

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 969**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

A61M 15/08 (2006.01)

B05B 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2011 E 11779089 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2627386**

54 Título: **Dispositivo de spray nasal**

30 Prioridad:

12.10.2010 US 392223 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.06.2015

73 Titular/es:

IVAX PHARMACEUTICALS IRELAND (50.0%)

Unit 301 Industrial Park

Waterford, IE y

TEVA BRANDED PHARMACEUTICAL PRODUCTS

R & D, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

WALSH, DECLAN;

ZENG, XIAN-MING;

LY, JADE y

MORALES, ARMANDO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 536 969 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de spray nasal

La presente invención se refiere a un dispositivo de spray nasal y, particularmente, a un dispositivo de spray nasal para el suministro de una formulación farmacéutica a la cavidad nasal en dosis medidas.

5 Los dispositivos de spray nasal para el suministro de un medicamento a la cavidad nasal, particularmente la mucosa nasal, pueden ser útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de ciertas enfermedades y trastornos de la cavidad nasal. Dichos dispositivos son capaces también de suministrar un medicamento a la circulación sistémica a través de los cornetes y los tejidos linfoides situados en la parte posterior de la cavidad nasal y al sistema nervioso central a través de la región olfativa en la parte superior de la cavidad nasal.

10 Los dispositivos de spray nasal incluyen dispositivos de dosis unitarias (un solo uso) que tienen mecanismos similares a jeringas y dispositivos de dosis medidas destinados a múltiples ciclos de uso. Los dispositivos de dosis unitarias son apropiados para el suministro de ciertos medicamentos, tales como vacunas, mientras que los dispositivos de dosis medidas son más adecuados para regímenes de dosificación a largo plazo, por ejemplo, para el tratamiento de rinitis. Un dispositivo de dosis medida conocido comprende un frasco que contiene una suspensión acuosa de un medicamento adecuado. El frasco está provisto de una bomba accionada manualmente adaptada para atomizar dosis medidas de la formulación de medicamento para su administración a la cavidad nasal. Los ejemplos de este tipo de dispositivo de spray nasal incluyen Flixonase[®] (propionato de fluticasona, GSK), Nasacort AQ[®] (acetónido de triamcinolona, Sanofi-Aventis) y Nasonex[®] (furoato monohidrato de mometasona, Schering-Plough).

20 Aunque los dispositivos de spray nasal que tienen bombas accionadas manualmente han conseguido cierto éxito en el mercado, tienen una serie de inconvenientes. Por ejemplo, las bombas accionadas manualmente tienen una fuerza de accionamiento relativamente grande que, para algunos usuarios, tales como los muy jóvenes y los ancianos, puede ser difícil de conseguir de manera repetible. Además, las variaciones en la fuerza de accionamiento aplicada pueden conducir a que algunos usuarios reciban dosis de medicamento con características de pulverización no óptimas.

25 Para abordar los problemas asociados con estos dispositivos conocidos de spray nasal de dosis medidas, puede contemplarse reemplazar la bomba accionada manualmente con un recipiente de aerosol presurizado. Un recipiente de aerosol típico comprende un frasco cilíndrico que contiene el medicamento. El medicamento es típicamente un ingrediente activo junto con un propulsor adecuado. El medicamento puede estar en forma de una solución o una suspensión en el propulsor y pueden añadirse excipientes para facilitar la disolución del ingrediente activo (por ejemplo, co-disolventes) o para estabilizar la suspensión (por ejemplo, agentes tensioactivos). El frasco está provisto de una válvula dosificadora que tiene un vástago de válvula que se extiende axialmente. El desplazamiento del vástago de la válvula con relación al frasco causa la dispensación de una dosis medida de la formulación de medicamento en forma de aerosol. En comparación con las bombas accionadas manualmente, los recipientes de aerosol presurizado requieren bajas fuerzas de accionamiento y proporcionan características de aerosol consistentes.

30 Sin embargo, aunque los inhaladores presurizados de dosis medida (Metered Dose Inhalers, MDI) han encontrado gran aceptación en los dispositivos destinados a la administración pulmonar de medicamentos por inhalación a través de la nariz hasta los pulmones, los inhaladores de dosis medida no han encontrado aplicaciones en dispositivos de spray nasal. En general, se ha considerado que las formulaciones de spray nasal no pueden tolerar los excipientes que se encuentran en las formulaciones pMDI. En particular, los altos niveles de co-disolventes, tales como etanol, que se encuentran en las formulaciones en solución son mal tolerados por los pacientes a causa de la desagradable sensación que producen en la cavidad nasal tras la administración. A modo de ejemplo, el documento WO 92/06675 describe una formulación de medicamento para un pMDI que comprende dipropionato de beclometasona, un co-disolvente y un propulsor de HFA. La descripción se dirige principalmente a la administración de la formulación por inhalación a los pulmones a través de la boca. Se indica que la formulación puede ser administrada por vía nasal, sin embargo, no hay ninguna descripción de cómo puede conseguirse este procedimiento de administración y no existe ninguna consideración del problema de la mala tolerancia por parte de los pacientes para aplicaciones nasales. El documento WO 0158508 describe una boquilla de accionamiento para un MDI. El documento US 2008/203193 describe un sistema para aerosolizar líquidos que incluye una boquilla generadora de vórtices. Guo et al., (European Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 35, nº 5, 2008, páginas 417-426) describe la influencia de los parámetros de accionamiento y las propiedades físicas de la formulación sobre el rendimiento de la administración de spray nasal. Doub et al. (Journal of Pharmaceuticals Sciences, vol 98, nº 8, 2009, páginas 2.799-2.806) y Grabrio et al. (International Journal of Pharmaceutics, vol. 186, nº 1, 1999, páginas 3-12) describen las características de columna de los inhaladores de dosis medida. El documento WO 01/58508 describe un accionador para un dispositivo inhalador de dosis medida y aborda las problemáticas de la

velocidad de columna de aerosol.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un dispositivo de spray nasal para el suministro de una formulación farmacéutica a la cavidad nasal en dosis medidas, en el que el dispositivo comprende:

5 un recipiente de aerosol presurizado que incluye un frasco que contiene una formulación farmacéutica que comprende un ingrediente activo, un propulsor y, opcionalmente, un co-disolvente, en el que el recipiente de aerosol incluye además una válvula dosificadora que tiene un vástago de válvula; y

10 un accionador para el recipiente de aerosol, en el que el accionador incluye un bloque de vástago que tiene un receptáculo en el cual el vástago de válvula de la válvula dosificadora del recipiente de aerosol es recibido y situado axialmente y es desplazable con relación al frasco del recipiente de aerosol para accionar la válvula dosificadora del recipiente de aerosol, un sumidero que se extiende por debajo del receptáculo, en el que el bloque de vástago define además un orificio de descarga para la formulación farmacéutica y un canal de transferencia a través del cual puede pasar una dosis dispensada de la formulación farmacéutica desde el sumidero al orificio de descarga,

15 en el que el accionador comprende además una salida de suministro para la columna de aerosol, en el que el orificio de descarga está dispuesto para dirigir la columna de aerosol a través de la salida de suministro, y en el que el dispositivo está adaptado para producir una columna de aerosol para una dosis dispensada que tiene un valor de fuerza de pulverización no mayor de 40 mN medido a una distancia de 30 mm desde el orificio de descarga, y en el que además el orificio de descarga tiene un diámetro de 0,15 a 0,65 mm y una longitud de 0,5 a 1,0 mm, y el canal de transferencia tiene una longitud de 3 a 20 mm.

20 En una realización según la presente invención, la formulación es una formulación en solución. En una realización alternativa según la presente invención, la formulación es una formulación en suspensión. Por consiguiente, el uso del término formulación abarca formulaciones en solución y en suspensión.

La presente invención proporciona también el uso del dispositivo de spray nasal para el suministro de una formulación farmacéutica (solución o suspensión) a la cavidad nasal en dosis medidas.

25 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que incluso las formulaciones que contienen altos niveles de co-disolventes son bien toleradas en una formulación de spray nasal, siempre que el dispositivo de spray nasal usado para suministrar la formulación a la cavidad nasal esté adaptado para proporcionar un denominado "spray suave". El dispositivo de spray nasal que tiene la formulación basada en propulsor que se describirá más adelante, en la presente memoria, proporciona las ventajas de un recipiente de aerosol presurizado de dosis medida sin adolecer de la desventaja de una mala tolerancia por parte del paciente.

30 Ahora, la presente invención se describirá con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Fig. 1 muestra una vista esquemática recortada en perspectiva de un dispositivo de spray nasal según la presente invención;

La Fig. 2 muestra una válvula convencional para un pMDI;

35 La Fig. 3 muestra otra vista recortada que muestra una parte del dispositivo de spray nasal de la Fig. 1 con mayor detalle;

La Fig. 4 es una vista en sección transversal que muestra un componente para el dispositivo de spray nasal mostrado en las Figs. 1 y 3; y

40 La Fig. 5 es una gráfica que muestra el efecto de las variables de accionamiento sobre los valores de fuerza de pulverización para cuatro dispositivos de spray nasal diferentes.

El dispositivo de spray nasal de la presente invención contiene un ingrediente activo. La formulación farmacéutica de la presente invención comprende un ingrediente activo y un propulsor. En principio, cualquier ingrediente farmacéuticamente activo que es soluble o está suspendido en la formulación y actúa a través de la cavidad, tal como la mucosa nasal, puede ser usado en la presente invención. El ingrediente activo está presente generalmente en la formulación de la invención en una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, una cantidad tal que los volúmenes medidos del medicamento administrado al paciente contienen una cantidad de fármaco efectiva para ejercer la acción terapéutica deseada. Los ejemplos no limitativos del ingrediente activo que pueden ser usados en la formulación de la presente invención son los siguientes:

(i) Esteroides, tales como alcometasona, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol,

deflazacort, diflucortolona, desoximetasona, dexametasona, fludrocortisona, flunisolida, fluocinolona, fluometolona, fluticasona, hidrocortisona, furoato de mometasona, decanoato de nandrolona, sulfato de neomicina, rimexolona, metilprednisolona, prednisolona y acetónido de triamcinolona. Preferiblemente, el esteroide es dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona o furoato de mometasona. El dipropionato de beclometasona (denominado también dipropionato de beclometasona (INN) o propionato de (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R)-9-cloro-11-hidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-17-[2-(propioniloxi)acetil]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15, 16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo (IUPAC)) es particularmente preferido.

(ii) Agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta y larga. Los agonistas β_2 de acción prolongada (LABAs) incluyen formoterol, salmeterol y sus sales, tales como fumarato de formoterol y xinafoato de salmeterol. Los agonistas β_2 de acción corta incluyen salbutamol, terbutalina y sus sales, tales como sulfato de salbutamol.

(iii) Anticolinérgicos, tales como antagonistas de los receptores muscarínicos, por ejemplo, bromuro de dexpirronio, bromuro de glicopirronio, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio.

(iv) Otros fármacos, tales como inhibidores de ACE, inhibidores de acetilcolinesterasa, bloqueadores alfa, analgésicos, por ejemplo, opioides, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, antiarrítmicos, antibióticos, agentes anti-cancerígenos, agentes anti-coagulantes, antidepresivos, antieméticos, antihistaminicos, medicamentos anti-fúngicos, agentes anti-inflamatorios, antipsicóticos, agentes anti-virales, bifosfonatos, bloqueadores de canales de calcio, diuréticos, agonistas de dopamina, fármacos hormonales, hipoglucémicos, inmunoglobulinas, antagonistas de los receptores de leucotrienos, anestésicos locales, agentes mucolíticos, agonistas narcóticos y antidotos opiáceos, nitratos, antagonistas del receptor de NMDA, ácidos nucleicos, fosfodiesterasa 4 (PDE4), polipéptidos, moduladores de canales de potasio, agonistas de la serotonina, antagonistas de la serotonina, medicamentos para dejar de fumar y fármacos simpaticomiméticos.

Debe suministrarse una cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente activo y esta cantidad variará en función de la naturaleza del ingrediente activo. Un intervalo típico es de 1 μ g a 1 mg. En una realización preferida, el dispositivo de aerosol nasal de la presente invención proporciona una dosis suministrada del ingrediente activo de al menos 50 μ g, más preferiblemente al menos 60 μ g y más preferiblemente al menos 70 μ g, mientras que al mismo tiempo proporciona el "spray suave" deseable.

El propulsor de la formulación farmacéutica de la presente invención es preferiblemente un hidrofluoroalcano (HFA), más preferiblemente P134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), P227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) o sus mezclas. Pueden añadirse otros hidrofluorocarbonos, hidrocarburos o gases alifáticos (por ejemplo, butano o dimetiléter) para modificar las características de propulsión según se requiera. Sin embargo, es preferible que P134a y/o P227 sean los únicos propulsores presentes. Preferiblemente, el propulsor constituye del 80% al 99% p/p, más preferiblemente del 90 al 98% p/p, en base al peso total de la formulación.

La presente invención es aplicable a dispositivos de spray nasal para suministrar todos los tipos de formulaciones farmacéuticas, pero es particularmente efectivo para suministrar formulaciones farmacéuticas que incluyen un co-disolvente para el ingrediente activo. Generalmente, el co-disolvente está presente para solubilizar el ingrediente activo y, por lo tanto, la naturaleza precisa del co-disolvente dependerá de la naturaleza del ingrediente activo. Sin embargo, el co-disolvente es preferiblemente un alcohol alifático C_{2-6} , tal como etanol o propilenglicol y, preferiblemente, etanol. Cuando se requiere, el co-disolvente está presente en una cantidad suficiente para disolver sustancialmente todo el medicamento presente en la formulación y para mantener el medicamento disuelto durante el periodo de tiempo y las condiciones experimentadas por los productos en aerosol comerciales. Preferiblemente, el disolvente está presente en una cantidad para prevenir la precipitación del ingrediente activo incluso a temperaturas de hasta -20°C . El disolvente es preferiblemente anhidro, aunque pueden tolerarse pequeñas cantidades de agua absorbida por los ingredientes, por ejemplo durante la fabricación del medicamento. Etanol anhidro es particularmente preferido. El co-disolvente, preferiblemente etanol, está presente típicamente al 1-20% p/p, más preferiblemente al 6-15% p/p y más preferiblemente a aproximadamente el 8% p/p, en base al peso total de la formulación.

En una realización específica de la presente invención, la formulación farmacéutica comprende dipropionato de beclometasona, etanol y un propulsor seleccionado de entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano (P134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (P227) y una mezcla de los mismos. Esta formulación se usa típicamente para la profilaxis y/o el tratamiento de la rinitis alérgica estacional (incluyendo fiebre del heno) y rinitis perenne. El ingrediente activo dipropionato de beclometasona está generalmente presente en una formulación de la presente invención en una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, una cantidad tal que volúmenes medidos del medicamento administrado al paciente contienen una cantidad de fármaco efectiva para ejercer la acción terapéutica deseada. Preferiblemente, la formulación de aerosol contiene del 0,02% al 0,6% p/p, más preferiblemente del 0,05% al 0,5% p/p de dipropionato de beclometasona, en base al peso total de la formulación.

Una formulación preferida según la presente invención comprende del 0,02% al 0,6% p/p de dipropionato de beclometasona, del 1% al 20% p/p de etanol y del 80 al 99% p/p de propulsor, en la que los porcentajes en peso se basan en el peso total del aerosol. Una formulación particularmente preferida consiste esencialmente en dipropionato de beclometasona, etanol y un propulsor seleccionado de entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y una mezcla de los mismos, más preferiblemente, la formulación consiste en estos componentes.

Preferiblemente, la formulación farmacéutica de la presente invención está sustancialmente libre de tensioactivo. Los tensioactivos se añaden frecuentemente a las suspensiones para estabilizar la suspensión. Sin embargo, cuando la formulación de la presente invención es una solución, no se requiere un tensioactivo. Sin embargo, pueden tolerarse pequeñas cantidades sin afectar adversamente a la formulación. Preferiblemente, la formulación no contiene más del 0.0005% p/p de un tensioactivo en base al peso total de la formulación. Las formulaciones preferidas no contienen agente tensioactivo. Se cree que la presencia de una cantidad significativa de un agente tensioactivo no es deseable para formulaciones en solución de dipropionato de beclometasona ya que se cree que los tensioactivos, tales como ácido oleico y lecitina, promueven la degradación química del ingrediente activo cuando éste último se disuelve en la mezcla del agente propulsor y etanol.

La formulación farmacéutica de la presente invención puede ser preparada disolviendo la cantidad deseada de ingrediente activo en la cantidad deseada de co-disolvente, acompañado de agitación o tratamiento con sonido. A continuación, el recipiente de aerosol puede ser llenado usando procedimientos convencionales de llenado en frío o llenado a presión.

La presente invención proporciona un dispositivo de spray nasal para el suministro de una formulación farmacéutica a la cavidad nasal en dosis medidas. El dispositivo comprende un recipiente de aerosol presurizado. Dichos recipientes son conocidos en la técnica y están disponibles comercialmente. El recipiente 3 de aerosol está compuesto típicamente de aluminio o de una aleación de aluminio. Las superficies internas del recipiente 3 de aerosol pueden estar revestidas con un polímero de fluorocarbono, tal como PTFE o FEP, opcionalmente junto con polímero no fluorado para promover la adhesión, tal como PES. El recipiente incluye un frasco que contiene una formulación farmacéutica que comprende un ingrediente activo y un propulsor. El recipiente de aerosol incluye además una válvula dosificadora que tiene un vástago de válvula desplazable axialmente al vial para causar la dispensación de una dosis medida de la formulación farmacéutica a través del vástago de válvula. El dispositivo comprende también un accionador para el recipiente de aerosol que incluye un bloque de vástago que tiene un receptáculo en el que el vástago de válvula del recipiente de aerosol es recibido y situado axialmente, y que es desplazable con relación al vial del recipiente de aerosol para accionar la válvula dosificadora del recipiente de aerosol. El bloque de vástago define además una boquilla de descarga para la formulación farmacéutica y un canal de transferencia a través del cual puede pasar una dosis dispensada de la formulación farmacéutica desde el vástago de la válvula al orificio de descarga. El accionador comprende además una salida de suministro, tal como una pieza de aplicación nasal, para la columna de aerosol, en el que el orificio de descarga está dispuesto para dirigir la columna de aerosol a través de la salida de suministro.

Según la presente invención, el dispositivo está adaptado para producir una columna de aerosol para una dosis dispensada de una composición de formulación que tiene preferiblemente un valor de fuerza de pulverización no mayor de 40 mN medido a una distancia de 30 mm desde el orificio de descarga.

Con referencia a la Fig. 1, un dispositivo 1 de spray nasal según la presente invención se basa en un inhalador presurizado convencional de dosis medida (pMDI), pero modificado para uso nasal en lugar de para inhalación a través de la boca. Por consiguiente, el dispositivo 1 comprende un accionador 2 que aloja un recipiente 3 de aerosol que contiene una formulación farmacéutica para la administración a la cavidad nasal de un usuario.

El recipiente 3 de aerosol está construido en un diseño y especificación estándar y comprende un cuerpo 4 de frasco sustancialmente cilíndrico que contiene la formulación farmacéutica. El recipiente 3 de aerosol está cargado con una formulación farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente. El cuerpo 4 de frasco está provisto de una férula 5 que está doblada sobre un labio del cuerpo para sellar herméticamente la formulación farmacéutica bajo presión.

La férula 5 del recipiente 3 de aerosol está provista de una válvula 6 dosificadora diseñada para suministrar una cantidad medida de la formulación farmacéutica al usuario para cada accionamiento de la válvula 6. La válvula 6 dosificadora es de un tipo conocido disponible a partir de fabricantes tales como Consort Medical plc y 3M Drug Delivery Systems. Véase el documento WO 99/47195 para detalles adicionales de la válvula dosificadora adecuada para su uso en el dispositivo de la presente invención. La válvula 6 comprende generalmente una cámara 7 de dosificación (no visible en la Fig. 1, pero mostrada en la Fig. 2 reproducida a partir del documento WO 99/47195) y un vástago 8 de válvula en la forma de un tubo estrecho que sobresale hacia fuera desde la férula 5. La válvula 6 dosificadora es accionada mediante el desplazamiento del vástago 8 de válvula al interior del

5 cuerpo de válvula contra la acción de un muelle 9 de válvula para permitir que la cantidad medida de la formulación farmacéutica sea ventilada desde la cámara de dosificación a través del vástago 8. El componente propulsor de la formulación farmacéutica causa la atomización del ingrediente activo mediante vaporización tras su liberación a la atmósfera. A continuación, la cámara 7 de dosificación es recargada con la formulación farmacéutica conforme se permite que el vástago 8 de válvula vuelva a su posición inicial bajo la acción del muelle 9 de válvula.

10 Con referencia adicional a la Fig. 1, el recipiente 3 de aerosol es recibido en el extremo abierto de un cuerpo 10 del accionador 2, en el que el vástago 8 de válvula es recibido en y situado axialmente por un bloque 11 de vástago del accionador 2. El cuerpo 10 de accionador es un componente de plástico moldeado y el bloque 11 de vástago está formado como una protuberancia que se levanta desde el extremo cerrado del cuerpo 10 de accionador. El bloque 11 de vástago incluye un receptáculo cilíndrico configurado para un ajuste de interferencia con el vástago 8 de válvula del recipiente de aerosol 3. El cuerpo 10 de accionador define generalmente una parte similar a un manguito que tiene una sección transversal sustancialmente circular, dentro de cuya parte similar a un manguito el recipiente 3 de aerosol es desplazable axialmente con relación al bloque 11 de vástago y el vástago 8 de válvula para accionar la válvula 6 dosificadora. Una parte del recipiente 3 de aerosol en su extremo no de válvula permanece expuesta durante el uso, de manera que el usuario es capaz de aplicar una presión manual para desplazar el recipiente de aerosol con relación al vástago de válvula.

Aunque similar en los aspectos descritos anteriormente, el dispositivo 1 de spray nasal según la presente invención difiere de los pMDI convencionales en dos aspectos importantes.

20 En primer lugar, el cuerpo 10 de accionador define una salida de suministro en forma de una pieza 12 de aplicación nasal (en lugar de una pieza de aplicación bucal) para el suministro de la formulación farmacéutica atomizada a la cavidad nasal. La salida de suministro puede ser una pieza de aplicación nasal tubular adaptada para su inserción en la fosa nasal, y un extremo circular de la pieza de aplicación nasal puede tener un diámetro interior de 5 a 7,5 mm, preferiblemente de aproximadamente 7,2 mm. La salida de suministro, el orificio de suministro y el canal de transferencia pueden estar alineados entre sí, es decir, pueden tener ejes sustancialmente idénticos. El eje de la salida de suministro puede ser sustancialmente perpendicular a, o puede formar un ángulo de hasta 20° con la perpendicular de, el recipiente de aerosol y el receptáculo del bloque de vástago. Preferiblemente, un eje de la pieza 12 de aplicación nasal define un ángulo de aproximadamente 80° con la parte similar a un manguito del cuerpo 10 de accionador. La pieza 12 de aplicación nasal está directamente frente al bloque 11 de vástago de manera que una columna de aerosol producida en el vástago de la válvula pueda ser suministrada a través de la pieza 12 de aplicación nasal al interior de la cavidad nasal.

35 En segundo lugar, el dispositivo 1 de spray nasal según la presente invención difiere de los pMDI convencionales en relación al diseño del bloque 11 de vástago. Un bloque de vástago de un pMDI convencional está moldeado con un orificio de descarga frente a la salida de suministro, y el orificio de descarga está conectado de manera fluida al receptáculo del bloque de vástago de manera que la formulación farmacéutica sea capaz de pasar desde el recipiente de aerosol a través de la salida de suministro. Como comparación, el dispositivo 1 de spray nasal según la presente invención tiene un bloque 11 de vástago que está provisto de un canal 13 de transferencia (no mostrado completamente en la Fig. 1) a través del cual puede pasar la formulación farmacéutica desde el recipiente 3 de aerosol, a través de la pieza 12 de aplicación nasal, y al interior de la cavidad nasal de un usuario. En la Fig. 1, el bloque 11 de vástago se muestra con una primera parte 14 del canal 13 de transferencia extendiéndose desde un sumidero 15 por debajo del receptáculo del bloque 11 de vástago al interior de una abertura que define un acoplamiento 16. Preferiblemente, el sumidero 15 está redondeado para ayudar a prevenir obstrucciones. El acoplamiento 16 está adaptado para recibir un inserto 17 de plástico moldeado que define una segunda parte 18 del canal 13 de transferencia y el orificio 19 de descarga, tal como se describe más detalladamente más adelante, en la presente memoria (obsérvese que el inserto 17 no está recortado en la Fig. 1). Las partes primera 14 y segunda 18 (en la Fig. 3) juntas definen un canal 13 de transferencia a través del cual puede pasar la formulación farmacéutica desde el recipiente 3 de aerosol, a través de la pieza 12 de aplicación nasal y al interior de la cavidad nasal de un usuario. Es decir, el canal 13 de transferencia tiene una primera parte 14 en comunicación de fluido con el sumidero 15 del bloque 11 de vástago y una segunda parte 18 en comunicación de fluido con el orificio 19 de descarga, en el que la segunda parte 18 y el orificio 19 de descarga están definidos por un inserto separado recibido en una abertura formada en el bloque del vástago del accionador.

55 La Fig. 3 es una vista similar a la de la Fig. 1, pero con el inserto 17 recortado para mostrar la segunda parte 18 del canal de transferencia y el orificio 19 de descarga. También se verá más claramente que el sumidero 15 es más estrecho que el receptáculo del bloque 11 de vástago con el fin de ubicar axialmente el vástago 8 de válvula del recipiente de aerosol (no mostrado en la Fig. 3). Un extremo del inserto 17 está provisto de una brida radial desde la que se extiende un manguito 20 elástico en una relación coaxial con la segunda parte 18 del canal 13 de transferencia y el orificio 19 de descarga. El manguito 20 elástico proporciona un ajuste de interferencia en el

acoplamiento 16. De manera alternativa, o adicional, el inserto 17 puede estar provisto de unos medios de bloqueo mecánicos para el acoplamiento con unos medios correspondientes formados en el bloque de vástago, tales como una brida anular (véase la brida 21 en la Fig. 4) dispuesta para bloquearse en una ranura anular correspondiente formada en la pared lateral del acoplamiento 16.

5 La segunda parte 18 del canal 13 de transferencia y el orificio 19 de descarga se muestran tal como se define por un inserto 17 separado recibido en una abertura formada en el bloque 11 de vástago del accionador 2. Dicha una configuración puede proporcionar una serie de beneficios. Por ejemplo, entonces un dispositivo de spray nasal puede ser configurado simplemente alterando el diseño del inserto. Además, el inserto puede ser fabricado con menores tolerancias que las de otros componentes del dispositivo de spray nasal. De esta manera, puede ser posible reducir la variación unidad-a-unidad en la dosis suministrada y el valor de fuerza de pulverización del dispositivo. Sin embargo, el dispositivo de la presente invención no se limita a un inserto separado y las partes primera 14 y segunda 18 del canal 13 de transferencia pueden estar formadas integralmente en una estructura unitaria. Dicha estructura unitaria puede ser producida mediante moldeo por inyección.

15 El canal 13 de transferencia tiene preferiblemente una sección transversal circular. También preferiblemente se estrecha hacia el orificio 19 de descarga. El canal 13 de transferencia puede estrecharse hacia el extremo del orificio de descarga, por ejemplo de manera que una pared lateral de la cámara define un ángulo de 0,5 a 3°, preferiblemente de aproximadamente 1°. Se cree que el riesgo de obstrucciones puede reducirse estrechando la cámara de esta manera. El riesgo de obstrucciones puede ser reducido también evitando esquinas afiladas en la trayectoria de fluido. Una característica preferida adicional es una dimensión transversal máxima de 1,0 a 3,0 mm, preferiblemente de 1,2 a 2 mm y más preferiblemente de aproximadamente de 1,5 mm. El canal 13 de transferencia tiene una longitud de 3 a 20 mm, más preferiblemente de 4 mm a 15 mm, más preferiblemente de 4 a 10 mm y más preferiblemente de aproximadamente 7 mm. El canal 13 de transferencia sirve como una cámara de expansión para modificar las características de pulverización de la columna de aerosol, en particular reduciendo el valor de la fuerza de pulverización para la columna, en comparación con la columna generada usando un dispositivo sin cámara de expansión.

20 El orificio 19 de descarga tiene un diámetro de 0,15 a 0,65 mm, preferiblemente de 0,20 a 0,50 mm y más preferiblemente de aproximadamente 0,4 mm. Se cree que los orificios de descarga de menos de 0,15 mm pueden ser propensos a obstrucciones. Una longitud del orificio de salida, medida entre el extremo de salida del canal 13 de transferencia y la abertura del orificio de salida, (conocida también como "longitud de zona" o "land length") es de 0,5 a 1,0 mm, preferiblemente de 0,6 a 0,9 mm y más preferiblemente de aproximadamente 0,65 mm. Se cree que la longitud del orificio de salida es significativa, ya que puede influir fuertemente en la forma (extensión) de la columna de aerosol. Una columna concentrada es importante para asegurar que una gran proporción de la dosis sea suministrada a la cavidad nasal del usuario y no sea retenida en las superficies del accionador 2.

30 La Fig. 4 es una vista en sección transversal que muestra un inserto 17 adecuado para su uso con el dispositivo de spray nasal mostrado en las Figs. 1 y 3. Los números de referencia similares indican los mismos elementos o elementos correspondientes. La longitud del inserto 17 no sólo afecta al volumen del canal 13 de transferencia, sino que modifica también la distancia de la salida 12 de suministro desde el orificio 19 de descarga. Se cree que una mayor proporción de la dosis es suministrada a la cavidad nasal del usuario cuando se reduce esta distancia (por ejemplo, empleando un inserto más largo).

40 Antes de usar el dispositivo 1 de spray nasal descrito anteriormente, el usuario agita el dispositivo 1 varias veces, como es práctica normal para los pMDIs. Para usar el dispositivo 1, el usuario inserta la pieza 12 de aplicación nasal a una fosa nasal y presiona el extremo expuesto del recipiente 3 de aerosol. El desplazamiento del recipiente 3 con relación al vástago 8 de válvula causa el accionamiento de la válvula 6 dosificadora y una cantidad medida de la formulación farmacéutica es ventilada desde la cámara de dosificación en el recipiente 3 de aerosol. La formulación pasa a través del sumidero 15 y al interior del canal 13 de transferencia donde es sometida a una expansión controlada, antes de ser finalmente descargada a través del orificio 19 de descarga y la pieza 12 de aplicación nasal.

45 Tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, la presente invención proporciona un dispositivo de spray nasal en el que se evitan los efectos convencionalmente desagradables del uso de formulaciones a base de propulsor proporcionando el dispositivo con características de pulverización suave; lo cual significa un valor de fuerza de pulverización no mayor de 40 mN medido a 30 mm desde el orificio 19 de descarga. La fuerza de pulverización mínima es menos crítica y puede ser cualquier valor positivo distinto de cero. Preferiblemente, la fuerza de pulverización es de 10 a 40 mN medida a 30 mm desde el orificio 19 de descarga. Se ha encontrado que dichas pulverizaciones suaves son bien toleradas por los usuarios y permiten que la tecnología pMDI sea aplicada a la administración nasal de medicamentos, evitando de esta manera las desventajas asociadas con los dispositivos de accionamiento con bomba.

- El valor de fuerza de pulverización deseado puede conseguirse mediante una combinación apropiada del diámetro del orificio, la longitud de zona y la geometría del canal de transferencia tal como se ha descrito anteriormente. En particular, un valor de fuerza de pulverización inferior se ve favorecido por un diámetro de orificio más pequeño. Sin embargo, también es preferible una longitud de zona más larga y una geometría del canal de transferencia tal que la dimensión transversal se estrecha hacia el orificio de descarga. Además, debe obtenerse un equilibrio con el fin de prevenir la deposición del ingrediente activo sobre las superficies internas del dispositivo que, a su vez, puede conducir a una menor uniformidad de la dosis e incluso a la obstrucción del dispositivo. El orificio de descarga tiene un diámetro de 0,15 a 0,65 mm y una longitud de 0,5 a 1,0 mm, y el canal de transferencia tiene preferiblemente una dimensión transversal que se estrecha hacia el extremo del orificio de descarga.
- Además, se ha encontrado que la proporción de la dosis de ingrediente activo que es retenida por el dispositivo descrito en la presente memoria puede no ser mayor del 40%, preferiblemente no mayor del 30% y más preferiblemente no mayor del 20%. Se ha encontrado que la uniformidad de la dosis liberada del dispositivo puede ser aceptable, con una desviación estándar relativa (Relative Standard Deviation, RSD) no mayor del 20%, preferiblemente no mayor del 10%.
- El valor de fuerza de pulverización viene dado como el valor medido a una distancia predeterminada, típicamente 30 mm, desde el orificio de descarga. Los valores de fuerza de pulverización pueden ser medidos usando técnicas convencionales, tal como con una placa de impacto acoplada a una célula de carga digital, por ejemplo, un dispositivo medidor de fuerza de pulverización Copley SFT 1000 disponible en Copley Scientific Limited, Nottingham, Reino Unido. Este dispositivo comprende una placa de impacto circular acoplada a una célula de carga digital para medir las fuerzas que actúan sobre la placa de impacto. El dispositivo incluye un carro móvil al cual se monta un dispositivo de spray de manera que su salida de spray está centrada en y frente a la placa de impacto. Entonces, se acciona el dispositivo de spray y la célula de carga mide el valor de fuerza de pulverización del spray.
- Los valores de fuerza de pulverización se miden bajo condiciones controladas de temperatura de 25°C, presión de 101 kPa y humedad relativa del 50%. La placa de impacto está montada en una orientación vertical. El dispositivo de spray está montado en el carro móvil de manera que el orificio de descarga del dispositivo esté posicionado a 30 mm de la placa de impacto. A continuación, el dispositivo de spray es accionado y se registra la fuerza de compresión máxima de la placa de impacto. Se miden seis actuaciones para cada dispositivo a ensayar. La media de estos seis valores se registra como el valor de fuerza de pulverización para el dispositivo. Las mediciones se toman preferiblemente usando una velocidad de accionamiento de 70 mm/s y una aceleración de 7.000 mm/s², aunque esto no es crítico ya que la fuerza de pulverización no se ve afectada significativamente por estas variables.

Ejemplos

Ejemplo 1

- Los valores de fuerza de pulverización para un dispositivo de spray nasal según la presente invención se midieron usando una diversidad de velocidades y aceleraciones de accionamiento. El dispositivo ensayado era del tipo mostrado en las Figs. 1 y 3 y estaba configurado con una pieza de aplicación nasal que tenía un diámetro interior de 8,2 mm. El inserto de bloque de vástago tenía la forma general mostrada en la Fig. 4. El tamaño del orificio es de 0,4 mm y la longitud de inserto es de 10 mm. El dispositivo se cargó con un recipiente de aerosol HFA configurado para proporcionar una dosis de 80 µg (ex-válvula) de dipropionato de beclometasona. La formulación en solución consistía en el dipropionato de beclometasona como el ingrediente activo, junto con 4.8 mg de etanol por accionamiento como un co-disolvente y 55,1 mg de P134a por accionamiento como un agente propulsor. Los valores de fuerza de pulverización para tres dispositivos de spray nasal de tipo de bomba manual disponibles comercialmente se midieron también usando la misma diversidad de velocidades y aceleraciones de accionamiento con propósitos de comparación. Los detalles de los dispositivos ensayados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Dispositivos

Dispositivo	Nombre del producto	Tamaño de dosis, ex accionador (µg)	API	Fabricante
Ejemplo 1	-	80	Dipropionato de beclometasona (solución)	
Ejemplo	Flonase [®]	50	Propionato de fluticasona	GlaxoSmithKline

comparativo 1			(suspensión)	
Ejemplo comparativo 2	Nasacort AQ®	55	Acetónido de triamcinolona (suspensión)	Sanofi-Aventis
Ejemplo comparativo 3	Nasonex®	50	Furoato monohidrato de mometasona (suspensión)	Schering-Plough

5 El ensayo se llevó a cabo usando un dispositivo de medición de fuerza de pulverización Copley SFT 1000 disponible en Copley Scientific Limited, Nottingham, Reino Unido siguiendo el procedimiento de ensayo descrito anteriormente en la presente memoria. El dispositivo de spray nasal según la presente invención (Ejemplo 1) se accionó para los ensayos usando un sistema de accionamiento automatizado SprayVIEW® Vereo MDx disponible en Proveris Scientific Corporation, Marlborough, MA, EEUU. Los dispositivos de spray nasal de tipo bomba manual (Ejemplos Comparativos 1 a 3) se accionaron usando un sistema de accionamiento automatizado SprayVIEW® Vereo NSx disponible en Proveris Scientific Corporation, Marlborough, MA, EEUU.

10 Las velocidades y las aceleraciones de accionamiento usadas para los ensayos, junto con los resultados del ensayo, se exponen en la Tabla 2. Los resultados se ilustran también en la Figura 5, que es un gráfico que representa los valores de fuerza de pulverización (eje vertical) en función de las configuraciones de accionamiento. Se observará a partir del gráfico que los valores de fuerza de pulverización para los dispositivos de spray nasal de tipo bomba manual varían significativamente con los parámetros de accionamiento, pero este no es el caso para el dispositivo de spray nasal según la invención (NQVAR 80 µg en la Fig. 5).

Tabla 2. Valores de fuerza de pulverización

Parámetros de accionamiento		Valor de fuerza de pulverización (mN)			
Velocidad (mm/s)	Aceleración (mm/s ²)	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
60	6.000	31,4	36,8	32,9	38,1
60	7.000	30,5	30,6	38,2	39,9
60	8.000	32,1	35,1	37,7	47,8
70	6.000	29,3	50,7	50,3	39,8
70	7.000	33,8	52,2	40,9	50,5
70	8.000	29,9	47,4	48,9	51,4
80	6.000	29,9	61,8	51,3	57,6
80	7.000	30,8	62,3	55,8	54,6
80	8.000	30,3	64,9	59,6	55,8

15 Se realizó un análisis estadístico sobre los resultados para los cuatro dispositivos ensayados para buscar fuentes de variación significativas en los datos de valor de fuerza de pulverización. Se usó la ecuación siguiente para llevar a cabo un análisis ANOVA (análisis de varianza):

$$y_{ijk} = \mu + \tau_i + v_j + \alpha_k + (\nu\alpha)_{jk} + (\tau\nu)_{ij} + (\tau\alpha)_{ik} + (\tau\nu\alpha)_{ijk} + \epsilon_{ijk} \quad \text{(ecuación 1)}$$

20 en la que μ es la media global,
 y_{ijk} es el valor de fuerza de pulverización para el i-ésimo dispositivo, la j-ésima velocidad y la k-ésima aceleración,
 τ_i es el i-ésimo dispositivo,
 25 v_j es el j-ésimo nivel de velocidad,

α_k es el k-ésimo nivel de aceleración,

$v\alpha_{jk}$ es la interacción de la velocidad y la aceleración,

τ_{ij} es la interacción del dispositivo y la velocidad,

$\tau\alpha_{ik}$ es la interacción del dispositivo y la aceleración,

5 $\tau v\alpha_{ijk}$ es la interacción del dispositivo, la velocidad y la aceleración, y

ϵ es el término de error.

El análisis ANOVA proporcionó valores de F para cada fuente de variación posible. Los valores de F y los valores p correspondientes se exponen en la Tabla 3.

Tabla 3. Análisis estadístico para todos los dispositivos ensayados

Fuente	F	Valor p	Significativo?
Dispositivo	71,73	< 0,0001	Sí
Velocidad	75,89	< 0,0001	Sí
Aceleración	2,26	0,1074	No
Velocidad*Aceleración	0,30	0,8806	No
Dispositivo*Velocidad	12,83	< 0,0001	Sí
Dispositivo*Aceleración	1,04	0,4032	No
Dispositivo*Velocidad*Aceleración	1,67	0,0758	No

10

Se observará a partir de la Tabla 3 que los datos de valor de fuerza de pulverización se ven afectados significativamente por el dispositivo particular usado, la velocidad de accionamiento, y la interacción del dispositivo y la velocidad de accionamiento. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis ANOVA reducido sólo para los dispositivos de spray nasal de tipo bomba manual (Ejemplos Comparativos 1 a 3). Se usó la ecuación siguiente:

15

$$y_{ijk} = \mu + \tau_i + v_j + \alpha_k + (v\alpha)_{jk} + \epsilon_{ijk} \quad \text{(ecuación 2)}$$

en la que μ es la media global,

τ_i es el i-ésimo dispositivo,

v_j es el j-ésimo nivel de velocidad,

20

α_k es el k-ésimo nivel de aceleración,

$v\alpha_{jk}$ es la interacción de la velocidad y la aceleración, y

ϵ es el término de error.

Los valores de F y los valores p correspondientes se exponen en la Tabla 4.

Tabla 4. Análisis estadístico para dispositivos de spray nasal de tipo bomba manual

Fuente	F	Valor p	Significativo?
Dispositivo	1,56	0,2127	No
Velocidad	73,41	< 0,0001	Sí
Aceleración	2,05	0,1323	No

Velocidad*Aceleración	0,10	0,9811	No
-----------------------	------	--------	----

5 Se observará a partir de la Tabla 4 que la velocidad de accionamiento es una fuente significativa de variación para los valores de fuerza de pulverización de un dispositivo de spray nasal de tipo bomba manual. Se realizó también un análisis ANOVA reducido para el dispositivo de spray nasal según la presente invención (Ejemplo 1). Se usó la ecuación siguiente:

$$y_{ijk} = \mu + v_j + \alpha_k + (v\alpha)_{jk} + \epsilon_{ijk} \quad (\text{ecuación 3})$$

en la que μ es la media global,

v_j es el j-ésimo nivel de velocidad,

10 α_k es el k-ésimo nivel de aceleración,

$v\alpha_{jk}$ es la interacción de la velocidad y la aceleración, y

ϵ es el término de error.

Los valores de F y los valores p correspondientes se exponen en la Tabla 5.

Tabla 5. Análisis estadístico para un dispositivo de spray nasal según la presente invención

Fuente	F	Valor p	Significativo?
Velocidad	0,43	0,6541	No
Aceleración	0,96	0,3903	No
Velocidad*Aceleración	1,40	0,2500	No

15

Se observará a partir de la Tabla 5 que ninguna de entre la velocidad de accionamiento, la aceleración de accionamiento y la interacción entre la velocidad y la aceleración de accionamiento se considera como fuente significativa de variación para los valores de fuerza de pulverización. Por consiguiente, el dispositivo de spray nasal según la presente invención proporciona la ventaja de valores de fuerza de pulverización coherentes, independientemente de la velocidad y/o la aceleración de accionamiento. Esta ventaja es particularmente importante con relación al uso por los muy jóvenes y los ancianos, que pueden tener dificultades para accionar repetidamente el dispositivo con una velocidad constante.

20

Ejemplos 2-5

Se llevaron a cabo ensayos adicionales sobre los dispositivos de ensayo del tipo mostrado en las Figs. 1 y 3 que tienen diferentes insertos de bloque de vástago. Los dispositivos se configuraron cada uno con una pieza de aplicación nasal que tenía un diámetro interior de 7,2 mm. El inserto de bloque de vástago de cada dispositivo tenía la forma general mostrada en la Fig. 4, con las dimensiones proporcionadas en la Tabla 6. El tamaño del orificio es de 0,4 mm, la longitud del inserto es de 10 mm, una longitud de zona de 0,65 mm y un diámetro de punta de 6,4 mm. El dispositivo se cargó con un recipiente de aerosol HFA configurado para proporcionar una dosis de 100 μg (ex-válvula) de dipropionato de beclometasona. La formulación en solución consistía en el dipropionato de beclometasona como el ingrediente activo, junto con 4.8 mg de etanol por accionamiento como un co-disolvente y 55,1 mg de P134a por accionamiento como un agente propulsor.

30

Tabla 6. Dispositivos

Nº de ejemplo	Diámetro de orificio de descarga (mm)	Longitud de inserto (mm)
Ejemplo 2	0,22	5
Ejemplo 3	0,22	10

Ejemplo 4	0,4	5
Ejemplo 5	0,4	10
Ejemplo comparativo 4	0,7	5
Ejemplo comparativo 5	0,7	10

Los dispositivos de spray nasal se ensayaron para determinar los valores de fuerza de pulverización usando el procedimiento de ensayo descrito anteriormente. Los resultados del ensayo se exponen en la Tabla 7.

Tabla 7. Valores de fuerza de pulverización y RSD

Nº de ejemplo	Valor de fuerza de pulverización (mN)	RSD (%)
Ejemplo 2	8,7	13
Ejemplo 3	10,8	19
Ejemplo 4	29,8	6
Ejemplo 5	34,1	6
Ejemplo comparativo 4	51,4	13
Ejemplo comparativo 5	53,3	13

5

Se observará que la totalidad de los cuatro ejemplos proporcionaron valores de fuerza de pulverización no mayores de 40 mN. Los dos ejemplos comparativos proporcionaron valores de fuerza de pulverización superiores a esta cifra y, por lo tanto, están fuera del alcance de la presente invención. En todos los casos, la desviación estándar relativa (RSD) es menor del 20%. Se apreciará que el valor de fuerza de pulverización para un dispositivo de spray nasal según la presente invención depende en gran medida del tamaño y la forma del inserto de bloque de vástago. En general, para cualquier tamaño de dosis determinado, pueden obtenerse valores de fuerza de pulverización más bajos con diámetros de orificio más pequeños y con longitudes de inserto más cortas.

10

Los dispositivos de spray nasal se ensayaron también para determinar la uniformidad de contenido de spray (Spray Content Uniformity, SCU) para medir la variación en la dosis administrada del ingrediente activo. Los resultados de este ensayo se exponen en la Tabla 8.

15

Tabla 8. Dosis administradas

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. Comp. 1	Ej. Comp. 2
Dosis administrada a través de válvula (μg)	123,5	103,8	109,8	100,6	106,5	101,5
RSD (%)	8	12	10	6	8	6
Dosis administrada a través de accionador (μg)	79,1	80,9	73,1	77,9	71,5	78,7
RSD (%)	9	9	14	4	8	6
Retenida en accionador (%)	36	22	34	22	33	22

Se observará que todos los ejemplos y ejemplos comparativos ensayados proporcionaron una dosis administrada a través del accionador de al menos 70 μg , con una desviación estándar relativa (RSD) aceptable. Además, en todos los casos, menos del 40% de la dosis administrada a través de la válvula quedó retenida sobre las

20

superficies del accionador. Los Ejemplos 2 y 4, para los cuales la longitud del inserto era de 10 mm, exhibieron una retención marcadamente reducida de la dosis en el accionador.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (1) de spray nasal para el suministro de una formulación farmacéutica a una cavidad nasal en dosis medidas, en el que el dispositivo comprende: un recipiente (3) de aerosol presurizado que incluye un frasco (4) que contiene una formulación farmacéutica que comprende un ingrediente activo, un propulsor y, opcionalmente, un co-disolvente, en el que el recipiente (3) de aerosol incluye además una válvula (6) dosificadora que tiene un vástago (8) de válvula; y un accionador (2) para el recipiente (3) de aerosol, en el que el accionador (2) incluye un bloque (11) de vástago que tiene un receptáculo en cuyo interior el vástago (8) de válvula de la válvula (6) dosificadora del recipiente (3) de aerosol es recibido y situado axialmente y es desplazable con relación al frasco (4) del recipiente (3) de aerosol para accionar la válvula (6) dosificadora del recipiente (3) de aerosol, un sumidero (15) que se extiende por debajo del receptáculo, en el que el bloque (11) de vástago define además un orificio (19) de descarga para la formulación farmacéutica y un canal (13) de transferencia a través del cual puede pasar una dosis dispensada de la formulación farmacéutica desde el sumidero (15) al orificio (19) de descarga, en el que el accionador (2) comprende además una salida (12) de suministro para una columna de aerosol, en el que el orificio (19) de descarga está dispuesto para dirigir la columna de aerosol a través de la salida (12) de suministro, caracterizado por que el dispositivo (1) está adaptado para producir una columna de aerosol para una dosis dispensada que tiene un valor de fuerza de pulverización no mayor de 40 mN medido a una distancia de 30 mm desde el orificio (19) de descarga, en el que el orificio (19) de descarga tiene un diámetro de 0,15 a 0,65 mm y una longitud de 0,5 a 1,0 mm y el canal (13) de transferencia tiene una longitud de 3 a 20 mm.
2. Dispositivo de spray nasal según la reivindicación 1, en el que una dimensión transversal máxima del canal (13) de transferencia es mayor que un diámetro del orificio (19) de descarga.
3. Dispositivo de spray nasal según la reivindicación 1, en el que una dimensión transversal máxima del canal (13) de transferencia es de 1,0 a 3,0 mm.
4. Dispositivo de spray nasal según la reivindicación 1, en el que el canal (13) de transferencia tiene una sección transversal circular.
5. Dispositivo de spray nasal según la reivindicación 1, en el que el canal (13) de transferencia tiene una dimensión transversal que se estrecha hacia un extremo del orificio (19) de descarga.
6. Dispositivo de spray nasal según la reivindicación 1, en el que el canal (13) de transferencia tiene una primera parte en comunicación de fluido con el sumidero (15) del bloque (11) de vástago y una segunda parte en comunicación de fluido con el orificio (19) de descarga, en el que la segunda parte y el orificio (19) de descarga están definidos por un inserto separado recibido en una abertura formada en el bloque (11) de vástago del accionador (2).
7. Dispositivo de spray nasal según la reivindicación 1, en el que el co-disolvente está presente a entre el 0,5 y el 20% p/p en base al peso total de la formulación farmacéutica.
8. Dispositivo de spray nasal según la reivindicación 1, en el que el ingrediente activo es dipropionato de beclometasona, el propulsor se selecciona de entre P134a, P227 o sus mezclas, u otros gases presurizados, y el co-disolvente está presente y es etanol anhidro.
9. Dispositivo de spray nasal según la reivindicación 1, en el que la formulación farmacéutica es una formulación en solución.
10. Dispositivo de spray nasal según la reivindicación 1, en el que la formulación farmacéutica es una formulación en suspensión.

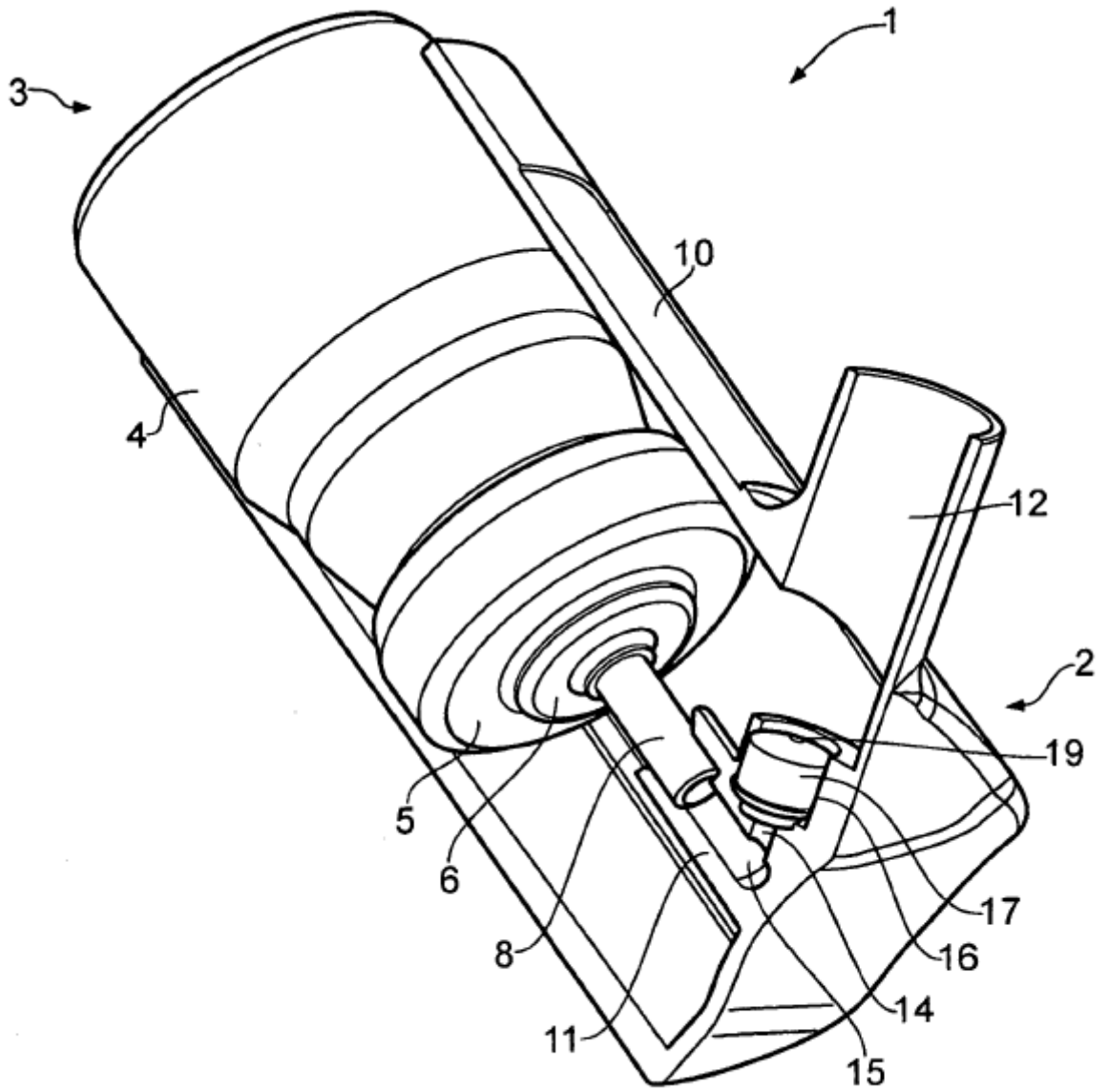


Fig. 1

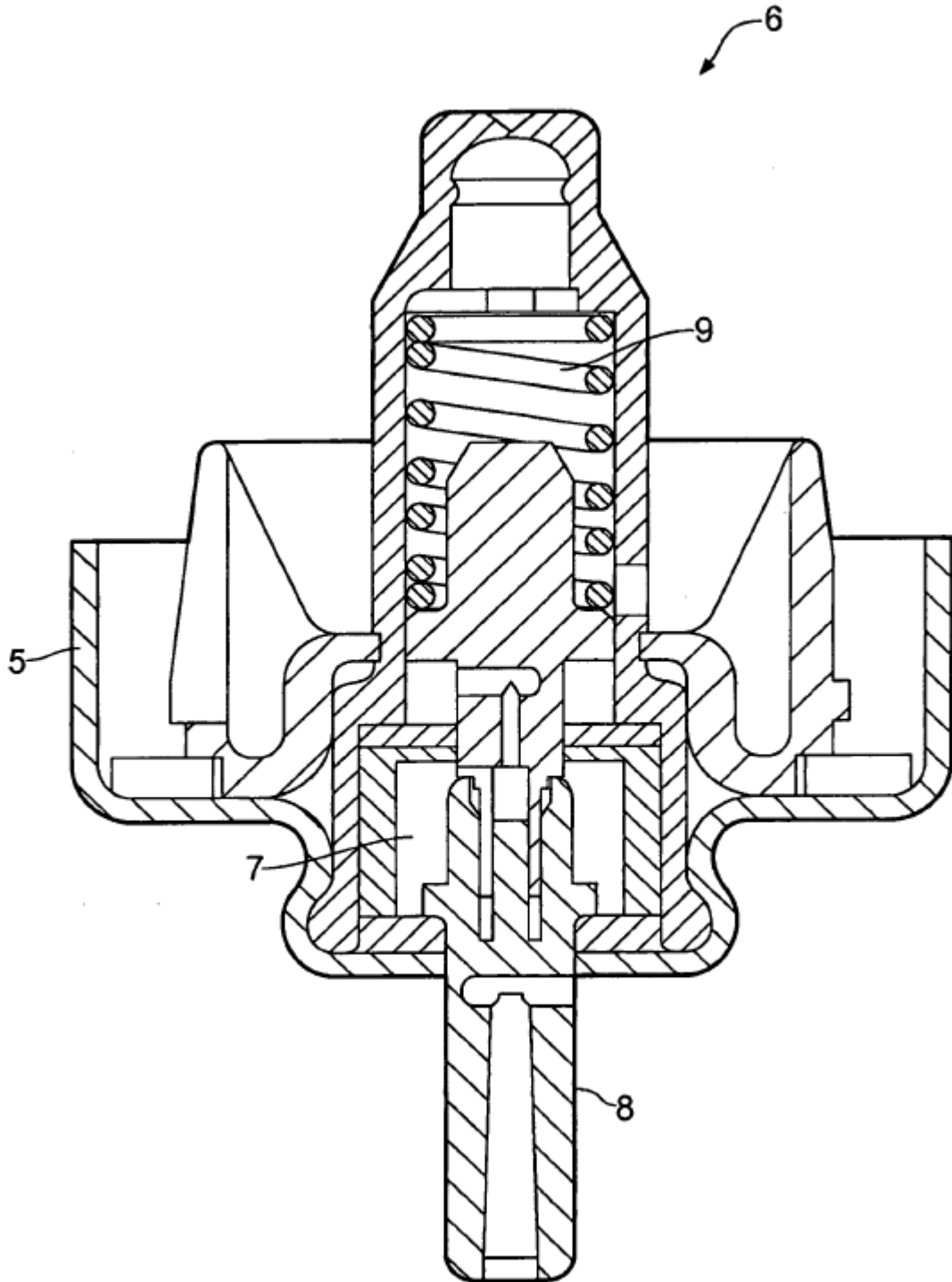


Fig. 2

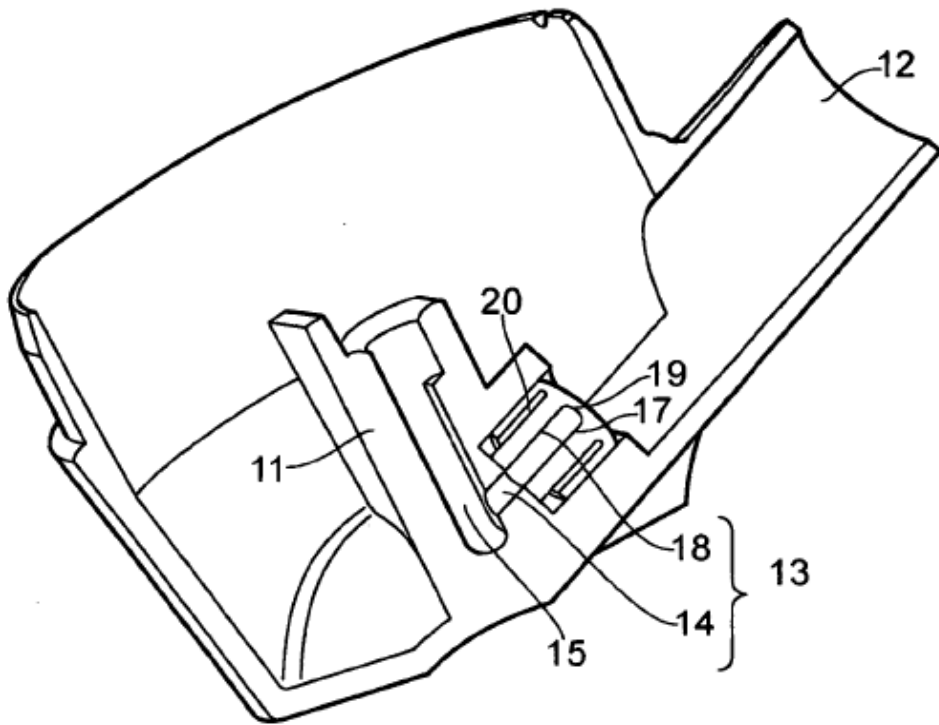


Fig. 3

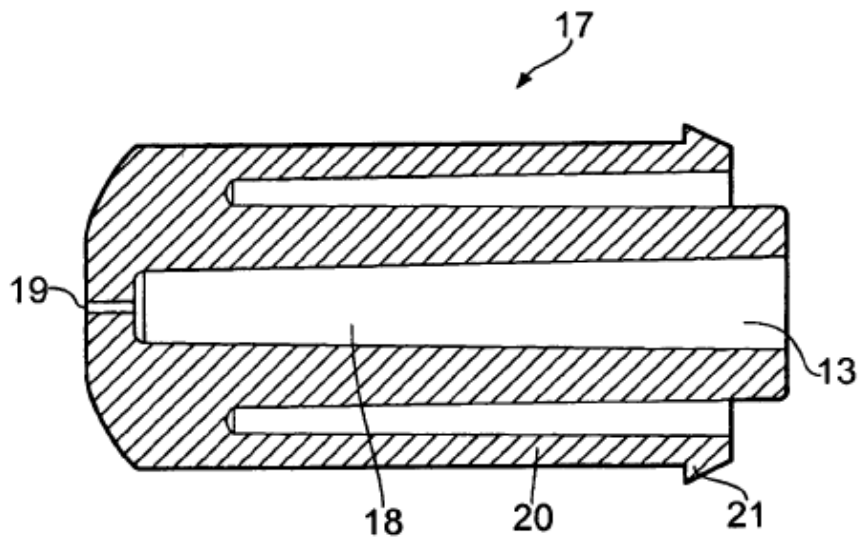


Fig. 4

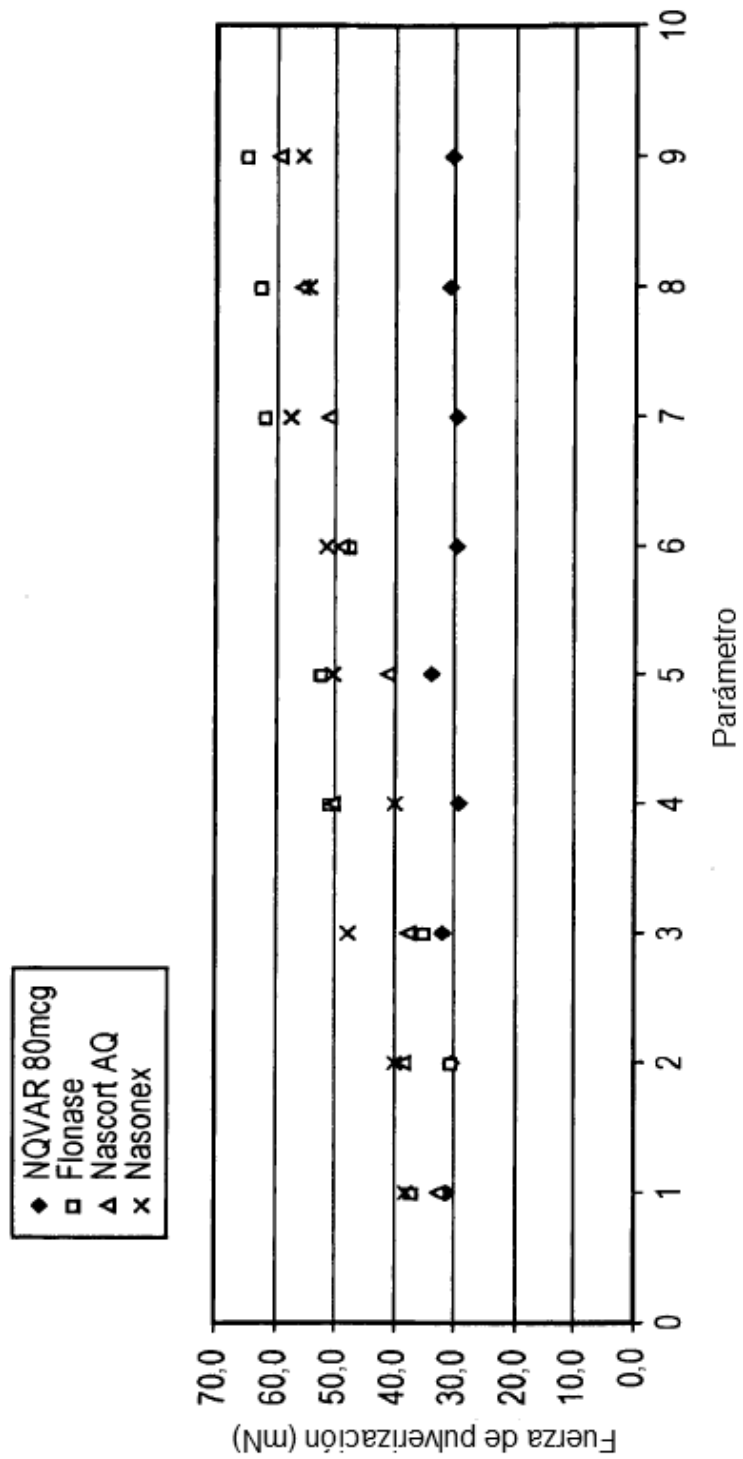


Fig. 5