

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

(21) **PI0612008-3 A2**

(22) Data de Depósito: 09/05/2006
(43) Data da Publicação: 13/10/2010
(RPI 2075)



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

(54) Título: **SISTEMA DE ENTREGA DE FÁRMACO
ACIONADO PELA RESPIRAÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 27/06/2005 US 11/160.493

(73) Titular(es): Kos Life Sciences, Inc.

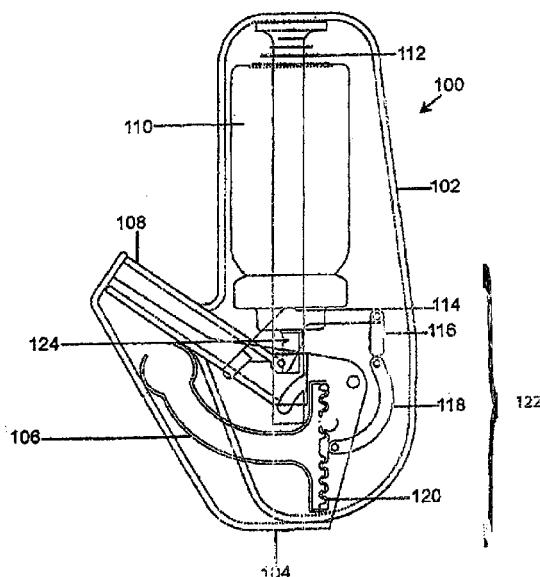
(72) Inventor(es): DANIEL DEATON, MATTHEW KHARE,
ROBERT WILLIAMS, THOMAS RUCKDESCHEL

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2006018252 de 09/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/001650 de 04/01/2007

(57) Resumo: SISTEMA DE ENTREGA DE FÁRMACO ACIONADO PELA RESPIRAÇÃO. Um sistema de entrega de fármaco por via nasal (100) para a entrega de uma quantidade predeterminada de medicamento ao epitélio nasal. O sistema inclui um recipiente (110) contendo uma substância a ser entregue ao interior das passagens nasais de um usuário, uma lança de uso nasal (108) que se estende desde o sistema de entrega do fármaco para posicionamento no ou nas proximidades do nariz do usuário, a lança de uso nasal estando em comunicação fluida com uma válvula (124) do recipiente, e uma lança de uso oral (106), se estendendo desde o sistema de entrega do fármaco para posicionamento na boca de um usuário. O sistema de entrega de fármaco por via nasal também compreende um ativador de diafragma ativado por pressão (114, 116, 118, 120) em que a aplicação de pressão à lança de uso oral ativa a liberação de uma quantidade predeterminada de uma substância proveniente do recipiente para a lança de uso nasal. Em uso, um usuário insere a lança de uso oral ao interior de sua boca e insere a lança de uso nasal ao interior ou nas proximidades de seu nariz. A pressurização da lança de uso oral, o que ativa o ativador, resulta na liberação de uma quantidade predeterminada de medicamento a partir do recipiente ao interior da lança de uso nasal e ao interior da passagem nasal do usuário.



"SISTEMA DE ENTREGA DE FÁRMACO ACIONADO PELA RESPIRAÇÃO"

Campo da Invenção

A presente invenção está relacionada a um dispositivo para entrega de fármaco para a entrega de fármaco líquidos e sólidos na cavidade nasal. Mais particularmente a invenção está relacionada a um inalador de dose medida ativado por pressão para a entrega de substâncias fármacos através do nariz e passagens nasais.

10 Fundamentos da Invenção

É bem conhecido que os epitélios nasais são órgãos eficazes para a absorção de fármacos ao organismo. Devido à absorção por meio dos epitélios nasais se desviar da Barreira do Sangue Cerebral, ela é um dos métodos mais eficazes de transmitir produtos farmacêuticos sistêmicos. Os aplicadores aos epitélios nasais usados atualmente são gotas nasais dosadas por seringas, dispositivos de bombas de aspersão, e inaladores de dose medida com propelente fluorados ou MDI's.

Foi observado que quando a administração de fármacos através do nariz ou dos epitélios nasais o tamanho da partícula ou da gotícula tem impacto significativo na absorção. Gotículas menores impactam nos cornetos nasais superiores o que melhor absorção ao organismo.

As orientações do FDA exigem teste para demonstrar que apenas quantidades mínimas do fármaco proveniente de um dispositivo de entrega por via nasal se depositam além das passagens nasais e encontram seu caminho ao interior da região pulmonar. Isso apresenta problemas quanto a abordagens

do tipo de propelente, que embora eles tipicamente produzam os menores tamanhos de gotículas, a pressão do propelente pode facilmente provocar o escape do fármaco das passagens nasais e desse modo ser depositado, por exemplo, nos pulmões.

A presente invenção está direcionada para superar esses problemas associados com os sistemas já existentes de entrega de fármaco e proporcionar meio de entregar uma quantidade desejada de um fármaco ao epitélio nasal prevenindo ao mesmo tempo a entrada ao trato pulmonar e aos pulmões.

Sumário da Invenção

É um objetivo da presente invenção proporcionar um equipamento e método para a aplicação de medicação às passagens nasais de um usuário.

É também um objetivo da presente invenção proporcionar um sistema de entrega de fármaco que tenha a capacidade de proporcionar partículas extremamente pequenas necessárias para revestir os cornetos superiores e os epitélios e a inda de impedir as gotículas aerosolizadas de adentrarem ao sistema pulmonar. Em uma modalidade a presente invenção é um sistema de entrega de fármaco por via nasal que inclui um recipiente contendo uma substância para ser entregue às passagens nasais de um usuário. O sistema de entrega de fármaco também inclui uma lança de uso nasal, que se estende desde o sistema de entrega do fármaco para o posicionamento no ou nas proximidades do nariz do usuário, a lança de uso nasal está em comunicação fluida com uma válvula do recipiente, e uma lança de uso oral, se estendendo desde o sistema de en-

trega de fármaco para o posicionamento na boca de um usuário. O sistema de entrega de fármaco por via nasal também compreende meio de ativar o diafragma ativado por pressão, onde por efeito da aplicação de pressão ao eixo oral o ativar
5 vador libera uma quantidade predeterminada de uma substância a partir do recipiente para a lança de uso nasal.

Em uma outra modalidade, a presente invenção compreende um método de entrega de uma quantidade predeterminada de medicamento aos epitélios nasais de um usuário incluindo as etapas de proporcionar um aplicador de fármaco possuindo um recipiente contendo uma substância a ser entregue, uma lança de uso nasal, se estendendo desde o aplicador do fármaco para o posicionamento nas proximidades do nariz do usuário, a referida lança de uso nasal em comunicação fluida
10 com uma válvula do referido recipiente, uma lança de uso oral, se estendendo desde o aplicador do fármaco para o posicionamento na boca de um usuário, e meio de ativar o diafragma ativado por pressão. O método também inclui etapas de inserir a lança de uso oral dentro da boca de um usuário, inserindo a lança de uso nasal nas proximidades do nariz de
15 um usuário, pressurizar a lança de uso oral que ativa o ativar, e liberar uma quantidade predeterminada de medicamento a partir do recipiente para dentro da lança de uso nasal e para o interior das passagens nasais do usuário.

25 Os diversos aspectos de novidade que caracterizam a invenção são indicados em particularidades nas reivindicações anexas e que formam uma parte dessa revelação. Para um melhor entendimento da invenção, suas vantagens operacionais

e objetos específicos conseguidos por meio de sua utilização, é feita referência aos desenhos que acompanham e matéria descritiva nas quais as modalidades preferidas da invenção são ilustradas.

5 Breve Descrição dos Desenhos

A descrição detalhada apresentada a seguir, dada apenas a título de exemplo e não de limitar a invenção de nenhum modo, será mais bem apreciada em conjunto com os desenhos anexos, onde referências numerais iguais denotam elementos e partes similares, nas quais:

A Figura 1 descreve um sistema de entrega de fármaco por via nasal de acordo com um aspecto da presente invenção em uma posição fechada;

15 A Figura 2 descreve um sistema de entrega de fármaco por via nasal de acordo com um aspecto da presente invenção em uma posição aberta;

A Figura 3 descreve um sistema de entrega de fármaco por via nasal de acordo com um aspecto da presente invenção possuindo uma pessoa soprando ao interior do bocal;

20 A Figura 4 descreve um sistema de entrega de fármaco por via nasal de acordo com um aspecto da presente invenção em uma liberação em seguida do mecanismo ativador;

A Figura 5 descreve um sistema de entrega de fármaco por via nasal de acordo com um aspecto da presente invenção em uma posição fechada;

25 A Figura 6 descrever uma vista de um bocal de descarga do fármaco de acordo com um aspecto da presente invenção;

As Figuras 6A-C descrevem vistas em seção transversal do bocal de descarga do fármaco mostrado na Figura 6 em corte ao longo das linhas A, B, e C, respectivamente;

A Figura 7 descreve um sistema de entrega de fármaco por via nasal de acordo com um aspecto da presente invenção que mostra a ação do sopro de um usuário na liberação do fármaco para o interior da lança de uso nasal;

A Figura 8 descreve uma vista a curta distância de um came como mostrado na Figura 1; e

10 A Figura 9 descreve uma vista a curta distância de um seguidor como mostrado na Figura 1.

Descrição Detalhada da Invenção

A Figura 1 mostra um sistema de entrega de fármaco por via nasal 100 de acordo com a presente invenção. O sistema de entrega de fármaco por via nasal 100 inclui uma carcaça 102, que possui uma tampa de bocal 104. A tampa de bocal 104 protege o bocal 106, o bocal 106 pode ser formado de um material flexível como mostrado nas Figuras 1 e 2. O bocal 106 pode estar também em comunicação fluida com uma peça para aplicação nasal 108, como um será discutido adiante. A carcaça 102 também contém um recipiente de armazenamento do fármaco 110, tal como um MDI pressurizado. O sistema de entrega por via nasal 100 também contém uma montagem seguidora 114 que possui um seguidor 116 acoplada a ela. O seguidor 116 percorre sobre um came que pode girar 118. A montagem do seguidor 114, o seguidor 116, came 118, e diafragma 120 constituem um mecanismo ativador 122. O sistema de entrega de fármaco por via nasal 100 da Figura 1 é mostrado essencial-

almente na posição recolhida ou desarmada. A Figura 2 descreve o sistema de entrega de fármaco por via nasal 100 da Figura 1, na posição armada. Para se mover da posição recolhida da Figura 1 para a posição pronta para uso da Figura 2 a tampa 104 é girada descobrindo o bocal 106 e a peça de aplicação nasal 108. Quando na posição pronta para uso como mostrado na Figura 2, um usuário pode soprar ao interior do bocal 106, o que irá induzir o diafragma 120 a expandir. O came 118 que em uma modalidade está fixo ao diafragma 120 gira. A rotação do came 118 induz o seguidor 116 a escorregar do came 118. O escorregamento do seguidor para fora do came 118 permite à montagem do seguidor 114 a girar. A rotação da montagem do seguidor 114 permite à moda 112, que está atuante sobre o recipiente de armazenamento do fármaco 110 a forçar o recipiente de armazenamento do fármaco desde uma posição pronta para uso como mostrado na Figura 3 para uma posição de descarga como mostrado na Figura 4. Aqueles usualmente versados na técnica irão perceber que um recipiente de armazenamento 110, tal como um MDI trabalha para permitir a liberação de uma determinada quantidade de medicamento quando da depressão da montagem de válvula 124. Consequentemente não mais que uma quantidade determinada do medicamento é liberada por cada atuação do sistema de entrega de fármaco por via nasal 100. O medicamento descarregado transita ao longo da peça para aplicação nasal 108, que tem um lúmen formado ao longo de sua extensão e é administrado ao nariz do usuário. Foi observado que quando um humano expelir ar proveniente dos pulmões apenas através da boca, e parti-

cularmente em casos onde a expiração é impedida por algo que cria uma contrapressão no sistema pulmonar, o palato mole opera para isolar e separar a faringe do restante do sistema pulmonar. Isto é o palato mole atua como uma válvula natural
5 de bloqueio impedindo o fluxo de ar entre os pulmões e a cavidade nasal.

Conseqüentemente, pela utilização da contrapressão criada pelo diafragma 120 quanto um usuário está soprando dentro do bocal 106, o um aspecto da presente invenção é que
10 ela é capaz de isolar suficientemente os pulmões da cavidade nasal em conformidade com as orientações do FDA.

As Figuras 8 e 9 são vistas próximas do came 118 e do seguidor 116. Como pode ser visto o came 118 inclui um extremo 210. Como descrito acima, o came quando ativado pelo
15 diafragma 120 gira. Em uma modalidade o came 118 gira em torno de um pino (não mostrado) inserido no lúmen 211.

A ponta 210, quando girando, atua sobre o seguidor 116, que como mostrado na Figura 9 tem um extremo correspondente 212, que repousa sobre o came 118, e é acionado pela
20 ação do extremo 210. O movimento do diafragma 120 e do came 118 induz o seguidor 116 a ser forçado para fora do came 118 pelo extremo 210 que atua no extremo 212 do seguidor. Em uma modalidade o seguidor 114 gira sobre um pino 214, que conecta o seguidor 116 à montagem do seguidor 114. A rotação do
25 seguidor 116 permite à montagem do seguidor girar devido à força aplicada pela mola 112, e induz o sistema de entrega de fármaco por via nasal 100 a dispensar a medicação.

Como descrito acima, o bocal 106 e a peça de aplicação nasal 108 podem em uma modalidade da presente invenção estar em comunicação fluida uma com a outra mediante um lúmen conectante 126. Isso pode ser visto mais claramente pela referência à Figura 5. Como mostrado na Figura 5, o lúmen conectante permite a uma porção da pressão de ar forçada ao interior do bocal 106 e contra o diafragma 120 ser esvaziado como um fluxo de ar de pressão relativamente alta. Esse fluxo de ar a alta pressão ajuda a criar fluxo turbulento do medicamento e direcionar o medicamento na direção do nariz do usuário à medida que ele é descarregado do recipiente de armazenamento de fármaco 110. Desse modo o usuário tem a garantia de que a maior parcela do medicamento que é dispensada ao bocal 108 atinge as passagens nasais para proporcionar o efeito de dosagem. Naturalmente, aqueles usualmente versados na técnica irão notar que o diâmetro do lúmen conectante 126 precisa ser mantido relativamente pequeno para assegurar que suficiente contrapressão seja criada para assegurar o fechamento da faringe nasal do usuário e impedir o medicamento de atingir os pulmões do usuário.

A Figura 6 é uma vista a curta distância do lúmen conectante 126 e o bloco de dispensação de medicamento 128. Como mostrado na Figura 6, a montagem de válvula 124 do recipiente de armazenamento de fármaco 110 conjuga com uma válvula receptora 130. Em uma modalidade da presente invenção, quando a mola 112 atua sobre o recipiente de armazenamento de fármaco 110, a montagem de válvula 124 é mantida verticalmente no lugar em relação ao bloco de dispensação

128. O recipiente de armazenamento de fármaco 110 é movido verticalmente em relação à montagem de válvula 124, permitindo a liberação de uma quantidade predeterminada de medicamento. O medicamento é direcionado primeiramente ao interior de um lúmen vertical 132, e em seguida ao interior de um lúmen angulado 134. O lúmen angulado é tal que ele está substancialmente em alinhamento com a peça de aplicação nasal 108.

O medicamento no recipiente de armazenamento de fármaco 110 está em pelo menos uma modalidade sob pressão maior que a pressão atmosférica. Como mostrado na Figura 6, o diâmetro da válvula receptora 130, é substancialmente maior que aquele do lúmen vertical 132, que por sua vez é maior que aquele do lúmen angulado 134. Devido à alteração em diâmetro e da pressão do medicamento à medida que ele deixa o dispositivo de armazenamento de fármaco 110, o medicamento adentra o lúmen possuindo uma velocidade relativamente alta, e como uma névoa fina. Como discutido acima, quanto menor as partículas, melhor a absorção pelos tecidos nasais. O lúmen conectante 126 proporciona maior volume do fluxo de ar para ajudar na transferência da névoa fina do medicamento a alta velocidade ao interior das passagens nasais por absorção. Como pode ser visto a partir das Figuras 6A-C, que são vistas em seção transversal do bloco de dispensação 128 em corte ao longo das linhas A-A'-C-C', respectivamente, o lúmen conectante pode não ser um lúmen mas preferivelmente uma passagem em forma-U formada no bloco de dispensação. Como mostrado nas Figuras 6A-6C, o volume de ar capaz de passar

através da passagem em forma-U é bem acima daquele através do lúmen angulado 134, proporcionando assim amplo volume assegurando a completa dispensação do medicamento a partir da peça de aplicação nasal 108 e ao interior das passagens nasais do usuário.

As ações combinadas da liberação do medicamento a partir do recipiente de armazenamento de fármaco 110, a respiração para dentro por parte do usuário expandindo o diafragma 120, o fluxo do ar ao longo da extensão do lúmen conectante e a mistura do medicamento e do fluxo de ar ao longo do lúmen conectante podem ser vistos na Figura 7.

Desse modo o dispensador de fármacos por via nasal 100 descrito acima tem a capacidade para proporcionar partículas extremamente pequenas necessárias para revestir os cornetos superiores e os epitélios e ainda impedir a indesejada entrada das gotículas aerosolizadas ao sistema pulmonar.

Embora a invenção tenha sido descrita em conjunto com aquilo que é considerada ser a modalidade mais prática e preferida, deverá ser entendido que essa invenção não está limitada às modalidades reveladas, mas ao contrário, ela é pretendida cobrir as diversas modificações e arranjos equivalentes inseridos no espírito e escopo das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de entrega de fármaco por via nasal,
CARACTERIZADO pelo fato de que compreende:

um recipiente contendo uma substância a ser entregue ao interior das passagens nasais de um usuário;

uma lança de uso nasal que se estende desde o sistema de entrega do fármaco para posicionamento no ou nas proximidades do nariz do usuário, a referida lança de uso nasal em comunicação fluida com uma válvula do referido recipiente;

uma lança de uso oral, que se estende desde o sistema de entrega do fármaco para posicionamento na boca de um usuário; e

meio de ativar o diafragma ativado por pressão, onde quando da ação da aplicação da pressão à lança de uso oral o meio de ativação do diafragma libera uma predeterminada quantidade da referida substância proveniente do referido recipiente à referida lança de uso nasal.

2. Sistema de entrega de fármaco por via nasal, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a lança de uso oral estar em comunicação fluida com a referida lança de uso nasal.

3. Sistema de entrega de fármaco por via nasal, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o meio de ativação do diafragma atuado por pressão compreende um seguidor.

4. Sistema de entrega de fármaco por via nasal, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

o meio de ativação do diafragma atuado por pressão compreende uma montagem de seguidor.

5. Sistema de entrega de fármaco por via nasal, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o meio de ativação do diafragma atuado por pressão compreende um came.

6. Sistema de entrega de fármaco por via nasal, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreende uma mola de ativação.

10 7. Método de entrega de uma predeterminada quantidade de medicamento ao epitélio nasal de um usuário, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende as etapas de:

proporcionar um aplicador do fármaco possuindo um recipiente contendo uma substância a ser entregue, uma lança de uso nasal, que se estende desde o aplicador do fármaco para posicionamento no ou nas proximidades do nariz do usuário, com a referida lança de uso nasal em comunicação fluida com uma válvula do referido recipiente, uma lança de uso oral se estendendo desde o aplicador do fármaco para posicionamento na boca de um usuário, e um meio de ativação do diafragma ativado por pressão;

inserir a lança de uso oral ao interior da boca de um usuário;

inserir a lança de uso nasal ao interior ou nas proximidades do nariz de um usuário;

pressurizar a lança de uso oral o que ativa o meio de ativação do diafragma; e

liberar uma predeterminada quantidade de medicamento do recipiente ao interior da lança de uso nasal e ao interior da passagem nasal do usuário.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7,
5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o aplicador de fármaco adicionalmente inclui um lúmen conectante à lança de uso nasal e à lança de uso oral e adicionalmente compreendendo uma etapa de induzir um fluxo de ar proveniente da referida lança de uso oral para a referida lança de uso nasal.

10 9. Método, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o fluxo de ar ajuda na dispersão da medicamento ao interior da passagem nasal do usuário.

10. método, de acordo com a reivindicação 7,
15 **CARACTERIZADO** pelo fato de que a pressurização da lança de uso oral desloca um diafragma.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o deslocamento do diafragma desloca um came.

20 12. Método, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o deslocamento do came libera um seguidor e ativa a liberação do medicamento.

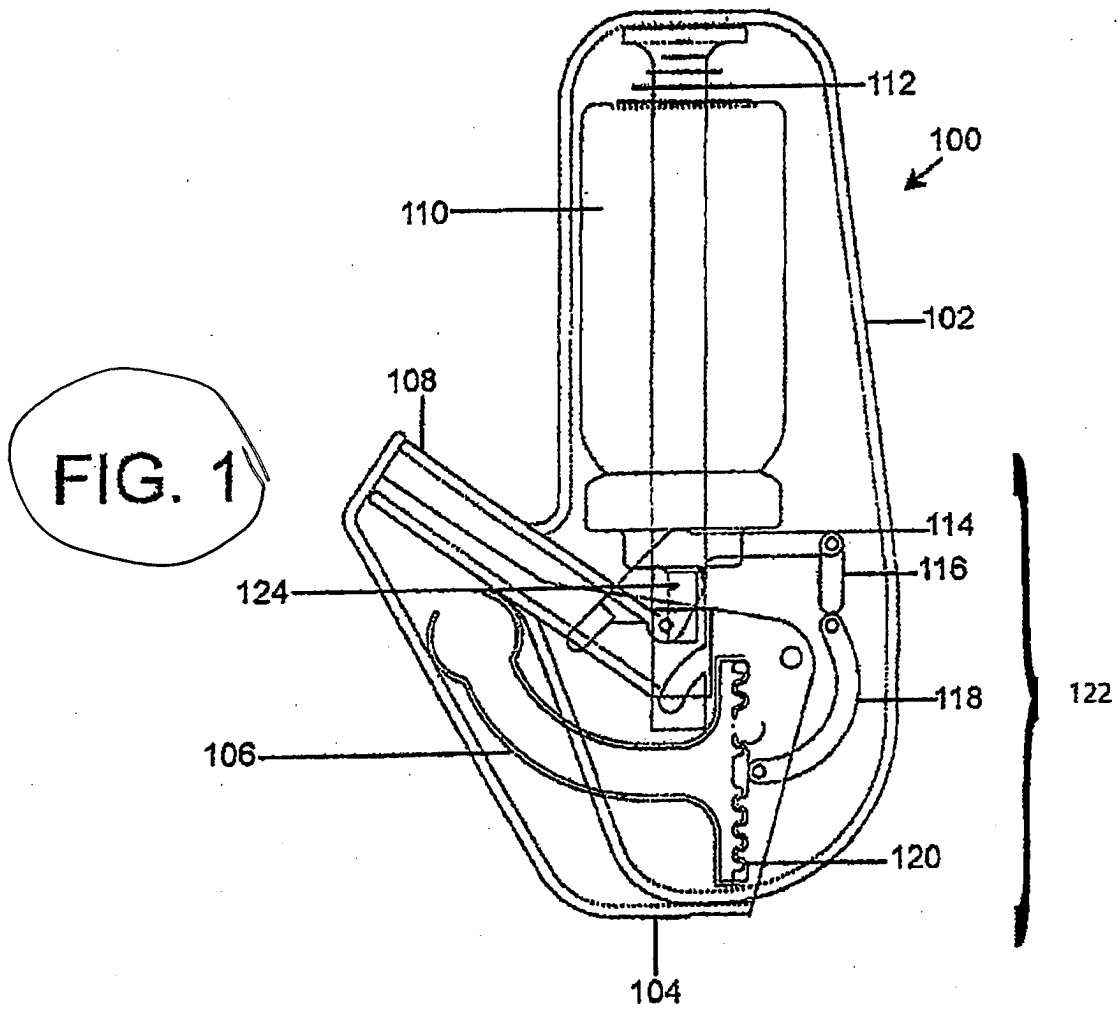


FIG. 2

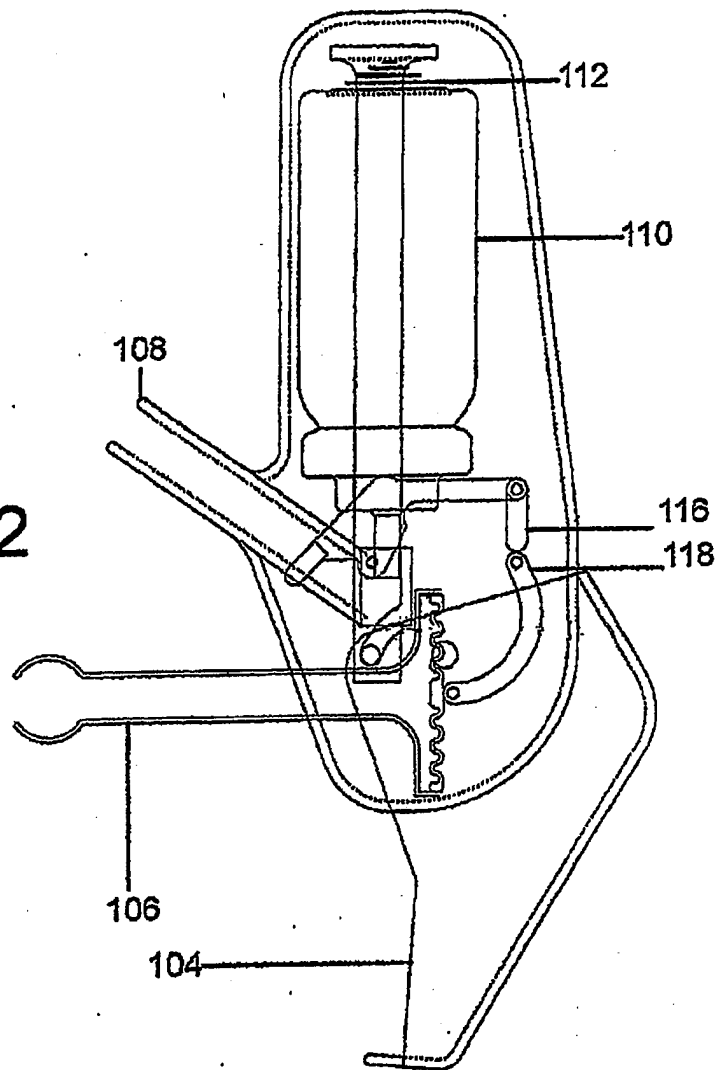


FIG. 3

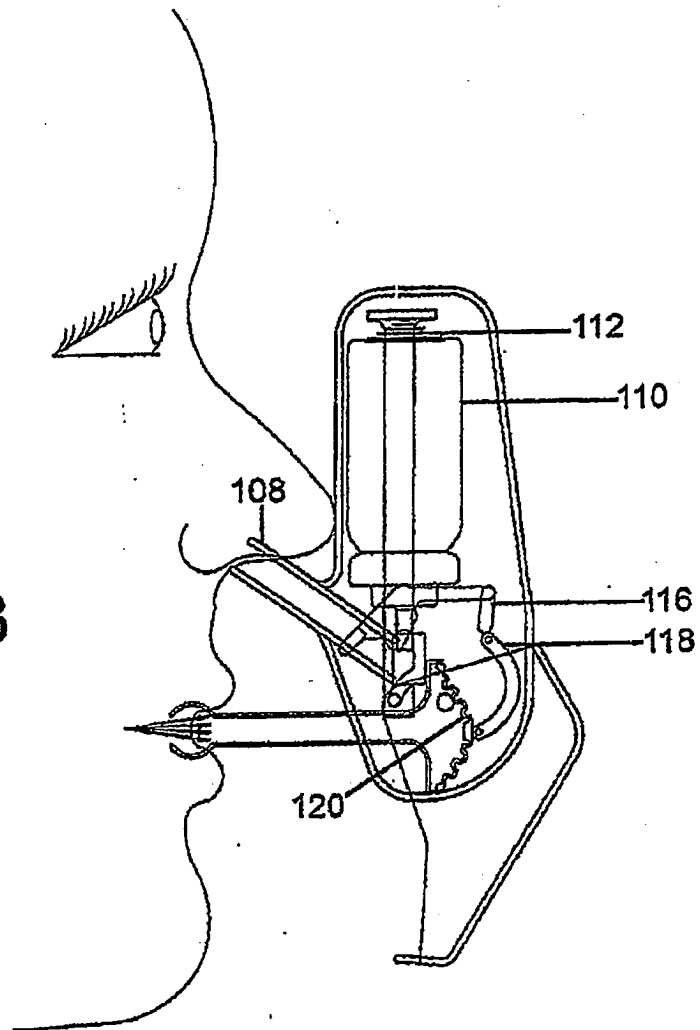
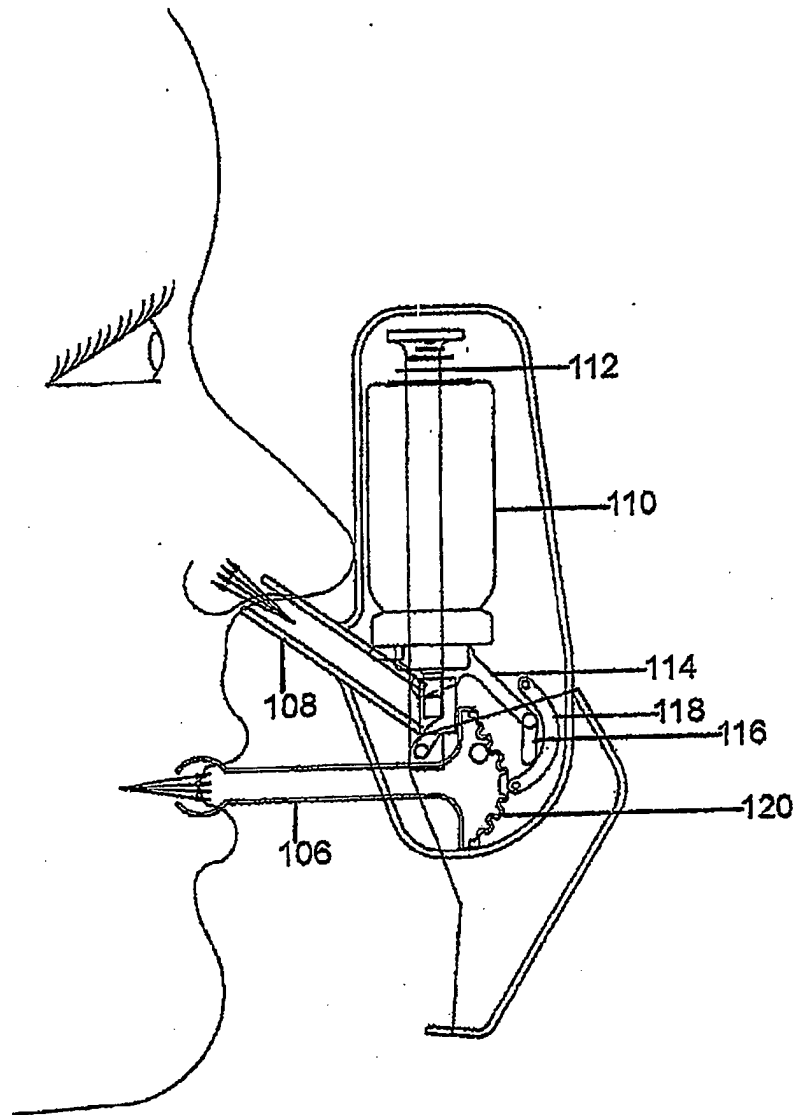


FIG. 4



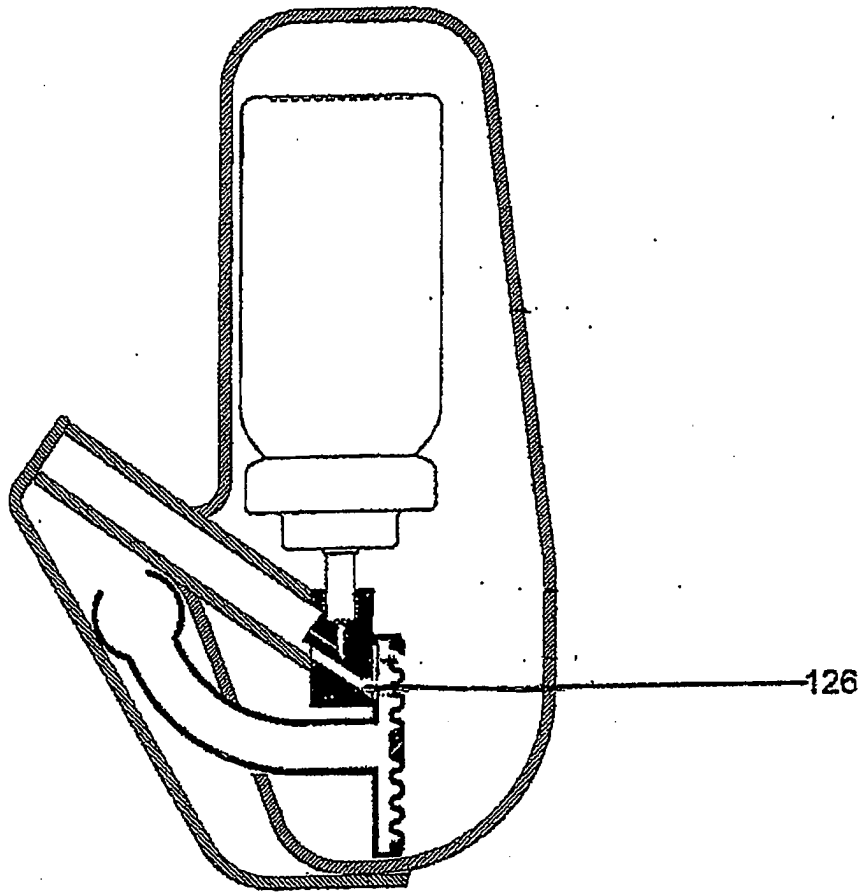


FIG. 5

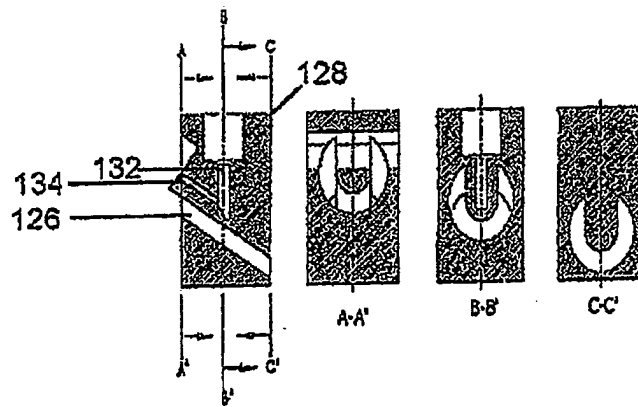


FIG. 6 FIG. 6A FIG. 6B FIG. 6C

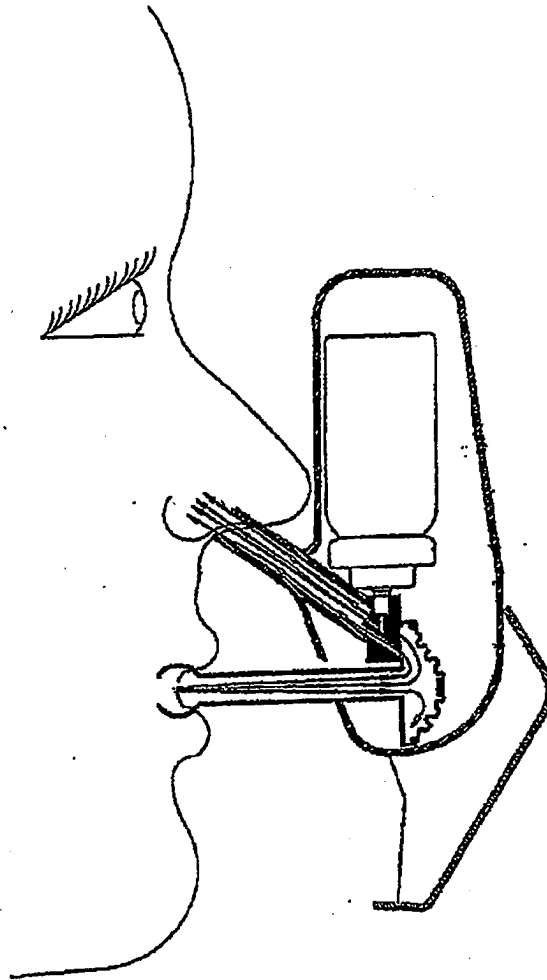


FIG. 7

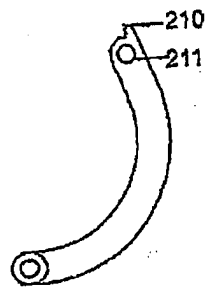


FIG. 8

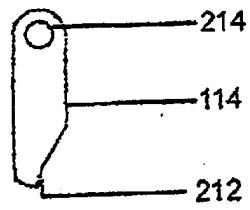


FIG. 9

RESUMO

"SISTEMA DE ENTREGA DE FÁRMACO ACIONADO PELA RESPIRAÇÃO"

Um sistema de entrega de fármaco por via nasal (100) para a entrega de uma quantidade predeterminada de medicamento ao epitélio nasal. O sistema inclui um recipiente (110) contendo uma substância a ser entregue ao interior das passagens nasais de um usuário, uma lança de uso nasal (108) que se estende desde o sistema de entrega do fármaco para posicionamento no ou nas proximidades do nariz do usuário, a 5
lança de uso nasal estando em comunicação fluida com uma válvula (124) do recipiente, e uma lança de uso oral (106), se estendendo desde o sistema de entrega do fármaco para posicionamento na boca de um usuário. O sistema de entrega de fármaco por via nasal também compreende um ativador de diafragma ativado por pressão (114, 116, 118, 120) em que a aplicação de pressão à lança de uso oral ativa a liberação de uma quantidade predeterminada de uma substância proveniente do recipiente para a lança de uso nasal. Em uso, um usuário 15
insere a lança de uso oral ao interior de sua boca e insere a lança de uso nasal ao interior ou nas proximidades de seu nariz. A pressurização da lança de uso oral, o que ativa o ativador, resulta na liberação de uma quantidade predeterminada de medicamento a partir do recipiente ao interior da 20
lança de uso nasal e ao interior da passagem nasal do usuário.