

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0615653-3 A2**

(22) Data de Depósito: 07/09/2006
(43) Data da Publicação: 18/12/2012
(RPI 2189)



(51) *Int.Cl.:*
A61M 15/00

(54) **Título:** INALADOR E, TAMPA

(30) **Prioridade Unionista:** 08/09/2005 GB 0518355.3

(73) **Titular(es):** GLAXO GROUP LIMITED

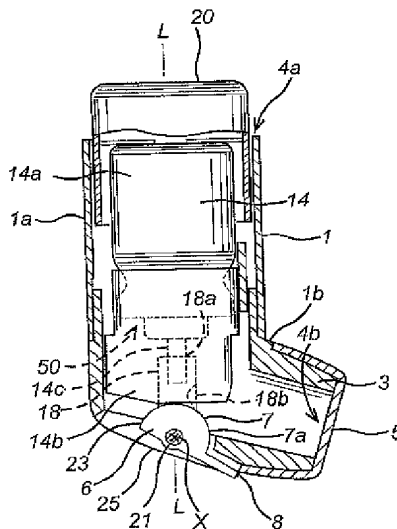
(72) **Inventor(es):** ALLEN JOHN PEARSON, PAUL KENNETH RAND

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT GB2006003307 de
07/09/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/028992de
15/03/2007

(57) **Resumo:** INALADOR, E, TAMPA. É provido um instalador (70) com uma tampa (5), que pode ser movida entre uma posição fechada e uma posição aberta, de modo a cobrir e a descobrir um bocal (3). A tampa (5) está associada com um elemento de revolver (6), que compreende um membro de restrição (7). O movimento de fechamento (5) a partir da posição aberta para a posição fechada causa com que o elemento de revolver (6) seja resolvido em torno de um eixo X, deste modo colocando o membro de restrição (7) em uma posição de restrição que restringe o movimento relativo entre uma unidade de recipiente (14) e o alojamento (1), de tal modo que seja evitada a atuação sem intenção do inalador. O inalador é útil, por exemplo, no tratamento de asma.



“INALADOR, E, TAMPA”

PEDIDO RELACIONADO

O presente pedido reivindica a prioridade do Pedido de Patente UK N° 0518355.3, depositado em 8 de setembro de 2005, cujo conteúdo total
5 é incorporado a este, a título referencial.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um inalador para o uso com uma unidade de recipiente contendo uma formulação de medicamento a ser dispensada. Um exemplo de um inalador, ao qual a invenção se refere de
10 modo particular, mas não exclusivo, é um inalador de dose medida pressurizado (a seguir referido como um “pMDI”).

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

pMDIs são bem conhecidos na arte dos dispositivos de inalação. Não é, portanto, necessário, descrever a construção e a operação de
15 um pMDI, de um outro modo que no simples essencial.

Um pMDI compreende uma unidade de estojo e um alojamento. O alojamento é, de modo geral, tubular, embora isto não seja essencial, e, de modo geral, formado a partir de um material plástico, por exemplo através de moldagem. A unidade de estojo compreende um estojo de
20 terminação aberta, de modo típico de um metal, tal que o alumínio. A extremidade aberta do estojo é capeada, de modo hermético, por um conjunto de válvula dosadora. O conjunto de válvula inclui um membro dispensador oco ou uma haste de válvula, que é projetada a partir da saída ou da terminação comercial do estojo. O membro dispensador é montado para um
25 movimento deslizante em relação ao estojo, entre uma posição estendida, em relação à qual o membro dispensador está inclinado por um mecanismo de inclinação no conjunto de válvula, e uma posição deprimida.

Em uso, o estojo vedado contém uma formulação em aerossol medicinal pressurizada. A formulação compreende o medicamento e um

propelente fluido, e, de modo opcional, um ou mais excipientes e/ ou adjuvantes. O medicamento está, de modo típico, em solução ou em suspensão na formulação. O propelente é, de modo típico, um propelente isento de CFC, de modo adequado um propelente líquido, e pode, por exemplo, ser HFA- 134 ou HFA- 227.

O movimento do membro dispensador a partir da posição estendida para a posição deprimida resulta em que uma dose medida da formulação em aerossol seja dispensada a partir do estojo através do membro dispensador. De modo típico, o conjunto de válvula dosadora é provido com uma câmara dosadora, de volume definido. Na posição estendida do membro dispensador, o conteúdo do estojo é colocado em comunicação fluida com a câmara dosadora através do membro dispensador, de tal modo que a câmara dosadora seja enchida com a formulação em aerossol. Quando o membro dispensador é deprimido, a câmara dosadora é isolada a partir do volume interno do estojo e colocada, em comunicação fluida, com o ambiente externo através do membro dispensador. Deste modo, o volume definido da formulação em aerossol na câmara dosadora é descarregado para o ambiente externo através do membro dispensador.

Tais conjuntos de válvula dosadora são bem conhecidos na arte e podem ser obtidos, inter alia, de Bepak Plc (King's Lynn, Norfolk, United Kingdom) e Valois S. A. (Le Neubourg, França).

O alojamento compreende uma passagem interna tendo uma extremidade aberta. A unidade de estojo pode deslizar ao interior da passagem interna através da extremidade aberta, a unidade de estojo sendo um conjunto de válvula inserido primeiramente ao interior da passagem interna. Um bloco de haste, que recebe o membro dispensador do estojo quando a unidade de estojo é recebido no alojamento em uma "posição de repouso" possui uma passagem com uma terminação de entrada para receber o membro dispensador e uma terminação de saída, que está voltada para a saída

18/7

dispensadora do alojamento, de modo típico um bocal ou um bocal nasal. O bloco da haste retém a membro dispensador estacionário, pelo que a depressão da unidade de estojo a partir de sua posição de repouso mais para o interior do alojamento para uma “posição atuada” causa com que o membro dispensador seja deslocado a partir da posição estendida para a posição deprimida, em relação ao estojo. Uma dose medida da formulação em aerossol será, deste modo, dispensada para fora da saída dispensadora do alojamento através da passagem interna do bloco da haste.

Em uso, um paciente, que esteja em necessidade de uma dose medida da formulação em aerossol medicinal inala, de modo concorrente. Na saída dispensadora e deprime a unidade de estojo a partir da posição de descanso para a posição atuada. O fluxo de ar inspirador, produzido pelo paciente, arrasta a dose medida da formulação em aerossol medicinal ao interior do trato respiratório do paciente. Este é conhecido na arte como um inalador “coordenado pela respiração”, porque o paciente tem que coordenar a sua inalação com a atuação do inalador.

Os inaladores são providos, de modo usual, com uma tampa contra poeira, que cobre a saída dispensadora quando o inalador não está em uso. A tampa contra poeira, quando aplicada, evita com que o material estranho penetre no alojamento. Isto evita com que o usuário inale pó ou fiapos, por exemplo, que poderiam, de outro modo, estar acumulados no alojamento. Isto é de importância particular quando o usuário sofre de asma ou de outras condições respiratórias, nas quais a inalação de material estranho pode causar irritação severa.

Desenvolvimentos relativos a pMDIs incluíram a provisão de indicadores de atuação ou de contadores de dose para os mesmos. Um tal contador de dose é descrito no WO-A- 99856444, correspondendo à patente US Nº 6.431.168, e no WO-A-2004/001664, correspondendo à US-A- 2006/0096594 de Glaxo Group Limited, todos os quais são incorporados a este, a

título referencial. A unidade de estojo de pMDI pode compreender o contador de dose, que está preso, de modo fixo, sobre a terminação do conjunto de válvula do estojo e inclui um visor, que apresenta o número de doses medidas da formulação de medicamento dispensada a partir do mesmo, ou

5 remanescente no interior do estojo. A exibição do contador de dose é visível para o paciente através de uma janela provida no alojamento. O visor pode ser representado através de uma pluralidade de rodas indicadores, montadas, de um modo rotativo, em torno de um eixo, cada roda tendo os numerais de “0” a “9” exibidos em série, em torno da circunferência.

10 Os dispositivos de pMDI, no entanto, são suscetíveis à atuação não intencional, de modo particular enquanto em trânsito, por exemplo quando da remessa entre o fabricante e o distribuidor. Durante tal trânsito, tais dispositivos e a sua embalagem são, de modo freqüente, submetidos a impactos e a movimentos repentinos. Tais forças podem atuar o pMDI,

15 causando com que doses da formulação sejam distribuídas. Quando o pMDI inclui um contador de dose, a manipulação a grosso modo, no trânsito, pode causar com que o valor exibido pelo usuário no contador seja aumentado ou diminuído, de tal modo que não esteja consistente com o número de doses que foram dispensadas por, ou que permanecem no pMDI. Constitui um

20 desperdício dispensar doses indesejáveis de medicamento, e potencialmente muito perigoso para um contador de dose indicar ao usuário que permanecem no estojo mais doses do que as que estão efetivamente presentes.

Os métodos para abordar este problema referente à atuação não intencional e dispositivos de pMDI foram previamente descritos. A WO-

25 A- 587299, no nome de Glaxo Group Limited, descreve um pMDI com um membro de restrição, de modo a evitar a atuação não intencional do inalador. O membro de restrição aqui descrito é provido sobre a tampa do inalador e é introduzido no alojamento através da saída dispensadora quando a tampa está posicionada próximo à saída dispensadora. O Pedido de Patente UK N°

0505543 e a contraparte Pedido de Patente PCT PCT/ GB 2006/ 009798, também em nome de Glaxo Group Limited, descrevem um atuador para um pMDI, que compreende um mecanismo de base tendo um membro de suporte que inclui um bloco de haste. O membro de suporte pode ser deslocado com relação ao alojamento do inalador entre uma primeira posição não, na qual a atuação do inalador não é possível e uma segunda posição, na qual a atuação é possível. A patente US 5.447.150 em nome de Norton Healthcare Limited descreve um pMDI operado por respiração com uma tampa contra poeira unidade de modo rotativo, capaz de cobrir o bocal do inalador. O inalador pode não ser atuado quando a tampa contra poeira está em posição fechada.

Um DPI de múltiplas doses, com meios para evitar a atuação não intencional, é comercializado sob a marca registrada Easyhaler (RTM), a construção do inalador básica sendo ilustrada na WO - A - 001/ 87391 (Orion Corporation). O inalador Easyhaler (RTM) dispensa um medicamento pulverizado quando um membro de dosagem é movido em relação ao corpo do inalador em direção a um tambor de medição. Este movimento causa com que o tambor gire, distribuindo uma medida única do medicamento pulverizado a partir de um reservatório de pó em um bocal do inalador para o arraste do fluxo de ar de inalação de um usuário que inale no mesmo, e acionando um mecanismo de contagem de dose. O inalador também compreende um pequeno orifício através do corpo do inalador, situado acima do bocal. É provida uma tampa, de modo a cobrir o bocal quando este não estiver em uso, compreendendo um bico, que está proeminente através do orifício e ao interior do corpo do inalador quando a tampa é engatada pelo bocal. A presença do bico no interior do corpo do inalador restringe o deslocamento do membro de dosagem na direção do tambor, evitando com que o usuário possa distribuir o pó pressionando para baixo sobre o membro de dosagem, ao mesmo tempo em que a tampa é engatada.

Um objetivo da invenção é o de prover um inalador com um

novo meio de evitar a atuação não intencional do mesmo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Um aspecto da presente invenção provê um inalador para o uso com uma unidade de recipiente contendo uma formulação de medicamento a ser dispensada. O inalador compreende : um alojamento para a unidade de recipiente e no qual a unidade de recipiente pode ser movida, de um modo relativo a este, de modo a causar a dispensação de uma dose da formulação de medicamento a partir da unidade de recipiente por um usuário através de uma saída de dispensação do inalador; uma tampa, que pode ser movida entre uma posição fechada, na qual a tampa fecha a saída distribuidora, e uma posição aberta, na qual a saída distribuidora está aberta; e um elemento, que pode ser revolvido, que compreende um membro de restrição, o elemento que pode ser revolvido, quando em uso, podendo ser revolvido em torno de um eixo entre uma primeira posição, que coloca o membro de restrição em uma posição de não- restrição, que não restringe o movimento relativo entre a unidade de recipiente e o alojamento para distribuir a dose da formulação de medicamento, e uma segunda posição, que coloca o membro de restrição em uma posição de restrição que, de fato restringe o movimento entre a unidade de recipiente e o alojamento, de tal modo a dispensação da dose da formulação de medicamento seja evitada; em que a tampa está associada com o elemento que pode ser revolvido, de modo a que o movimento da tampa a partir da posição fechada para uma posição aberta cause com que o elemento que pode ser revolvido mova o elemento de restrição a partir da posição de restrição para a posição de não- restrição e vice- versa.

Outros aspectos e características opcionais da invenção são expostos nas reivindicações apensas e nas modalidades exemplares não limitativas da invenção, que será agora descrita com referência às Figuras de desenhos anexos.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A FIGURA 1 apresenta um primeiro pMDI de acordo com a invenção em uso.

5 A FIGURA 2 é uma perspectiva lateral seccional parcial do primeiro pMDI, que apresenta uma unidade de recipiente montada em um alojamento, cuja saída de dispensação está fechada por uma tampa, à qual um membro de restrição, que pode ser revolvido, em forma de “P”, é associado através de uma articulação, de tal modo que o membro de restrição restrinja o movimento da unidade de estojo no alojamento de modo a evitar a
10 dispensação a partir do mesmo.

As FIGURAS 3 a 6 correspondem à FIGURA 2, mas mostram, de modo seqüencial, como o movimento da tampa a partir de uma posição fechada para uma posição aberta causa com que o membro de restrição, que pode ser revolvido, em forma de “P” associado, pode ser revolvido para uma
15 posição, em que não mais restrinja o movimento relativo entre o alojamento e a unidade de recipiente, de um modo tal que possa ser efetuada a dispensação a partir da unidade do recipiente para fora da saída de dispensação.

A FIGURA 7 consiste em uma vista em perspectiva explodida a partir de baixo de um segundo pMDI, de acordo com a presente invenção, que compreende um alojamento cm um bocal, uma unidade de recipiente para
20 a montagem no alojamento, uma tampa para fechar o bocal, uma tampa para atuar o pMDI e um par de membros de restrição, que podem ser revolvidos, em forma de “P” genérica, que restringe os membros associados com a tampa.

A FIGURA 8 consiste em uma perspectiva lateral da tampa do
25 segundo pMDI e do membro de restrição, que pode ser revolvido, associado.

A FIGURA 9 consiste em uma perspectiva fragmentada, a partir de cima, da tampa em uma posição fechada sobre o bocal e das superfícies de restrição do membro de restrição, que pode ser revolvido, associado, em uma posição de restrição sobre cada lado de um bloco de haste.

13

A FIGURA 10 consiste em uma vista lateral do segundo pMDI com a tampa em sua posição fechada e as superfícies de restrição do membro de restrição que pode ser revolvido, associado, em uma posição de restrição, sobre cada lado do bloco da haste.

5 A FIGURA 11 é uma vista em seção transversal parcial, que corresponde à FIGURA 10.

A FIGURA 12 é uma vista em seção transversal parcial, que apresenta o segundo pMDI com a tampa em uma posição intermediária entre a posição fechada e a posição aberta.

10 A FIGURA 13 é uma vista em seção transversal parcial adicional do segundo pMDI com a tampa na posição aberta, fixada a uma base do alojamento, e as superfícies de restrição do membro de restrição, que pode ser revolvido, em forma de "P", associado, tendo, deste modo, sido colocado em uma posição que não restringe o movimento relativo entre o
15 alojamento e a unidade de recipiente, permitindo a dispensação de uma dose de formulação de medicamento.

A FIGURA 14 é uma vista em perspectiva de um terceiro pMDI de acordo com a presente invenção, que compreende alavancas de atuação para distribuir uma dose da formulação de medicamento, e em que a
20 tampa é mostrada na posição fechada.

A FIGURA 15 é uma vista em perspectiva, que mostra a terceira modalidade com a tampa em uma posição aberta e presa ao alojamento.

A FIGURA 16 é uma vista em perspectiva, que mostra a
25 terceira modalidade com a tampa em uma posição intermediária entre a posição fechada e a posição aberta, uma das superfícies de restrição do membro de restrição, que pode ser revolvido, em forma de "P" associado, sendo visível através do bocal.

A FIGURA 17 é uma vista em perspectiva explodida, que

24

mostra as partes componentes do mecanismo de atuação lateral da terceira modalidade.

5 A FIGURA 18 é uma vista em perspectiva explodida, que mostra o alojamento inferior, o bocal, a tampa, e o elemento que pode ser revolvido da terceira modalidade.

A FIGURA 19 é uma vista lateral seccional parcial, que mostra a terceira modalidade com a tampa na posição fechada e o elemento, que pode ser revolvido, na posição de restrição, de tal modo que seja evitada a dispensação da dose da formulação de medicamento.

10 A FIGURA 20 é uma vista lateral seccional parcial da terceira modalidade, com a tampa na posição aberta e o elemento, que pode ser revolvido, na posição de não- restrição, de tal modo que a dispensação da dose da formulação de medicamento não seja evitada.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES EXEMPLARES

15 Na descrição detalhada que se segue das diferentes modalidades exemplares, numerais de referências iguais denotam características iguais, de modo a evitar a duplicação desnecessária das descrição de tais características.

20 As FIGURAS 1 a 6 são vistas que apresentam um pMDI 70 coordenado por respiração, operável manualmente, portátil, de acordo com uma primeira modalidade da presente invenção, para o uso por um paciente 71. O pMDI 70 compreende uma unidade de recipiente 14 e um alojamento 1, no qual a unidade de recipiente 14 pode deslizar ao longo de seu eixo longitudinal L-L. O alojamento 1 é genericamente tubular e de forma em L tendo uma seção axial 1a e uma seção transversal 1b, configuradas como um bocal 3. Em uma modalidade alternativa, a seção transversal 1b é configurada

25 como um bocal nasal para a inserção no interior da narina 75 do paciente.

O alojamento 1 pode ser moldado a partir de um material plástico, por exemplo através de moldagem por injeção. De modo

conveniente, o alojamento é de polipropileno. Na orientação de uso do pMDI 70 apresentado nas FIGURAS 2 a 6, o alojamento 1 possui uma extremidade superior 4a na seção axial 1a, através da qual a unidade de recipiente 14 pode ser inserida no alojamento 1 e uma extremidade aberta inferior 4b no bocal 3.

5 O pMDI compreende ainda uma tampa 20, que cobre a extremidade superior da unidade de recipiente 14 e pode também deslizar, de modo reversível, ao interior do alojamento 1. A aplicação de pressão para baixo pelo usuário 71 causa com que a tampa empurre a unidade de recipiente 14 ao interior do alojamento 1, contanto que uma tampa 5 esteja na posição
10 aberta, tal como ilustrado na FIGURA 6.

A unidade de estojo 14 compreende um estojo de aerossol pressurizado 14a tendo uma válvula dosadora 50 em sua extremidade dianteira ou comercial e um módulo contador de dose 14 b, montado sobre a extremidade dianteira (válvula) do estojo 14a. As válvulas de dosagem estão
15 comercialmente disponíveis a partir de fabricantes bem conhecidos na indústria de aerossol, por exemplo, de Valois, França (por exemplo, DF10, DF30, DF60), Bepak plc., UK (por exemplo BK 300, BK356) e 3M-Neotechnic Ltd., UK (por exemplo, SpraymisterTM). Uma válvula de dosagem exemplar é exposta nas Patentes USs 6. 170. 717, 6. 315. 173 e 6.318. 603. A
20 câmara de dosagem (não mostrada) da válvula dosadora 50 pode ser revestida com um revestimento de polímero fluorado, por exemplo através de polimerização de plasma a frio, tal como detalhado na US- A- 2003/ 0101993. O estojo 14a contém uma formulação em aerossol medicinal pressurizada, como é conhecido na arte e foi aqui acima mencionado, de modo breve. O
25 estojo 14a pode ser produzido a partir de alumínio e pode ter as suas superfícies internas revestidas com um polímero de fluorocarbono, de modo opcional misturado com um polímero não- fluorocarbono, por exemplo, uma mistura de politetrafluoroetileno (PTFE) e poliéter sulfona (PES). A este respeito, podem ser referidas as Patentes US 6.143.277, 6.511.653, 6.253.762.

6.532.955 e 6.546.928. O módulo do contador de dose 14b é como descrito no Pedido de Patente PCT N° WO-A – 2004/001664 e no US equivalente US- A- 2006/ 0096594. O módulo do contador de dose 14b é preso, de modo fixo, sobre a terminação do conjunto de válvula do estojo 14a e inclui um visor, que apresenta o número de doses medidas da formulação de medicamento, que permanecem no estojo 14 a. O visor do módulo do contador de dose 14 b é visível ao paciente através de uma janela provida no alojamento 1. O visor do módulo do contador de dose 14b e a janela do alojamento não são mostrados na primeira modalidade. No entanto, eles são ilustrados nas Figuras 7 a 13, que apresentam uma segunda modalidade, o visor sendo rotulado com 115 e a janela rotulada com 116.

Um bloco de haste 18 está proeminente verticalmente a partir de uma superfície basal interna do alojamento 1, ao longo do eixo L-L. O bloco da haste 18 recebe uma haste de válvula 14c do conjunto de válvula dosadora 50 quando a unidade de recipiente 14 é recebida no alojamento 1 em uma posição de repouso. O bloco da haste 18 possui uma passagem interna com uma terminação de entrada 18A para receber a haste da válvula 14c e uma terminação de saída 18b, que está em face do bocal 3. O bloco da haste 18 retém a haste de válvula 14c, de modo estacionário, pelo que a depressão da tampa 20 e, deste modo, da unidade de recipiente a partir de sua posição de repouso ao interior do alojamento a uma “posição atuada” causa com que a haste de válvula 14c seja deslocada a partir de uma posição estendida a uma posição deprimida em relação ao estojo 14a. O deslocamento causa com que uma dose medida da formulação de aerossol seja distribuída a partir do estojo (14a) através da terminação de saída 18b do bloco da haste 18 e do bocal 3, tal como indicado na FIGURA 6.

Em uso, um paciente 71, que esteja em necessidade de uma dose medida da formulação em aerossol medicinal coloca os seus lábios sobre o bocal 3 do alojamento 1 e então, de modo concorrente, inala e, com os seus

dedos 73, pressiona a unidade de recipiente 14 ao interior do alojamento 1 através da aplicação de uma pressão para baixo na tampa 20 (seta F, FIGURA 6) de modo a causar com que a válvula dosadora 50 libere uma dose medida da formulação medicinal a partir da unidade de recipiente 14 para o arraste no

5 fluxo de ar de inspiração, produzido pelo paciente para a deposição em seus pulmões. Em outras palavras, o paciente 71 tem que coordenar a sua inalação com a atuação do pMDI 70, daí o termo “inalador coordenado por respiração”. A depressão da unidade de recipiente 14 ao interior do alojamento 1 também resulta em que o módulo de contador de dose 14b grave

10 a liberação da dose e apresente o número de doses medidas deixadas no estojo 14a, tal como descrito na WO- A- 2004 / 001664 supra.

Na modalidade apresentada nas FIGURAS 1 a 6, o pMDI 70 compreende um elemento que pode ser revolvido 6, que é montado, de modo a que possa ser revolvido, em uma fenda 29 em uma base 25 do alojamento 1

15 e, além disso, que está associado com uma tampa 5 para o fechamento do bocal 3 quando o pMDI não está em uso. A tampa 5 pode ser moldada, por exemplo através de moldagem por injeção, a partir de um material plástico, por exemplo polipropileno. De modo conveniente, a tampa 5 e o elemento que pode ser revolvido 6 podem formar uma única parte componente do pMDI 70,

20 por exemplo uma parte moldada única. O elemento, que pode ser revolvido 6, é revolvido em torno de um eixo X fixo, que passa através do corpo do elemento que pode ser revolvido 6 e através do alojamento 1. Além disso, o eixo X fixo é perpendicular ao eixo longitudinal L-L. Nesta modalidade, o eixo X fixo assume a forma do eixo de um eixo 21 em torno, ou sobre o qual,

25 o elemento que pode ser revolvido 6 é revolvido. Tal como mostrado nas FIGURAS 2 a 6, o elemento, que pode ser revolvido 6, possui, de modo geral, um corpo em forma de “P” e o eixo fixo X passa através da parte genericamente semicircular 23 do corpo em forma de “P”.

Na posição aberta da tampa 5 mostrada na FIGURA 5, a parte

genericamente semicircular 23 do elemento que pode ser revolvido em forma de “P” 6 está voltada em afastamento do alojamento 1. De modo inverso, na posição fechada da tampa 5 mostrada na FIGURA 2, a parte genericamente semicircular 23 do elemento, que pode ser revolvido, em forma de P 6, está em face de e proeminente para o interior do alojamento 1.

O elemento que pode ser revolvido 6 está associado com a tampa 5 por meio de uma articulação entre os mesmos, nesta modalidade uma assim denominada “ articulação viva”. A provisão de uma articulação permite com que a tampa 5 seja conjugada de modo preciso ou próximo às dimensões do bocal 3, ao mesmo tempo em que permanece conectada, de modo operativo, ao elemento que pode ser revolvido 6. A tampa 5 pode exercer uma ação basculante para baixo sobre a articulação 8, de modo a descobrir o bocal 3 quando a tampa 5 está sendo movida para a posição aberta. De modo a descobrir o bocal 3, o usuário simplesmente empurra a tampa 5 para baixo e em afastamento do bocal 3, com força suficiente para ultrapassar uma conexão de encaixe entre as mesmas (não mostrada).

A articulação 8 também proporciona com que o ângulo entre a tampa 5 e o elemento, que pode ser revolvido 6, seja alterado em relação a cada um, ou enquanto o elemento que pode ser revolvido 6 é revolvido em torno do eixo fixo X. Portanto, quando a tampa 5 é movida para a posição aberta, uma vez que a tampa 5 tenham liberado o bocal 3, a tampa 5 pode ser empurrada de volta acima do bocal 3, deste modo causando com que o elemento que pode ser revolvido 6 seja revolvido em torno do eixo X, e fixado à base 25 do alojamento 1, por exemplo, por meio de um ajuste por encaixe ou de uma conexão de ajuste de interferência (não mostrada). Quando fixada nesta posição, a tampa 5 cobre a fenda 29 e o elemento que pode ser revolvido 6, cuja parte genericamente semicircular 23 apresenta a face voltada para fora a partir do alojamento 1. De modo mais particular, a parte genericamente semicircular 23 está proeminente para o interior do volume

interno 27 da tampa 5.

Em adição, quando a tampa 5 está em posição aberta, tal como mostrado na FIGURA 5, cobrindo o elemento que pode ser revolvido 6 e fixada à base do alojamento 1, ele pode formar uma vedação entre a tampa 5 e o alojamento 1 pode, portanto, reduzir o fluxo de ar para fora da fenda 29 no alojamento 1, no qual o elemento que pode ser revolvido 6 está moldado de modo a poder ser revolvido, durante a inalação de uma dose de formulação de medicamento. Através da redução do fluxo de ar através da referida fenda 29, o perfil de fluxo de ar do topo para a base normal do dispositivo inalador durante a inalação e menos interrompido do que seria, de outro modo, o caso.

De modo a mover a tampa 5 a partir da posição aberta de volta à posição fechada, o processo é simplesmente revertido.

Como pode ser observado a partir do precedente, quando a tampa 5 é movida a partir da posição aberta para a posição fechada, a associação da tampa 5 com o elemento que pode ser revolvido através da articulação 8 causa com que o elemento que pode ser revolvido 6 seja revolvido em torno do eixo X fixo. O elemento que pode ser revolvido 6 define um membro de restrição 7, o que restringe o movimento da unidade de recipiente 14 no alojamento 1 quando a tampa 5 está na posição fechada, pelo que são evitados a dispensação inadvertida a partir do estojo 14a e a contagem concomitante pelo módulo contador de dose 14 b. A este respeito, a superfície arqueada da parte genericamente semicircular 23 da forma em "P" define a superfície 7a do membro de restrição 7. Quando a tampa 5 é movida a partir da posição aberta para a posição fechada, o elemento que pode ser revolvido 6 é revolvido em torno do eixo X fixo em uma direção contra - horária, quando observado como mostrado nas FIGURAS 2 a 6 e a superfície de restrição 7a é levada a ser movida a partir de estar voltada para fora, em afastamento a partir do alojamento 1, de modo a que esteja voltada para dentro, ao interior do alojamento 1. Quando com a face voltada para dentro, a superfície de

restrição 7a está em uma posição de modo a restringir o movimento relativo entre a unidade de recipiente 14 e o alojamento 1, através do encontro da unidade de recipiente 14 com a superfície de restrição 7a, de modo mais particular o encontro do módulo de contador de dose 14b com a superfície de restrição 7a, e, deste modo, evitar a dispensação inadvertida de uma dose da formação de medicamento e a contagem pelo modulo de contador de dose 14 b, quando o pMDI não está em uso. Uma tal dispensação/ contagem inadvertida pode ocorrer, por exemplo, durante a remessa do pMDI 70 a partir do fabricante para o distribuidor, ou quando o pMDI 70 está no bolso ou em uma bolsa de mão do paciente, ou até mesmo como uma resultado de que a pessoa manipule ou jogue com o PMDI 70. O desperdício da formulação medicinal é, portanto, reduzido.

O elemento que pode ser revolvido 6 e a tampa 20 podem ser moldados a partir de um material plástico, por exemplo através de moldagem por injeção. De modo conveniente, estes elementos são de polipropileno.

Como mostrado nas FIGURAS 1 a 6, a superfície de restrição 7a encontra contra, ou está localizada em proximidade íntima à terminação guia do módulo do contador 14 b, quando a tampa 5 está em posição fechada.

Quando a tampa 5 é movida a partir da posição fechada para a posição aberta, a associação da tampa 5 com o elemento que pode ser revolvido 6, através da articulação 8, causa com que o elemento que pode ser revolvido 6 possa ser revolvido em torno do eixo X fixo, em uma direção oposta ao revolvido quando a tampa 5 é movida a partir de uma posição aberta para a posição fechada, tal como acima descrito. Portanto, à medida em que a tampa 5 é movida a partir de sua posição fechada para a posição aberta, o elemento que pode ser revolvido 6 é revolvido em torno do eixo X fixo e a superfície de restrição 7a é elevada a ser movida da posição em face para o interior do alojamento, para em face para o exterior, em afastamento a partir do alojamento 1. Quando de face voltada para fora, a superfície de restrição

31/1

7a, justo como todas as outras superfícies do elemento que pode ser revolvido 6, não está em uma posição de modo a restringir o movimento relativo entre a unidade de recipiente 14 e o alojamento 1, e, deste modo, o usuário é capaz de liberar uma dose da formulação medicinal através da pressão da capa 20 quando a tampa 5 está em posição aberta. Além disso, o módulo do contador de dose 14b registra a liberação da dose.

Um segundo pMDI 170 coordenado por respiração, operável manualmente, portátil, de acordo com a invenção, é mostrado nas FIGURAS 7 a 14, e apenas as características deste que não foram exibidas pelo primeiro pMDI 170 são descritas, em maiores detalhes, a seguir.

O elemento que pode ser revolvido 106 possui dois membros em forma de "P" paralelos, espaçados em afastamento, 106a e 106 b. O elemento que pode ser revolvido 106 possui um membro em ponto 106c, que conecta dos dois membros em forma de "P" 106a e 106 b. Cada membro em forma de "P" 106 a, 106b apresenta uma superfície de restrição 107a, que funciona do mesmo modo que na primeira modalidade das FIGURAS 1 a 6. De modo mais particular, as duas superfícies de restrição 107a são posicionadas em cada lado do bloco de haste 118 quando a tampa 105 está na posição fechada (vide FIGURA 9), de modo a restringir o movimento relativo entre a unidade de recipiente 114 e o alojamento 101 e, deste modo, evitar a dispensação contagem inadvertida de uma dose da formulação de medicamento. Um tal arranjo permite com que o bloco da haste 118 esteja localizado, de modo central, no interior da seção lateral 101b do alojamento 101, ao mesmo tempo em que proporciona superfícies de restrição estáveis 107a, de modo a restringir o movimento relativo entre a unidade de recipiente 114 e o alojamento 101 quando a tampa 105 está em posição fechada.

Um terceiro pMDI 270 coordenado por respiração, manualmente operável, portátil é mostrado nas FIGURAS 14 a 20, sendo apenas descritas em detalhe abaixo as características do mesmo que não são

exibidas pelo primeiro ou segundo pMDIs 70; 170.

A dispensação da dose da formulação de medicamento é alcançada pelo usuário pelo pressionar das alavancas laterais de atuação 250a, b, ao mesmo tempo em que o pMDI 270 é retido com a tampa 205 em posição aberta. Tal como mostrado nas FIGURAS 17 e 18, o alojamento compreende duas partes de componente separadas, um alojamento superior 201a e um alojamento inferior 201b, sendo conjugados por um ajuste em baioneta, infra. O alojamento inferior 201 recebe o módulo de contador de dose 214b, que está unido à extremidade dianteira do estojo, 214a, incorpora o bloco da haste 218 e o eixo 221 para a fixação do elemento que pode ser revolvido 206. O bocal 203 não é formado integralmente com o alojamento inferior 201b e, em vez disso, forma uma parte de componente separada.

A parte de alojamento superior 201a compreende um corpo superior tipo envelope, oco, de forma em T genericamente invertida, que apresenta aberturas laterais 249 a, b para receber as alavancas de atuação laterais 250 a, b, respectivamente. A parte de alojamento superior 201a compreende ainda um chassi 289, que provê os elementos pivô 251a, b para o engate com os elementos pivô 276^a, b das alavancas 250 a, b, para o movimento rotativo dos mesmos nas aberturas laterais 249 a, b, entre uma posição de repouso (Figuras 14-16) e uma posição atuada, voltada para dentro (não mostrada).

O chassi 289 inclui um par de braços 290 a, b em sua extremidade inferior, que forma a parte macho de um ajuste em baioneta, que conecta as partes de alojamento superior e inferior 201a, 201 b para formar o alojamento 201. A parte fêmea do ajuste em baioneta é provida na parte de alojamento inferior 201b (não mostrada).

A FIGURA 17 apresenta um membro de carga 261, que transmite a depressão voltada para dentro das alavancas de atuação laterais 250a, b para um movimento relativo entre a unidade de recipiente 214 e o

33

alojamento 201 e, deste modo, distribui uma dose da formulação de medicamento. O membro de carga 261 é ajustado sobre a unidade de recipiente 214 e o movimento rotativo das alavancas 250a, b, entre as suas posições de repouso e atuada provendo a atuação do estojo 214a através do engate com o membro de carga 261.

O membro de carregamento 261 compreende uma luva 271, que está em ajuste próximo com a parede periférica externa do estojo 214 a, uma seção extrema 273 em uma extremidade da luva 271, superior, que aqui abarca a luva 271, que engata a base do estojo 214 a, e uma seção de carga 275, que apresenta um flange, na outra extremidade da luva 271, inferior, que é engatada pelas alavancas de atuação 250 a, b, de modo a carregar o estojo 214 a.

A Figura 17 mostra que as alavancas 250 a, 250 b são membros tipo envelope, ocos, cada qual apresentando um par de braços de carga 279, que, em uso, cavalgam a unidade de recipiente 214 de modo a agir sobre a seção de carga 275 do membro de carga 261 sobre lados opostos da unidade de recipiente 214.

De modo a operar pMDI 270, o usuário coloca manualmente o pMDI na configura de “ abertura de bocal “ apresentada na Figura 15, e então toma o bocal 203 em seus lábios, e, em coordenação com uma respiração de inalação, atua o inalador através da depressão das alavancas de atuação 250a, b, com um ou mais dedos da mão que retém o pMDI 270. A depressão das alavancas 250 a, b, causa a rotação interna da mesma, de tal modo que os braços de carga 279 das alavancas 250 a, b, acionem a seção de carga 275 do membro de carga 261 e, portanto, o membro de carga 261 para baixo, cujo movimento para baixo do membro de carga 261 aciona a unidade de recipiente 214 para baixo em relação com a haste de válvula (não mostrada) do estojo 214a, que é mantida estacionária pelo bloco da haste 218. De modo particular, quando as alavancas 250 a, b são giradas para dentro, os membros

37
20

de carga 279 operam sobre a seção de carga 275, de modo a empurrar o membro de carga 261 para baixo. Isto, por sua vez, causa com que a seção extrema do membro de carga 261 seja suportada sobre a base do estojo 214a e empurre a unidade de recipiente 214 para baixo no alojamento, em relação à haste de válvula estacionária.

Este movimento para baixo da unidade de recipiente 214 em relação à haste da válvula estacionária atua o estojo 214a, de modo a fornecer uma pulverização dosada da formulação de medicamento, a partir da haste da válvula e ao interior e através do bocal 203.

O movimento para baixo da unidade de recipiente 214 em relação à haste da válvula estacionária atua o estojo 214a, de modo a fornecer uma pulverização dosada da formulação de medicamento a partir da haste da válvula ao interior de e através do bocal 203.

O movimento para baixo resultante da unidade de recipiente 214 no alojamento 201 não apenas resulta em que a válvula de dosagem seja aberta, para a dispensação de uma dose medida de medicamento, mas também no avanço da exibição do módulo de contador de dose 214 b, conforme detalhado na WO-A- 2004/ 001664 *supra*.

Quando da liberação das alavancas 250 a, b, o pMDI 270 é novamente acionado pela mola de retorno na válvula de dosagem, estando pronto para a atuação subsequente.

Seguindo-se à atuação, o pMDI 270 é removido a partir da boca do usuário e o bocal 203 é fechado pela tampa 205, pronto para a atuação subsequente.

Como será observado a partir da Figura 18, nesta modalidade da invenção a tampa 205 e o elemento que pode ser revolvido 206 são formados como subcomponentes separados, que podem ser conjugados em um componente unitário através de qualquer conexão adequada, por exemplo através de um ajuste de interferência ou de um ajuste de encaixe. O elemento

que pode ser revolvido 206 é formado integralmente com a articulação 208. De modo conveniente, a tampa 205 e o elemento que pode ser revolvido 206 são de um material plástico, de modo mais conveniente de partes plásticas moldadas, em cujo caso a articulação 208 é uma articulação viva.

5 Em uma modificação da terceira modalidade, não mostrada, as alavancas 250 a, b são formadas integralmente com o chassi 289, por exemplo como um molde em peça única. As alavancas 250 a, b são ligadas ao chassi 289 através de articulações vivas, de modo a prover o movimento rotativo requerido das alavancas 250 a, b.

10 A dispensação acidental de uma dose de formulação de medicamento é evitada quando a tampa 205 está em posição fechada, tal como mostrado nas FIGURAS 14 e 19, porque as suas superfícies de restrição 207a dos membros genericamente em forma de "P" 206a e 206b restringe o movimento relativo entre a unidade de recipiente 214 e o alojamento 201,
15 através de encontro contra o módulo de contador de dose 214b, montado na extremidade dianteira da unidade de recipiente 214. Quando a tampa está na posição aberta, tal como mostrado nas FIGURAS 15 e 20, e as alavancas de atuação lateral 250a, b são pressionadas pelo usuário, as duas superfícies de restrição 207a dos dois membros genericamente em forma de "P" 206a e
20 206b, e, deste modo, não evitam a dispensação de uma dose da formulação de medicamento.

 Com referência à segunda modalidade na FIGURA 13 e à terceira modalidade na FIGURA 15, será apreciado que, quando a tampa 105; 205 está em sua posição aberta fixada à base 125; 255 do alojamento 101;
25 201, a tampa 105; 205 não apenas encerra o elemento que pode ser revolvido 106; 206 e as fendas associadas 129; 229, mas também age como um suporte, sobre o qual o pMDI 170; 270 pode ser mantido ereto em sua orientação em uso.

 Será observado que, nas modalidades exemplares da invenção,

36

durante o movimento da tampa a partir da posição aberta para fechada, não é requerido que a unidade de recipiente seja movida em relação ao alojamento, de modo a evitar a dispensação da dose de formulação de medicamento. Isto é diferente do inalador descrito no Pedido de Patente UK N° 0505543 e na

5 contraparte do Pedido de Patente PCT PCT/GB2006/000978, no qual o elemento que pode ser revolvido não compreende um membro de restrição e a unidade de recipiente pode ser movida em relação ao alojamento, de modo a colocá-lo em proximidade a um membro de restrição incluído no alojamento e, deste modo, evitar a dispensação da dose da formulação de medicamento.

10 Os inaladores exemplares da invenção são pMDIs coordenados por respiração, em distinção dos pMDIs operados por respiração. Um exemplo de um pMDI operado por respiração pode ser visto na US 5. 447. 150.

Os inaladores exemplares da invenção podem ser usados em

15 conjunção com uma embalagem com envoltório para o armazenamento e a contenção do inalador, incluindo aquelas descritas nas Patentes US 6.390. 291, 6.119. 853, 6.179.188, 6.679. 374, 6.315. 112, e 6. 352. 152.

Cada uma das modalidades a acima descritas pode ser modificada, de modo a incorporar uma ou mais características expostas no

20 pedido de patente provisório US N°s. 60/ 823. 139, 60/ 823.141, 60 / 823. 134, 60/ 823. 143, 60/ 823. 146, 60/ 823. 151, 60/ 823/ 154, todos depositados em 22 de agosto de 2006; e os pedidos de patente US correspondendo aos pedidos de patente Internacionais N°s. PCT/ GB 2006/ 000963, PCT / GB 2006/ 000966, PCT / GB 2006/ 00978, PCT / GB 2006/ 000978, PCT/ GB

25 2006/ 00975, PCT / GB 2006/ 000965; cada um dos referidos pedidos de patente sendo incorporados a este, em sua totalidade, a título referencial.

As modalidades exemplares acima descritas podem ser adicionalmente modificadas, de modo a incorporar uma ou mais características a partir das reivindicações apensas.

O medicamento contido na unidade de recipiente da presente invenção pode se destinar ao tratamento de sintomas brandos, moderados, ou agudos severos ou crônicos ou para o tratamento profilático. O medicamento é adequado para o tratamento de doenças respiratórias, por exemplo asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), podendo também ser destinado ao tratamento de outras indicações terapêuticas, por exemplo ao tratamento de rinite alérgica.

Agentes terapêuticos ou medicamentos apropriados podem ser assim selecionados a partir de, por exemplo:

10 analgésicos, por exemplo, codeína, diidromorfina, ergotamina, fentanila ou morfina;

preparações anginais, por exemplo, diltiazem;

antialérgicos, por exemplo cromoglicato (por exemplo, como o sal de sódio), cetotifeno ou nedocromila (por exemplo, como o sal de sódio);

15 anti-infectivos, por exemplo cefalosporinas, penicilinas, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclina e pentamidina;

anti-histaminas, por exemplo metapirileno;

Antagonistas de H₁, por exemplo, amexanox, astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeiramina, cetirizina, levocetirizina, efenadina, efenadina, clemastina, ciclicina, carebastina, ciproetptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efenadina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina e tirolidina, em particular cetirizina, levocetirizina, efenadina e fexofenadina;

Antagonistas de H₃, por exemplo aqueles compostos expostos na WO-A- 04035556 e na WO-A - 06045416;

Antagonistas de H₄, por exemplo os compostos expostos em

Jablonowski et al., J. Med. Chem. 46: 3957- 3960 (2003);

Antiinflamatórios, por exemplo metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico do ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -metil-17 α - [(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil) óxi]-3- oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoiódico, éster S-fluorofenílico do ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoiódico (furoato de fluticasona), éster S-(2-oxo-tetraidro-furan-3S-il) do ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -metil-17 α -propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoiódico, éster S-cianometílico do ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-ooxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil) oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoiódico, éster S-fluorometílico do ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -metil-17 α -(1-metilciclopropilcarbonil) ooxi---3- oxo-androsta -1,4- dieno-17 β - carbotoiódico, ésteres de beclometasona (por exemplo, o éster de 17 – propionato ou o éster de 17, 21 –dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de monometasona (por exemplo, furoato de monometasona), triamcinolona acetonida, rofleponida, ciclesonida, (16 α , 17-[[(R)-cicloexilmetileno] bis (oxi)]- 11 β , 21 – diidroxipregna -1,4- dieno -3, 20-diona), propionato de butixocort, RPR – 106541, ou ST- 126;

antitussígenos, por exemplo noscapina;

broncodilatadores, por exemplo, agonistas de β_2 -adrenoreceptor incluindo salmeterol (que pode ser um racemato ou um enantiômero único, tal que o R- enantiômero), salbutamol (que pode ser um racemato ou um enantiômero único, tal que o R- enantiômero), formoterol (que pode ser um racemato ou um diastereômero único, tal que o R, R-diastereômero), salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerbuterol, reproterol, bambuterol, inacaterol, terbutalina e sais dos mesmos, por exemplo o sal de xinafoato (1-hidróxi-2-naftalenocarboxilato) de salmeterol, o sal de sulfato ou a base livre de

salbutamol ou o sal de fumarato de formoterol;

outros agonistas de β_2 - adrenoreceptor, incluindo salmeterol (que pode ser um racemato ou um enantiômero único, tal que o R-enantiômero), salbutamol (que pode ser um racemato ou um enantiômero),
 5 único, tal que o R- enantiômero), formoterol (que pode ser um racemato ou um diastereômero único, tal que o R, R- diastereômero), salmefamol, fenoterol, carmoterol, etanterol, naminterol, clenbuterol, pirbuterol, flerbuterol, reproterol, bambuterol, indacaterol, terbutalina e sais dos mesmos, por exemplo o sal de xinafoato (1-hidróxi-2-naftalenocarboxilato) de
 10 salmeterol, o sal de sulfato ou a base livre de salbutamol ou o sal de fumarato de formoterol;

outros agonistas do β_2 -adrenoreceptor incluem aqueles descritos na WO 02/066422, WO 02/ 070490, WO 02/076933, WO 03/24439, WO 03/072539, WO 03/09104, WO 04/016578, WO 2004/022547, WO
 15 2005/037807, WO 2004/ 037773, WO 2004/ 037768, WO 2004/ 039762, WO 2004/ 039766, WO 01/42193 e WO 03/ 042160;

exemplos de agonistas do β_2 -receptor incluem:

3-(4-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi} butil) benzenossulfonamida;
 20 3-(3-{[7-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-hidroximetil)fenil]etil}-amino)heptil]oxi}butil) benzenossulfonamida;
 4-({(1R)-2-[(6-{2-[(2, 6-diclorobenzil)oxi]etóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol;
 4-({(1R)-2-[(6-{4-[3-(ciclopentilsulfonil)fenil]butóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol;
 25 amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol;
 N-[2-hidroxil-5-[(1R)-1-hidróxi-2-[[2-4-[(2R)-2-hidróxi-2-feniletil]amino] fenil] etil] amino] etil] fenil] formamida;
 N-2{2-[4- (3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil}-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2(1H)-quinolinon-5-il) etilamina; e

40

5-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona.

O agonista de β_2 -adrenoreceptor pode estar sob a forma de um sal formado com um ácido farmaceuticamente aceitável, selecionado a partir dos ácidos sulfúrico, clorídrico, fumárico, hidroxinaftóico (por exemplo 1- ou 3-hidróxi-2-naftóico), cinâmico, cinâmico substituído, trifenilacético, sulfâmico, sulfanílico, naftalenoacrílico, benzóico, 4-metoxibenzóico, 2- ou 4-hidroxibenzóico, 4-clorobenzóico e 4-fenilbenzóico.

Inibidores de PDE4, por exemplo ácido cis-4-ciano-4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil) cicloexan-1-carboxílico, 2-carboximetóxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometóxifenil)cicloexan-1-ona, cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil) cicloexan-1-ol] e cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentilóxi)-4-metoxifenil] cicloexano-1-carboxílico (também conhecido como cilomilast) e os seus sais, ésteres, pró-drogas ou formas físicas, que são descritos na patente US 5.552.438, emitida em 3 de setembro de 1996; esta patente e os compostos que ela expõe são incorporados a esta, em sua totalidade, a título referencial;

outros inibidores de PDE4 são expostos no pedido de patente internacional publicado WO 04/ 024728 (Glaxo Group Ltd.), WO 04/ 056823 (Glaxo Group Ltd.) e WO 04/ 103998 (Glaxo Group Ltd.);

antagonistas de leucotrieno, por exemplo, montelukast, pranlukast e zafirlukast; inibidores de iNOS, por exemplo aqueles expostos na WO- A- 9313055, WO-A-9830537, WO-A- 0250021, WO-A- 9534534 ou WO-A- 9962875;

antagonistas de adenosina 2a, por exemplo, 2R, 3R, 4S, 5R)-2-[6-amino-2-(1S-hidroxiometil-2-fenil-etilamino)-purin-9-il]-5-2 (2-etil-2H-tetrazol-5-il)-tetraidro-furan-3,4-diól (por exemplo, como maleato); [inibidores de α_4 integrina, por exemplo (2S)-3-[4-({[4-(aminocarbonil)-1-piperidinil]carbonil}oxi)fenil]-2-(((2S)-4-metil-2-{2-(2-etilfenóxi)acetil]

41
47

amino}pentanoil) amino] propanóico (por exemplo, como o ácido livre ou como o sal de potássio)];

diuréticos, por exemplo, amilorida;

5 anticolinérgicos, por exemplo, ipratrópio (por exemplo, como brometo) tiotrópio, atropina, ooxitrópio, revatropato (por exemplo, como o hidrobrometo) ou LAS- 34273, que é exposto na WO-A- 0104118;

hormônios, por exemplo cortisona, hidrocortisona ou prednisolona; xantinas, por exemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina ou teofilina;

10 proteínas terapêuticas e peptídeos, por exemplo insulina ou glucagons.

Será ainda evidente para uma pessoa versada na arte, quando apropriado, que os medicamentos podem ser usados sob a forma de sais (por exemplo como sais de metal alcalino ou de amina ou como sais de adição de

15 ácido) ou como ésteres (por exemplo, ésteres alquílicos inferiores) ou como solvatos (por exemplo, hidratos) de modo a otimizar a atividade e/ ou a estabilidade do medicamento e/ ou minimizar a solubilidade do medicamento no propelente.

De modo preferido, o medicamento é um composto

20 antiinflamatório para o tratamento de distúrbios inflamatórios ou de doenças, tais que asma e artrite.

De modo preferido, o medicamento é formulado em um propelente hidrofluoroalcano, tal que HFA – 134a ou HFA-227, ou uma combinação dos mesmos.

25 De modo preferido, o medicamento é um esteróide antiinflamatório, tal que um corticoesteróide (por exemplo, furoato de fluticasona ou propionato de fluticasona, furoato de mometasona ou ciclosonida) ou um beta agonista de ação prolongada (LABA), tal que salmeterol, por exemplo, como o sal de xinafoato, ou uma combinação dos

42

mesmos.

Medicamentos preferidos são salmeterol, xinafoato de salmeterol, salbutamol, sulfato de salbutamol, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de mometasona, ciclesonida, e dipropionato de beclometasona e sais, ésteres ou solvatos dos mesmos.

Outros compostos antiinflamatórios adequados incluem os NSAIDs, por exemplo inibidores de PDE4, antagonistas de leucotrieno, inibidores de iNOS, inibidores de triptase e elastase, antagonistas de beta-2-integrina e antagonistas de adenosina 2a.

Os medicamentos podem ser fornecidos em combinações. Como um exemplo, pode ser provido salbutamol (por exemplo, como a base livre do sal de sulfato) ou salmeterol (por exemplo, como o sal de xinafoato), em combinação com um esteróide antiinflamatório, tal que beclometasona (por exemplo, um éster, de modo preferido dipropionato) ou furoato de fluticasona ou propionato de fluticasona.

Todas as publicações, patentes e pedidos de patentes neste citados, seja supra ou infra, são incorporados a este, a título referencial, em sua totalidade, na mesma extensão em que cada publicação, patente ou pedido de patente foi, de modo específico e individual, indicado para ser incorporado a título referencial.

Deve ser notado que, como usado na especificação e nas reivindicações apenas, as formas singulares “um”, “o” e “um” incluem os referentes plurais, a não ser que o conteúdo o dite claramente de outro modo. Além disso, o uso de palavras, tais que “geralmente”, “cerca de”, “aproximadamente”, e os similares, é tido como incluindo o valor exato, a propriedade ou o parâmetro.

Deve ser entendido que a presente invenção foi acima descrita apenas a título de exemplo e que a descrição acima não deve ser considerada como impondo qualquer limitação ao escopo das reivindicações. De modo

V37

específico, embora a presente invenção tenha sido descrita com referência a um pMDI, a invenção não está limitada a esta forma de inalador. O escopo da invenção é definido pelas reivindicações apensas.

REIVINDICAÇÕES

1. Inalador para o uso com uma unidade de recipiente contendo uma formulação de medicamento a ser dispensada, caracterizado pelo fato de compreender:

5 - um alojamento para a unidade de recipiente e no qual a unidade de recipiente pode ser movida relativamente no mesmo, de modo a causar a dispensação de uma dose da formulação de medicamento a partir da unidade de recipiente para a inalação por um usuário através de uma saída de dispensação do inalador;

10 - uma tampa, que pode ser movida entre uma posição fechada, na qual a tampa fecha a saída de dispensação, e uma posição aberta, na qual a saída de dispensação está aberta; e

 - um elemento que pode ser revolvido, que compreende um membro de restrição, o elemento que pode ser revolvido, quando em uso
15 sendo revolvido em torno de um eixo entre uma primeira posição, que coloca o membro de restrição em uma posição de não- restrição, que não restringe o movimento relativo entre a unidade de recipiente e o alojamento para a dispensação da dose de formulação de medicamento, a uma segunda posição, que coloca o membro de restrição em uma posição de restrição, que não
20 restringe o movimento relativo entre a unidade de recipiente e o alojamento, de tal modo que a dispensação da dose da formulação de medicamento seja evitada;

 em que a tampa está associada com o elemento que pode ser revolvido, de tal modo que o movimento da tampa a partir da posição fechada
25 para a posição aberta causa com que o elemento a ser revolvido mova o membro de restrição a partir da posição de restrição para a posição de não-restrição e vice-versa;

 e em que uma articulação está disposta entre o elemento que pode ser revolvido e a tampa.

2. Inalador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o elemento que pode ser revolvido é revolvido em torno de um eixo fixo.

5 3. Inalador de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o eixo fixo do elemento que pode ser revolvido passa através do alojamento do inalador.

10 4. Inalador de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que, durante o movimento da tampa a partir da posição aberta para a posição fechada, não é requerido que a unidade de recipiente seja movida em relação ao alojamento, de modo a evitar a dispensação da dose da formulação de medicamento.

15 5. Inalador de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o membro de restrição possui uma superfície de restrição e em que o movimento da tampa a partir da posição aberta para a posição fechada causa com que o elemento que pode ser revolvido seja revolvido a partir da primeira posição para a segunda posição e, deste modo, traga o membro de restrição à sua posição de restrição, cuja superfície de restrição restringe o movimento relativo entre o alojamento e a unidade de recipiente.

20 6. Inalador de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a superfície de restrição é uma superfície curva.

7. Inalador de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a superfície curva apresenta um raio constante em torno do eixo.

25 8. Inalador de acordo com a reivindicação 5, 6 ou 7, caracterizado pelo fato de que o elemento que pode ser revolvido compreende uma seção genericamente semicircular, montada sobre o eixo e cuja superfície circunferencial forma a superfície de restrição.

9. Inalador de acordo com qualquer uma das reivindicações

precedentes, caracterizado pelo fato de que o eixo, em torno do qual o elemento que pode ser revolvido é revolvido, passa através do elemento a ser revolvido.

5 10. Inalador de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o elemento a ser revolvido possui genericamente a forma de "P".

11. Inalador de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o eixo, em torno do qual o elemento que pode ser revolvido é revolvido, passa através da parte semicircular da forma em "P".

10 12. Inalador de acordo com a reivindicação 10 ou 11, quando dependente da reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a superfície semicircular do "P" forma a superfície de restrição do membro de restrição.

15 13. Inalador de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a tampa é capaz de cobrir o elemento que pode ser revolvido quando a tampa está em posição aberta.

14. Inalador de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o elemento que pode ser revolvido está apto a ser disposto no interior da tampa, quando ela está em sua posição aberta.

20 15. Inalador de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o elemento que pode ser revolvido e a tampa compreendem uma parte de componente único, que é formada opcionalmente de modo integral.

25 16. Inalador de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a tampa é adaptada para ser fixada, de modo liberável, ao alojamento, quando em posição aberta.

17. Inalador de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a tampa é adaptada de modo a formar uma base para o inalador, quando fixada ao alojamento.

18. Inalador de acordo com a reivindicação 17, caracterizado

12
9

pelo fato de que a base é adaptada para formar um suporte para o inalador.

19. Inalador de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de ser com a condição de que o inalador não é um inalador operado por respiração.

5 20. Inalador de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o inalador é um inalador coordenado por respiração, que pode ser acionado manualmente.

21. Inalador de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o inalador é um pMDI.

10 22. Inalador de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a unidade de recipiente é uma unidade de recipiente pressurizada.

23. Inalador de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a unidade de recipiente
15 compreende um recipiente, que contém a formulação de medicamento.

24. Inalador de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que um acessório está unido ao recipiente.

25. Inalador de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o acessório está ligado à extremidade dianteira do recipiente.

20 26. Inalador de acordo com as reivindicações 23, 24 ou 25, caracterizado pelo fato de que o recipiente é um recipiente pressurizado.

27. Inalador de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o elemento, que pode ser revolvido, consiste do membro de restrição.

25 28. Inalador de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de ser adaptado de tal modo que, quando a tampa está na posição fechada, o membro de restrição é posicionado de modo a encostar contra a unidade de recipiente, deste modo restringindo o movimento da unidade de recipiente em relação ao alojamento, de modo a

13
07

evitar a dispensação de uma dose da formulação de medicamento, e de modo tal que, quando a tampa estiver em posição aberta, o membro de restrição seja posicionado de modo a não encostar contra a unidade de recipiente, deste modo permitindo com que a unidade de recipiente seja movida em relação ao alojamento e de modo a permitir a dispensação de uma dose da formulação de medicamento.

29. Inalador de acordo com a reivindicação 28, quando de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 8 e 12, caracterizado pelo fato de ser adaptado à posição da superfície de restrição do membro de restrição, de modo a encostar contra a unidade de recipiente quando a tampa estiver em posição fechada.

30. Inalador de acordo com a reivindicação 29 ou 30, caracterizado pelo fato de que o membro de restrição é adaptado para encostar contra um acessório da unidade de recipiente quando a tampa estiver em sua posição fechada.

31. Inalador de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de incluir a unidade de recipiente no alojamento.

32. Tampa para o uso com um inalador, caracterizada pelo fato de compreender um alojamento para receber no mesmo uma unidade de recipiente, que contém uma formulação de medicamento e na qual a unidade de recipiente pode ser movida relativamente, de modo a causar a dispensação de uma dose da formulação de medicamento a partir da unidade de recipiente para a inalação por um usuário através de uma saída de dispensação do inalador;

a tampa sendo adaptada para ser montada, movivelmente, sobre o inalador, para movimento entre uma posição fechada, na qual a tampa fecha a saída de dispensação, e uma posição aberta, na qual a saída de dispensação está aberta;

M
Z

a tampa compreendendo um elemento que pode ser revolvido, que compreende um membro de restrição, o elemento que pode ser revolvido sendo adaptado para ser revolvido em torno de um eixo quando do movimento da tampa entre as suas posições fechada e aberta, e o elemento

5 que pode ser revolvido sendo colocado na primeira e na segunda posições quando a tampa está em suas posições aberta e fechada, respectivamente;

a primeira posição colocando o membro de restrição em uma posição de não- restrição, que não restringe o movimento relativo entre uma unidade de recipiente e o alojamento, para dispensar a dose da formulação de

10 medicamento, e a segunda posição colocando o membro de restrição em uma posição de restrição, que restringe, o movimento relativo entre a unidade de recipiente e o alojamento, de um modo tal que a dispensação da dose da formulação de medicamento seja evitada;

em que uma articulação está disposta entre o elemento a ser

15 revolvido e a parte de tampa.

33. Tampa de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que a tampa possui uma parte da tampa que fecha a saída de dispensação.

34. Tampa de acordo com a reivindicação 33, caracterizada

20 pelo fato de que a articulação permite com que o elemento a ser revolvido seja disposto na parte de tampa.

35. Tampa de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 a 34, caracterizada pelo fato de que o membro de restrição possui uma superfície de restrição, e em que o movimento da tampa a partir da posição

25 aberta para a posição fechada causa com que o elemento que pode ser revolvido seja revolvido a partir da primeira posição para a segunda posição e, deste modo, coloque o membro de restrição em sua posição de restrição, na qual a superfície de restrição restringe o movimento relativo entre o alojamento e a unidade de recipiente.

36. Tampa de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 a 35, caracterizada pelo fato de que o eixo em torno do elemento a ser revolvido pode ser revolvido e passa através do elemento a ser revolvido.

5 37. Tampa de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 a 36, caracterizada pelo fato de que o elemento que pode ser revolvido possui, de modo geral, uma forma em "P".

38. Tampa de acordo com a reivindicação 37, caracterizada pelo fato de que o eixo, em torno do qual o elemento a ser revolvido é revolvido passa através da parte semicircular da forma em "P".

10 39. Tampa de acordo com a reivindicação 37 ou 38, quando dependente da reivindicação 35, caracterizada pelo fato de que a superfície semicircular do "P" forma a superfície de restrição do membro de restrição.

15 40. Tampa de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 a 39, caracterizada pelo fato de que o elemento que pode ser revolvido e a parte de tampa estão compreendidos em uma parte de componente única, que é, de modo opcional, formada integralmente.

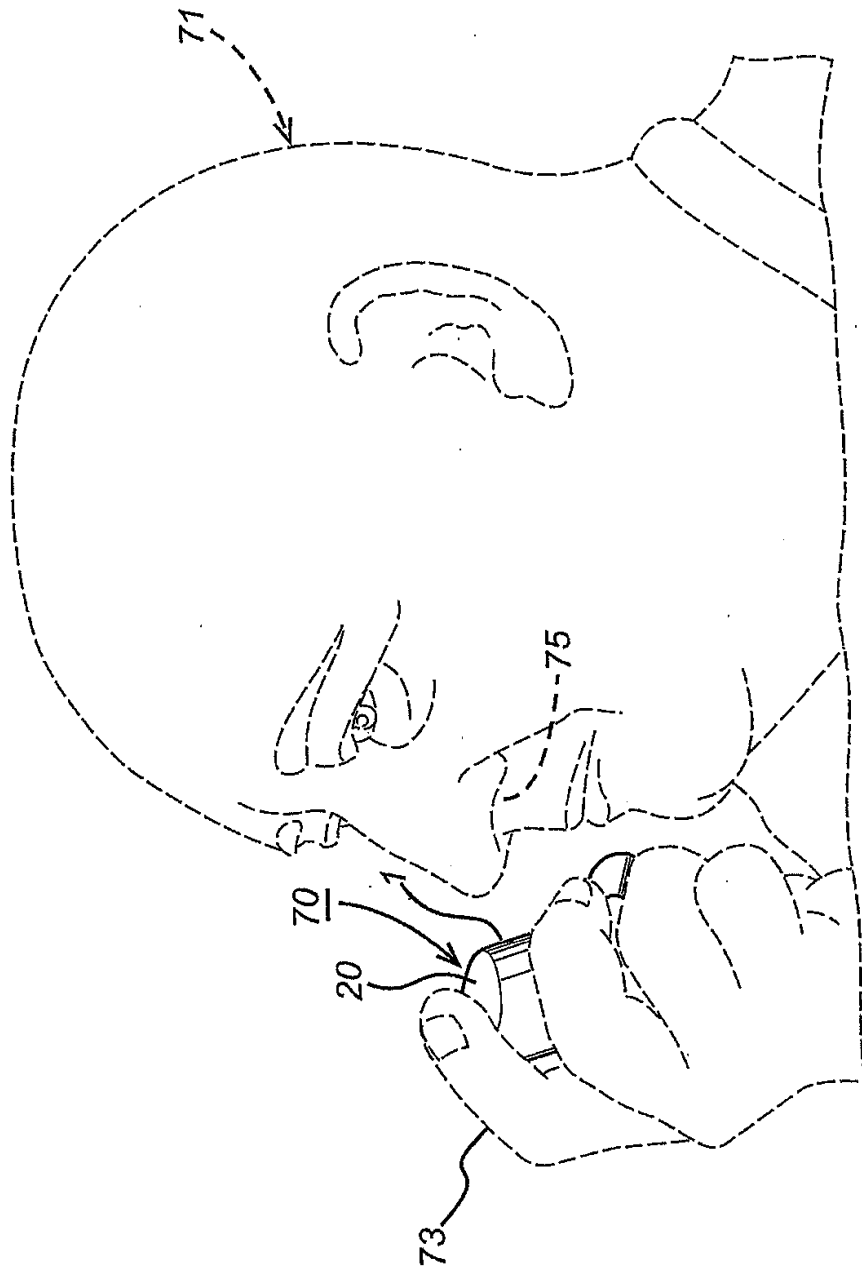
20 41. Tampa de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que o elemento a ser revolvido possui uma montagem para a montagem em um eixo do inalador para que seja revolvido em torno deste.

25 42. Inalador para o uso com uma unidade de recipiente contendo uma formulação de medicamento para ser dispensada, caracterizado pelo fato de ser substancialmente como aqui descrito com referência a, e ilustrado pelas Figuras 1 a 6, Figuras 7 a 13, ou Figuras 14 a 20 dos desenhos anexos.

43. Tampa para o uso com um inalador, caracterizada pelo fato de ser substancialmente como aqui descrita com referência a, e ilustradas através das Figuras 1 a 6, Figuras 7 a 13, ou Figuras 14 a 20 dos desenhos anexos.

12

FIG. 1



3A

FIG. 2

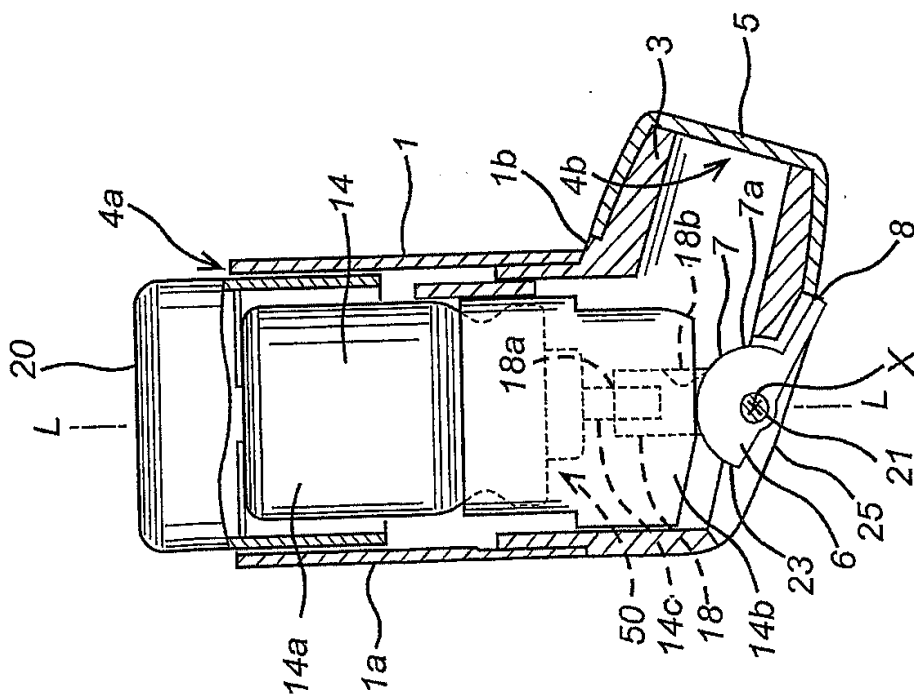
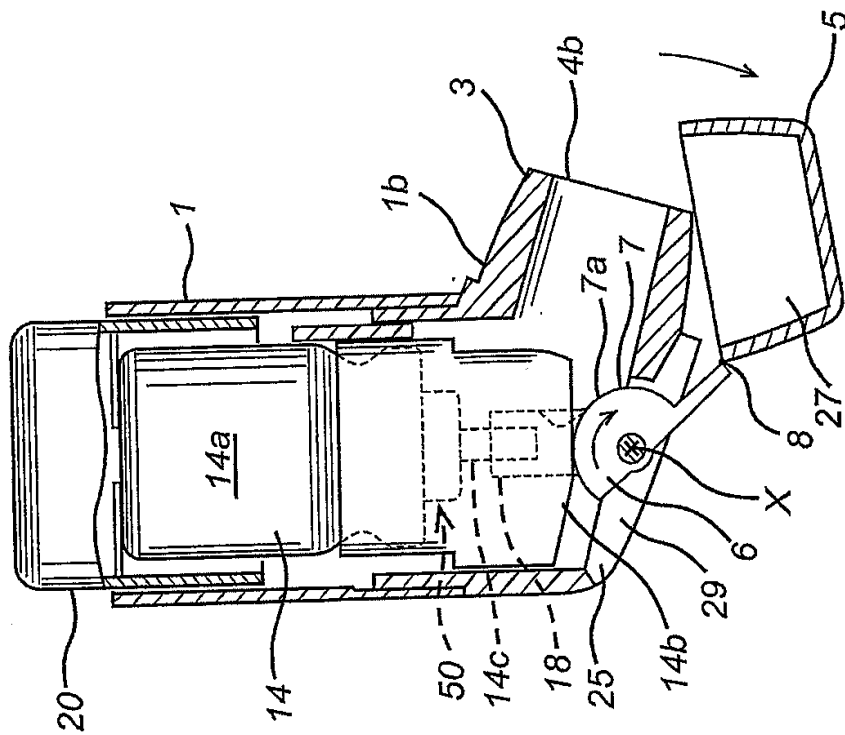


FIG. 3



24

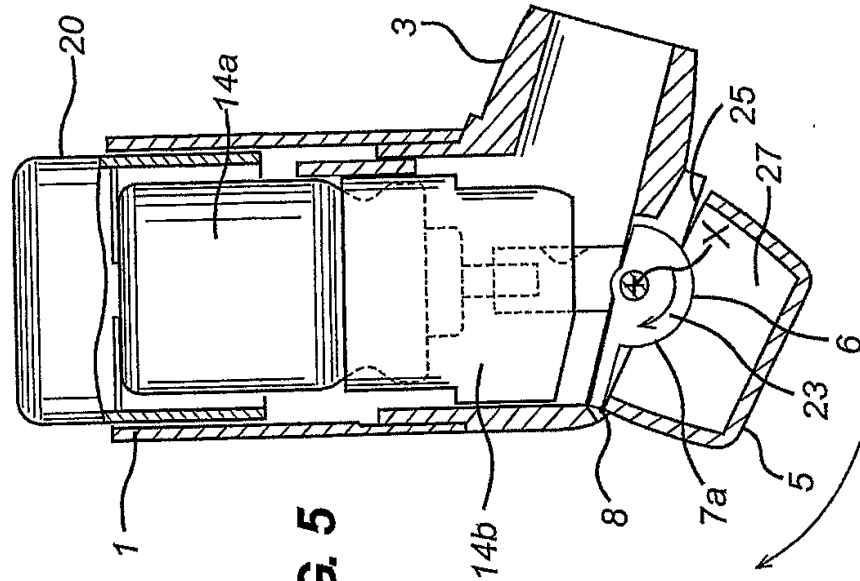


FIG. 5

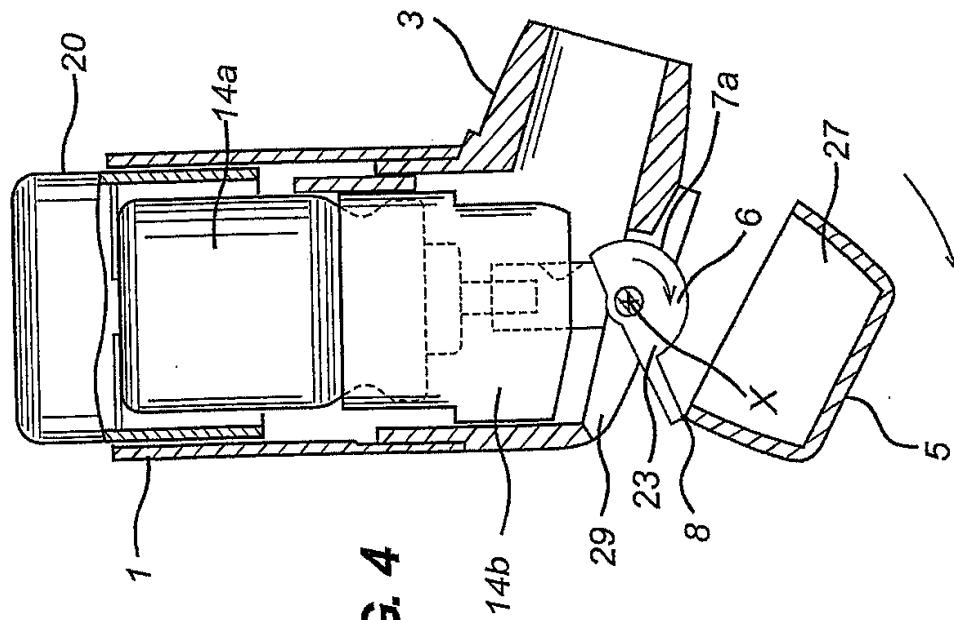
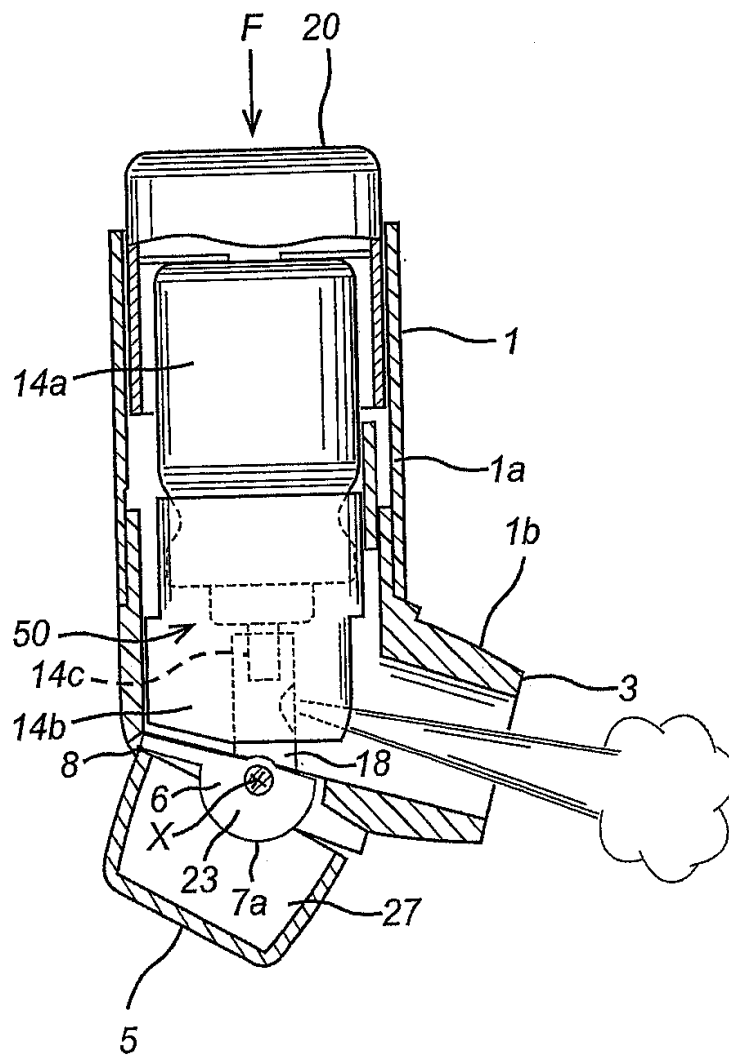


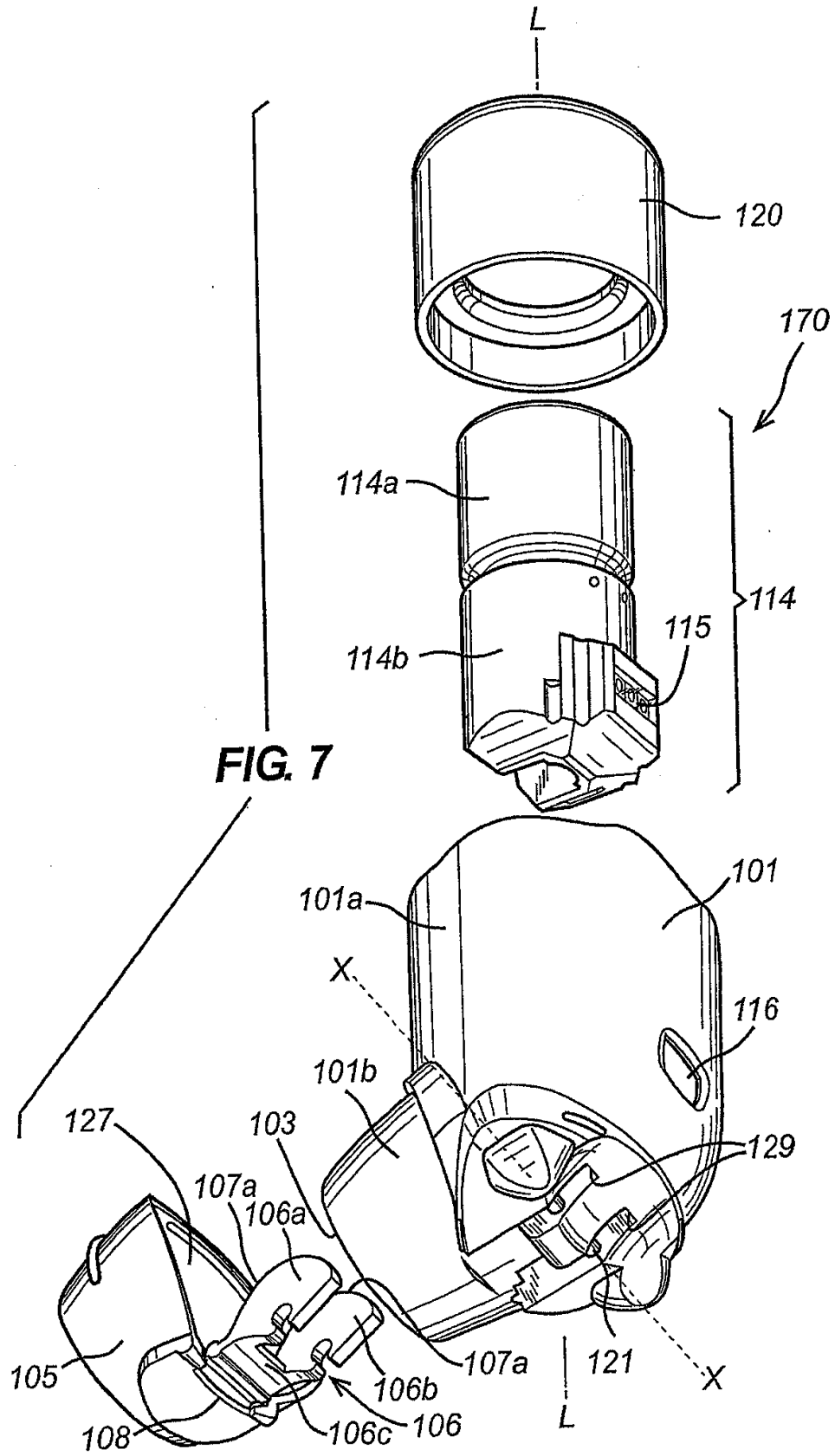
FIG. 4

17
21

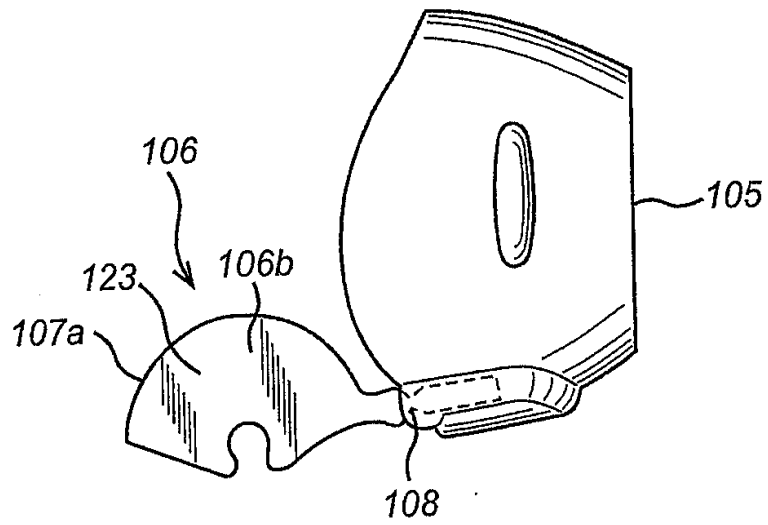
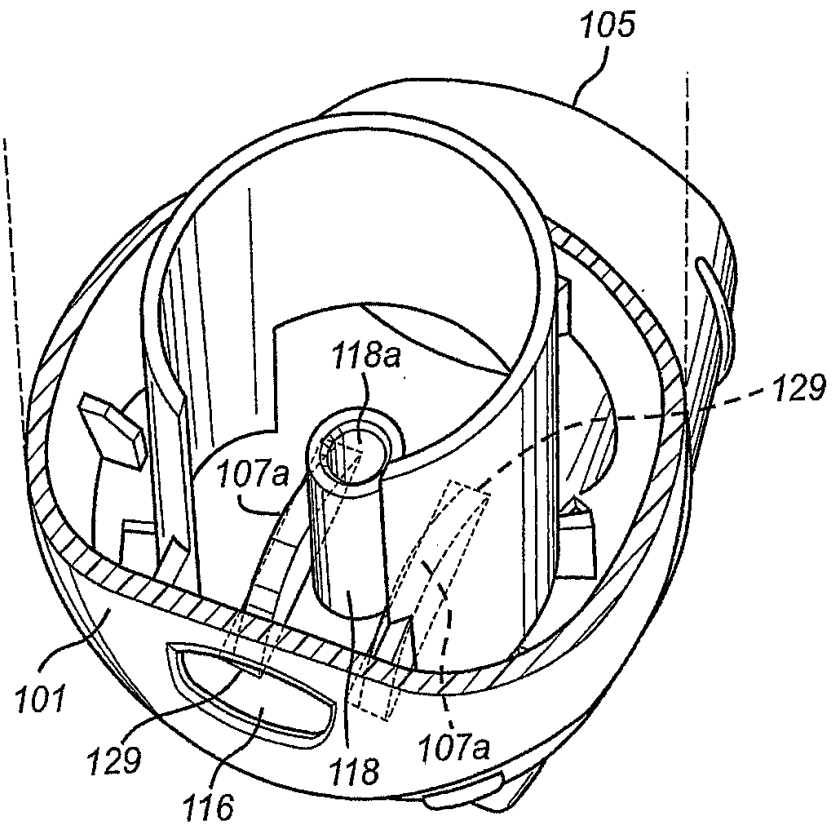
FIG. 6



16



17

FIG. 8**FIG. 9**

18

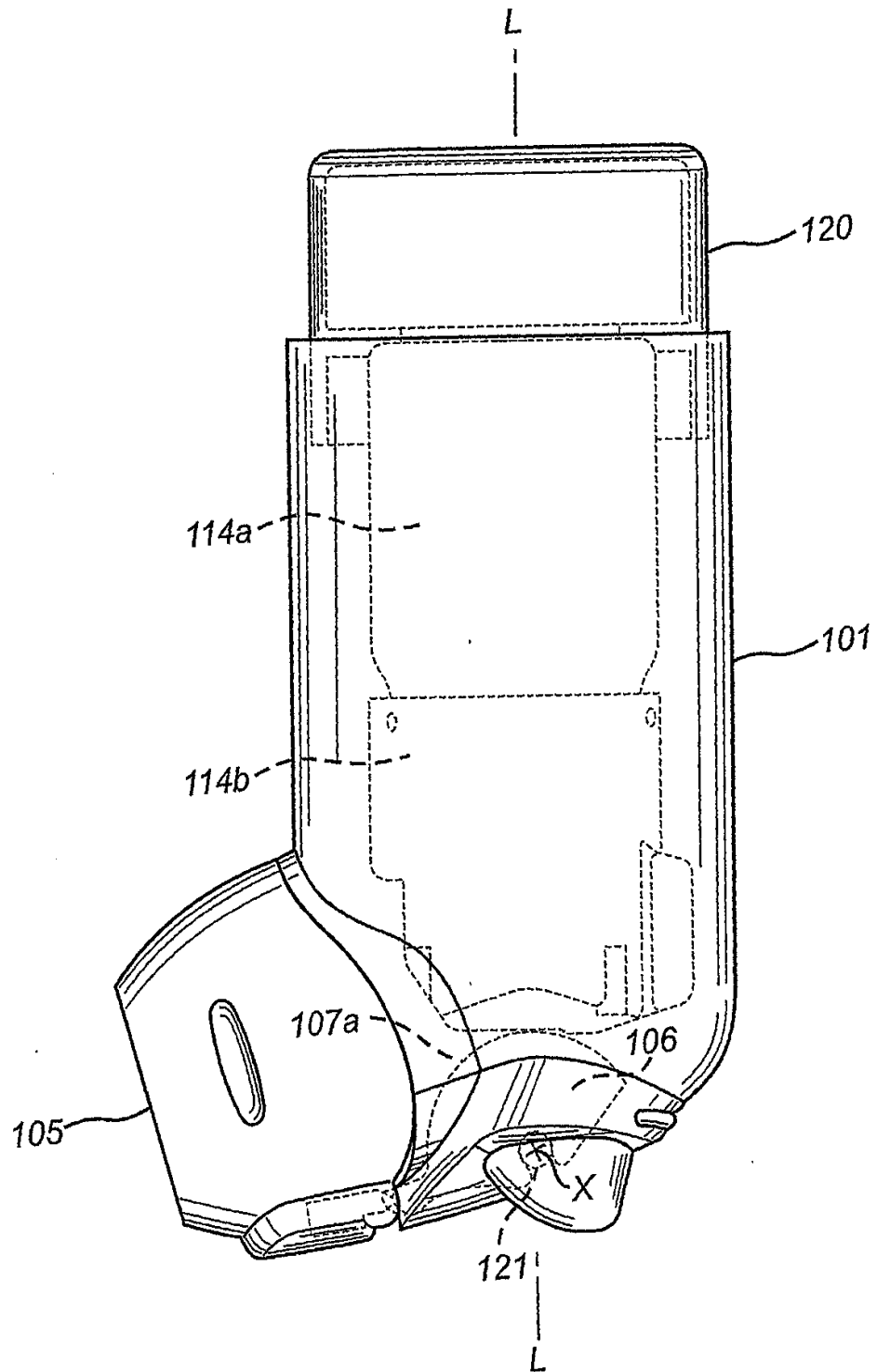
FIG. 10

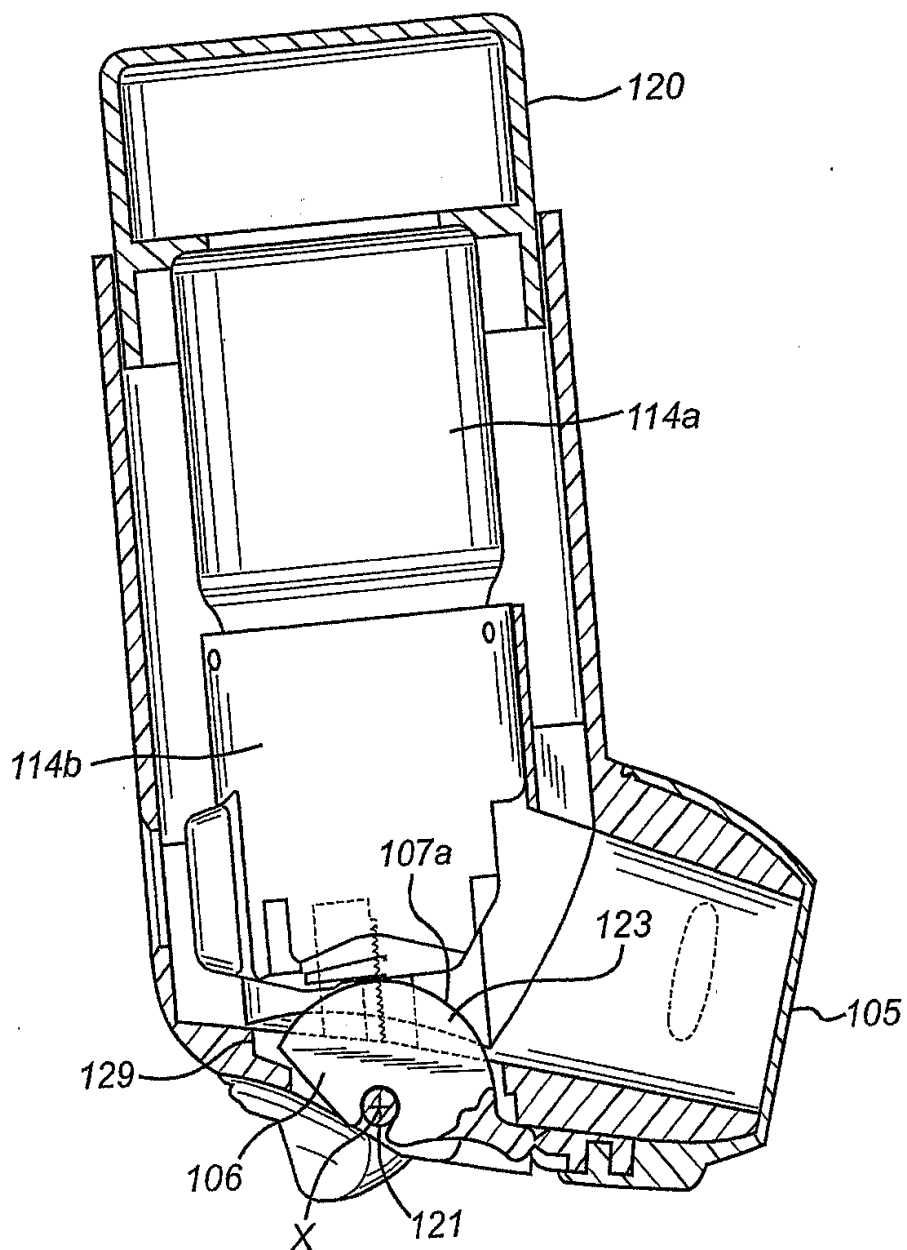
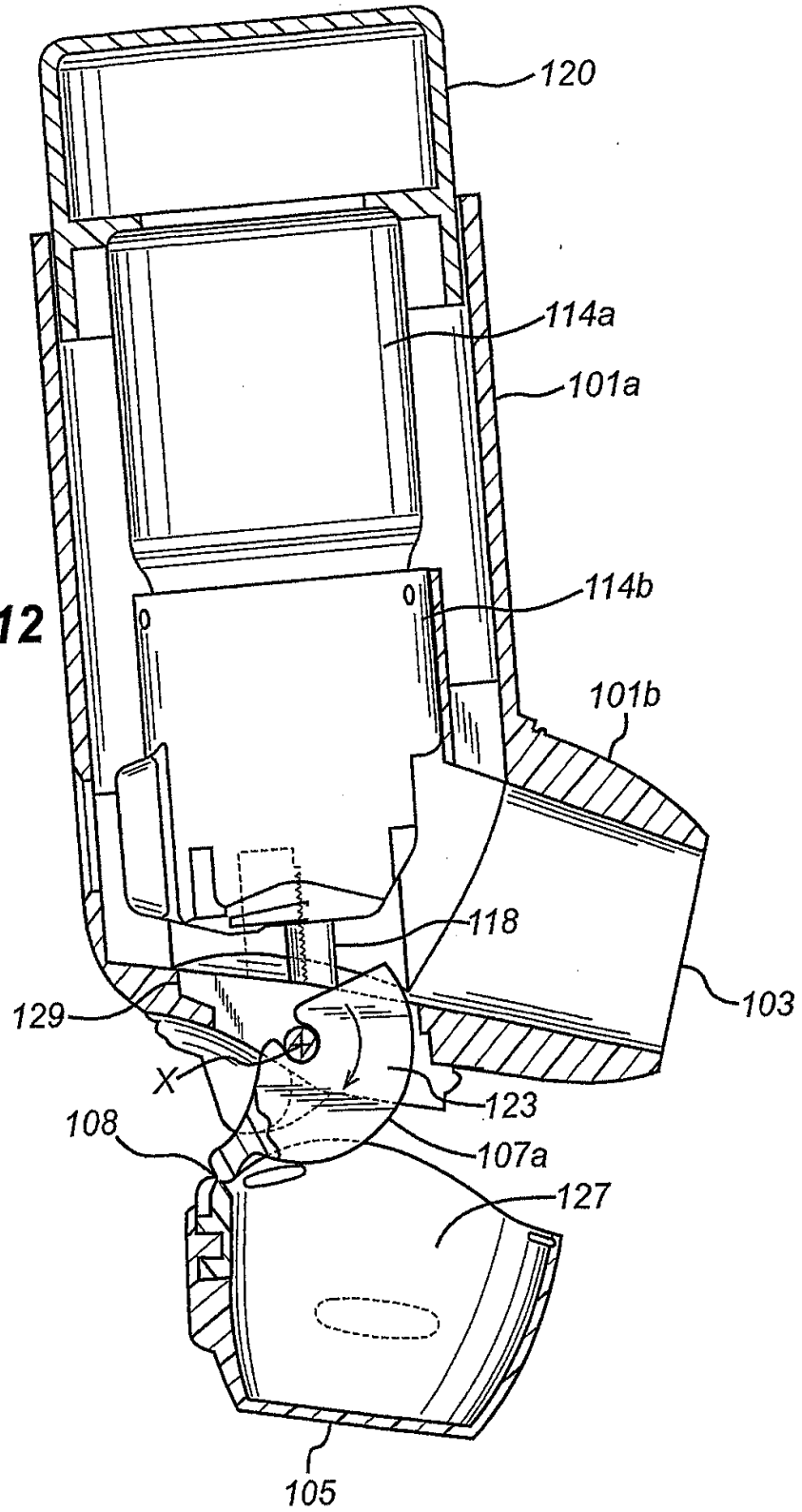
FIG. 11

FIG. 12

2

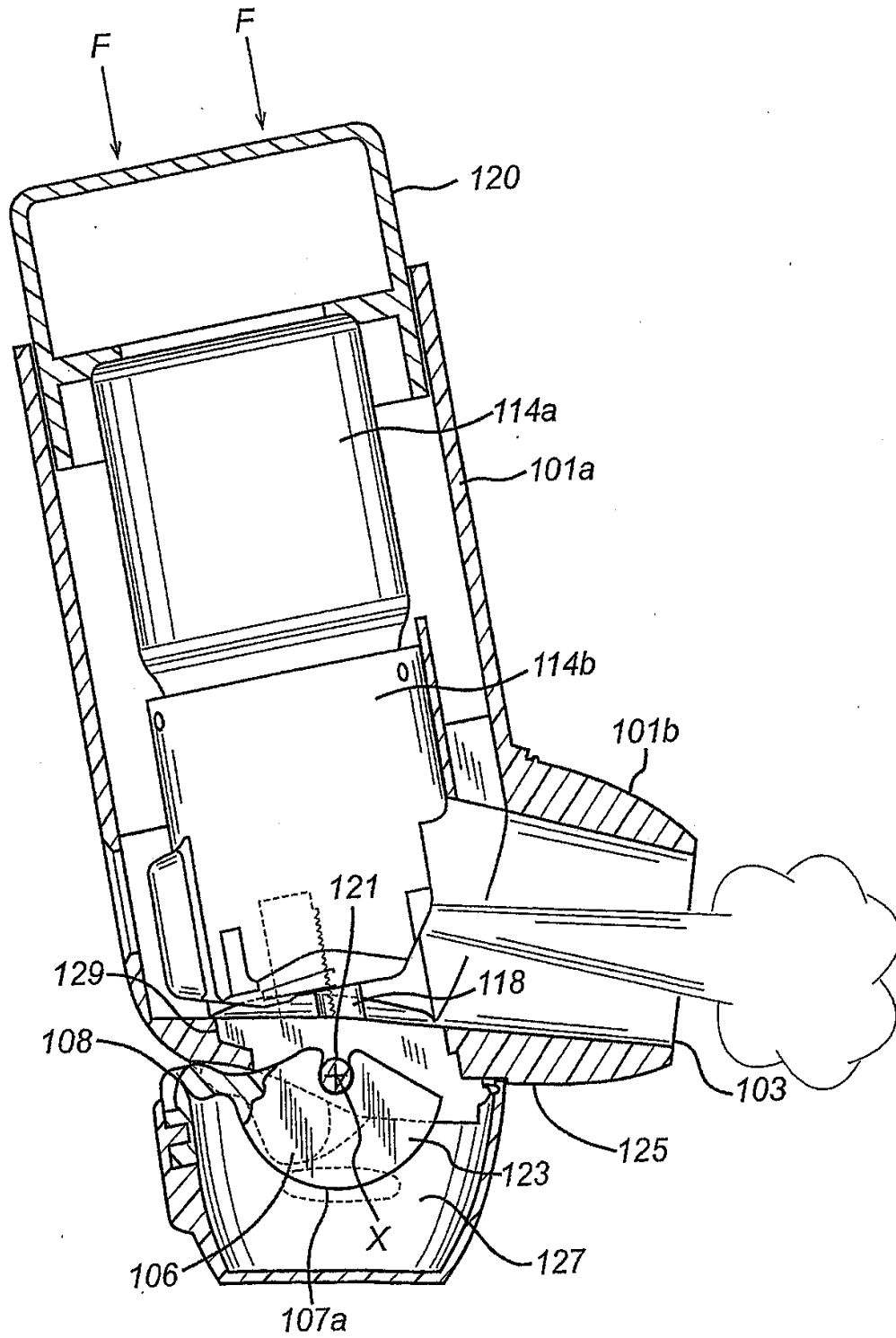
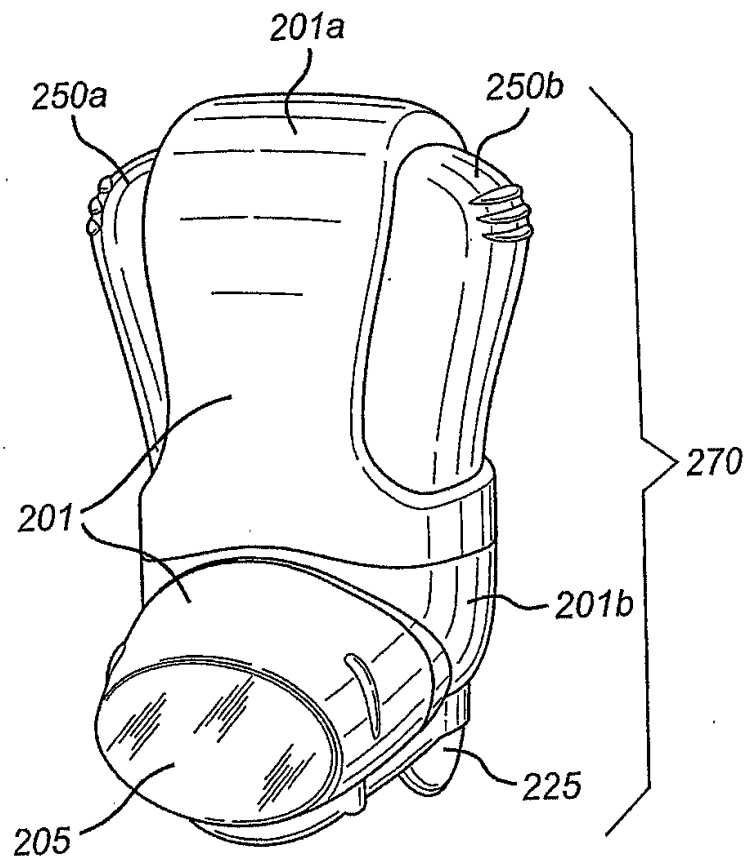
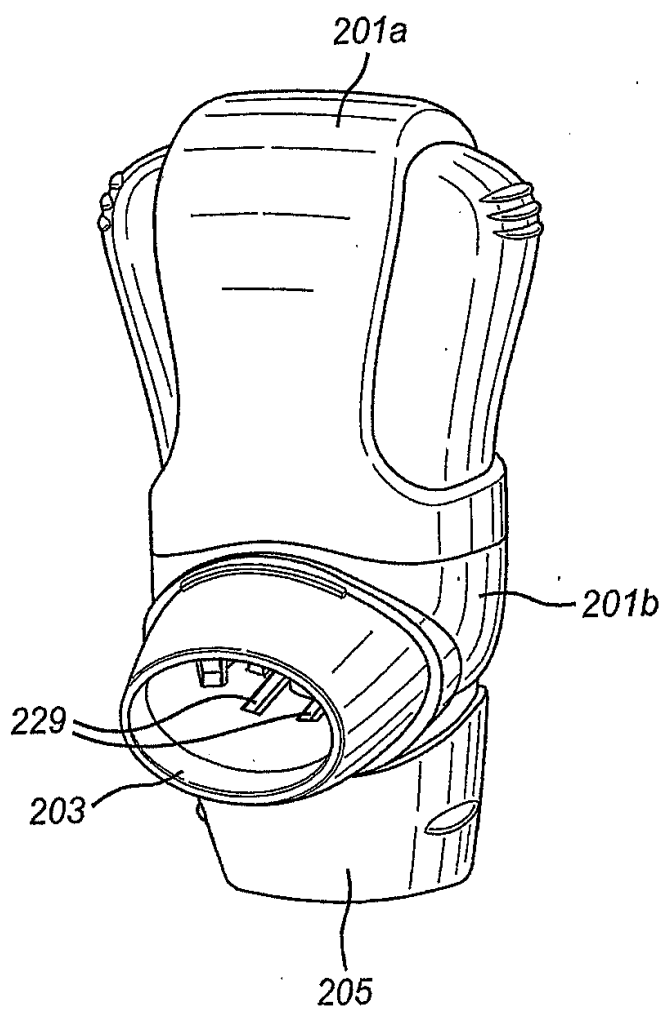
FIG. 13

FIG. 14

63

FIG. 15

64

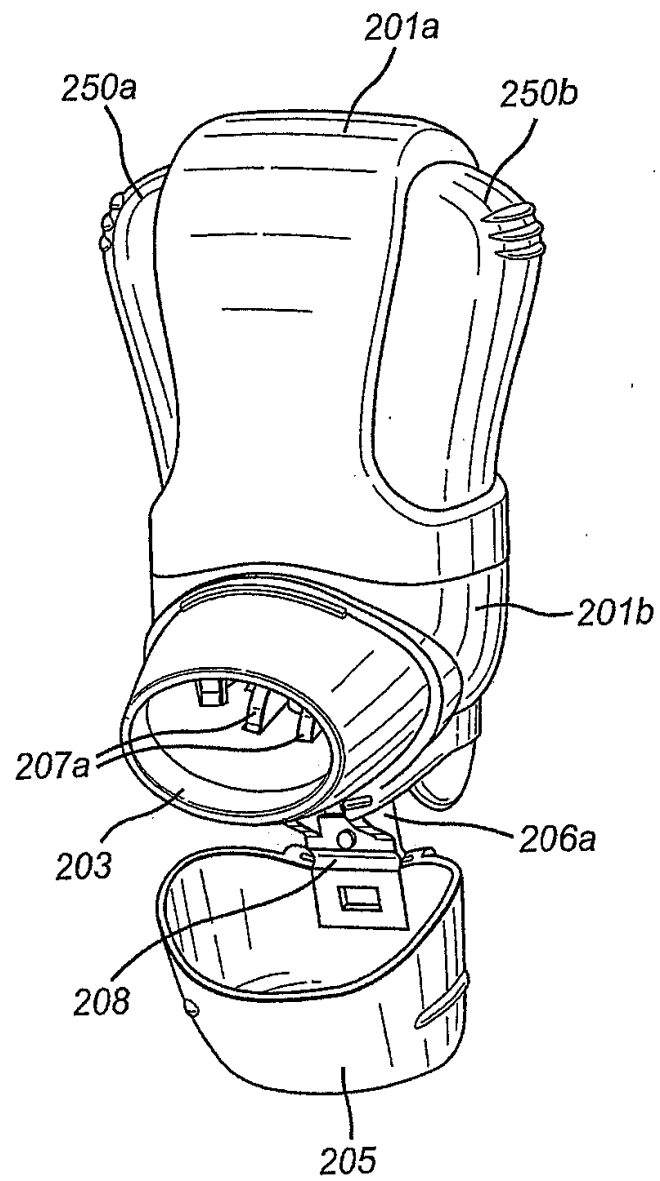
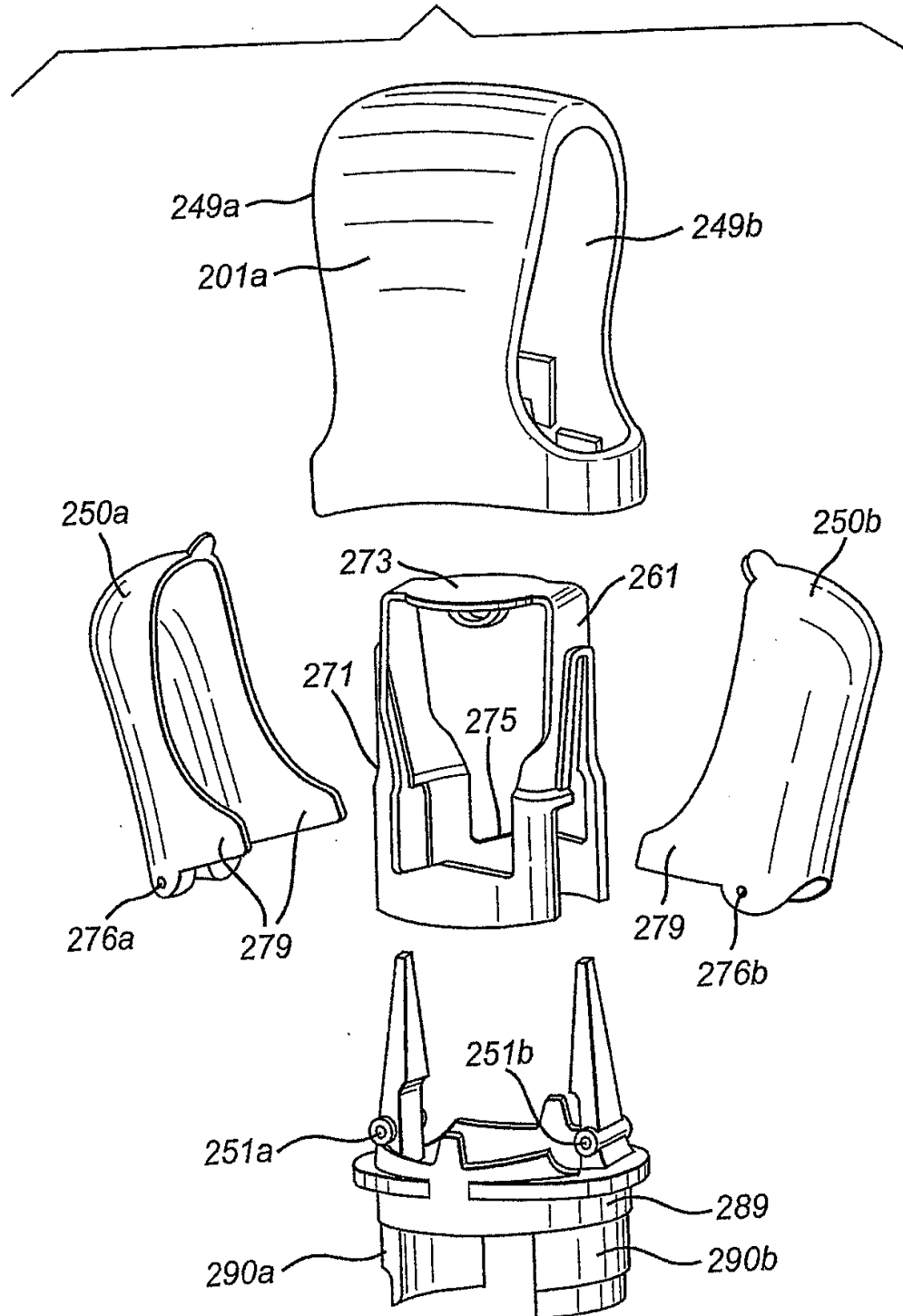
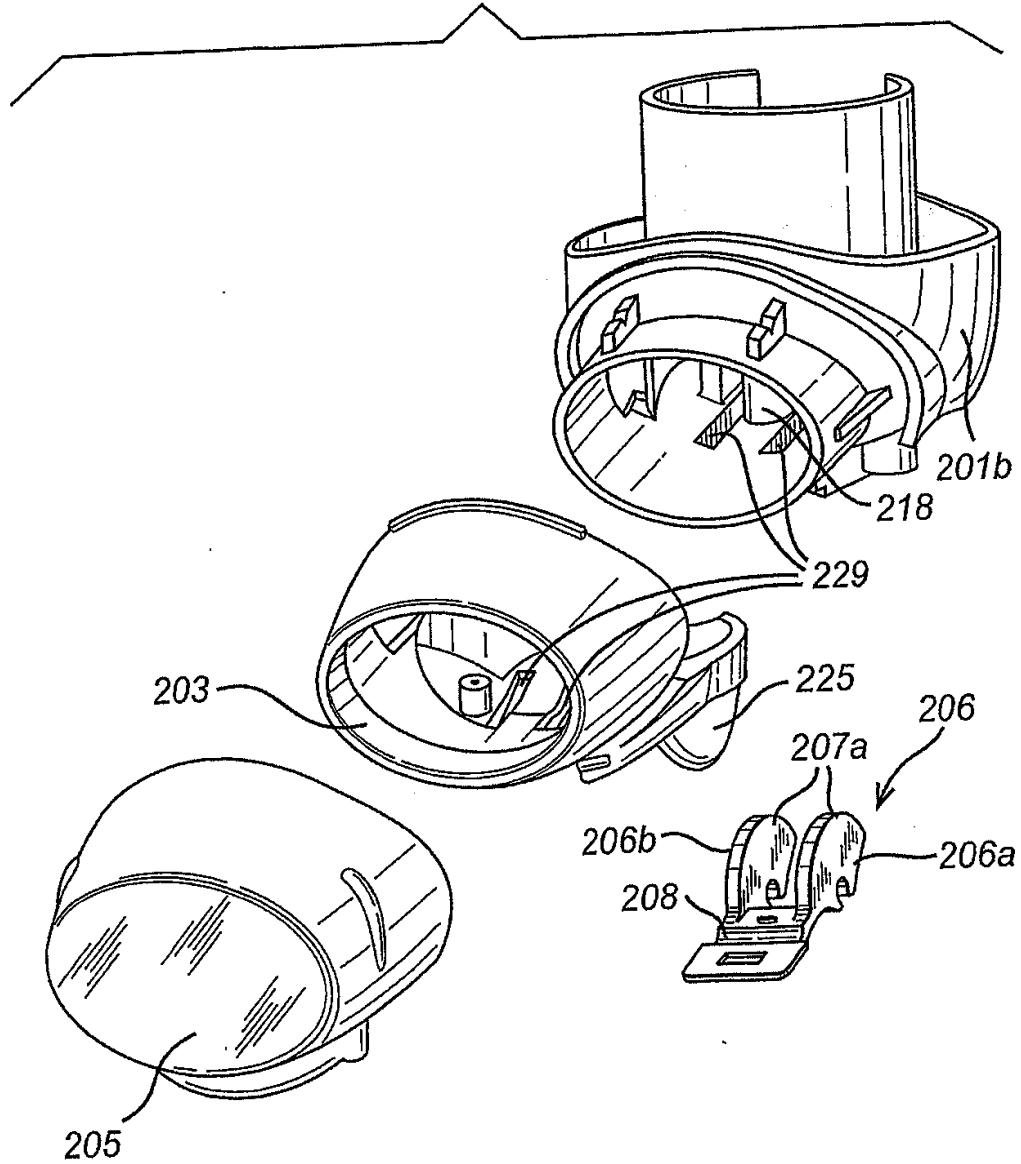
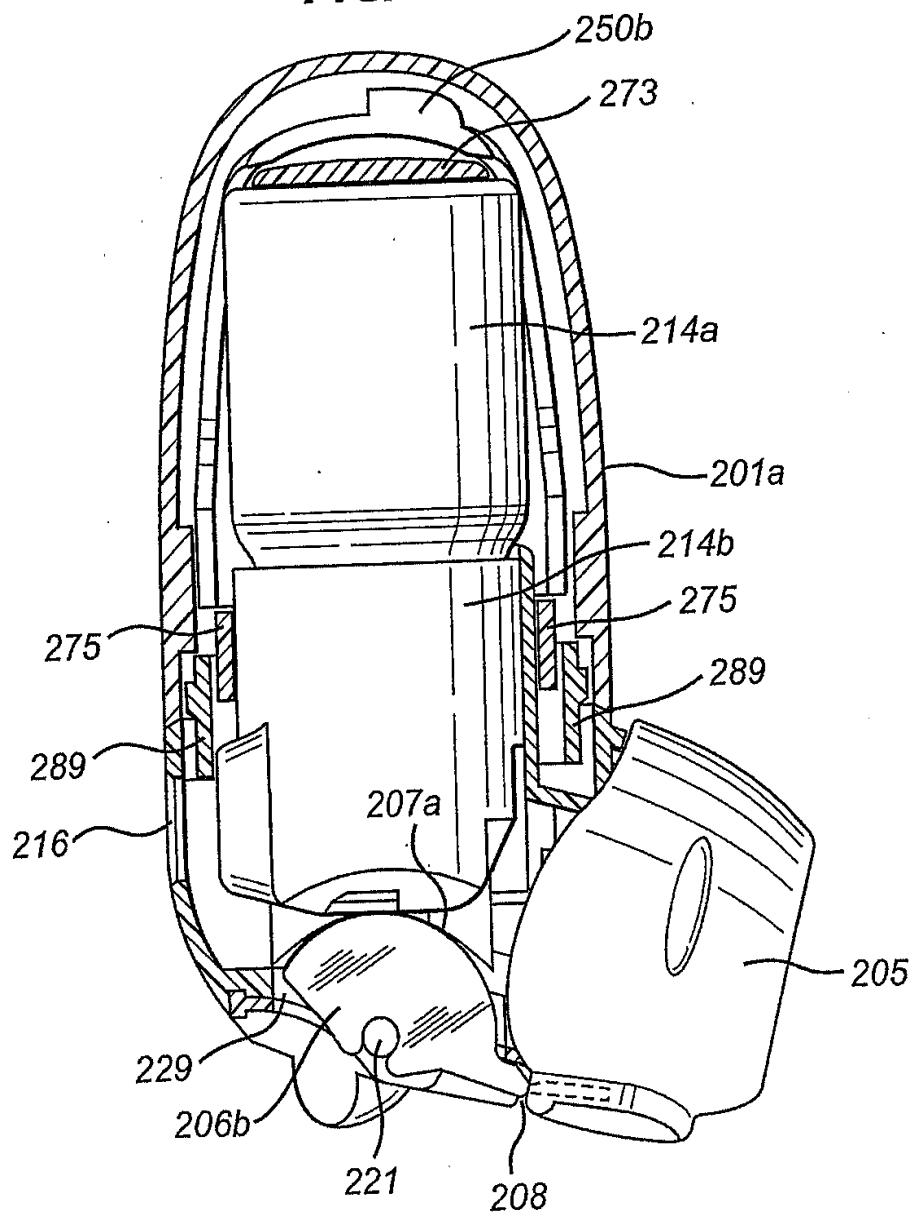
FIG. 16

FIG. 17

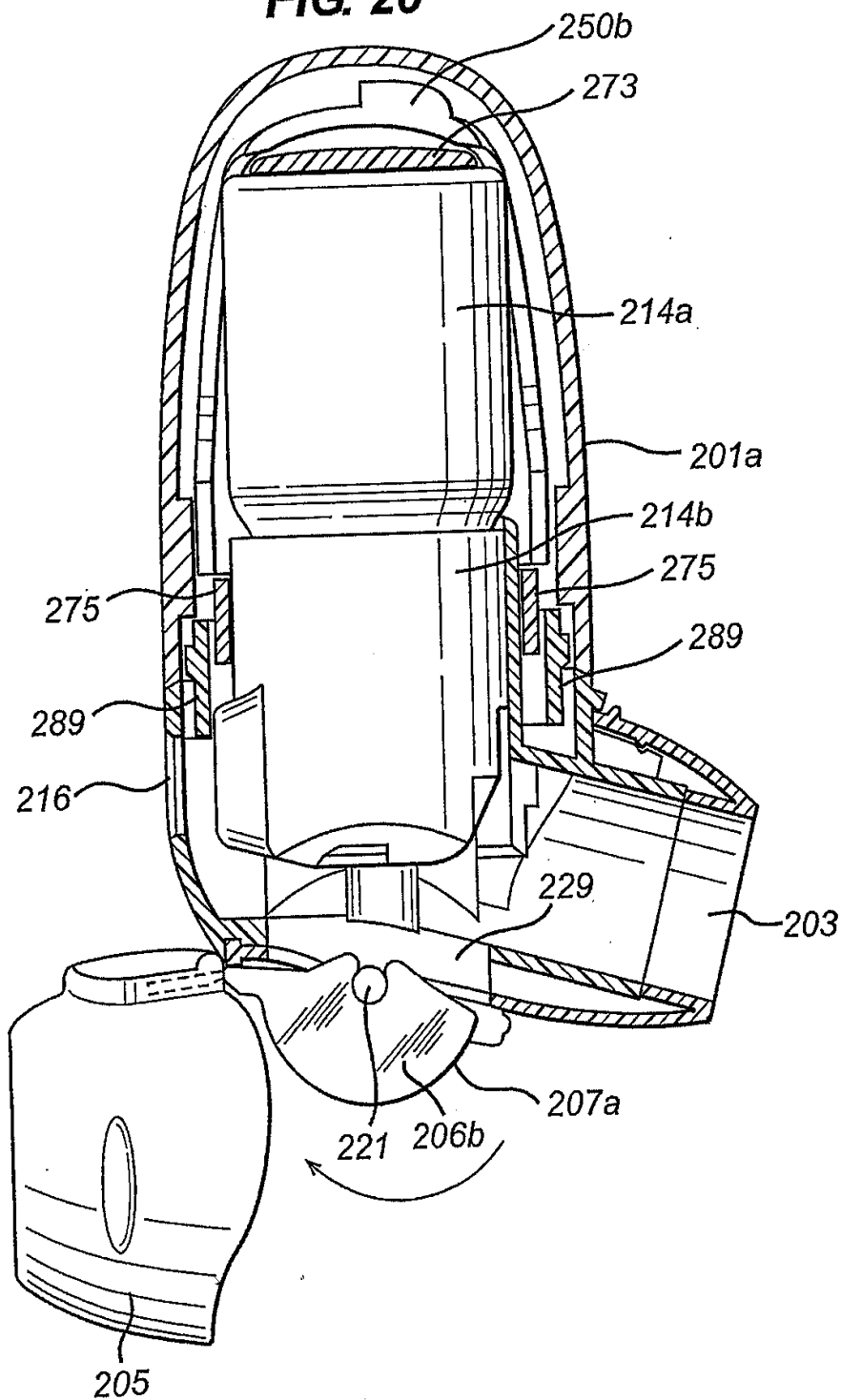
66

FIG. 18

6X
27**FIG. 19**

68
M

FIG. 20



RESUMO

“INALADOR, E, TAMPA”

É provido um inalador (70) com uma tampa (5), que pode ser movida entre uma posição fechada e uma posição aberta, de modo a cobrir e a

5 descobrir um bocal (3). A tampa (5) está associada com um elemento de revolver (6), que compreende um membro de restrição (7). O movimento de fechamento (5) a partir da posição aberta para a posição fechada causa com

10 que o elemento de revolver (6) seja revolvido em torno de um eixo X, deste modo colocando o membro de restrição (7) em uma posição de restrição que restringe o movimento relativo entre uma unidade de recipiente (14) e o

alojamento (1), de tal modo que seja evitada a atuação sem intenção do inalador. O inalador é útil, por exemplo, no tratamento de asma.