberturas 104 é de 1,2 mm, e as nervuras alongadas 104 que enchem estes espaços têm uma altura de 2,5 mm.

Na utilização do inalador 100, se o paciente cobre pelo menos uma parte das aberturas das aberturas 104 em um dos dois planos diferentes, por exemplo, com o seu dedo ou polegar, então espaços vazios são criados entre o paciente e as aberturas 104 de modo a proporcionar um percurso do fluxo de ar através dos espaços vazios para as aberturas 104, impedindo desse modo que as aberturas 104 sejam tapadas ou bloqueadas pelo paciente.

Por outras palavras, se os meios de entrada de ar 102 são cobertos por uma superfície que se estende no plano horizontal, que impede o fluxo vertical do ar (como ilustrado pelas setas marcadas "V" nas Figuras 2 e 3) para as aberturas 104, por exemplo, a configuração dos meios de entrada de ar 102 é tal que a abertura das aberturas 104 se estende, pelo menos parcialmente, no plano vertical, permitindo o fluxo horizontal de ar (conforme ilustrado pelas setas marcadas "H" nas Figuras 2 e 3) para as

aberturas 104. Inversamente, se os meios de entrada de ar 102 são cobertos por uma superfície que se estende no plano vertical, o que impede o fluxo horizontal do ar (conforme ilustrado pelas setas marcadas "H") para as aberturas 104, a configuração dos meios de entrada de ar 102 é tal que as aberturas dos orifícios 24 se estendem no plano horizontal, permitindo o fluxo vertical do ar (como ilustrado pelas setas marcadas "V") para as aberturas 104.

Com referência específica à Figura 3, pode ser visto que as nervuras alongadas 110, que definem as aberturas das aberturas 104, estão acima da superfície circundante 112 da tampa de extremidade 106. As nervuras alongadas 110 asseguram, assim, que um espaço vazio pode ser mantido entre o dedo ou o polegar do paciente e as aberturas 104.

Um modelo de realização específico tem sido aqui descrito para fins de ilustração. Várias modificações serão evidentes para um perito na técnica e podem ser feitas sem nos afastarmos do âmbito da invenção.

Por exemplo, embora o modelo de realização descrito acima seja implementado como inalador pressurizado de dose medida actuado pela respiração, deverá ser entendido que modelos de realização alternativos podem, de um modo mais geral, compreender um inalador para administrar medicamento a um paciente por inalação, em que a restrição ou prevenção do bloqueio das entradas de ar

pelo paciente é desejável. Tal prevenção de bloqueio pode, por exemplo, ser desejável em inaladores de pó seco, em que é necessária uma fonte de ar para a atomização eficaz do medicamento.

No modelo de realização acima descrito, os meios de entrada de ar estão dispostos numa face da extremidade da tampa de extremidade. Em modelos de realização alternativos os meios de entrada de ar podem estar dispostos noutros locais, tais como na face de extremidade do corpo principal, adjacente ao bocal.

Componentes de um inalador de acordo com a invenção serão tipicamente componentes de plástico moldado. Tais componentes podem ser convenientemente proporcionados com as características de superfície da invenção.

Em modelos de realização o inalador compreende uma embalagem pressurizada contendo um medicamento que contém um medicamento e um agente propulsor.

Tipicamente, o medicamento é seleccionado de entre o grupo que consiste em agentes anti-inflamatórios, agentes anticolinérgicos, agonistas adrenérgicos β_2 , agentes anti-infecciosos, anti-histamínicos e suas combinações.

Agentes anti-inflamatórios adequados incluem corticosteróides e AINEs (acrónimo de Anti-inflamatórios

não esteróides) (em inglês NSAIDs acrónimo de Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs). Os corticosteróides adequados que podem ser utilizados incluem os corticosteróides orais e inalados e seus pró-fármacos que têm actividade anti-inflamatória. Exemplos incluem metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, 6a, 9a-difluoro-17a-[(2-furanil carbonil) oxi] - 11 - hidroxil-16a-metil-3-oxo-androsta-1, éster S-fluorometilo de ácido 4-dieno-17-carbotiólico, 6a, 9a-difluoro-11-hidroxil-16a-metil-3-oxo-17a-propioniloxi-androsta-1, éster S-(2-oxo-tetra-hidro-furano-3S-yi)de ácido 4-dieno-17p-carbotiólico, ésteres de beclometasona (por exemplo, o éster propionato-17 ou o éster dipropionato-17,21), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por exemplo, o éster furoato), acetonido de triamcinolona, rofleponido, ciclesonida, propionato de butixocorte, RPR-106541 e ST-126. Corticosteróides preferidos incluem propionato de fluticasona, éster S-fluorometilo de ácido 6a, 9c-difluoro-11-hidroxil-16a-metil-17a-[(4-metil-1, 3-tiazol-5-carbonil) oxi] - 3-oxo-androsta-1, 4-dieno-17, 8 - carbotiólico e éster S-fluorometilo de ácido 6a, 9a-difluoro-17a-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxil-16a-metil-3-oxo-androsta-1, 4-dieno-17p-carbotiólico, mais preferencialmente éster S-fluorometilo de ácido 6a, 9a-difluoro-17a-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxil-16a-metil-3-oxo-androsta-1, 4-dieno-17- carbotiólico.

AINEs adequados incluem cromoglicato de sódio, nedocromil de sódio, inibidores de fosfodiesterase (PDE)

(por exemplo, teofilina, inibidores PDE4 ou inibidores mistos PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrienos, inibidores da síntese de leucotrienos, inibidores de iNOS, inibidores da triptase e elastase, antagonistas de integrina beta-2 e agonistas do receptor de adenosina (por exemplo, antagonistas da adenosina 2a), antagonistas de citocina (por exemplo, antagonistas de quimiocina) ou inibidores da síntese de citocinas.

Outros agonistas adrenérgicos β_2 adequados incluem o salmeterol (por exemplo, como o xinafoato), salbutamol (por exemplo, como o sulfato ou a base livre), formoterol (por exemplo, como o fumarato), fenoterol ou terbutalina e seus sais.

Agentes anticolinérgicos adequados são aqueles compostos que actuam como antagonistas no receptor muscarínico, em particular, aqueles compostos, que são antagonistas dos receptores M1 e M2. Os compostos incluem o alcalóide das plantas de beladona como ilustrado pelos tipos similares de atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina; estes compostos são normalmente administrados como um sal, sendo aminas terciárias.

Anticolinérgicos particularmente adequados incluem ipratrópio (por exemplo, como o brometo), vendido sob o nome Atrovent, oxitrópio (por exemplo, como o brometo) e tiotrópio (por exemplo, como o brometo) (CAS-139404-48-1). Também de interesse são: metantelina (CAS-53-

46-3), brometo de propantelina (CAS-50-34-9), brometo de metilo anisotropine ou Valpin 50 (CAS-80-50-2), brometo de clidínio (Quarzan, CAS -3485-62-9), copirrolato (Robinul), iodeto de isopropamida (CAS-71-81-8), brometo de mepenzolato (patente norte-americana 2918408), cloreto de tridihexetilo (Pathilone, CAS-4310-35-4), e metilsulfato de hexociclio (Tral, CAS-115-63-9). Veja também cloridrato ciclopentolato (CAS-5870-29-1), tropicamida (CAS-1508-75-4), cloridrato de triexifenidil (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS-29868-97-1), telenzepina (CAS-80880-90-9), AF-DX 116, ou metoctramina e os compostos divulgados no documento WO01/04118.

Anti-histamínicos adequados (também referidos como antagonistas do receptor H1) incluem qualquer um ou mais dos vários antagonistas conhecidos que inibem os receptores H1 e são seguros para uso humano. Todos são inibidores reversíveis, competitivos da interação da histamina com receptores H1. Exemplos incluem etanolaminas, etilenodiaminas e alquilaminas. Além disso, outros anti-histamínicos de primeira geração incluem aqueles que podem ser caracterizados como baseados em piperizina e fenotiazinas. Os antagonistas de segunda geração, que são não sedativos, têm uma relação estrutura-actividade semelhante pelo facto de reterem o grupo etileno central (as alquilaminas) ou mimetizarem o grupo amina terciária com piperizina ou piperidina. Exemplos de antagonistas são como se segue: Etanolamina: maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, cloridrato de difenidramina e

dimenidrinato.

Etilenodiaminas: maleato de pirilamina, tripelenamina HCl, e citrato tripelenamina.

Alquilaminas: clorfeniramina e seus sais tais como o sal de maleato e acrivastina.

Piperazinas: hidroxizina HCl, pamoato de hidroxizina, ciclizina HCl, lactato de ciclizina, meclizina HCl e cetirizina HCl.

Piperidinas: astemizol, levocabastina HCl, loratadina ou o seu análogo descarboetoxilo, e terfenadina e cloridrato de fexofenadina ou outro sal farmaceuticamente aceitável.

O cloridrato de azelastina ainda é outro antagonista do receptor H1 que pode ser utilizado em combinação com um inibidor PDE4.

Anti-histamínicos particularmente adequados incluem metapirileno e loratadina.

De preferência, o medicamento é apresentado numa formulação que compreende um agente propulsor e de preferência um solvente; outros ingredientes preferidos incluem surfactantes, incluindo o ácido oleico. Os solventes preferidos incluem etanol, gliceróis e glicóis.

Os agentes propulsores preferidos incluem hidrofluoralcenos; em particular, 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134a); 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropano (HFA227); ou suas combinações. Preferencialmente, o medicamento é suspenso no agente propulsor. Alternativamente, o medicamento é dissolvido no agente propulsor. O medicamento pode também ser em parte suspenso e em parte dissolvido no agente propulsor.

Exemplos

As seguintes formulações de medicamentos foram utilizadas no inalador:

Formulação Exemplo 1:

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade/ mg por ml</u>
Dipropionato de beclometasona	1,00
Etanol	94,80
HFA 134a	1090,20

Formulação Exemplo 2:

<u>Ingrediente</u>	<u>Massa/ mg</u>
Sulfato de Salbutamol	0,1098
HFA 134a	27,8
Etanol	3,6

Lisboa, 14 de Agosto de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Inalador de dose medida para administrar medicamento a um paciente, o inalador compreende um invólucro (106) para conter o medicamento e que tem meios de entrada de ar (102) e um orifício de distribuição de medicamento que, em conjunto, definem um percurso de fluxo de ar, no qual o medicamento é distribuído,

em que o invólucro (106) compreende um corpo alongado e os meios de entrada de ar (102) são proporcionados numa face de extremidade do corpo alongado,

em que os meios de entrada de ar (102) compreendem um conjunto de aberturas alongadas (104) formado no invólucro (106), os lados compridos de aberturas adjacentes (104) estão voltados uns para os outros, e cada uma das aberturas (104) é proporcionada com uma respectiva abertura diferente numa superfície externa do invólucro,

e em que o inalador é caracterizado pelo facto de cada abertura (104) ser proporcionada numa respectiva reentrância diferente na superfície externa do invólucro (106), reentrância essa que define a abertura da abertura (104),

em que a abertura de cada uma das aberturas (104) na superfície externa do invólucro (106) se estende em dois planos diferentes definindo um ângulo de pelo menos 45 graus em relação um ao outro,

de tal modo que, se, pelo menos, uma parte da abertura está coberta num dos dois planos diferentes

durante a inalação pelo paciente, é criado um espaço vazio entre o paciente e a abertura (104) de modo a proporcionar um percurso de fluxo de ar através do espaço vazio para, pelo menos, uma abertura (104).

2. Um inalador de acordo com a reivindicação 1, em que as aberturas (104) estão dispostas de modo a serem paralelas umas às outras.

3. Um inalador de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a abertura de cada uma das aberturas (104) se estende em planos que são substancialmente perpendiculares uns aos outros.

4. Um inalador de acordo com a reivindicação 1, em que os meios de entrada de ar (102) compreendem um par de conjuntos de aberturas alongadas (104) dispostos em lados opostos da face da extremidade do corpo alongado.

5. Um inalador de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o inalador é um inalador de dose medida actuado pela respiração.

6. Um inalador de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o invólucro (106) está adaptado para receber uma embalagem pressurizada contendo medicamento.

7. Um inalador de acordo com a reivindicação 6,

em que o inalador compreende ainda uma embalagem pressurizada contendo um medicamento que contém um medicamento e um agente propulsor, de preferência o referido medicamento é dissolvido no referido agente propulsor ou o referido medicamento é suspenso no referido agente propulsor.

8. Um Inalador de acordo com a reivindicação 7, em que o medicamento é seleccionado de entre o grupo que consiste em agentes anti-inflamatórios, agentes anticolinérgicos, agonistas adrenérgicos β_2 , agentes anti-infecciosos, anti-histamínicos e suas combinações, em que o medicamento é, de preferência seleccionado de entre o grupo que consiste em salbutamol, formoterol, salmeterol, fluticasona, budesonida, beclometasona, tiotrópio, ipratrópio e suas combinações.

Lisboa, 14 de Agosto de 2014

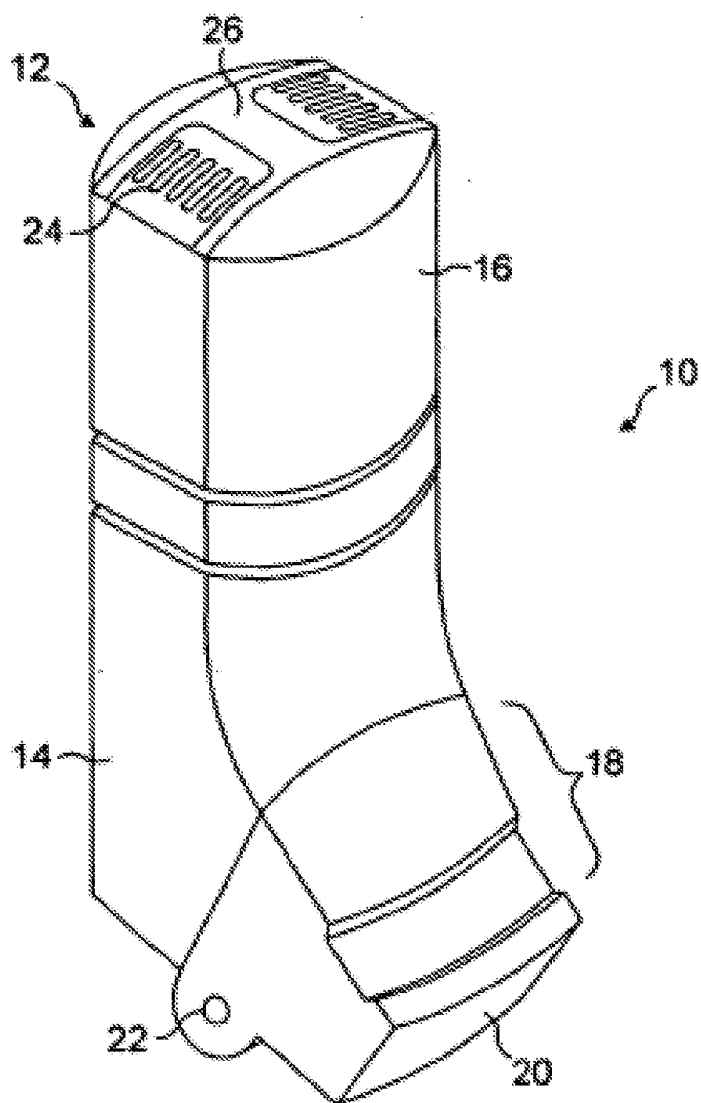


FIG. 1

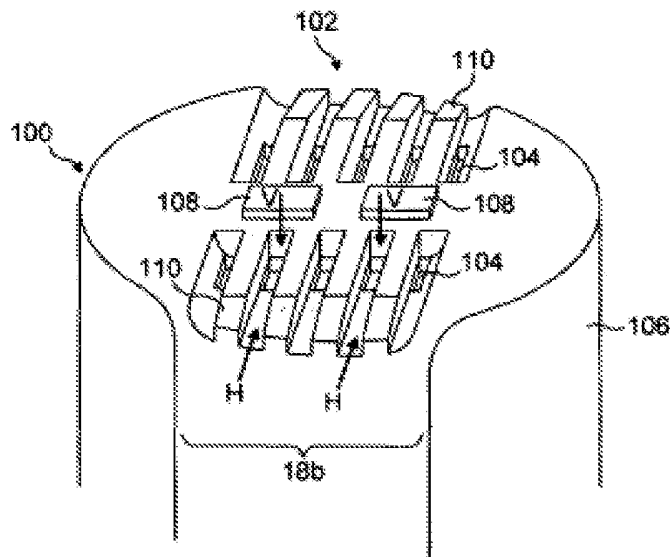


FIG. 2

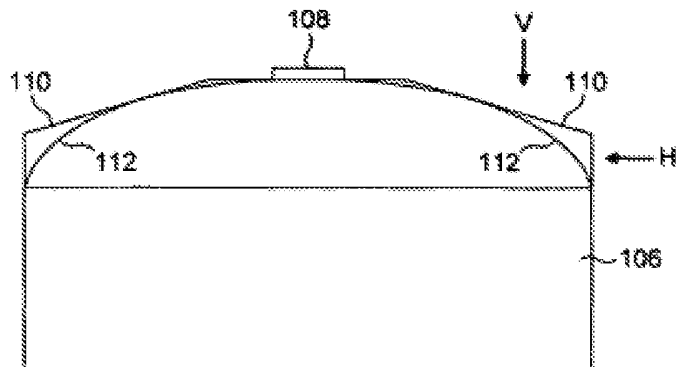


FIG. 3

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 0193933 A2
- US 20080196718 A1
- US 6994083 B2
- US 395147 A
- US 2918408 A
- WO 0104118 A