

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 496**

51 Int. Cl.:

A61M 15/08

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2008** **E 08836154 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013** **EP 2197525**

54 Título: **Dispositivos de Suministro Nasal**

30 Prioridad:

03.10.2007 GB 0719299
15.04.2008 GB 0806808

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
02.01.2014

73 Titular/es:

OPTINOSE AS (100.0%)
OSLO INNOVATION CENTER GAUSTADALLÉEN
21
0349 OSLO, NO

72 Inventor/es:

DJUPESLAND, PER GISLE y
SHELDRAKE, COLIN DAVID

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 436 496 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivos de Suministro Nasal

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a un dispositivo de suministro nasal para suministrar una sustancia, en particular un líquido, como suspensión o solución, o polvo que contenga un medicamento, especialmente productos farmacéuticos sistémicos o tópicos, o una vacuna para la vía aérea nasal de un sujeto
- 10 **[0002]** Haciendo referencia a la Figura 15, la vía aérea nasal 1 comprende las dos cavidades nasales separadas por el tabique nasal, la cual 1 incluye numerosos orificios, como los orificios de los senos paranasales 3 y de la trompa 5 y las células olfativas y está recubierto por la mucosa nasal. La vía aérea nasal 1 puede comunicar con la nasofaringe 7, la cavidad oral 9 y la vía aérea inferior 11, con la vía respiratoria 1 en comunicación selectiva con la parte anterior de la región de la nasofaringe 7 y la cavidad oral 9 mediante la apertura y cierre del velo orofaríngeo 13. El velo 13, que se conoce habitualmente como el paladar blando, se ilustra en línea continua en la posición cerrada, como se consigue al ejercer una cierta presión positiva en la cavidad oral 9, tal como se produce en la exhalación a través de la cavidad oral 9 y en línea discontinua en la posición abierta.
- 15 **[0003]** Hay muchas afecciones nasales que requieren tratamiento. Una de estas es la inflamación nasal, específicamente rinitis, que puede ser alérgica o no alérgica, que va asociada a la infección y que impide la función nasal normal. A modo de ejemplo, la inflamación alérgica y no alérgica de la vía aérea nasal suele afectar a entre el 10 y 20 % de la población, con la congestión de los tejidos eréctiles del cornete nasal, lagrimeo, secreción de moco acuoso; siendo los síntomas más comunes estornudos y picazón. Como se expondrá, la congestión nasal impide la respiración nasal y provoca la respiración bucal, lo que lleva a los ronquidos y alteraciones del sueño. Otras afecciones nasales incluyen los pólipos nasales que se derivan de los senos paranasales, adenoides hipertróficas, otitis media secretora, enfermedad sinusal y reducción del olfato.
- 20 **[0004]** En el tratamiento de ciertas afecciones nasales, es preferible la administración tópica de medicamentos, en particular cuando la mucosa nasal es la principal vía patológica, como en el tratamiento o alivio de la congestión nasal. Los medicamentos que comúnmente se suministran por vía tópica incluyen descongestionantes, antihistamínicos, cromoglicatos, esteroides y antibióticos. En la actualidad, entre los productos farmacéuticos antiinflamatorios conocidos, los esteroides tópicos han demostrado tener efecto en la congestión nasal. También se han sugerido los descongestionantes tópicos para su uso en el alivio de la congestión nasal. El tratamiento de las adenoides hipertróficas y de la otitis media secretora crónica utilizando descongestionantes tópicos, esteroides y agentes anti-microbianos, aunque un tanto controvertido, se ha propuesto también. Además, la administración tópica de productos farmacéuticos se ha usado para tratar o al menos aliviar los síntomas de la inflamación en la región anterior de la nasofaringe, senos paranasales y los conductos auditivos.
- 30 **[0005]** Los medicamentos también pueden suministrarse sistémicamente a través de la vía nasal, dado que la vía nasal ofrece una buena vía de administración para el suministro sistémico de productos farmacéuticos como las hormonas, por ejemplo, oxitocina y calcitonina, y analgésicos, tales como compuestos anti-migraña, ya que el elevado flujo de sangre y la gran área de la superficie de la mucosa nasal proporcionan de forma ventajosa una rápida absorción sistémica.
- 40 **[0006]** También se espera que el suministro nasal suponga una ventaja para la administración de medicamentos que requieren un rápido inicio de acción, por ejemplo, analgésicos, anti-eméticos, insulina, anti-epilépticos, sedantes y hipnóticos y también otros productos farmacéuticos, como por ejemplo, medicamentos cardio-vasculares. Se prevé que la administración nasal proporcionará un rápido inicio de acción, a una velocidad similar a la de la inyección y a un ritmo mucho más rápido que el de la administración oral. De hecho, para el tratamiento de muchas afecciones agudas, la administración nasal tiene ventajas sobre la oral, ya que la estasis gástrica puede retrasar aún más el inicio de la acción tras la administración oral.
- 50 **[0007]** También se espera que la administración nasal pueda proporcionar una ruta de suministro eficaz para la administración de las proteínas y péptidos producidos por las técnicas de biotecnología moderna. Para estas sustancias, el metabolismo en los intestinos y el efecto de primer paso hepático representan obstáculos significativos para un suministro confiable y rentable.
- 55 **[0008]** Por otra parte, se espera que la administración nasal utilizando la técnica de administración nasal de la presente invención resulte eficaz en el tratamiento de muchas enfermedades neurológicas comunes, como el Alzheimer, el Parkinson, enfermedades psiquiátricas e infecciones intracerebrales, cuando no es posible el uso de las técnicas existentes. La técnica de administración nasal de la presente invención permite el suministro a la región olfativa, que se encuentra en la región superior de las cavidades nasales y representa la única región en la que es posible eludir la barrera hematoencefálica (BBB) y permitir la comunicación con el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el cerebro.
- 60 **[0009]** Adicionalmente, se espera que la técnica de administración nasal de la presente invención permita el suministro efectivo de vacunas.
- 65

[0010] Aparte de la administración de medicamentos, la irrigación de la mucosa nasal con líquidos, en particular soluciones salinas, es una práctica común para eliminar partículas y secreciones, así como para mejorar la actividad mucociliar de la mucosa nasal. Estas soluciones pueden utilizarse en combinación con activos farmacéuticos.

[0011] Para cualquier tipo de administración de fármacos es esencial una dosificación precisa y fiable, pero es de particular importancia en relación con la administración de fármacos potentes que tengan una estrecha ventana terapéutica, fármacos con efectos adversos potencialmente graves y medicamentos para el tratamiento de enfermedades graves y potencialmente mortales. Para algunas afecciones es esencial individualizar la dosificación a la situación particular como, por ejemplo, en el caso de la diabetes mellitus. Para la diabetes y de hecho, para muchas otras afecciones, es preferible que la dosis farmacéutica se base en mediciones a tiempo real. Actualmente, se usan frecuentemente las muestras de sangre, pero se ha propuesto el análisis de las moléculas en la exhalación de los sujetos como alternativa al análisis de sangre para varias afecciones. El análisis de la respiración se utiliza actualmente para el diagnóstico de afecciones tales como infecciones por *Helicobacter pylori*, que causan úlceras gástricas.

[0012] La WO-A-2000/051672 describe un dispositivo de suministro para el suministro de una sustancia, en particular un medicamento, en un flujo bidireccional a través de las cavidades nasales, es decir, un flujo de aire que entra por una fosa nasal, pasa alrededor del margen posterior del tabique nasal y va en la dirección opuesta al salir por la otra fosa nasal. Este flujo de aire bidireccional actúa estimulando los nervios sensoriales en la mucosa nasal, preparando así al sujeto para la administración y proporcionando unas condiciones de suministro mucho más cómodas.

[0013] La WO-A-2003/020350 describe un dispositivo de aplicación nasal accionado por la respiración según las características del preámbulo de la declaración 1.

[0014] Un objetivo de la presente invención es proporcionar dispositivos de administración nasal para el suministro de una sustancia a la cavidad nasal del sujeto y en particular, dispositivos de suministro accionables mecánicamente que sean relativamente simples.

[0015] En un aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de aplicación nasal para suministrar una sustancia a la vía respiratoria nasal de un sujeto, que comprende: una boquilla a través de la cual el sujeto que la utiliza exhala para causar el cierre del velo orofaríngeo del sujeto, una boquilla nasal que encaje en la fosa nasal del sujeto. La montura incluye un conector a través del cual se suministra la sustancia utilizada a la vía aérea nasal; una unidad de suministro accionable manualmente para la emisión de la sustancia a través del conector de la boquilla nasal y un mecanismo de cierre que es operativo entre una primera configuración no operativa en la que la unidad de suministro de sustancia no es accionable y una segunda configuración operativa, en la que la unidad de suministro de la sustancia es accionable y en la que el mecanismo de cierre es un mecanismo accionado por la respiración y que comprende un pasador, móvil durante la exhalación del sujeto entre una primera posición inoperativa, en la que la unidad de suministro de la sustancia no es accionable y una segunda posición operativa en la que la unidad de suministro de la sustancia es accionable.

[0016] En una forma de realización, el mecanismo de cierre comprende un elemento de empuje para desviar el pasador del cierre a la posición no operativa.

[0017] En una forma de realización, el mecanismo de cierre comprende un elemento operativo que está acoplado al pasador y operado por la exhalación del sujeto para mover la parte del pasador a la posición operativa.

[0018] En una forma de realización, el elemento operativo comprende un elemento inflable que se expande tras la exhalación del sujeto.

[0019] En una forma de realización, el dispositivo de suministro comprende adicionalmente: un conjunto de válvula que está conectado de forma fluida a la boquilla y la boquilla nasal y es operable entre una configuración cerrada, en la que no hay ruta de comunicación de fluido entre la boquilla y la boquilla nasal y una configuración abierta en el accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia, de forma que proporcione un flujo de aire a través de la boquilla nasal al accionar la unidad de suministro de la sustancia.

[0020] En una forma de realización, el dispositivo de suministro comprende además: un canal de flujo que conecta de manera fluida la boquilla nasal y la unidad de la boquilla, por lo que el aire exhalado procedente de la exhalación se distribuye a través de la boquilla nasal.

[0021] En una forma de realización, la unidad de suministro de la sustancia está configurada para ser presionada manualmente por el sujeto.

[0022] En otra forma de realización el dispositivo de suministro comprende además: un mecanismo de carga que es operable para ser cebado con una fuerza de carga y accionado manualmente para aplicar la fuerza de carga a la unidad de suministro de la sustancia, de forma que actúe sobre la misma.

- [0023]** En una forma de realización, la unidad de suministro de la sustancia comprende una cámara que contiene la sustancia, la cual proporciona un volumen de sustancia para su entrega por el dispositivo de suministro.
- 5 **[0024]** En una forma de realización, la unidad de suministro de la sustancia comprende además, un elemento de pistón que es móvil con respecto a la cámara que contiene la sustancia con el fin de suministrar una dosis de sustancia desde la cámara que contiene la sustancia.
- 10 **[0025]** En una forma de realización, el elemento de pistón es desplazable entre una diversidad de posiciones respectivas, de forma que suministre una dosis calibrada de sustancia con cada avance del elemento de pistón entre las respectivas posiciones.
- 15 **[0026]** En una forma de realización, el elemento de pistón es desplazable con relación a un elemento del cuerpo y uno de los elementos de pistón y el elemento del cuerpo incluye una pista que posee secciones de pista que definen cada una de las posiciones respectivas y el otro elemento de pistón y elemento del cuerpo incluyen un seguidor localizado en la pista que se mueve siguiendo cada una de las posiciones respectivas al accionar el elemento de pistón.
- 20 **[0027]** En una forma de realización, la unidad de suministro de la sustancia es una unidad de bomba de dosis doble, siendo el elemento de pistón movable entre dos posiciones diferentes.
- 25 **[0028]** En una forma de realización, la cámara que contiene la sustancia comprende una primera y segunda cámaras que contienen, cada una por separado, un componente respectivo de la sustancia y facilitan la reconstitución de los componentes de la sustancia que proporcionan una sustancia reconstituida para su suministro mediante el dispositivo de suministro.
- 30 **[0029]** En una forma de realización, la cámara que contiene la sustancia comprende además, un elemento frangible que normalmente separa las cámaras primera y segunda y que al romperse, provoca la reconstitución de los componentes de la sustancia con el fin de proporcionar una sustancia reconstituida para su suministro mediante el dispositivo de suministro.
- 35 **[0030]** En una forma de realización, el dispositivo de suministro incluye un elemento de ruptura que está configurado para la ruptura del elemento frangible al ajustar la cámara que contiene la sustancia en la carcasa.
- 40 **[0031]** En una forma de realización, la unidad de suministro de la sustancia proporciona el suministro de una sustancia en polvo.
- [0032]** En otra forma de realización, la unidad de suministro de la sustancia proporciona el suministro de una sustancia líquida.
- [0033]** En una forma de realización, se suministra la sustancia en forma de aerosol.
- [0034]** En otra forma de realización, se suministra la sustancia en forma de chorro.
- 45 **[0035]** En una forma de realización, la boquilla nasal incluye un elemento de sellado que proporciona un ajuste de sellado hermético con la fosa nasal del sujeto.
- 50 **[0036]** Las formas de realización preferidas de la presente invención se describirán en los puntos siguientes a modo de ejemplo sólo con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:
- La figura 1 ilustra un dispositivo de aplicación nasal de conformidad con una primera forma de realización de la presente invención;
- 55 La Figura 2 ilustra un dispositivo de aplicación nasal de conformidad con una segunda forma de realización de la presente invención;
- La Figura 3 ilustra un dispositivo de aplicación nasal de conformidad con una tercera forma de realización de la presente invención;
- 60 La figura 4 ilustra un dispositivo de aplicación nasal de conformidad con una cuarta forma de realización de la presente invención;
- 65 La Figura 5 ilustra un dispositivo de aplicación nasal de conformidad con una quinta forma de realización de la presente invención;

La Figura 6 ilustra un dispositivo de aplicación nasal de conformidad con una sexta forma de realización de la presente invención;

5 La figura 7 ilustra un dispositivo de aplicación nasal de conformidad con una séptima forma de realización de la presente invención;

La Figura 8 ilustra los perfiles de flujo para el dispositivo de administración de la figura 7;

10 La figura 9 ilustra un dispositivo de aplicación nasal de conformidad con una octava forma de realización de la presente invención;

La figura 10 ilustra un dispositivo de aplicación nasal de conformidad con una novena forma de realización de la presente invención;

15 La figura 11 ilustra un dispositivo de aplicación nasal de conformidad con una décima forma de realización de la presente invención;

20 La figura 12 ilustra un dispositivo de aplicación nasal de conformidad con una undécima forma de realización de la presente invención;

La Figura 13 ilustra una forma de realización de la presente invención como modificación de la segunda realización descrita;

25 La figura 14 ilustra otra forma de realización de la presente invención como modificación de la segunda realización descrita; y

La Figura 15 ilustra esquemáticamente la anatomía del tracto respiratorio superior de un sujeto humano.

30 Las figuras 1(a) a (c) ilustran un dispositivo de suministro nasal operado por exhalación de accionamiento manual, de conformidad con la primera forma de realización de la presente invención.

35 **[0037]** El dispositivo de suministro comprende una carcasa 15, una boquilla nasal 17 para su encaje en la cavidad nasal de un sujeto, una boquilla 19 a través de la cual el sujeto que la usa exhala y una unidad de suministro de sustancia 20 que es accionada manualmente para suministrar la sustancia a la cavidad nasal del sujeto.

40 **[0038]** La carcasa 15 comprende un elemento del cuerpo 21, en esta realización de sección alargada, tubular y un mecanismo de cierre 23, que es accionable entre una configuración cerrada, no operativa, como se ilustra en la Figura 1(a), en la que el dispositivo no está operativo y una configuración abierta, operativa, como se ilustra en la Figura 1(b), en la que la unidad de suministro de la sustancia 20 es accionable.

45 **[0039]** El mecanismo de cierre 23 comprende un elemento de pasador 27 que está acoplado de forma móvil, en esta realización acoplado de forma articulada, al elemento del cuerpo 21; a un elemento de empuje 29, en esta forma de realización un elemento elástico, que actúa para desviar el elemento de pasador 27 a una posición cerrada, inoperante, en esta forma de realización una posición interior, como se ilustra en la Figura 1(a) y un elemento operativo 31, que es operado por la exhalación del sujeto para mover el elemento de pasador 27 a una posición abierta, operativa, en esta forma de realización en una posición exterior, opuesta al desvío del elemento de empuje 29, como se ilustra en la figura 1(b), que permite el accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 20.

50 **[0040]** En esta forma de realización el elemento de pasador 27 incluye una traba 33, aquí como un elemento orientado hacia atrás, que actúa para acoplarse a una traba equivalente 57 a la unidad de suministro de la sustancia 20 e impide el accionamiento de la misma cuando el elemento de pasador 27 está en la posición cerrada y se saca fuera de su acople con la traba equivalente 57 de la unidad de suministro de la sustancia 20 para permitir el accionamiento de la misma cuando el elemento de pasador 27 está en la posición abierta.

55 **[0041]** En esta forma de realización, el elemento operativo 31 comprende un elemento inflable, aquí un elemento flexible y elástico, que se expande durante la exhalación del sujeto en la boquilla 19 y opera para mover el elemento de pasador 27 a la posición abierta, que permite el accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 20.

60 **[0042]** Con esta configuración, durante el tiempo que el sujeto está exhalando a través de la boquilla 19 lo suficiente como para desplazar el elemento de pasador 27 a la posición abierta, la unidad de suministro de sustancia 20 es accionable.

65 **[0043]** En esta forma de realización, el elemento operativo 31 se configura de tal manera que se requiere la generación de una presión predeterminada en la boquilla 19 para mover el elemento de pasador 27 a la posición

abierta. De esta manera, se asegura el cierre del velo del sujeto antes del accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 20.

[0044] La boquilla nasal 17 comprende un elemento de cuerpo 41 que define una superficie de guía exterior 43, en esta forma de realización un elemento tronco-cónico, para guiar la boquilla nasal 17 dentro de la cavidad nasal del sujeto y un canal de suministro interior 45, que está en comunicación fluida con la boquilla 19, de tal manera que suministra un flujo de aire hacia y a través de la vía aérea nasal del sujeto por la exhalación a través de la boquilla 19 y una unidad de salida 47 para el suministro de sustancia a la vía aérea nasal del sujeto, dispuesta dentro del canal de suministro 45.

[0045] En esta forma de realización la unidad de salida 47 comprende un conector 49 para el suministro de la sustancia a la vía aérea nasal del sujeto. En esta forma de realización, el conector 49 está dispuesto en el canal de suministro 45 coaxialmente con el mismo. En esta realización, el conector 49 está configurado para proporcionar un pulverizador de aerosol. En una forma de realización alternativa, para el suministro de un líquido, el conector 49 podría estar configurado para suministrar un chorro de líquido en forma de columna de líquido.

[0046] En una forma de realización preferida, el extremo distal de la unidad de salida 47 está configurado para extenderse por lo menos unos 2 cm., preferiblemente al menos aproximadamente 3 cm. y más preferiblemente desde aproximadamente 2 cm. a aproximadamente 3 cm. en la cavidad nasal del sujeto.

[0047] En esta forma de realización, la unidad de suministro de sustancia 20 comprende una cámara 51 que contiene la sustancia que está conectada de manera fluida a la unidad de salida 47 y un activador 53 que es operable para expulsar la sustancia de la cámara que contiene la sustancia 51 a la unidad de salida 47 y desde el conector 49 del mismo, en esta forma de realización como un pulverizador de aerosol.

[0048] En esta forma de realización, el activador 53 comprende un elemento de pistón 54, que está dispuesto de forma deslizable dentro de la cámara que contiene la sustancia 51 y un elemento activador 55, aquí en forma de botón, que está acoplado al elemento de pistón 54 y es accionable manualmente, aquí pulsado, por el sujeto, normalmente por un pulgar o un dedo, en el accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 20.

[0049] En esta forma de realización, el elemento de accionamiento 55 incluye una traba 57, aquí una superficie orientada frontalmente, que es operable para enganchar la traba 33 del elemento de pasador 27 cuando el elemento de pasador 27 está en posición cerrada, no operativa y de ese modo impedir el accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 20 y una superficie de acoplamiento 59, aquí una superficie que se ensancha hacia el exterior y hacia atrás, de tal forma que mantenga el elemento de pasador 27 en posición abierta después de que comience a operar la unidad de suministro de la sustancia 20.

[0050] En esta forma de realización, la unidad de suministro de la sustancia 20 es una unidad de dosis única para la administración de una sola dosis calibrada de sustancia.

[0051] En otra forma de realización, la unidad de suministro de la sustancia 20 puede ser una unidad de dosis doble o dosis múltiples para administrar dos o una pluralidad de dosis calibradas de sustancia.

[0052] En esta forma de realización, la unidad de suministro de la sustancia 20 comprende una bomba de suministro mecánico, en concreto una bomba de suministro de líquido o una bomba de suministro de polvo, que proporciona dosis calibradas de una sustancia al accionarse las mismas.

[0053] En una forma de realización alternativa, la unidad de suministro de la sustancia 20 podría comprender una unidad de suministro de polvo seco que suministra dosis calibradas de una sustancia, como polvo seco, al accionar la misma.

[0054] En otra forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 20 podría comprender un nebulizador que proporciona dosis calibradas de una sustancia, como un aerosol, al activar el mismo.

[0055] En todavía otra forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 20 podría comprender un tubo de aerosol para la administración de volúmenes calibrados de un propelente, preferiblemente un propelente hidrofluoroalcano (HFA) o similar, que contenga la sustancia, ya sea como suspensión o solución.

[0056] Las figuras 2(a) a (d) ilustran un dispositivo de aplicación nasal accionado manualmente de acuerdo con una segunda forma de realización de la presente invención.

[0057] El dispositivo de suministro comprende una carcasa 115, una boquilla nasal 117 para su encaje en la cavidad nasal de un sujeto, una boquilla 119 en la que exhala el sujeto en uso, para permitir el suministro de un flujo de aire dentro y a través de la vía aérea nasal del sujeto en la exhalación por parte del sujeto a través de la boquilla 119 y una unidad de suministro de sustancia 120, que es accionable manualmente para suministrar sustancia a la cavidad nasal del sujeto.

- 5 **[0058]** La carcasa 115 comprende un elemento de cuerpo 121, en esta realización de sección considerablemente alargada y tubular que incluye una abertura 123 en un extremo del mismo, a través de la cual se proyecta una pieza de accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 120, en esta realización tal como se define por la base de una cámara que contiene la sustancia 151.
- 10 **[0059]** La carcasa 115 comprende además un conjunto de válvula 125 que está conectado de forma fluida a la boquilla nasal 117 y la boquilla 119 y es operable entre las configuraciones cerrada y abierta, como se ilustra en las Figuras 2(c) y (d), de manera que proporcione un flujo de aire, en esta realización en la forma de una ráfaga de aire, a través de la boquilla nasal 117 simultáneamente con la activación de la unidad de suministro de la sustancia 120, tal como se describirá con más detalle a continuación.
- 15 **[0060]** El conjunto de válvula 125 comprende un elemento de cuerpo principal 127 y un elemento de válvula 129 que está dispuesto de forma deslizable con el elemento del cuerpo 127 entre las posiciones cerrada y abierta, como se ilustra en las figuras 2(c) y (d).
- 20 **[0061]** El elemento de cuerpo 127 comprende una sección de válvula 131, en esta realización una sección tubular, en la que el elemento de válvula 129 está dispuesto de forma deslizable, y una sección delantera que se ensancha interiormente 133, que en esta realización tiene una sección interior decreciente, que es posterior a la sección de válvula 131 y conecta de manera fluida a la boquilla nasal 117.
- 25 **[0062]** La sección de válvula 131 del elemento de cuerpo 127 y el elemento de válvula 129 incluyen cada una, una abertura de válvula 137, 139, que están aisladas cuando el elemento de válvula 129 está en la posición cerrada, como se ilustra en la figura 2(c) y en comunicación fluida cuando el elemento de válvula 129 está en la posición abierta, como se ilustra en la Figura 2(d).
- 30 **[0063]** La boquilla nasal 117 comprende un elemento de cuerpo 141 que define una superficie de sellado exterior 143 para proporcionar un ajuste de sellado entre la boquilla nasal 117 y la cavidad nasal del sujeto y un canal de distribución interna 145, que está en comunicación fluida selectiva con la boquilla 119 de tal manera que se suministra selectivamente un flujo de aire al interior y a través de la vía aérea nasal del sujeto en la exhalación por el mismo a través de la boquilla 119 y una unidad de salida 147 para el suministro de sustancia a la vía aérea nasal del sujeto, la cual está dispuesta dentro del canal de distribución 145.
- 35 **[0064]** En esta forma de realización la unidad de salida 147 comprende un conector 149 para el suministro de sustancia a la vía respiratoria nasal del sujeto. En esta realización el conector 149 está dispuesto en el canal de suministro 145 coaxialmente con el mismo. En esta forma de realización el conector 149 está configurado para proporcionar una pulverización en aerosol. En una realización alternativa, para el suministro de un líquido, el conector 149 podría ser configurado para suministrar un chorro de líquido en forma de columna de líquido.
- 40 **[0065]** En una forma de realización preferida, el extremo distal de la unidad de salida 147 está configurado para extenderse por lo menos unos 2 cm. preferiblemente al menos aproximadamente 3 cm. y más preferiblemente entre aproximadamente 2 cm. a 3 cm. en la cavidad nasal del sujeto.
- 45 **[0066]** En esta forma de realización, la unidad de suministro de sustancia 120 es una unidad de bomba, que comprende una cámara que contiene sustancia 151 y se extiende desde la abertura 123 en la carcasa 115 como la parte activadora de la unidad de suministro de la sustancia 120 y una bomba de suministro mecánica 153 que es accionable, aquí por depresión de la cámara contenedora de sustancia 151, normalmente por un dedo o pulgar del sujeto, para administrar una dosis calibrada de sustancia a partir de la cámara contenedora de sustancia 151 a la unidad de salida 147 y desde la boquilla de salida 149 de la misma, aquí como un pulverizador de aerosol.
- 50 **[0067]** En esta forma de realización, la cámara que contiene sustancia 151 está acoplada al elemento de válvula 129 del conjunto de válvula 125, de modo que se mueve con el mismo y produce al mismo tiempo el accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 120 y la apertura del conjunto de válvula 125, mediante el cual la sustancia, aquí en forma de un aerosol y un flujo de aire, aquí como ráfaga de aire, se administran simultáneamente a la cavidad nasal del sujeto.
- 55 **[0068]** En esta forma de realización la bomba de suministro mecánica 153 es una bomba de suministro de líquido para suministrar una dosis calibrada de sustancia, pero en una realización alternativa la bomba de suministro mecánica 153 puede ser una bomba de suministro en polvo, que suministra dosis calibradas de una sustancia en polvo en el accionamiento del mismo.
- 60 **[0069]** En esta forma de realización, la unidad de suministro de sustancia 120 es una unidad de dosis múltiples para el suministro de una pluralidad de dosis calibradas de sustancia en operaciones de suministro sucesivas.

[0070] En una forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 120 puede ser una unidad de dosis única para el suministro de una sola dosis calibrada de sustancia o una unidad de dosis doble para el suministro de dos dosis calibradas de la sustancia en dos operaciones sucesivas de suministro.

5 **[0071]** En otra forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 120 puede comprender una unidad de suministro de polvo seco, que suministra dosis calibradas de una sustancia, como polvo seco, en el accionamiento del mismo.

10 **[0072]** En otra forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 120 podría comprender un nebulizador que suministra dosis calibradas de una sustancia, como un aerosol en spray, al accionar el mismo.

[0073] En aún otra forma de realización alternativa, la unidad de suministro de la sustancia 120 puede comprender un bote de aerosol para el suministro de volúmenes calibrados de un propelente, preferiblemente un propelente hidrofluoroalcano (HFA) o similar, que contiene la sustancia, ya sea como suspensión o solución.

15 **[0074]** Las figuras 3(a) a (e) ilustran un dispositivo de aplicación nasal accionado manualmente, de acuerdo con una tercera realización de la presente invención.

20 **[0075]** El dispositivo de suministro comprende una carcasa 215, una boquilla nasal 217 para su encaje en la cavidad nasal del sujeto, una boquilla 219 en la que exhala el sujeto en uso, de tal forma que permite el suministro de un flujo de aire dentro y a través de la vía aérea nasal del sujeto durante la exhalación por el sujeto a través de la boquilla 219; una unidad de suministro de sustancia 220, que es accionable para suministrar la sustancia a la cavidad nasal del sujeto; y un mecanismo de carga de 221, que es operable para ser cebado con una fuerza de carga y accionable manualmente para aplicar la fuerza de carga a la unidad de suministro de sustancia 220, de modo que accione la misma.

25 **[0076]** La carcasa 215 comprende un elemento de cuerpo 223, en esta realización de sección sustancialmente alargada y tubular y un conjunto de válvula 225 que está conectado de forma fluida a la boquilla nasal 217 y a la boquilla 219 y que es operable entre las configuraciones cerrada y abierta, como se ilustra en las Figuras 3 (c) y (e), de tal forma que proporciona un flujo de aire, en esta realización en la forma de una ráfaga de aire, a través de la boquilla nasal 217 simultáneamente con el accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 220, como se describe en más detalle a continuación.

30 **[0077]** El elemento de cuerpo 223 incluye un elemento de pasador 224, en esta realización una traba, para enganchar el elemento de carga 259 del mecanismo de carga 221 en la posición cebada, como se describe con más detalle a continuación. El conjunto 225 de válvula comprende un elemento de cuerpo principal 227 y un elemento de válvula 229 dispuesto de forma deslizante sobre el elemento de cuerpo 227 entre las posiciones cerrada y abierta como se ilustra en las Figuras 3 (c) y (e).

40 **[0078]** El elemento de cuerpo 227 comprende una sección de válvula 231, en esta realización una sección tubular, en la que el elemento de válvula 229 está dispuesto de forma deslizante, y una sección delantera que se ensancha interiormente 233, que en esta realización tiene una sección ahusada hacia dentro, que es posterior a la sección de válvula 231 y está conectada de manera fluida a la boquilla nasal 217.

45 **[0079]** La sección de válvula 231 del elemento del cuerpo 227 y el elemento de válvula 229 incluyen cada uno una abertura de válvula 237, 239, que están aisladas fluidamente cuando el elemento de válvula 229 está en posición cerrada, como se ilustra en la figura 3 (c), y en comunicación fluida cuando el elemento de válvula 229 está en posición abierta, como se ilustra en la Figura 3 (e).

50 **[0080]** La boquilla nasal 217 comprende un elemento de cuerpo 241 que define una superficie de sellado exterior 243 para proporcionar un ajuste de sellado entre la boquilla nasal 217 y la cavidad nasal del sujeto y un canal de distribución interna 245, que está en comunicación fluida selectiva con la boquilla 219, de tal manera que un flujo de aire se suministra selectivamente dentro y a través de la vía aérea nasal del sujeto al exhalar el sujeto a través de la boquilla 219 y una unidad de salida 247 para el suministro de sustancia en la vía aérea nasal del sujeto, la cual está dispuesta dentro del canal de distribución 245.

55 **[0081]** En esta forma de realización la unidad de salida 247 comprende un conector 249, para el suministro de sustancia a la vía respiratoria nasal del sujeto. En esta realización, el conector 249 está dispuesto en el canal de distribución 245 coaxialmente con el mismo. En esta forma de realización el conector 249 está configurado para proporcionar una pulverización de aerosol. En una realización alternativa, para el suministro de un líquido, el conector 249 podría configurarse para suministrar un chorro de líquido como columna de líquido.

60 **[0082]** En una forma de realización preferida, el extremo distal de la unidad de salida 247 está configurado para extenderse por lo menos aproximadamente 2 cm., preferiblemente al menos aproximadamente 3 cm. y más preferiblemente entre aproximadamente 2 cm. a aproximadamente 3 cm. en la cavidad nasal del sujeto.

65

[0083] En esta forma de realización, la unidad de suministro de la sustancia 220 es una unidad de bomba, que comprende una cámara contenedora de sustancia 251, que contiene sustancia y está dispuesta dentro del elemento de cuerpo 223 de la carcasa 215 y una bomba mecánica de suministro de sustancia 253 que es accionable para suministrar una dosis calibrada de sustancia a partir de la cámara contenedora de sustancia 251 a la unidad de salida 247 y desde la salida de la boquilla 249 de la misma, aquí como un aerosol en spray.

[0084] En esta forma de realización, la cámara contenedora de la sustancia 251 está acoplada al elemento de válvula 229 del conjunto de válvula 225, de tal forma que se mueve con el mismo y produce, simultáneamente, el accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 220 y la apertura del conjunto de válvula 225, mediante el cual la sustancia, aquí en forma de aerosol y un flujo de aire, aquí como ráfaga de aire, son simultáneamente suministrados a la cavidad nasal del sujeto.

[0085] En esta forma de realización la bomba de suministro mecánica 253 es una bomba de suministro de líquido para suministrar una dosis calibrada de sustancia, pero en una realización alternativa la bomba de suministro mecánica 253 podría ser una bomba de suministro en polvo, que suministra dosis calibradas de una sustancia en polvo al accionar la misma.

[0086] En esta forma de realización, la unidad de suministro de la sustancia 220 es una unidad de dosis múltiples para suministrar una pluralidad de dosis calibradas de sustancia en sucesivas operaciones de suministro.

[0087] En una forma de realización alternativa, la unidad de suministro de la sustancia 220 puede ser una unidad de dosis única, para el suministro de una sola dosis calibrada de sustancia o una unidad de dosis doble, para suministrar dos dosis calibradas de sustancia en dos operaciones de suministro sucesivas.

[0088] En otra forma de realización alternativa, la unidad de suministro de la sustancia 220 puede comprender una unidad de suministro de polvo seco que suministra dosis calibradas de una sustancia, en forma de polvo seco, al accionar la misma.

[0089] En otra forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 220 podría comprender un nebulizador que proporciona dosis calibradas de una sustancia, en forma de aerosol en spray, al accionar el mismo.

[0090] En todavía otra forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 220 puede comprender un tubo de aerosol para el suministro de volúmenes calibrados de un propulsante, preferiblemente un propelente hidrofluoroalcano (HFA) o similar, que contiene la sustancia, ya sea como suspensión o solución.

[0091] El mecanismo de carga 221 comprende un elemento de transmisión 255 que está cargado con una fuerza de suministro; un elemento de empuje 257, en esta realización un elemento elástico, aquí un muelle de compresión, que, cuando está cargado, aplica la fuerza de suministro al elemento de transmisión 255; un elemento de carga 259, que es operable manualmente para cargar el elemento de empuje 257 para proporcionar la fuerza de suministro y un elemento de accionamiento 261 que es accionable manualmente para liberar el elemento de transmisión 255 mediante el desvío del elemento de empuje 257. El elemento de accionamiento 261 puede ser situado en cualquier posición y puede, por ejemplo, posicionarse para adaptarse a las instrucciones del paciente. Por ejemplo, en una realización, el dedo índice puede ser utilizado para fijar y retirar el orificio nasal del orificio de entrada de la boquilla de nariz 217, para así proporcionar un mejor suministro. En esta realización el elemento de accionamiento 261 puede situarse de forma que sea accionable por el dedo pulgar del sujeto.

[0092] En esta forma de realización el elemento de accionamiento 255 incluye un elemento de pasador 263, aquí una traba, que es homóloga al elemento de pasador 224 en la carcasa 215, y los elementos de pasador 224, 263 están configurados para sujetar el elemento de accionamiento 255 en una primera posición, enganchada, como se ilustra en la Figura 3 (c), y soltarlo a una segunda posición accionada, como se ilustra en la Figura 3(e), por accionamiento manual del elemento de accionamiento 261.

[0093] En esta forma de realización el elemento de carga 259 incluye un botón de carga 267 en un extremo inferior del mismo, que se carga normalmente por un dedo o el pulgar del usuario al cargar el elemento de empuje 257 y se mueve desde una primera posición, sin carga, como se ilustra en la Figura 3 (c) a una segunda posición de carga, como se ilustra en la Figura 3 (d).

[0094] En esta forma de realización el elemento de carga 259 incluye una traba 269, aquí una brida hacia el exterior, que actúa para retener el elemento de carga 259 en la posición cargada, y de ese modo mantener el elemento de empuje 257 en el estado de carga contra el elemento de accionamiento 255.

[0095] El elemento de accionamiento 261 comprende un botón de accionamiento 271, que es accionable manualmente por el sujeto, en esta realización por un dedo o el pulgar del sujeto, y un elemento operativo 273, en esta realización un fijador, que está acoplado al botón de accionamiento 271 y es operable para desplazar el elemento de pasador 263 de la unidad de transmisión 255 de su acoplamiento con el elemento de pasador 224 de la carcasa 215, de modo que libere el elemento de transmisión 255 de la posición de cierre, como se ilustra en la

Figura 3 d), a la posición accionada, como se ilustra en la Figura 3(e), en la que el elemento de transmisión 255 acciona la unidad de suministro de la sustancia 220, en esta realización por el desplazamiento de la cámara contenedora de sustancia 251, para suministrar una dosis de sustancia a la unidad de salida 247 y desde la boquilla 249 de la misma, en esta realización como una pulverización de aerosol.

[0096] Las figuras 4(a) y (b) ilustran un dispositivo de aplicación nasal accionado manualmente de acuerdo con la cuarta realización de la presente invención.

[0097] El dispositivo de suministro comprende una carcasa 315, una boquilla nasal 317 para su encaje en la cavidad nasal del sujeto, una boquilla 319 en la que exhala el sujeto, de forma que permite el suministro de un flujo de aire dentro y a través la vía aérea nasal del sujeto en la exhalación por el sujeto a través de la boquilla 319 y una unidad de suministro de sustancia 320, que es operable manualmente para suministrar sustancia a la cavidad nasal del sujeto.

[0098] La carcasa 315 comprende un elemento de cuerpo 321, en esta realización de sección alargada, tubular, que recibe la unidad de suministro de la sustancia 320 e incluye una abertura 323 en un extremo de la misma, a través de la cual proyecta una pieza que actúa sobre la unidad de suministro de la sustancia 320, en esta realización definida por la base de una cámara contenedora de sustancia 351.

[0099] El elemento de cuerpo 321 incluye además una entrada 325 que está en comunicación fluida con la boquilla 319 y una salida 327 que está en comunicación fluida con la boquilla nasal 317.

[0100] La carcasa 315 comprende además un elemento de sellado 329, en esta realización una junta de boquilla anular, que está dispuesta en la periferia interior del elemento de cuerpo 321 de tal forma que proporcione un ajuste de sellado con la cámara contenedora de sustancia 351 y evitando de este modo el escape de un flujo de aire de exhalación a través de la abertura 323.

[0101] La boquilla nasal 317 comprende un elemento de cuerpo 341 que define una superficie de sellado exterior 343 para proporcionar un ajuste de sellado entre la boquilla nasal 317 y la cavidad nasal del sujeto y un canal de distribución interior 345, que está en comunicación fluida selectiva con la boquilla 319 de tal manera que un flujo de aire se suministra selectivamente en y a través de la vía aérea nasal del sujeto en la exhalación por el sujeto a través de la boquilla 319 y una unidad de salida 347 para el suministro de sustancia en la vía aérea nasal del sujeto, la cual está dispuesta dentro del canal de distribución 345.

[0102] En esta forma de realización la unidad de salida 347 comprende un conector 349 para el suministro de sustancia a la vía aérea nasal del sujeto. En esta realización el conector 349 está dispuesto en el canal de suministro 345 coaxialmente con el mismo. En esta realización el conector 349 está configurado para proporcionar una pulverización de aerosol. En una realización alternativa, para suministrar un líquido, el conector 349 podría ser configurado para suministrar un chorro de líquido en forma de columna de líquido.

[0103] En una realización preferida, el extremo distal de la unidad de salida 347 está configurado para extenderse por lo menos aproximadamente 2 cm., preferiblemente al menos aproximadamente 3 cm. y más preferiblemente entre aproximadamente 2 cm. a aproximadamente 3 cm. en la cavidad nasal del sujeto.

[0104] En esta realización, la unidad de suministro de la sustancia 320 es una unidad de bomba, que comprende una cámara contenedora de sustancia 351, que contiene sustancia y se extiende desde la abertura 323 en la carcasa 315 como pieza activadora de la unidad de suministro de sustancia 320 y una bomba mecánica de suministro 353 que es accionable, aquí por depresión de la cámara contenedora de sustancia 351, desde una posición no operativa, como se ilustra en la Figura 4(a), a una posición accionada, como se ilustra en la Figura 4(b), de modo que suministre una dosis calibrada de sustancia a partir de la cámara contenedora de sustancia 351 a la unidad de salida 317 y a partir del conector de salida 349 de la misma, aquí como un aerosol pulverizado.

[0105] En esta forma de realización, la cámara contenedora de sustancia 351 incluye una pieza del cuerpo 355, aquí una pieza de la cabeza, que se configura para cerrar la entrada 325 del elemento de cuerpo 321 cuando la unidad de suministro de la sustancia 320 está en la configuración no operativa o de reposo, como se ilustra en la Figura 4(a), de tal modo que impida el suministro de un flujo de aire a través de la boquilla nasal 317 en la exhalación por el sujeto en la boquilla 319 y abrir la entrada 325 del elemento de cuerpo 321 cuando la unidad de suministro de sustancia 320 está en la configuración accionada, como se ilustra en la Figura 4(b), de forma que proporcione un flujo de aire, en esta realización en forma de una ráfaga de aire, a través de la boquilla nasal 317 simultáneamente con el accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 320.

[0106] En esta forma de realización la bomba mecánica de suministro 353 es una bomba de suministro de líquido para suministrar una dosis calibrada de sustancia, pero en una realización alternativa la bomba mecánica de suministro 353 podría ser una bomba de suministro en polvo, que suministra dosis calibradas de una sustancia en polvo al accionarla.

- [0107]** En esta forma de realización, la unidad de suministro de sustancia 320 es una unidad de dosis múltiples para suministrar una pluralidad de dosis medidas de sustancia en operaciones de suministro sucesivas.
- 5 **[0108]** En una forma de realización alternativa la unidad de suministro de sustancia 320 puede ser una unidad de dosis única para el suministro de una sola dosis calibrada de sustancia o una unidad de dosis doble para la entrega de dos dosis calibradas de sustancia en dos operaciones de suministro sucesivas.
- 10 **[0109]** En otra forma de realización alternativa la unidad de suministro la sustancia 320 puede comprender una unidad de suministro en polvo seco que suministra dosis calibradas de una sustancia, en forma de polvo seco, al accionarla.
- 15 **[0110]** En otra forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 320 podría comprender un nebulizador que proporciona dosis calibradas de una sustancia, en forma de aerosol pulverizado, al ser accionado.
- [0111]** n otra forma de realización alternativa más, la unidad de suministro de la sustancia 320 puede comprender un bote de aerosol para el suministro de volúmenes calibrados de un propelente, preferiblemente un propelente hidrofluoroalcano (HFA) o similar, que contiene la sustancia, ya sea como una suspensión o solución.
- 20 **[0112]** Las figuras 5(a) y (b) ilustran un dispositivo de aplicación nasal accionado manualmente de acuerdo con una quinta realización de la presente invención.
- 25 **[0113]** El dispositivo de suministro comprende una carcasa 415, una boquilla nasal 417 para el encaje en la cavidad nasal de un sujeto, una boquilla 419 en la que el sujeto en uso exhala, de forma que permita el suministro de un flujo de aire dentro y a través la vía aérea nasal del sujeto en la exhalación por el sujeto a través de la boquilla 419 y una unidad de suministro de sustancia 420, que es operable manualmente para suministrar sustancia a la cavidad nasal del sujeto.
- 30 **[0114]** La carcasa 415 comprende un elemento de cuerpo 421, en esta realización de sección alargada, tubular, que incluye una abertura 423 en un extremo de la misma, a través de la cual se proyecta una pieza de accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 220, en esta realización definida por un elemento de accionamiento 451.
- 35 **[0115]** La carcasa 415 comprende además un conjunto de válvula 425 que está conectado de forma fluida a la boquilla nasal 417 y la boquilla 419 y que es operable entre las configuraciones cerrada y abierta, como se ilustra en las Figuras 5(a) y (b), de modo que proporcione un flujo de aire, en esta realización en la forma de una ráfaga de aire, a través de la boquilla nasal 417 simultáneamente con la actuación de la unidad de suministro de la sustancia 220, como se describirá con más detalle a continuación.
- 40 **[0116]** El conjunto de válvula 425 comprende un elemento de cuerpo principal 427, en esta realización una sección tubular, y un elemento de válvula 429, en esta realización una sección tubular, que está dispuesto de forma deslizante al elemento de cuerpo 427 entre las posiciones cerrada y abierta, como se ilustra en las figuras 5(a) y (b).
- 45 **[0117]** El elemento de cuerpo 427 y el elemento de válvula 429 incluyen cada uno una abertura de válvula 437, 439, que están aisladas de manera fluida cuando el elemento 429 de válvula está en la posición cerrada, como se ilustra en la Figura 5(a) y en comunicación fluida cuando el elemento 429 de válvula está en la posición abierta, como se ilustra en la Figura 5(b).
- 50 **[0118]** La carcasa 415 comprende además un elemento de sellado 449, en esta realización una junta de boquilla anular, que está dispuesta en la periferia interior del elemento de cuerpo 421 de tal forma que proporciona un ajuste de sellado con el elemento de válvula 429 del conjunto de válvula 425 y así evitar el escape de un flujo de aire de exhalación a través de la abertura 423.
- 55 **[0119]** La boquilla nasal 417 comprende un elemento de cuerpo 451 que define una superficie de sellado exterior 453 para proporcionar un ajuste de sellado entre la boquilla nasal 417 y la cavidad nasal del sujeto y un canal de distribución interna 455, que está en comunicación fluida selectiva con la boquilla 419, de tal manera que un flujo de aire se suministra selectivamente dentro y a través de la vía aérea nasal del sujeto en la exhalación por el sujeto a través de la boquilla 419 y una unidad de salida 457 para el suministro de sustancia en la vía aérea nasal del sujeto, que está dispuesta dentro del canal de distribución 455.
- 60 **[0120]** En esta forma de realización la unidad de salida 457 comprende un conector 459 para el suministro de la sustancia a la vía respiratoria nasal del sujeto. En esta realización el conector 459 está dispuesto en el canal de distribución 455 coaxialmente con el mismo. En esta realización el conector 459 está configurado para proporcionar una pulverización de aerosol. En una realización alternativa, el conector 459 se podría configurar para suministrar un chorro, en forma de columna de polvo, o de penacho de polvo.
- 65

[0121] En una forma de realización preferida, el extremo distal de la unidad de salida 457 está configurado para extenderse por lo menos aproximadamente 2 cm., preferiblemente al menos aproximadamente 3 cm. y más preferiblemente entre aproximadamente 2 cm a aproximadamente 3 cm. en la cavidad nasal del sujeto.

[0122] En esta forma de realización, la unidad de suministro de la sustancia 420 es una unidad de bomba, que comprende una cámara contenedora de sustancia 461 que contiene una dosis calibrada de sustancia y está conectada de forma fluida a la unidad de salida 457 y una bomba mecánica de suministro 463 que es accionable para suministrar un flujo de aire a través de la cámara contenedora de sustancia 461, de tal forma que arrastra la sustancia desde la cámara contenedora de sustancia 461 a la unidad de salida 457 y desde la salida del conector 459 mismo, aquí como un aerosol pulverizado.

[0123] En esta forma de realización, la cámara contenedora de sustancia 461 es una sección tubular, normalmente de aluminio, tereftalato de polietileno (PET) o policarbonato (PC), que incluye una entrada que está conectada de forma fluida a la bomba mecánica de alimentación 463 y una salida que está conectada de manera fluida a la unidad de salida 457, con la entrada y la salida incluyendo elementos frangibles 465, 467, normalmente una lámina, tal como un papel laminado de aluminio-plástico, sellada por calor a la entrada y a la salida, que contiene normalmente la sustancia en la cámara contenedora de sustancia 461 y que se rompe con el accionamiento de la bomba mecánica de suministro 463.

[0124] En esta forma de realización la bomba mecánica de suministro 463 comprende una cámara de aire 471 que está conectada de forma fluida a la entrada de la cámara contenedora de sustancia 461 y un elemento de pistón 473 que está dispuesto de forma movable en la cámara de aire 471 entre una configuración de reposo, como se ilustra en la Figura 5(a), y una posición accionada, como se ilustra en la Figura 5(b), en la que el elemento de pistón 473 es impulsado en la cámara de aire 471, para comprimir y expulsar el aire contenido en el mismo.

[0125] En esta realización el elemento de pistón 473 incluye un elemento accionador 475, aquí en la forma de un botón, que se extiende desde la abertura de accionamiento 423 en la carcasa 415 y es accionable por un dedo o el pulgar del sujeto.

[0126] En esta realización el elemento de pistón 473 está acoplado al elemento de válvula 429 del conjunto de válvula 425, de forma que se mueve con el mismo. Con esta configuración, el elemento de válvula 429 está en la posición cerrada cuando el elemento de pistón 473 está en la posición inoperativa o de descanso, como se ilustra en la Figura 5(a), de tal forma que impide el suministro de un flujo de aire a través de la boquilla de nariz 417 en exhalación por el sujeto y se mueve a la posición abierta cuando el elemento de pistón 473 es accionado, como se ilustra en la Figura 5(b), de modo que suministra un flujo de aire, en esta realización en la forma de una ráfaga de aire, a través de la boquilla nasal 417 simultáneamente con la actuación de la unidad de suministro de la sustancia 420.

[0127] En esta forma de realización, la unidad de suministro de sustancia 420 es una unidad de dosis única para el suministro de una sola dosis calibrada de sustancia en una operación de suministro. En una realización la cámara contenedora de sustancia 461 es reemplazable, a fin de permitir la reutilización del dispositivo de suministro.

[0128] En una forma de realización, el elemento de pistón 473 puede incluir un elemento de perforación en el extremo delantero del mismo que actúa para perforar uno o ambos de los elementos frangibles 465, 467 al producirse la depresión del elemento de pistón 473.

[0129] En una forma de realización, la cámara contenedora de sustancia 461 podría ser provista por un tubo de pequeño diámetro, normalmente de un diámetro de aproximadamente menos de 3 mm. y preferiblemente entre 2 mm. y 3 mm. aproximadamente.

[0130] En otra forma de realización la cámara contenedora de sustancia 461 podría ser una cápsula, tal como una cápsula de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). La cápsula podría ser de cualquiera de los tamaños entre 000, 00, 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

[0131] En una forma de realización, la unidad de suministro de la sustancia 420 podría comprender una pluralidad de cámaras contenedoras de sustancia 461, normalmente de 2 a 6 cámaras contenedoras de sustancia 461, que son provistas en un cargador, el cual es movable para presentar sucesivamente cada una de las cámaras contenedoras de sustancia 461 por cada accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 420. En una realización el cargador podría ser un cargador giratorio. En otra realización el cargador podría tener una disposición flexible o rígida que se extrae lateralmente para poner la respectiva cámara contenedora de sustancia 461 en comunicación con la bomba mecánica de suministro 463 y la unidad de salida 457. En una realización el cargador podría ser reemplazable, ya sea como componente separado o como un componente integral de la boquilla nasal 417.

[0132] En una forma de realización, el dispositivo de suministro puede incluir un elemento de ruptura que opera para producir la rotura de la salida de la cámara contenedora de sustancia 461 en la reposición de la misma. En una realización el elemento de ruptura puede estar acoplado operativamente a la boquilla nasal 417, de tal forma que

produzca la ruptura de la salida de la cámara que contiene la sustancia 461 al encajar la boquilla nasal 417. En otra realización, en la que la cámara contenedora de sustancia 461 se proporciona en forma de cargador, el elemento de ruptura puede estar acoplado operativamente al cargador, de tal forma que produzca la ruptura de la salida de la cámara contenedora de sustancia 461 con el movimiento del cargador.

[0133] En una forma de realización, la bomba de suministro 463 puede incluir un conjunto de válvula que asegure que el aire es extraído por otra vía que no sea la boquilla nasal 417 o la boquilla 419, que pudieran estar contaminadas, por ejemplo, por la sustancia previamente suministrada. En una realización, el elemento de pistón 473 puede incluir un canal de flujo que se extiende desde la parte frontal de la superficie del pistón hasta el elemento actuador 475, de tal manera que, cuando el elemento de pistón 473 está retirado de la cámara de aire 471, el aire se extrae solamente a través del canal de flujo y cuando el elemento actuador 475 es pulsado por un dedo o el pulgar del sujeto, el dedo o el pulgar cierran el canal de flujo, lo que produce la compresión del aire contenido en la cámara de aire 471.

[0134] Las figuras 6(a) a (f) ilustran un dispositivo de aplicación nasal accionado manualmente de acuerdo con una sexta realización de la presente invención.

[0135] El dispositivo de entrega comprende una carcasa 515, una boquilla nasal 517 para su encaje en la cavidad nasal de un sujeto, una boquilla 519 en la que el sujeto en uso exhala, de forma que permite el suministro de un flujo de aire dentro y a través la vía aérea nasal del sujeto en la exhalación por el sujeto a través de la boquilla 519 y una unidad de suministro de sustancia 520, que es operable manualmente para suministrar sustancia a la cavidad nasal del sujeto.

[0136] La carcasa 515 comprende un elemento de cuerpo 521, en esta realización de sección alargada, tubular, que recibe la unidad de suministro de la sustancia 520 e incluye una abertura 523 en un extremo del mismo, a través del cual proyecta una pieza de accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 520, en esta realización tal como se define por un elemento actuador 555.

[0137] El elemento de cuerpo 521 incluye además una entrada 525 que está en comunicación fluida con la boquilla 519 y una salida 527 que está en comunicación fluida con la boquilla de nariz 517.

[0138] La carcasa 515 comprende además un elemento de sellado 529, en esta realización una junta de boquilla anular, que está dispuesta en la periferia interior del elemento de cuerpo 521, de manera que proporciona un ajuste de sellado con el elemento actuador 555 y de ese modo evitar el escape de un flujo de aire de exhalación a través de la abertura de accionamiento 523.

[0139] La carcasa 515 comprende además un elemento localizador 531, en esta realización una lengüeta proyectable hacia el interior, que está situada internamente en una pista 577 en el elemento actuador 555, como se describirá en más detalle a continuación.

[0140] La boquilla nasal 517 comprende un elemento de cuerpo 541 que define una superficie de sellado exterior 543 para proporcionar un ajuste de sellado entre la boquilla nasal 517 y la cavidad nasal del sujeto y un canal de distribución interna 545, que está en comunicación fluida selectiva con la boquilla 519, de tal manera que un flujo de aire se suministra selectivamente dentro y a través de la vía aérea nasal del sujeto en la exhalación por el sujeto a través de la boquilla 519 y una unidad de salida 547 para el suministro de sustancia en la vía aérea nasal del sujeto, la cual está dispuesta dentro del canal de distribución 545.

[0141] En esta forma de realización la unidad de salida 547 comprende un conector 549 para el suministro de sustancia a la vía respiratoria nasal del sujeto. En esta realización el conector 549 está dispuesto en el canal de suministro 545 coaxialmente con el mismo. En esta realización el conector 549 está configurado para proporcionar una pulverización en aerosol. En una realización alternativa, para el suministro de un líquido, el conector 549 podría ser configurado para suministrar un chorro de líquido como columna de líquido.

[0142] En una forma de realización preferida, el extremo distal de la salida de la unidad 547 está configurado para extenderse por lo menos aproximadamente 2 cm., preferiblemente al menos aproximadamente 3 cm. y más preferiblemente entre 2 y 3 cm. aproximadamente, en la cavidad nasal del sujeto.

[0143] En esta forma de realización, la unidad de suministro de la sustancia 520 es una unidad de bomba, que comprende una bomba mecánica de suministro 553 que es operable para entregar una dosis calibrada de la sustancia a la unidad de salida 547, y un elemento actuador 555 que es operable, aquí por depresión del mismo con un dedo o el pulgar del sujeto, para accionar la bomba 553.

[0144] En esta forma de realización, la bomba 553 comprende una cámara contenedora de sustancia 561 que contiene un volumen de sustancia y está conectada de forma fluida a la unidad de salida 547 y un elemento de pistón 573 que es movable en la cámara contenedora de sustancia 561 entre una pluralidad de posiciones respectivas, de tal forma que ofrece una dosis calibrada de sustancia con cada avance del elemento de pistón 573

entre las respectivas posiciones. En esta realización, la bomba 553 es una bomba de dosis dobles que contiene dos dosis calibradas de sustancia y en funcionamiento, el elemento de pistón 573 se hace avanzar dos posiciones en sucesivas operaciones de suministro, como se describirá con más detalle a continuación.

- 5 **[0145]** El elemento de accionamiento 555 comprende una sección del cuerpo 575, en esta realización de forma cilíndrica, la cual está dispuesta de forma deslizante en el elemento de cuerpo 521 de la carcasa 515, en esta realización en acoplamiento sellado con el elemento de sellado 529 en la periferia interior del elemento de cuerpo 521, de manera que evita el escape de un flujo de aire a través de la abertura de accionamiento 523.
- 10 **[0146]** La sección de cuerpo 575 incluye una pista de 577 en la superficie periférica exterior del mismo, la cual recibe al elemento localizador 531 en la carcasa 515.
- 15 **[0147]** La pista 577 define una pluralidad de, en esta forma de realización, dos topes espaciados longitudinalmente 579A, 579B, que definen posiciones respectivas del elemento actuador 555 en relación con el miembro de cuerpo 521.
- 20 **[0148]** En esta forma de realización, la pista 577 incluye las secciones de pista primera y segunda 581a, 581b que se extienden en la dirección longitudinal del elemento accionador 555, con los respectivos extremos exteriores de las secciones de pista 581a, 581b que definen los topes 579a, 579b y una tercera sección de pista 583, que interconecta las secciones primera y segunda 581a, 581b y se extiende circularmente. En esta realización, el elemento localizador 531 se mueve entre las secciones de pista primera y segunda 581a, 581b por la rotación del elemento actuador 555 en la carcasa 515.
- 25 **[0149]** El elemento de accionamiento 555 comprende además una sección de válvula 587 que incluye una pluralidad de, en esta realización, aberturas de válvula primera y segunda 589, 591, en posiciones espaciadas longitudinalmente, de tal manera que la primera abertura de válvula 589 está en comunicación fluida con la entrada 525 de la carcasa 515 cuando el elemento de accionamiento 555 está en una primera posición accionada, como se ilustra en la Figura 6(d) y la segunda abertura de válvula 591 está en comunicación fluida con la entrada 525 de la carcasa 515 cuando el elemento de accionamiento 555 está en una segunda posición accionada, como se ilustra en la figura 6(f).
- 30 **[0150]** Con esta configuración, un flujo de aire, en esta realización en forma de ráfaga de aire, se suministra a través la boquilla nasal 517 simultáneamente con el accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 520 para suministrar una dosis de sustancia a la cavidad nasal del sujeto.
- 35 **[0151]** En esta forma de realización, la bomba 553 es una bomba de suministro de líquido para el suministro de una dosis calibrada de la sustancia, pero en una realización alternativa, la bomba 553 puede ser una bomba de suministro de polvo, que proporciona dosis calibradas de una sustancia en polvo al ser accionada.
- 40 **[0152]** En otra forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 520 puede comprender una unidad de suministro de polvo seco que suministra dosis medidas de una sustancia, en forma de polvo seco al accionarla.
- 45 **[0153]** En otra realización alternativa la unidad de suministro de sustancia 520 podría comprender un nebulizador que proporciona dosis calibradas de una sustancia, en forma de aerosol pulverizado, al accionarlo.
- 50 **[0154]** En otra forma de realización alternativa adicional, la unidad de suministro de la sustancia 520 puede comprender un tubo de aerosol para la entrega de volúmenes calibrados de un propelente, preferiblemente un propelente hidrofluoroalcano (HFA) o similar, que contiene la sustancia, bien como suspensión o solución.
- 55 **[0155]** Las figuras 7(a) y (b) ilustran un dispositivo de aplicación nasal accionado manualmente de acuerdo con la séptima realización de la presente invención.
- 60 **[0156]** El dispositivo de suministro comprende una carcasa 615, una boquilla nasal 617 para su encaje en la cavidad nasal del sujeto, una boquilla 619 en la que el sujeto en uso exhala, de manera que permite la entrega de un flujo de aire dentro y a través de la vía aérea nasal del sujeto en la exhalación por el sujeto a través de la boquilla 619 y una unidad de suministro de sustancia 620, que es operable manualmente para suministrar la sustancia a la cavidad nasal del sujeto.
- 65 **[0157]** La carcasa 615 comprende un elemento de cuerpo 621, en esta realización de sección alargada y tubular, que recibe la unidad de suministro de sustancia 620 e incluye una abertura 623 en un extremo de la misma, a través de la cual proyecta una pieza de accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 620, en esta forma de realización definida por una base de la cámara contenedora de sustancia 651.
- [0158]** El elemento de cuerpo 621 incluye además una entrada 625 que está en comunicación fluida con la boquilla 619 y una salida 627 que está en comunicación fluida con la boquilla nasal 617.

- 5 **[0159]** El elemento de cuerpo 621 incluye un regulador de flujo 629, que funciona con el movimiento de accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 620, para regular las características de flujo; incluyendo caudal, perfil de flujo y la duración del flujo, de un flujo de aire de exhalación como el suministrado entre la entrada 625 y la salida 627 del elemento de cuerpo 621. Los presentes inventores han determinado que, mediante la regulación de las características de flujo del flujo aire de exhalación, el patrón de descarga de la sustancia suministrada puede ser alterado significativamente, proporcionando de este modo un mecanismo simple para controlar las características de descarga de la sustancia suministrada.
- 10 **[0160]** En esta forma de realización, el regulador de flujo 629, aquí en la forma de un elemento anular, incluye una abertura 631 en la que se extiende una parte móvil de la unidad de alimentación de la sustancia 620, de tal manera que, con el movimiento de accionamiento de la unidad de alimentación de la sustancia 620, el área efectiva del canal de flujo entre la entrada 625 y la salida 627 tiene un perfil predeterminado durante la duración del movimiento de accionamiento de la unidad de alimentación de la sustancia 620.
- 15 **[0161]** En esta forma de realización, el regulador de flujo 629 proporciona notablemente el cierre del canal de flujo entre la entrada 625 y la salida 627 al final del final del movimiento de accionamiento (carrera) de la unidad de suministro de la sustancia 620.
- 20 **[0162]** En una forma de realización alternativa el regulador de flujo 629 podría proporcionar el cierre parcial del canal de flujo entre la entrada 625 y la salida 627 en el extremo del final del final del movimiento de accionamiento (carrera) de la unidad de suministro de la sustancia 620, por ejemplo una reducción del 50 % en el área efectiva del canal de flujo.
- 25 **[0163]** En esta forma de realización la carcasa 615 incluye una sección tubular 635, que proporciona un ajuste de sellado con la cámara que contiene la sustancia 651 y de ese modo impide el escape de flujo del aire de exhalación a través de la apertura del accionamiento 623.
- 30 **[0164]** La Figura 8 ilustra los perfiles de flujo obtenidos en los dispositivos que tienen (I) un regulador de flujo 629 que cierra notablemente el canal de flujo al final del movimiento de accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 620, (II) un regulador de flujo 629 que provee una reducción del 50 % en el área efectiva del canal de flujo al final del movimiento de accionamiento de la unidad de alimentación de la sustancia 620 y (III) sin regulación de flujo, para flujos de exhalación de 2 segundos de duración.
- 35 **[0165]** La boquilla nasal 617 comprende un elemento de cuerpo 641 que define una superficie de sellado exterior 643 para proporcionar un ajuste de sellado entre la boquilla nasal 617 y la cavidad nasal del sujeto y un canal de distribución interno 645, que está en comunicación fluida selectiva con la boquilla 619 de tal manera que un flujo de aire es selectivamente suministrado dentro y a través de la vía nasal del sujeto durante la exhalación del mismo a través de la boquilla 619 y una unidad de salida 647 para el suministro de la sustancia dentro de la vía nasal del sujeto, la cual está dispuesta dentro del canal de salida 645.
- 40 **[0166]** En esta forma de realización la unidad de salida 647 comprende un conector 649 para el suministro de sustancia a la vía nasal respiratoria del sujeto. En esta forma de realización, el conector 649 está dispuesto en el canal de salida 645 coaxialmente con el mismo. En esta forma de realización el conector 649 está configurado para proporcionar una pulverización de aerosol. En una forma de realización alternativa para la salida de un líquido, el conector 649 podría estar configurado para suministrar un chorro de líquido como una columna de líquido.
- 45 **[0167]** En una forma de realización preferida, el extremo distal de la unidad de salida 647 está configurado para extenderse por lo menos 2 cm. aproximadamente, preferiblemente hasta 3 cm. aproximadamente y más preferiblemente de 2 cm. a 3 cm. aproximadamente, dentro de la cavidad nasal del sujeto.
- 50 **[0168]** En esta realización, la unidad de suministro de sustancia 620 es una unidad de bomba, que se compone de una cámara que contiene la sustancia 651 que contiene sustancia y se extiende desde la abertura 623 en el alojamiento 615 como la parte accionadora de la unidad de suministro de la sustancia 620 y una bomba de suministro mecánica 653 la cual es accionable, aquí por la depresión de la cámara que contiene la sustancia 651 desde una posición no operativa como se ilustra en la Figura 7 (a), a una posición accionada, como se ilustra en la Figura 7 (b), de tal modo que suministre una dosis calibrada de sustancia desde la cámara que contiene la sustancia 651 a la unidad de salida 647 y desde la salida del conector 649 de esta, aquí en forma de un spray aerosol.
- 55 **[0169]** En esta realización, la cámara que contiene la sustancia 651 incluye una parte del cuerpo 655, aquí una parte de la cabeza, que se configura de tal manera que cierra la entrada 625 de la parte del cuerpo 621 cuando la unidad del suministro de la sustancia 620 está en configuración no operativa o en reposo, como se ilustra en La Figura 7(a), para evitar notablemente el suministro de flujo de aire a través de la boquilla nasal 617 durante la exhalación del sujeto dentro de la boquilla 619 y abrir la entrada 625 de la parte del cuerpo 621 cuando la unidad de suministro de la sustancia 620 está en la configuración accionada, como se ilustra en la Figura 7(b), para proporcionar un flujo de aire, en esta forma de realización en la forma de una ráfaga de aire, a través de la boquilla
- 60
- 65

nasal 617 simultáneamente con el accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 620. Como se describió anteriormente, la parte del cuerpo 655 también funciona con el regulador de flujo 629 para alterar las características de flujo del flujo de aire exhalado, en esta forma de realización para cerrar sustancialmente el canal de flujo en movimiento de la unidad de alimentación de la sustancia 620 a la configuración de accionamiento.

[0170] En esta realización, la bomba de suministro mecánica 653 puede ser una bomba de suministro de líquido para suministrar una dosis de sustancia calibrada, pero en una realización alternativa la bomba de suministro mecánica 653 podría ser una bomba de suministro de polvo, la cual suministra dosis calibradas de una sustancia en polvo tras el accionamiento de la misma.

[0171] En esta realización, la unidad de suministro de la sustancia 620 es una unidad de dosis múltiples para el suministro de una pluralidad de dosis calibradas de la sustancia en operaciones de suministro sucesivas.

[0172] En una forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 620 puede ser una unidad de dosis única para el suministro de una sola dosis calibrada de la sustancia o de una unidad de dosis doble para el suministro de dos dosis calibradas de la sustancia en dos operaciones de entrega sucesivas.

[0173] En otra forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 620 puede comprender una unidad de suministro de polvo seco la cual suministra dosis calibradas de sustancia en forma de polvo seco tras el accionamiento de la misma.

[0174] En aún otra forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 620 podría comprender un nebulizador el cual proporciona dosis calibradas de una sustancia, como un aerosol, tras el accionamiento de la misma.

[0175] En aún otra forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 620 puede comprender un tubo de aerosol para el suministro de volúmenes calibrados de un propulsante, preferiblemente un propelente hidrofluoroalcano (HFA) o similares, que contenga la sustancia, ya sea en forma de suspensión o en solución.

[0176] Las figuras 9 (a) y (b) ilustran un dispositivo de suministro nasal de accionamiento manual de acuerdo con una octava forma de realización de la presente invención.

[0177] Esta forma de realización es muy similar a la descrita en cuarto lugar y por lo tanto, con el fin de evitar la innecesaria duplicación en la descripción, sólo se describirán en detalle las diferencias, con los mismos signos de referencia designados como partes de referencia.

[0178] Esta forma de realización difiere principalmente en la configuración de la boquilla nasal 317 y la boquilla 319 y está configurada particularmente para el uso de un pMDI como la unidad de suministro de sustancia 320, con el vástago de la válvula del pMDI dirigido hacia abajo.

[0179] En esta forma de realización el pMDI es accionado mediante la presión manual de la base del tubo hacia abajo. En una realización alternativa el dispositivo podría incluir un mecanismo de accionamiento lateral, que proporciona el accionamiento del pMDI mediante la aplicación de una fuerza de accionamiento lateral con respecto al eje del suministro de la sustancia. Este mecanismo puede, por ejemplo, tomar la forma de uno o más elementos articulados que, al ser presionados lateralmente, sesgan el tubo hacia abajo. En una realización, el elemento articulado podría proporcionar un tapón que proteja la boquilla nasal 317 y/o la boquilla 319 en la configuración cerrada y ser movido a una posición operativa para permitir el accionamiento de la unidad de suministro de sustancia 320.

[0180] Las figuras 10 (a) hasta la (d) ilustran un dispositivo de aplicación nasal accionado manualmente de acuerdo con la novena realización de la presente invención.

[0181] El dispositivo de suministro comprende un receptáculo 915, en esta realización formado por dos medias carcasas 915a, 915b, una boquilla nasal 917 adecuada para la cavidad nasal de un sujeto, una boquilla 919 en la que el sujeto en uso exhale de tal forma que permita el suministro de un flujo de aire dentro y a través de la vía aérea nasal del sujeto en la exhalación por el mismo a través de la boquilla 919 y una unidad de suministro de la sustancia 920, que es operable de forma manual para suministrar sustancia a la cavidad nasal del sujeto.

[0182] El receptáculo 915 comprende un elemento del cuerpo 921, en esta forma de realización una sección alargada y tubular, que recibe a la unidad de suministro de la sustancia 920 e incluye una abertura 923 en un extremo de la misma, a través de la cual proyecta una parte del accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 920, en esta forma de realización como se define por una base de una cámara que contiene la sustancia 951.

[0183] El elemento del cuerpo 921 incluye además una entrada 925 que está en comunicación fluida con la boquilla 919 y una salida 927 que está en comunicación fluida con la boquilla nasal 917.

- 5 **[0184]** En esta realización, el elemento del cuerpo 921 además incluye aquí al menos una guía primera y segunda 929, 929 en una superficie periférica interior de la misma, que actúa para fijar la posición de la unidad de suministro de la sustancia 920, aquí por acoplamiento con un elemento del cuerpo 955 de la misma, en la posición no operativa, de modo que garantice que la entrada 925 este cerrada por la unidad de suministro de la sustancia 920 cuando esté en posición no operativa.
- 10 **[0185]** En esta forma de realización el elemento del cuerpo 921 incluye una sección tubular 935 que suministra notablemente un ajuste de sellado con la cámara que contiene la sustancia 951 y de este modo impide el escape de un flujo de aire de exhalación a través de la abertura de accionamiento 923.
- 15 **[0186]** La boquilla nasal 917 comprende un elemento del cuerpo 941 que define una superficie de sellado exterior 943 para proporcionar un ajuste de sellado entre la boquilla nasal 917 y la cavidad nasal del sujeto y un canal de distribución interno 945 que está en comunicación fluida selectiva con la boquilla 919 de tal manera que un flujo de aire se suministra selectivamente dentro y a través de la vía aérea nasal del sujeto durante la exhalación por el mismo a través de la boquilla 919 y una unidad de salida 947 para el suministro de la sustancia al interior de la vía aérea nasal del sujeto, la cual está situada dentro del canal de distribución 945.
- 20 **[0187]** En esta forma de realización la unidad de salida 947 comprende un conector 949 para el suministro de la sustancia a las vías respiratorias nasales del sujeto. En esta forma de realización el conector 949 está situado en el canal de suministro 945 coaxialmente con el mismo. En esta forma de realización el conector 949 está configurado para proporcionar una pulverización de aerosol. En una realización alternativa, para el suministro de un líquido, el conector 949 puede ser configurado para suministrar un chorro de líquido como una columna de líquido.
- 25 **[0188]** En una forma de realización preferida, el extremo distal de la unidad de salida 947 está configurado para extenderse por lo menos aproximadamente 2 cm, preferiblemente por lo menos aproximadamente 3 cm y más preferiblemente de 2 cm a 3 cm aproximadamente, en el interior de la cavidad nasal del sujeto.
- 30 **[0189]** En esta realización, la unidad de suministro de sustancia 920 es una unidad de bomba, que comprende una cámara que contiene la sustancia 951 y se extiende desde la abertura 923 en el alojamiento 915 como la parte accionadora de la unidad de suministro de la sustancia 920 y una bomba de suministro mecánica 953 que es accionable, aquí mediante la presión de la cámara que contiene la sustancia 951 desde una posición no operativa, como se ilustra en la Figura 10 (c), a una posición accionada, como se ilustra en la Figura 10 (d), de manera que suministre una dosis calibrada de la sustancia desde la cámara que contiene la sustancia 951 hasta la unidad de salida 947 y desde la salida del conector 949 de la misma, aquí como un aerosol.
- 35 **[0190]** En esta realización, la cámara que contiene la sustancia 951 incluye un elemento del cuerpo 955, aquí una parte de la cabeza, típicamente una virola, que se configura de manera que cierre la entrada 925 del elemento del cuerpo 921 cuando la unidad de alimentación de la sustancia 920 está en la configuración no operativa o de descanso, con la posición del elemento del cuerpo 955 situado por las guías 929, 929, como se ilustra en la Figura 10 (c), de tal modo que evite el suministro de un flujo de aire a través de la boquilla nasal 917 al exhalar el sujeto dentro de la boquilla 919 y abra la entrada 925 del elemento del cuerpo 921 cuando la unidad de suministro de la sustancia 920 esté en la configuración de accionamiento, como se ilustra en la Figura 10(d), de manera que proporcione un flujo de aire, en esta forma de realización en forma de una ráfaga de aire, a través de la boquilla nasal 917 simultáneamente con el accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 920.
- 40 **[0191]** En esta forma de realización la bomba de suministro mecánica 953 es una bomba de suministro de líquido para suministrar una dosis de sustancia calibrada, pero en una realización alternativa la bomba de suministro mecánica 953 podría ser una bomba de suministro de polvo, que suministra dosis calibradas de una sustancia en polvo tras el accionamiento de la misma.
- 45 **[0192]** En esta realización, la unidad de suministro de la sustancia 920 es una unidad de dosis múltiples para el suministro de una pluralidad de dosis calibradas de la sustancia en operaciones de suministro sucesivas.
- 50 **[0193]** En una forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 920 podría ser una unidad de dosis única para el suministro de una sola dosis calibrada de la sustancia o una unidad de dosis doble para el suministro de dos dosis calibradas de la sustancia en dos operaciones de suministro sucesivas.
- 55 **[0194]** En otra forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 920 podría comprender una unidad de suministro de polvo seco que suministra dosis calibradas de una sustancia, como un polvo seco tras el accionamiento de la misma.
- 60 **[0195]** En aún otra forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 920 podría comprender un nebulizador que proporciona dosis calibradas de una sustancia, como un aerosol tras el accionamiento de la misma.
- 65

[0196] En aún otra forma de realización alternativa la unidad de suministro de la sustancia 920 podría comprender un tubo de aerosol para el suministro de volúmenes calibrados de un propulsante, preferiblemente un propelente hidrofluoroalcano (HFA) o similar, que contiene la sustancia, ya sea en forma de suspensión o solución.

[0197] Las figuras 11 (a) y (b) ilustran un dispositivo de accionado manual de aplicación nasal de acuerdo con la décima forma de realización de la presente invención.

[0198] Esta forma de realización es muy similar a la descrita en noveno lugar y por lo tanto, con el fin de evitar la innecesaria duplicación de la descripción, sólo se describirán las diferencias con detalle, con los mismos signos de referencia designando las mismas partes de referencia.

[0199] Esta forma de realización difiere en que comprende además un mecanismo de cierre 963 que es accionable entre una configuración cerrada, inoperante como se ilustra en la Figura 11 (a), en la que el dispositivo es inoperante y una configuración operativa abierta, como se ilustra en la Figura 11(b), en que la unidad de suministro de la sustancia 920 es accionable.

[0200] El mecanismo de cierre 963 comprende un elemento de pasador 967 que está acoplado de forma móvil, en esta forma de realización acoplado de forma deslizante a la parte del cuerpo 921 y a un elemento de empuje 969, en esta forma de realización a un elemento elástico, que actúa para desviar el elemento del pasador 967 a una posición cerrada, no operativa, en esta realización una posición interior, como se ilustra en la Figura 11(a), con el mecanismo de cierre 963 siendo accionado por el acto de exhalar del sujeto para mover el elemento del pasador 967 a una posición abierta, operativa, en esta forma de realización una posición exterior, contra el desvío del elemento de empuje 969, como se ilustra en la Figura 11(b), que permite el accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 920.

[0201] En esta forma de realización el elemento del pasador 967 comprende un elemento de pistón 971 que está dispuesto de forma deslizante en un taladro de pistón 973 que está conectado de forma fluida a la boquilla 919, de manera que una presión de exhalación actúe en el elemento del pistón 971 para mover el elemento del pasador 967 a la posición operativa contra el desvío del elemento de empuje 969 y una traba 975 que actúa para acoplarse a una traba equivalente 977 de la de la unidad de suministro de la sustancia 920 y evitar el accionamiento de la misma cuando el elemento del pasador 967 está en la posición cerrada y sea movido fuera del acoplamiento con la traba equivalente 977 de la unidad de suministro de la sustancia 920 para permitir el accionamiento de la misma cuando el elemento del pasador 967 está en la posición operativa.

[0202] Con esta configuración, durante todo el tiempo que el sujeto esté exhalando a través de la boquilla 919 lo suficiente como para desplazar el elemento del pasador 967 a la posición abierta, la unidad de suministro de la sustancia 920 es accionable.

[0203] En esta realización, el mecanismo de cierre 963 está configurado de tal manera que requiere la generación de una predeterminada presión en la boquilla 919 para mover el elemento del pasador 967 a la posición operativa. De esta manera se evita el accionamiento involuntario y se asegura el cierre del velo del sujeto antes de la activación de la unidad de suministro de la sustancia 920.

[0204] Las figuras 12 (a) y (b) ilustran un dispositivo de accionado manual de aplicación nasal de acuerdo con una undécima realización de la presente invención.

[0205] Esta forma de realización es muy similar a la novena forma de realización y por lo tanto con el fin de evitar la innecesaria duplicación de la descripción, sólo las diferencias se describirán en detalle, con los mismos signos de referencia designados a las mismas piezas de referencia.

[0206] Esta forma de realización difiere en que contiene además un mecanismo de cierre 983 que es accionable entre una configuración cerrada, inoperable, como se ilustra en la figura 12 (a) en la que el dispositivo no está operativo y una configuración abierta, operativa, como se ilustra en la Figura 12 (b), en que la unidad de suministro de la sustancia es 920 accionable.

[0207] El mecanismo de cierre 983 comprende un elemento de pasador 987 que está acoplado de forma móvil, en esta forma de realización acoplado de modo flexible al elemento del cuerpo 921 y comprende un elemento de pasador 988 y un elemento flexible 989, en esta forma de realización en forma de elemento elástico, aquí un diafragma, que soporta el elemento de pasador 988 y está conectado de manera fluida a la boquilla 919 con el elemento flexible 989 que actúa para empujar el elemento de pasador 988 a una posición no operativa cerrada, en esta realización una posición interior, como se ilustra en la Figura 12 (a) y el mecanismo de cierre 983 siendo operado por la exhalación del sujeto para mover el elemento de pasador 988 a una posición abierta, operativa, en esta forma de realización una posición exterior, contra el empuje del elemento flexible 989, como se ilustra en la Figura 12(b), que permite el accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia 920.

[0208] En esta forma de realización el elemento de pasador 988 incluye una traba 991 que actúa para acoplarse a una traba equivalente 993 de la unidad de suministro de la sustancia 920 y prevenir el accionamiento de la misma cuando el elemento de pasador 987 está en la posición cerrada y se mueve fuera del acoplamiento con la traba equivalente 993 de la unidad de suministro de la sustancia 920 para permitir el accionamiento de la misma cuando el elemento de pasador 987 está en posición operativa.

[0209] Con esta configuración, durante el tiempo que el sujeto exhale a través de la boquilla 919 lo suficiente como para desplazar el elemento de pasador 987 a la posición abierta, la unidad de suministro de la sustancia 920 es accionable.

[0210] En esta realización, el mecanismo de cierre 983 está configurado de tal manera que requiere la generación de una predeterminada presión en la boquilla 919 para mover el elemento de pasador 987 a la posición operativa. De esta manera, el accionamiento involuntario se evita y permite el cierre del velo del sujeto antes de la activación de la unidad de suministro de la sustancia 920.

[0211] Los dispositivos de administración nasal de la presente invención permiten la administración a la región olfativa, la cual se encuentra en la región superior de las cavidades nasales y representa la única región en la que es posible eludir la barrera sangre-cerebro (BBB) y permitir la comunicación entre el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el cerebro.

[0212] El suministro de sustancias mediante dispositivos de administración nasal incluyen:

Antagonistas de la angiotensina ;

Antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) II, también conocidos como bloqueadores de los receptores de la angiotensina, antagonistas de los receptores AT1 y sartan, que incluyen losartan (comercializado como Cozaar (RTM) por Merck & Co);

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA);

Antagonistas de los receptores de glicina;

Los antihistamínicos, en particular, los antihistamínicos no selectivos, tales como dimebon (tetrahydro-2,3,4,5-2,8-dimetil-5-[2-(6-metil 3-piridinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol proporcionado como cloruro de sal); Morfina;

Los inhibidores de glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3), incluyendo pirazolo sustituido[3,4-b] piridin-6-como las mostradas en US-A-7300943 y US-A-7300944, el contenido de los cuales se incorporan aquí por referencia, 4-amino-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalinas sustituidas como se describe en el documento US-A-7202245, el contenido de los cuales se incorpora aquí por referencia, derivados de pirimidina y piridina como se describe en US-A-6417185, US-A-6489344, US-A-7037918, US-A-7045519 y US-2006/0089369, el contenido de los cuales se incorporan aquí por referencia y litio;

Bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF), incluyendo etanercept (comercializado como ENBREL (RTM) por Wyeth), infliximab (comercializado como REMICADE (RTM) por Centocor, Inc.) y adalimumab (comercializado como HUMIRA (RTM) por Abbott Laboratories);

Oxitocina

para el tratamiento de enfermedades y afecciones neurológicas, incluyendo enfermedades y afecciones neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, demencia y accidente cerebrovascular, trastorno de la bipolaridad, diabetes, esquizofrenia, depresión, ansiedad, pérdida de cabello, cáncer, obesidad, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hipertensión esencial, síndrome de ovario poliquístico, síndrome X, isquemia, en especial isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, inmunodeficiencia, autismo, disfunción sexual, regulación de la conducta maternal, regulación de la conducta sexual de la mujer, regulación de la conducta sexual del hombre, regulación de la conducta social, incluyendo regulación de la agresión masculina y femenina, promover la memoria social, incluyendo reconocimiento social y vinculación de los pares, promover el aprendizaje, promover la memoria, supresión de la fiebre y mediante el alivio del dolor, como en el tratamiento del dolor irruptivo, por ejemplo en pacientes de cáncer.

[0213] Por último, se debe entender que la presente invención se ha descrito en sus realizaciones preferidas y puede ser modificada de muchas maneras diferentes sin apartarse del alcance de la invención tal como se define por las reivindicaciones adjuntas.

[0214] En una forma de realización alternativa, la boquilla de los dispositivos anteriormente descritos puede ser

móvil, ya sea a través de una conexión flexible o articulada, de tal modo que permita la relación entre la boquilla y la boquilla nasal para ser ajustadas, en términos de posición de ángulo, rotación y longitud, en dependencia de la anatomía del sujeto.

[0215] En otras formas de realización los dispositivos anteriormente descritos pueden ser modificados con el fin de ser ajustados a una configuración desmontada o plegada y estas realizaciones pueden ser ajustadas de manera que puedan ser bloqueadas en la configuración desmontada o plegada y de ese modo prevenir un accionamiento accidental o involuntario. Estas realizaciones pueden ser también ajustadas para cerrar la boquilla en la configuración desmontada o plegada, como para impedir la entrada de materia extraña en los dispositivos.

[0216] En formas de realización preferidas, los dispositivos de administración están configurados para suministrar la sustancia a través de la fosa nasal de un sujeto a una presión tal que fluya alrededor del margen posterior del tabique nasal y fuera de la otra fosa nasal del sujeto, consiguiendo de esta manera el suministro bidireccional a través de las cavidades nasales como los descritos en el documento WO-A2000/051672. En formas de realización alternativas el dispositivo de suministro podría ser configurado para suministrar la sustancia a una presión reducida que no sea suficiente para lograr el suministro bidireccional a través de las cavidades nasales. Tales realizaciones siguen siendo ventajosas en comparación con dispositivos de suministro conocidos al producir el cierre del velo y ser capaces de conseguir el suministro deseado, en particular cuando algunas regiones de la cavidad nasal son obstruidas por manguitos.

[0217] En otra realización, la presente invención permite la reconstitución de la sustancia a ser suministrada, por ejemplo en la reconstitución de productos farmacéuticos en la configuración de diagnóstico inmediato. Los componentes de la sustancia pueden ser líquido/líquido, polvo/líquido o polvo/polvo. Las aplicaciones típicas incluyen la reconstitución de productos farmacéuticos liofilizados.

[0218] Las figuras 13 (a) y (b) ilustran una forma de realización, como una modificación de la segunda forma de realización descrita, en la que la cámara que contiene la sustancia 151 comprende las cámaras primera y segunda 1001, 1003 que contienen cada una un componente de sustancias respectivo S1, S2 y una parte frangible 1005, aquí en forma de una membrana, que normalmente separa las cámaras primera y segunda 1001, 1003, como se ilustra en la Figura 13 (a) y cuando se rompe permite la reconstitución de los componentes de la sustancia S1, S2 para proporcionar una sustancia reconstituida S, como se ilustra en la Figura 13 (b), para el suministro mediante el dispositivo de suministro.

[0219] En esta forma de realización la parte frangible 1005 está configurada para ser rota por la aplicación de un golpe repentino a la cámara que contiene la sustancia 151. Una realización alternativa de una de las cámaras primera y segunda 1001, 1003 podría incluir un elemento suelto que es configurado para romper la parte frangible 1005 al sacudir la cámara que contiene la sustancia 151.

[0220] Las figuras 14 (a) y (b) ilustran otra forma de realización, de nuevo como una modificación de la segunda forma de realización descrita, en la que la cámara que contiene la sustancia 151 comprende la primera y segunda cámaras 1011, 1013 que contienen cada una un respectivo componente de sustancia S1, S2 y un elemento frangible 1015, aquí en la forma de una membrana, que normalmente separa las cámaras primera y segunda 1011, 1013, como se ilustra en la Figura 14(a) y cuando se rompe permite la reconstitución de los componentes de la sustancia S1, S2 para proporcionar una sustancia reconstituida S, como se ilustra en la Figura 14 (b) para el suministro mediante el dispositivo de suministro.

[0221] En esta forma de realización la carcasa 115 incluye un elemento de ruptura 1021 que está configurado para la ruptura de la parte frangible 1015 al ajustar la cámara que contiene la sustancia 151 a la carcasa 115. En una realización alternativa, el elemento de ruptura 1021 se podría incluir como parte de la bomba de suministro 153 a la que la cámara que contiene la sustancia 151 está ajustado, en una forma de realización el tubo de inmersión de la bomba de suministro 153.

[0222] En una forma de realización alternativa, el elemento de ruptura 1021 podría ser administrado por un elemento manualmente accionable, como un botón, que es operado de forma manual para romper la parte frangible 1015. En una forma de realización el elemento manualmente accionable se puede configurar para ser operado antes del ajuste de la cámara que contiene la sustancia 151. En otra forma de realización el elemento manualmente accionable puede ser configurado para ser operado cuando la cámara que contiene la sustancia 151 se ajusta en la carcasa 115.

[0223] Se entenderá que, aunque estas realizaciones relativas a la reconstitución del suministro de la sustancia se han descrito como modificaciones de la segunda realización descrita anteriormente, las modificaciones descritas tienen igual aplicación a las otras formas de realización descritas.

[0224] En otra modificación, los dispositivos de suministro pueden incluir un indicador, como un indicador de señal audible, táctil o visual, por ejemplo, un globo de silbido o emergente, para proporcionar una indicación del alcance de

una presión adecuada en la boquilla 19, 119, 219, 319, 419, 519, 619, 919 antes del accionamiento de los dispositivos.

5 **[0225]** En una modificación adicional, los dispositivos de suministro pueden incluir un indicador, como un indicador de señal audible, táctil o visual, por ejemplo, un globo de silbido o emergente, para proporcionar una indicación tras el accionamiento de los dispositivos.

10 **[0226]** En aún otra modificación, los dispositivos de suministro podrían incluir un regulador de flujo accionado por la respiración.

[0227] En las realizaciones descritas anteriormente la boquilla nasal 17, 117, 217, 317, 417, 517, 617, 917 tiene una configuración ahusada y asimétrica. Otras configuraciones simétricas podrían emplearse igualmente, por ejemplo puntas de forma ovalada o circular.

15 **[0228]** Una ventaja particular de las configuraciones simétricas es que el dispositivo de suministro puede ser utilizado en una orientación que permite que la boquilla 19, 119, 219, 319, 419, 519, 619, 919 este expuesta y un flujo de aire sea suministrado por otra persona, normalmente a través de un tubo conectado a la boquilla 19, 119, 219, 319, 419, 519, 619, 919 con un filtro para virus y bacterias. Esta funcionalidad permite la utilización en sujetos inconscientes o poco cooperativos, como sujetos de trauma, por ejemplo, los implicados en accidentes o que sufran de epilepsia.

20 **[0229]** Otra de las ventajas de las configuraciones simétricas es que la boquilla nasal 17, 117, 217, 317, 417, 517, 617, 917 puede ser girada para permitir el ajuste de la longitud y la configuración del dispositivo con el fin de acomodar narices de diferentes tamaños.

25 **[0230]** Además, en las realizaciones descritas anteriormente, la punta de la salida del conector 47, 147, 247, 347, 447, 547, 647, 947 puede estar al mismo nivel o casi al mismo nivel de la punta de la boquilla nasal 17, 117, 217, 317, 417, 517, 617, 947, para facilitar la limpieza de la salida del conector 47, 147, 247, 347, 447, 547, 647, 947. Algunas sustancias pueden dejar depósitos en la salida del conector 47, 147, 247, 347, 447, 547, 647, 947. Algunos ejemplos incluyen suspensiones de esteroides que dejan depósitos de cristales.

30 **[0231]** En aún otra modificación, los dispositivos de suministro podrían ser modificados para incluir boquillas 19, 119, 219, 319, 419, 519, 619, 919 en forma de elementos flexibles tubulares.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de aplicación nasal para el suministro de sustancia a una vía aérea nasal de un sujeto, que comprende:

una boquilla (19, 919) a través de la cual el sujeto en uso exhala para producir el cierre del velo orofaríngeo del sujeto y una boquilla nasal (17, 917) para insertar en la fosa nasal de un sujeto, la boquilla nasal (17, 917) que incluye un conector (49, 949) a través del cual la sustancia está en uso suministrada a la vía aérea nasal; **caracterizado por:**

una unidad de suministro de sustancia manualmente accionable (20; 920) para el suministro de sustancia a través del conector (49, 949) de la boquilla nasal (17; 917) y un mecanismo de cierre (23; 963; 983) que es operativo entre una configuración primera no operativa en la que la unidad de suministro de sustancia (20, 920) no es accionable y una segunda configuración operativa en que la unidad de suministro de la sustancia (20, 920) es accionable, donde el mecanismo de cierre (23; 963; 983) es un mecanismo accionado por respiración que comprende un elemento de pasador (27; 967; 987) que se mueve tras la exhalación por parte del sujeto entre una primera posición inoperativa en la que la unidad de suministro de sustancia (20, 920) no es accionable y una segunda posición operativa en que la unidad de suministro de sustancia (20; 920) es accionable.

2. El dispositivo de suministro de la reivindicación 1, en el que el mecanismo de cierre (23; 963; 983) comprende un elemento de empuje (29; 969; 989) para desviar el elemento del pasador (27; 967; 987) a la posición no operativa.

3. El dispositivo de suministro de la reivindicación 1 o 2, en el que el mecanismo de cierre (23, 963, 983) comprende un elemento operativo (31; 971; 989) que se acopla al elemento de pasador (27, 967, 987) y opera mediante la exhalación del sujeto que mueve el elemento de pasador (27; 967; 987) a la posición operativa.

4. El dispositivo de suministro de la reivindicación 3, en el que el elemento operativo (31) comprende un elemento inflable que se expande tras la exhalación del sujeto.

5. El dispositivo de suministro de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4, comprendiendo además:

un montaje de válvula (125; 225; 426; 587) que esta conectado de manera fluida a la boquilla (919) y a la boquilla nasal (917) y operable entre una configuración cerrada en la que no hay ruta de comunicación de líquido entre la boquilla (919) y la boquilla nasal (917) y una configuración abierta en el accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia (920), para proporcionar un flujo de aire a través de la boquilla nasal (917) en el accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia (920).

6. El dispositivo de suministro de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4, comprende además:

un canal de flujo que conecta de manera fluida la boquilla nasal (17) y la boquilla (19), mediante el cual el aire exhalado es suministrado a través de la boquilla nasal (17).

7. El dispositivo de suministro de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6, en el que la unidad de suministro de la sustancia (20; 920) está configurada para ser presionada manualmente por el sujeto.

8. El dispositivo de suministro de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7, que comprende además:

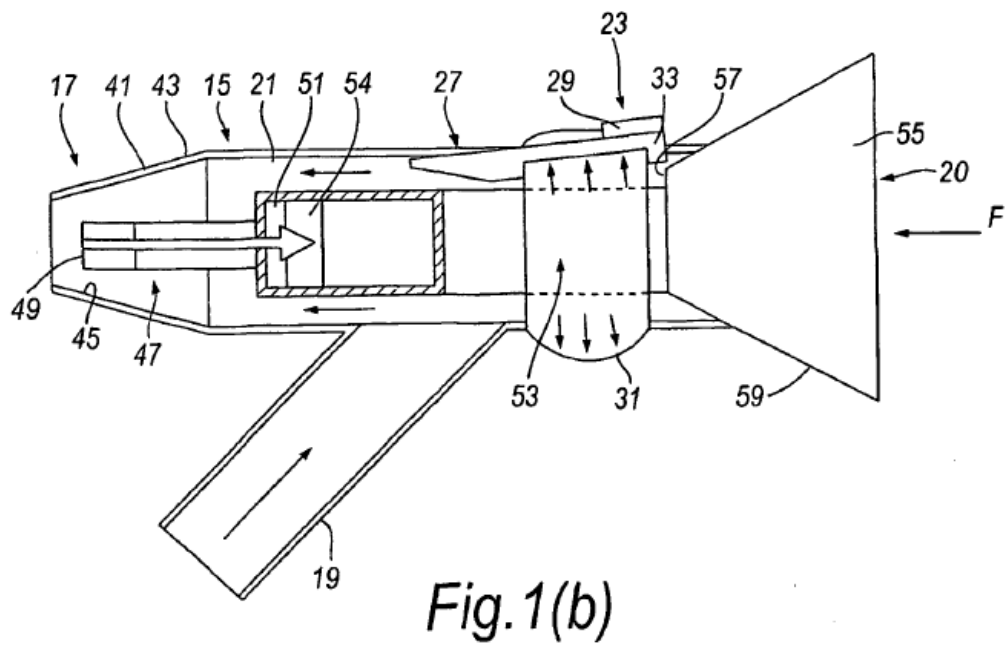
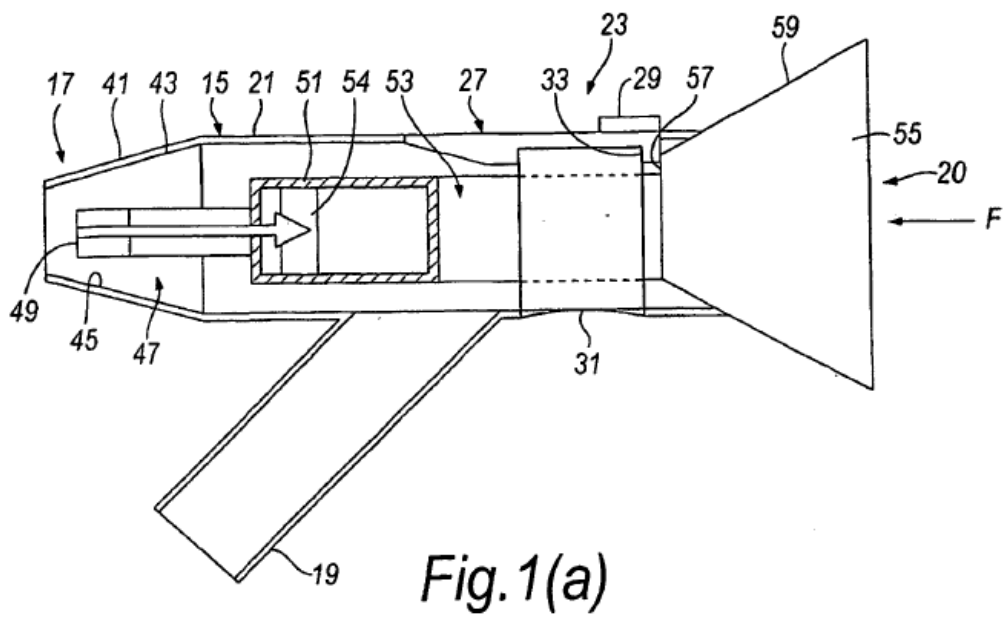
un mecanismo de carga (221) el cual es operable para ser cebado con una fuerza de carga y accionado manualmente para aplicar la fuerza de carga a la unidad de suministro de la sustancia (20; 920), de modo que accione la misma.

9. El dispositivo de suministro de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8, en el que la unidad de suministro de la sustancia (20; 920) comprende una cámara que contiene la sustancia (51; 951) la cual proporciona un volumen de sustancia para su suministro mediante el dispositivo de suministro, preferiblemente la unidad de suministro de la sustancia (20; 920) comprende además un elemento de pistón (54) que es móvil con respecto a la cámara que contiene la sustancia (51) para aplicar una dosis de sustancia desde la cámara que contiene la sustancia (51).

10. El dispositivo de suministro de la reivindicación 9, en el que el elemento de pistón (54) es móvil entre una pluralidad de posiciones respectivas, de modo que suministra una dosis calibrada de la sustancia con cada avance del elemento de pistón (54) entre cada una de las posiciones respectivas, preferiblemente el elemento de pistón (54) es móvil con relación a un elemento de la carcasa (21) y uno de los elementos del pistón (54) y el elemento de la carcasa (21) incluye una pista (577) que incluye secciones de pista (581a, 581b) que definen cada una de las posiciones respectivas y el otro del elemento de pistón (54) y el elemento de la carcasa (21) incluye un seguidor (531) que se encuentra en la pista (577) y es movido sucesivamente a cada una de las respectivas posiciones en el

accionamiento del elemento de pistón (54), preferiblemente la unidad de suministro de la sustancia (20; 920) es una unidad de bomba de dosis doble, con el elemento de pistón (54) siendo móvil en dos posiciones separadas.

- 5 11. El dispositivo de suministro de la reivindicación 9 o 10, en el que la cámara que contiene la sustancia (51; 951) comprende las cámaras primera y segunda (1001, 1003), las cuales contienen cada una y por separado un componente de sustancia respectivo (S1, S2) y proporcionan la reconstitución de los componentes de la sustancia (S1, S2) para proporcionar una sustancia reconstituida para el suministro del dispositivo de suministro, preferiblemente la cámara que contiene la sustancia (51; 951) comprende además una parte frangible (1005) que normalmente separa las cámaras primera y segunda (1001, 1003) y cuando se rompen proporciona la reconstitución de los componentes de la sustancia (S1, S2) para proporcionar una sustancia reconstituida para su suministro mediante el dispositivo de suministro, preferiblemente el dispositivo de suministro incluye un elemento de ruptura (1021) que está configurado para romper la parte frangible (1001, 1003) al ajustar la cámara que contiene la sustancia (51; 951) a una carcasa.
- 10
- 15 12. El dispositivo de suministro de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11, en el que la boquilla nasal (17; 917) incluye un elemento de cierre hermético que provee un ajuste de sellado hermético con el orificio nasal del sujeto.
- 20 13. El dispositivo de suministro de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 12, comprende además:
un regulador de flujo (629) que está configurado, con movimiento de accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia (20; 920), para regular las características de flujo, tales como la velocidad del flujo, el perfil del flujo y la duración del flujo, de un flujo de aire de exhalación cuando se suministra a través de la boquilla nasal (17, 917).
- 25
- 30 14. El dispositivo de suministro de la reivindicación 13, en el que el regulador de flujo (629) incluye una abertura (631) en la que se extiende una parte móvil de la unidad de suministro de la sustancia (20, 920), de tal manera que, con el movimiento de accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia (20; 920), el área efectiva de un canal de flujo a la boquilla nasal (17; 917) tiene un perfil predeterminable sobre el movimiento de accionamiento de la unidad de suministro de la sustancia (20; 920)
15. El dispositivo de suministro de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 14, en el que la unidad de suministro de la sustancia (20, 920) provee el suministro de una sustancia en polvo o una sustancia líquida y preferiblemente la sustancia se administra en forma de aerosol o de chorro.



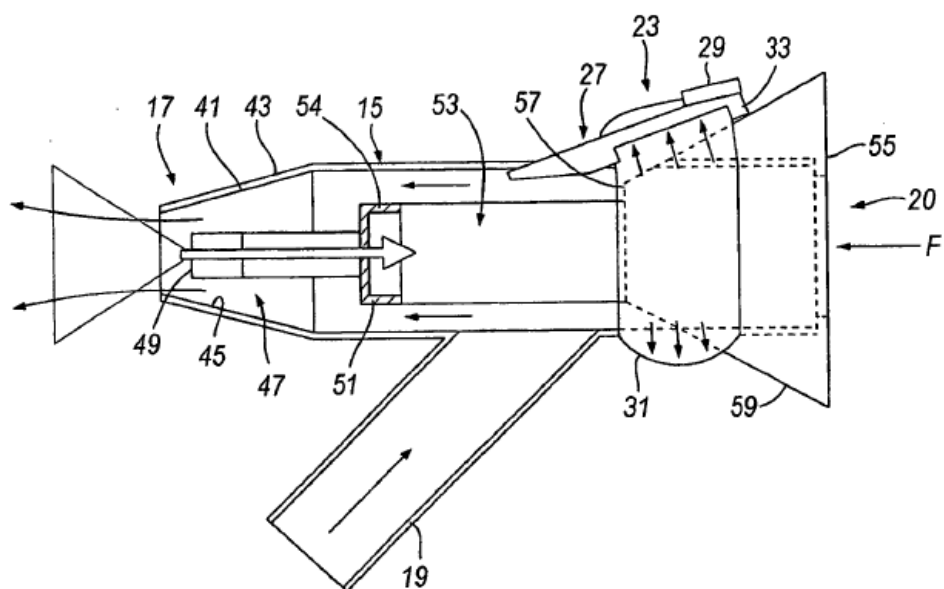


Fig.1(c)

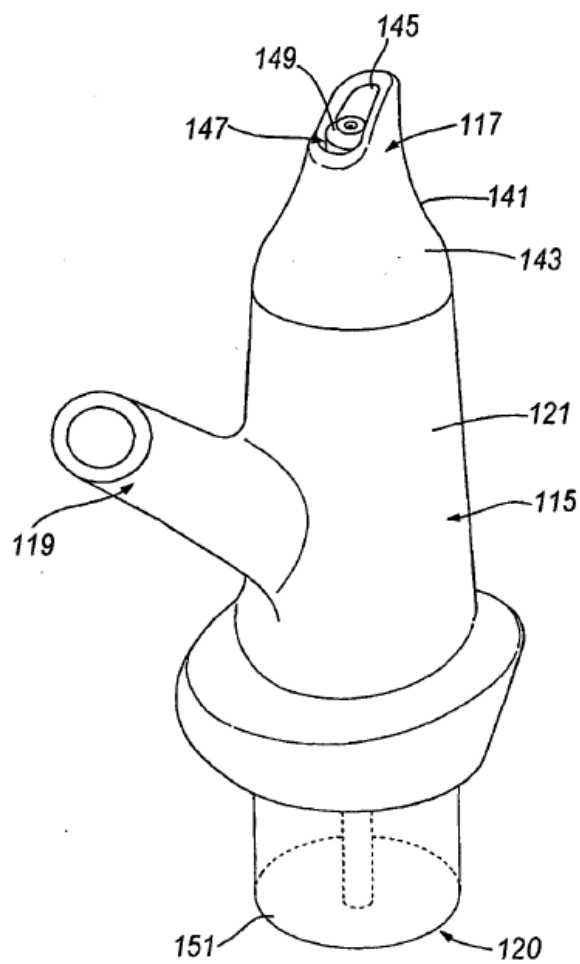


Fig.2(a)

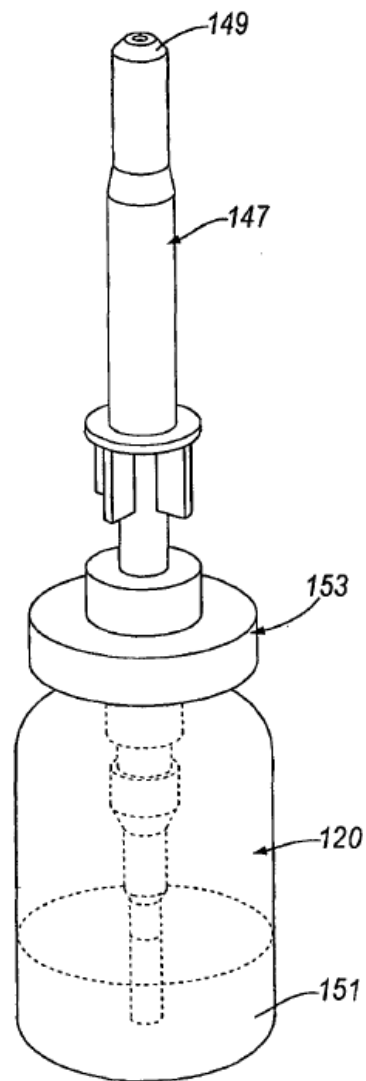


Fig.2(b)

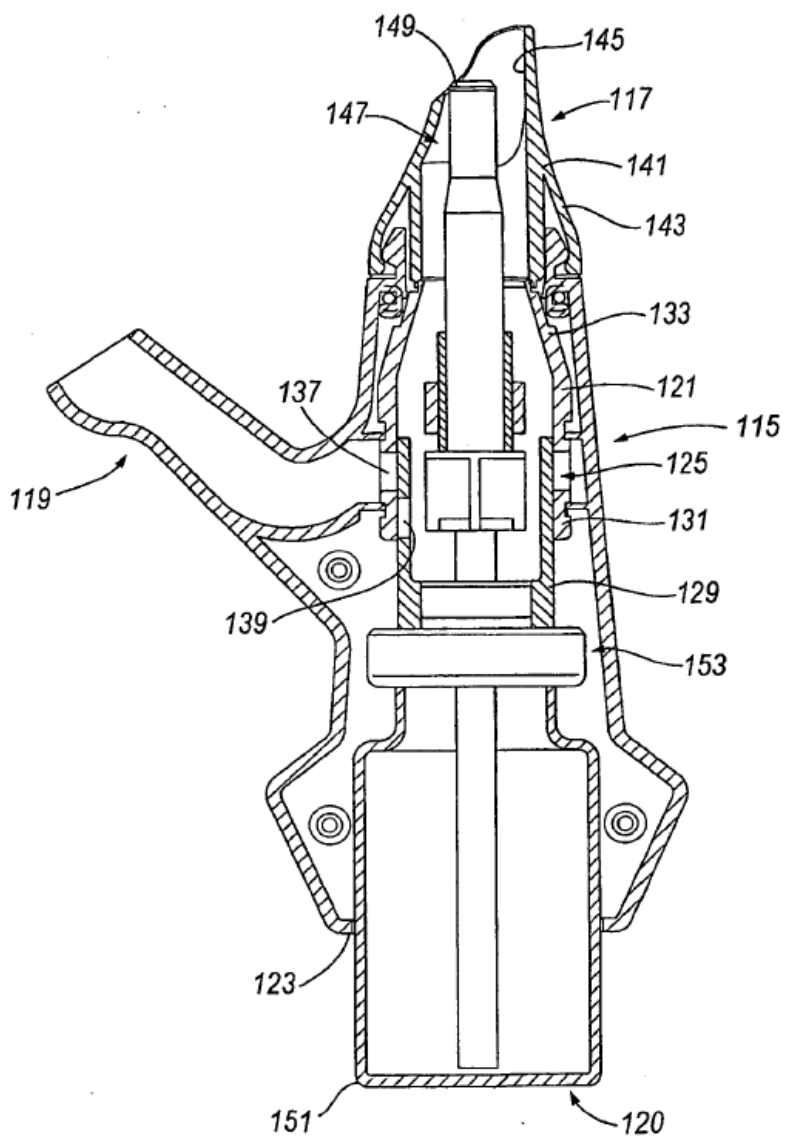


Fig.2(c)

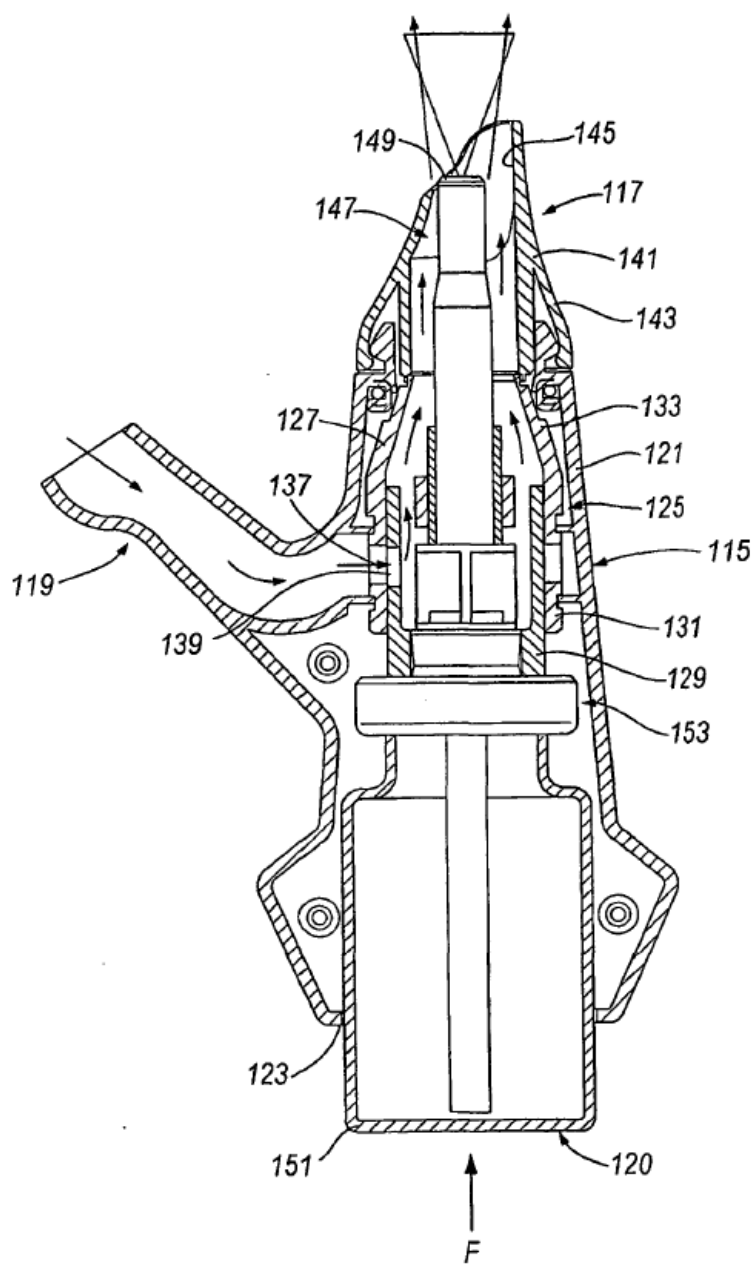


Fig.2(d)

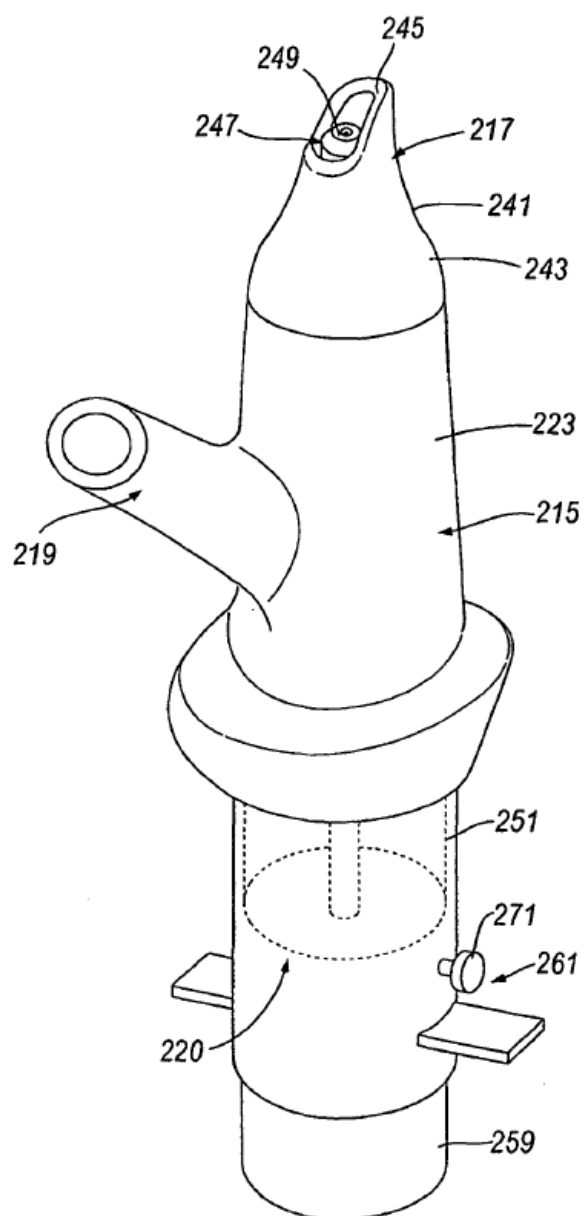


Fig.3(a)

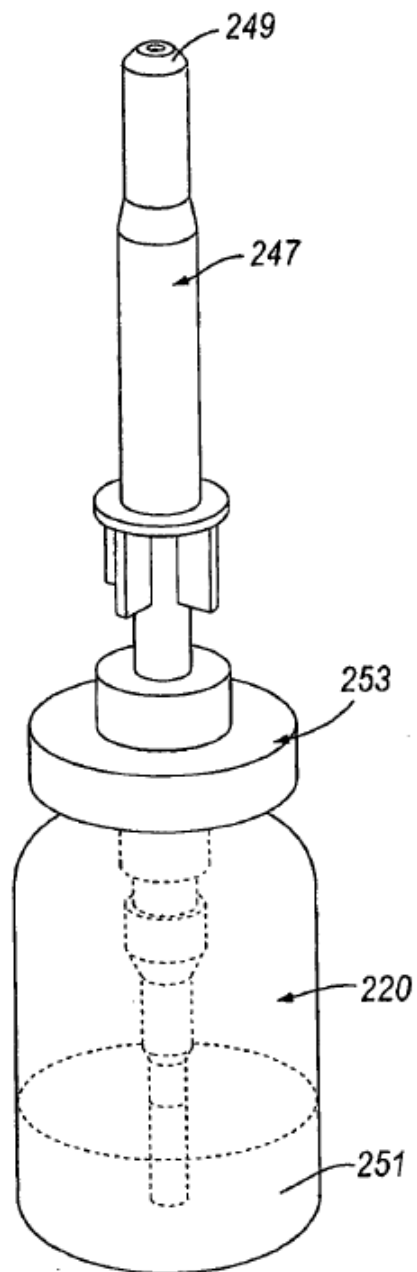


Fig.3(b)

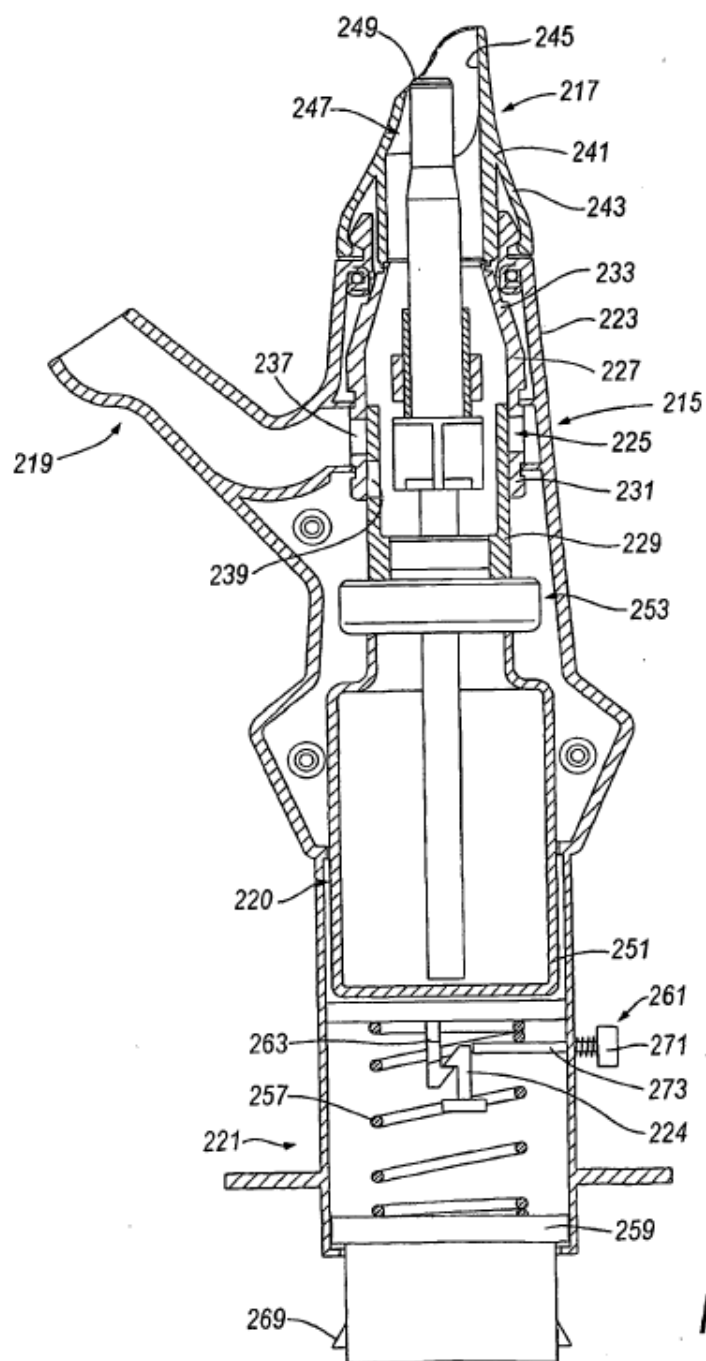


Fig.3(c)

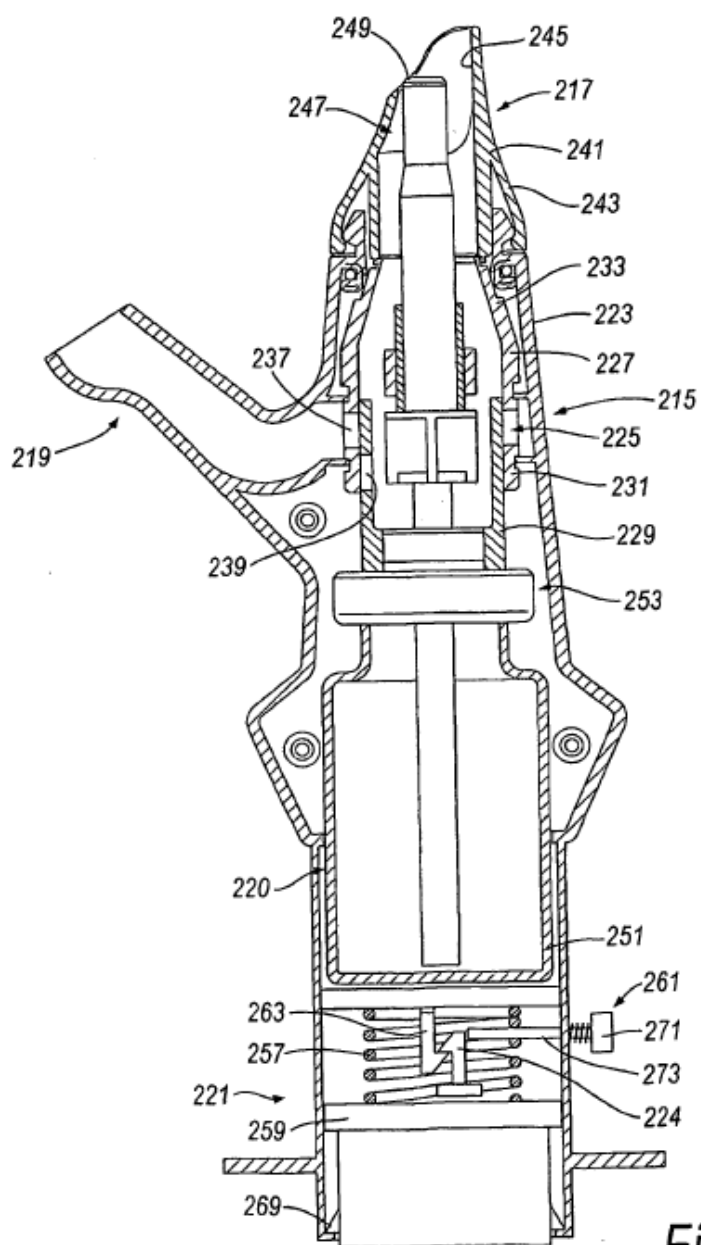


Fig.3(d)

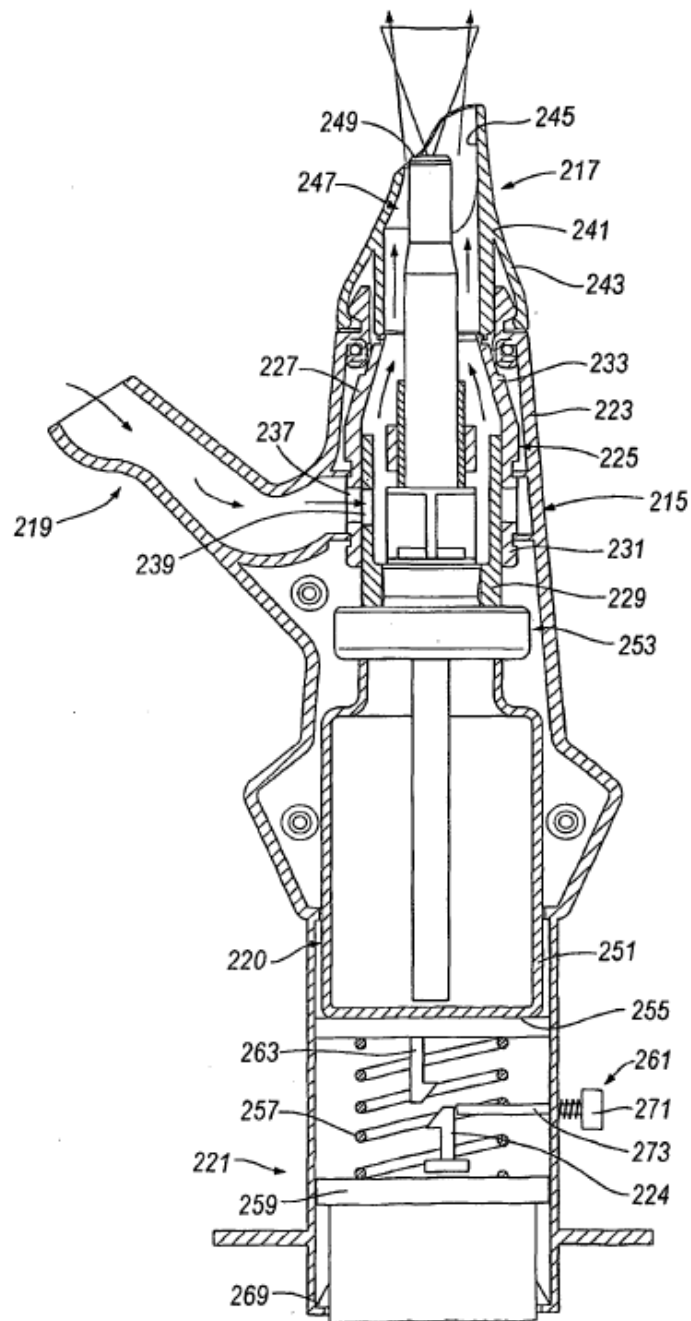


Fig.3(e)

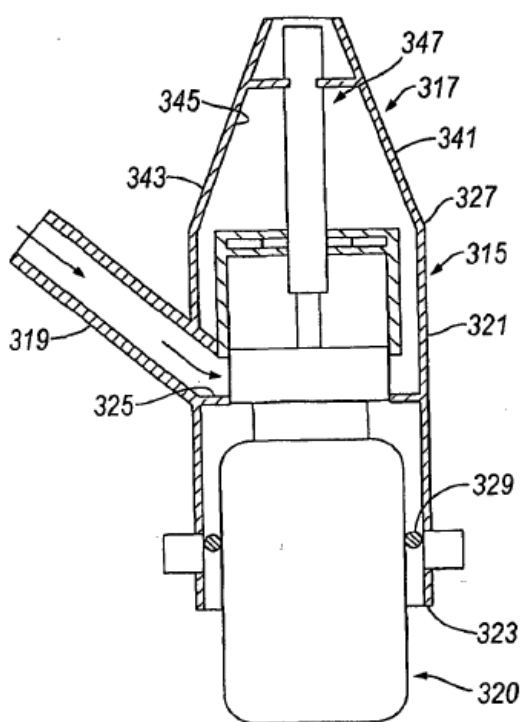


Fig. 4(a)

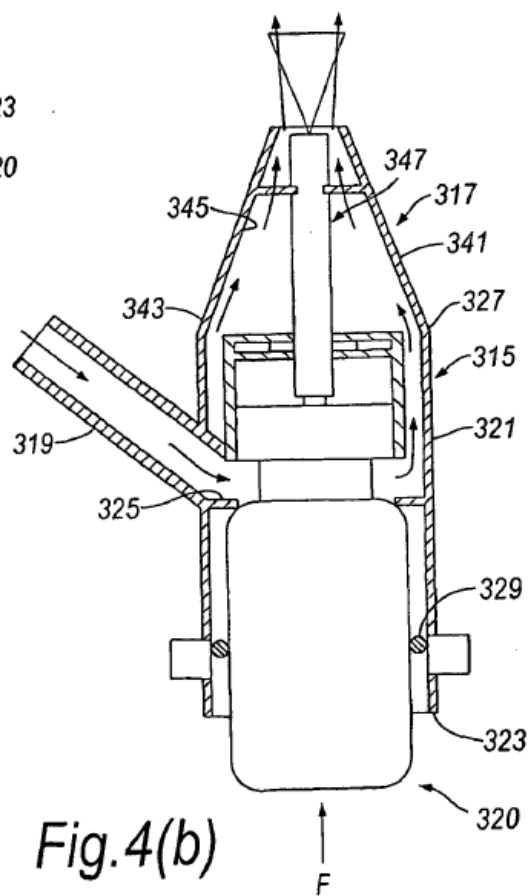


Fig. 4(b)

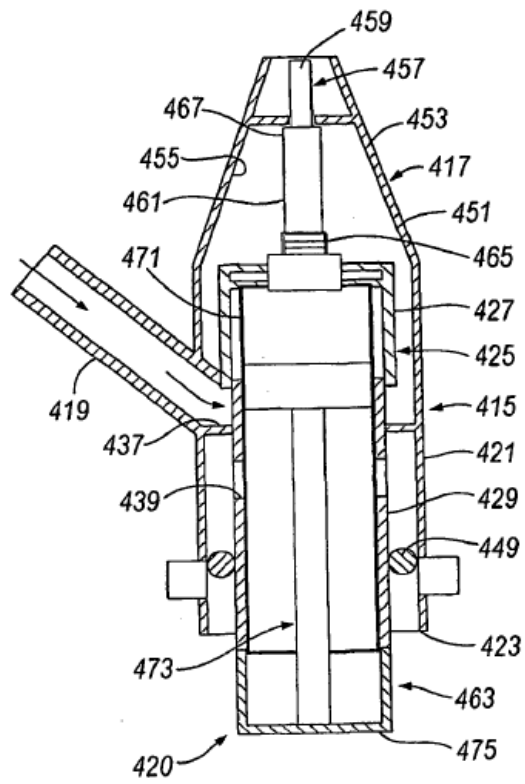


Fig. 5(a)

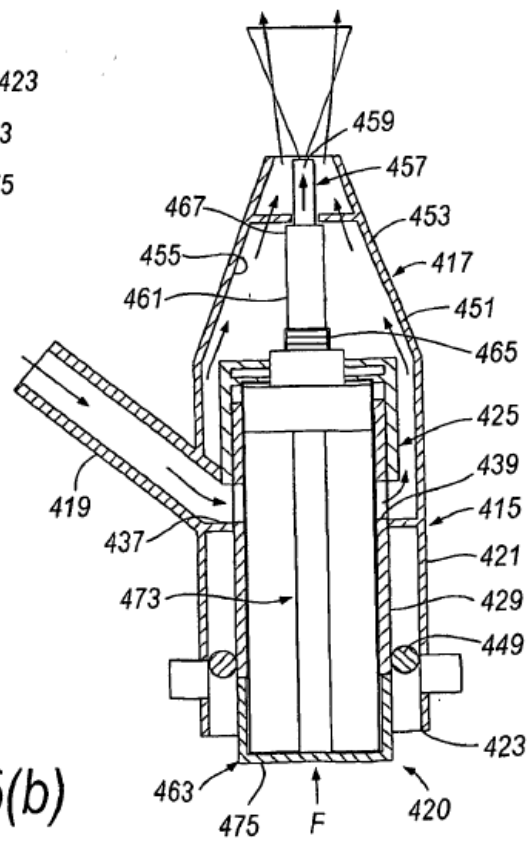
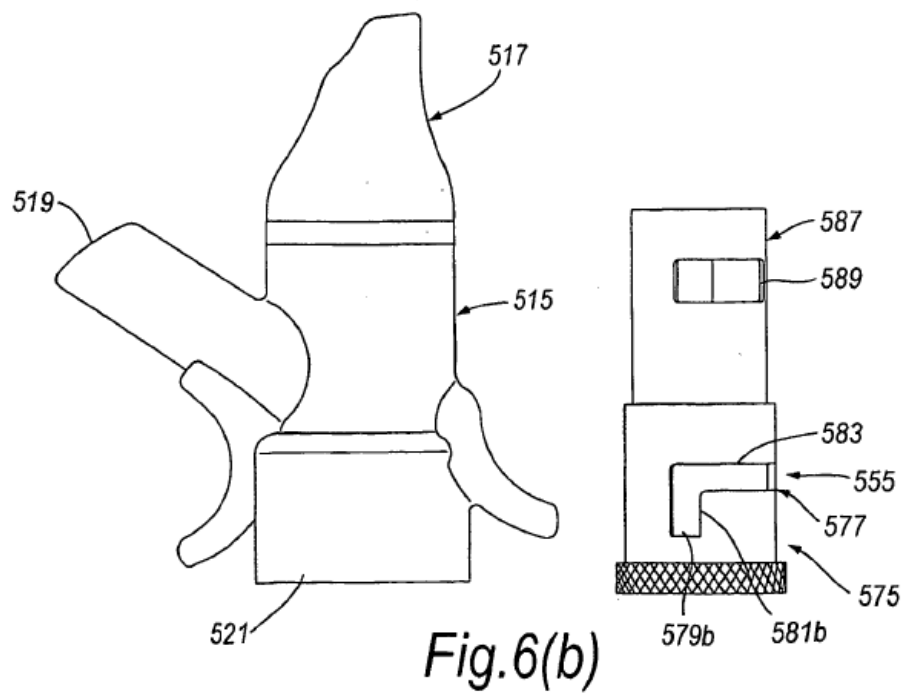
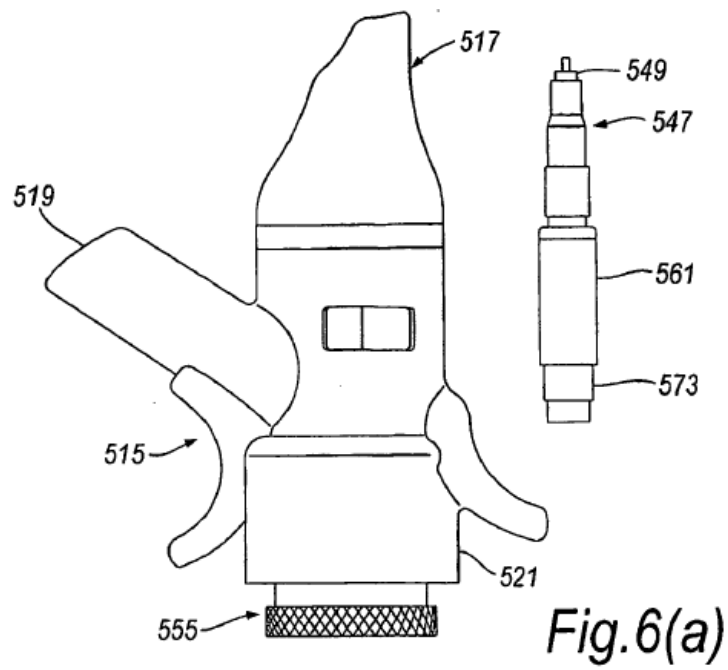


Fig. 5(b)



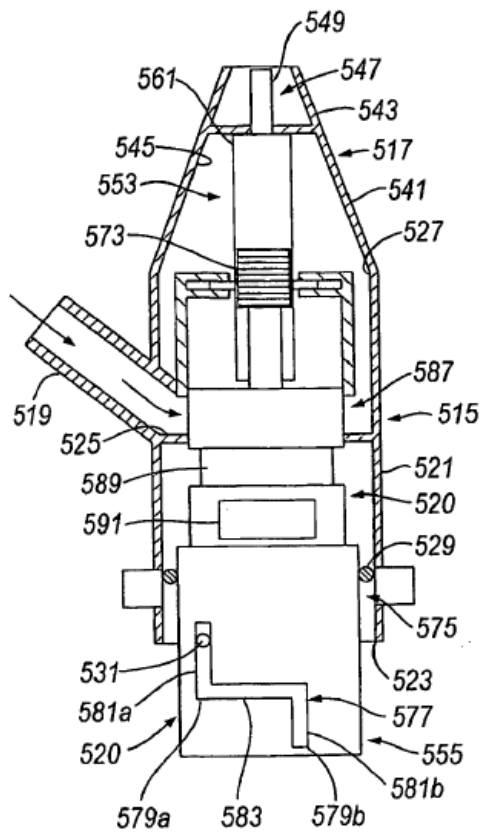


Fig. 6(c)

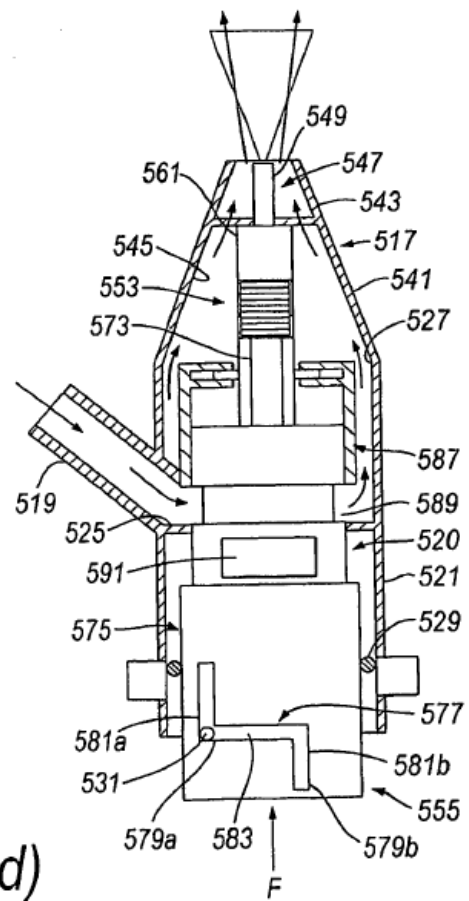


Fig. 6(d)

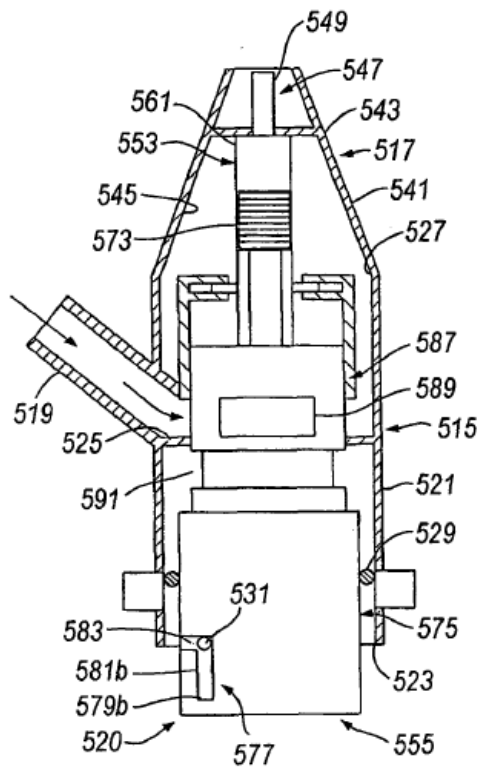


Fig. 6(e)

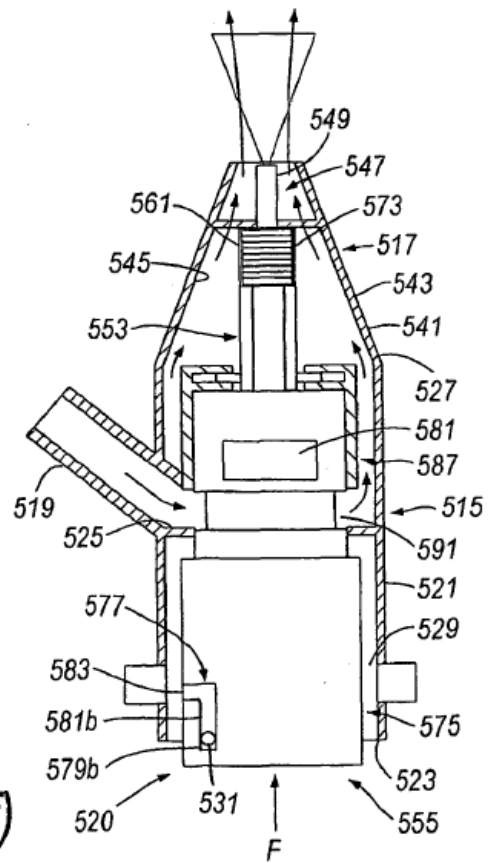
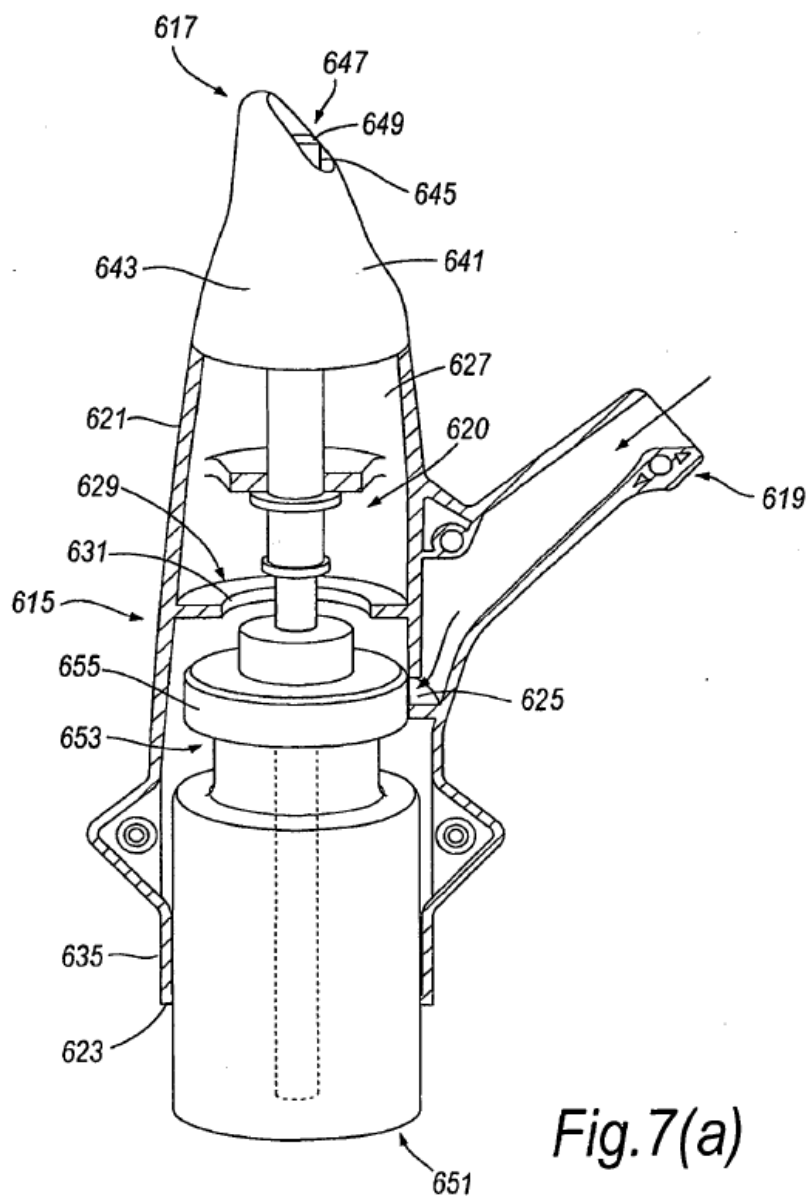


Fig. 6(f)



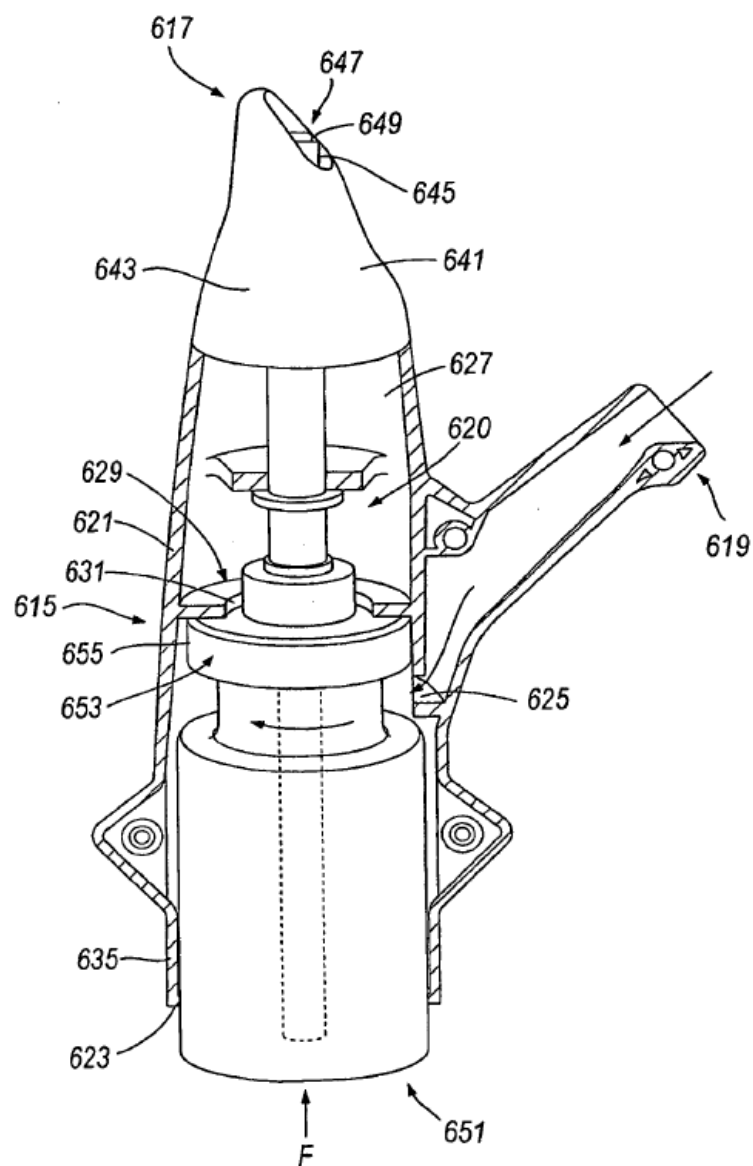


Fig. 7(b)

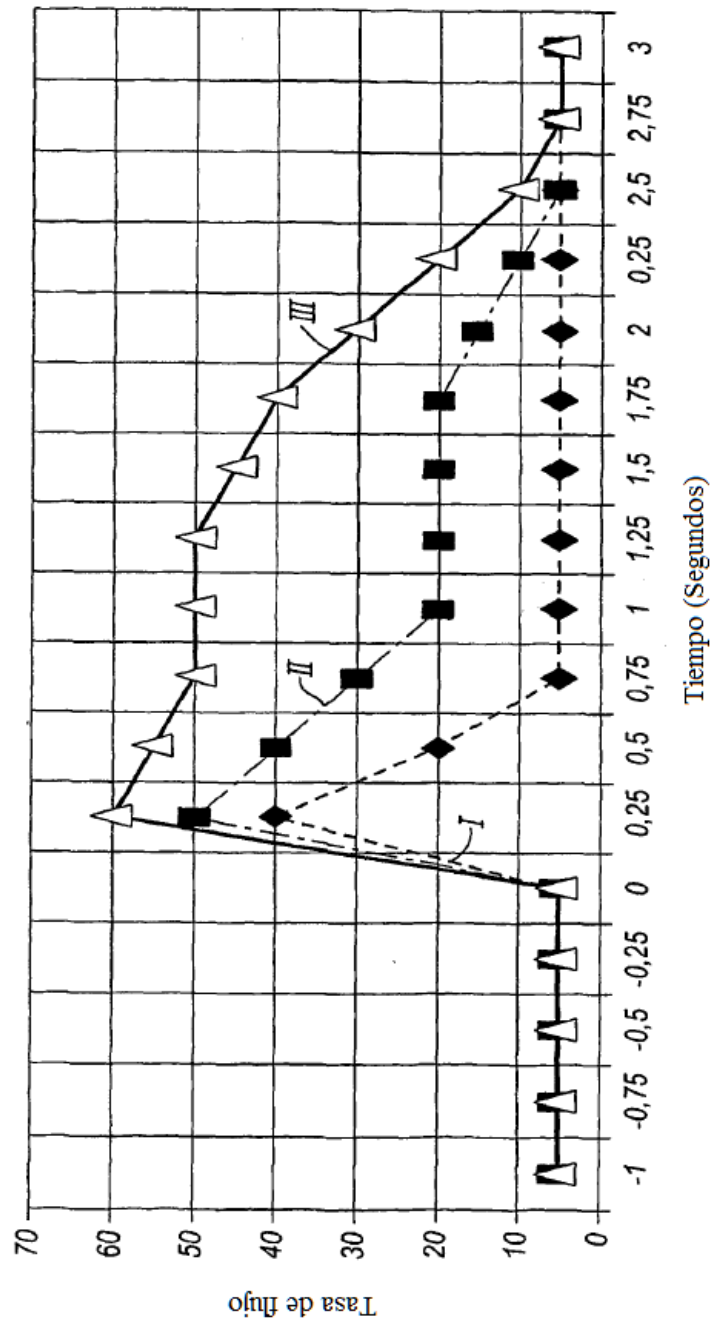


Fig.8

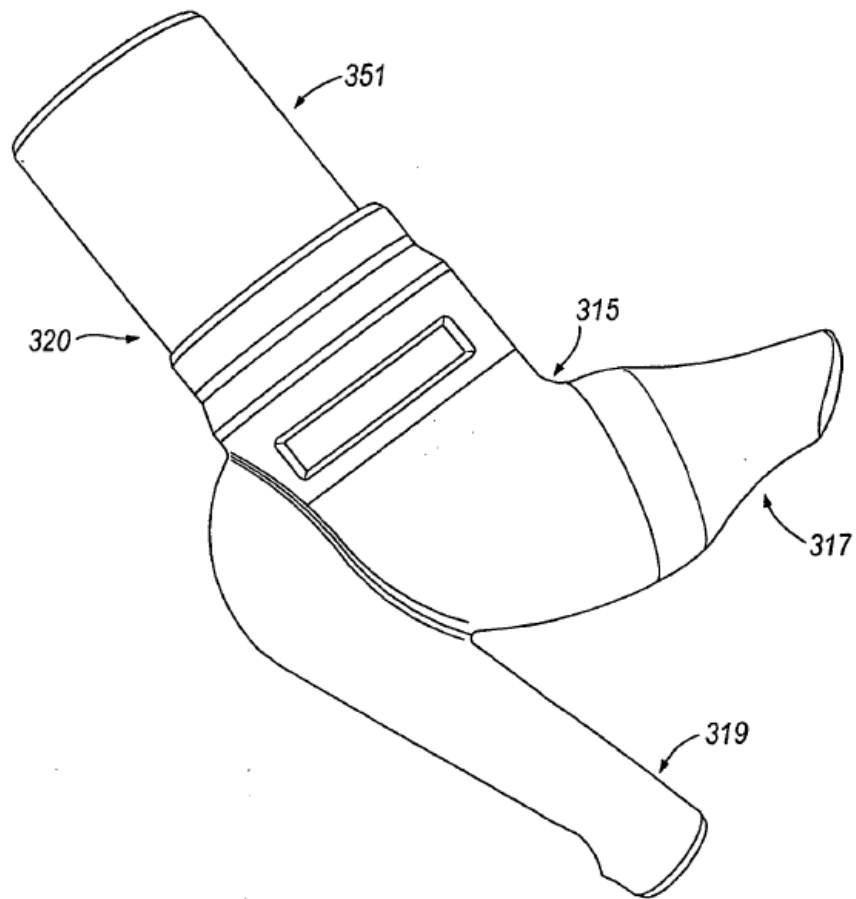


Fig.9(a)

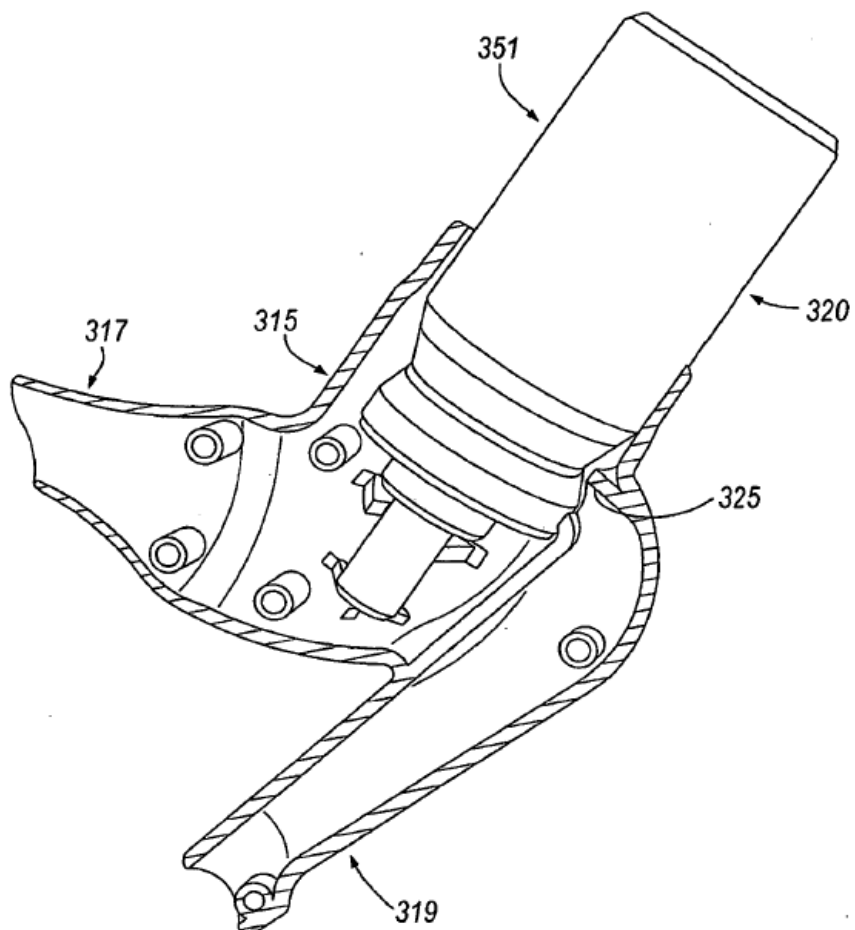


Fig. 9(b)

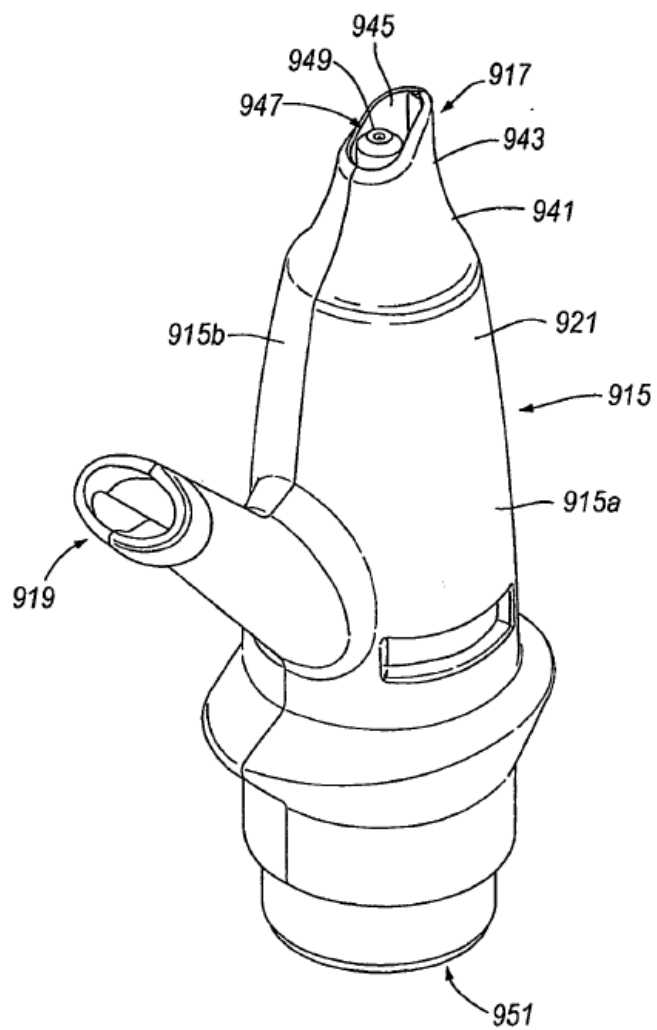


Fig. 10(a)

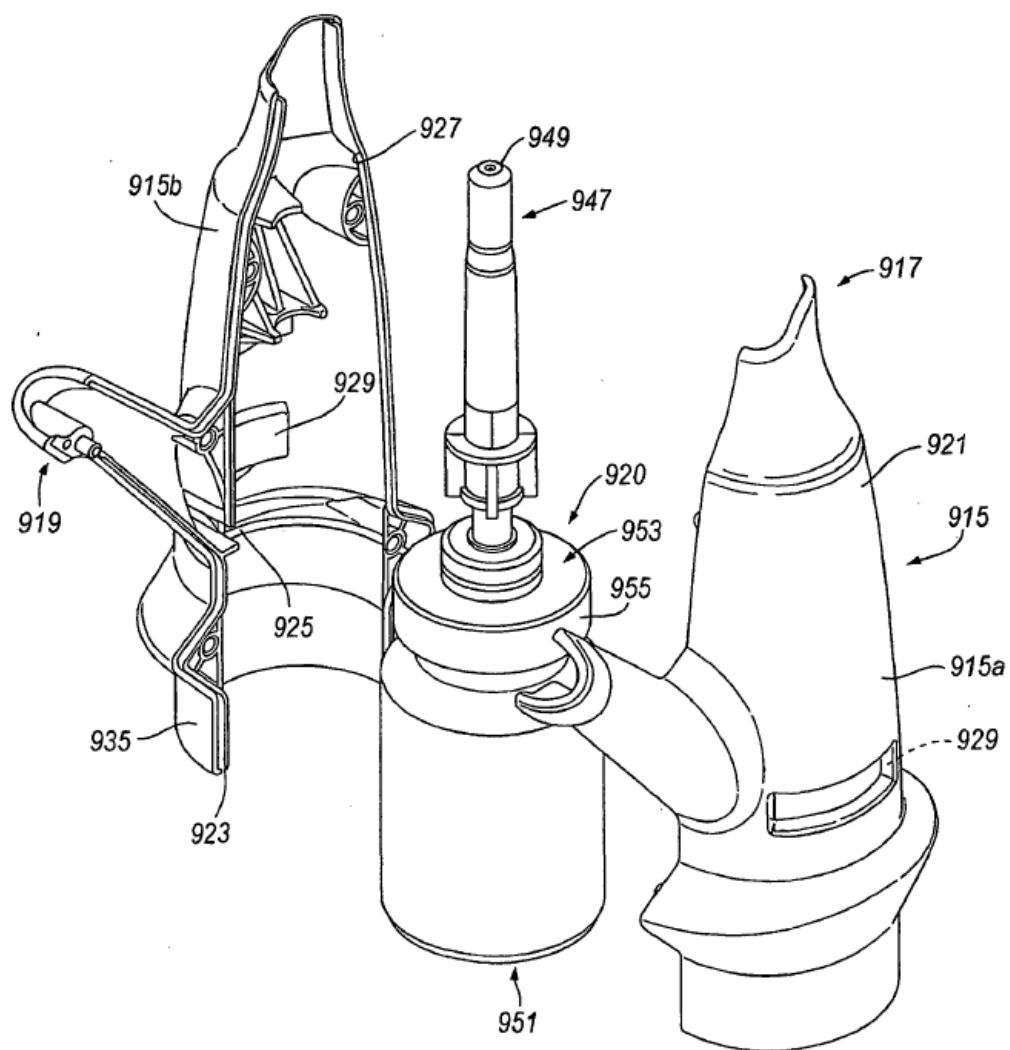


Fig. 10(b)

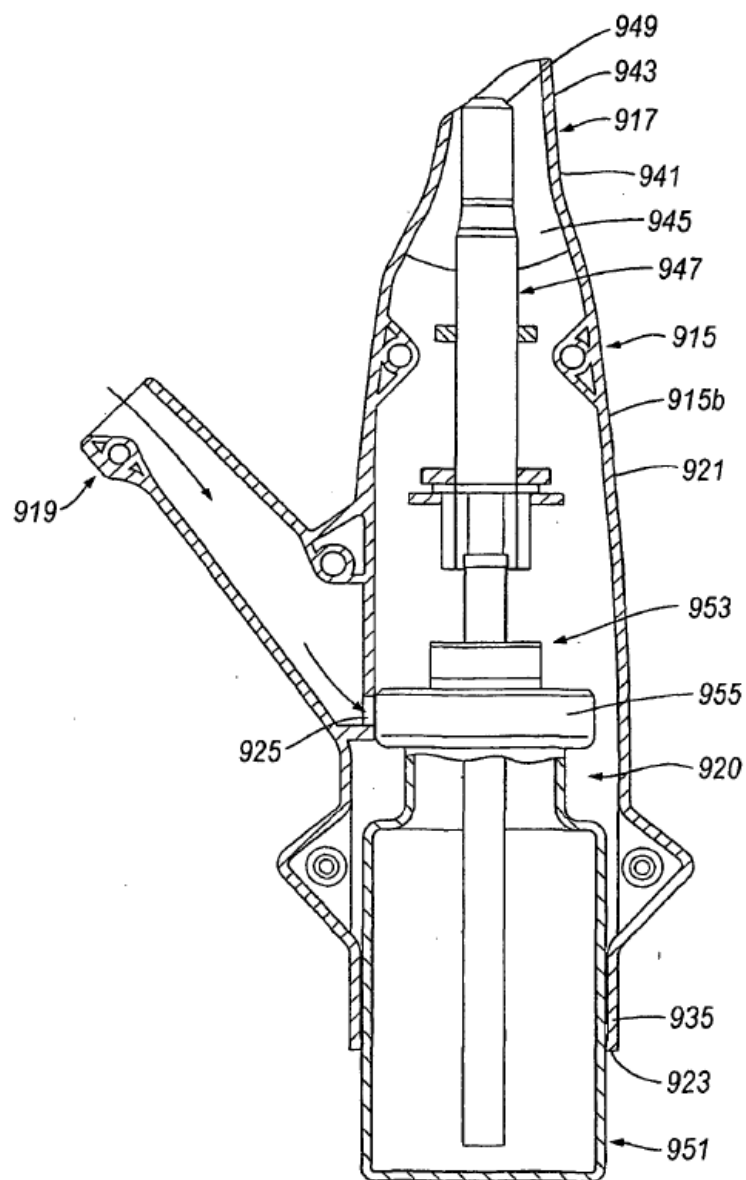


Fig. 10(c)

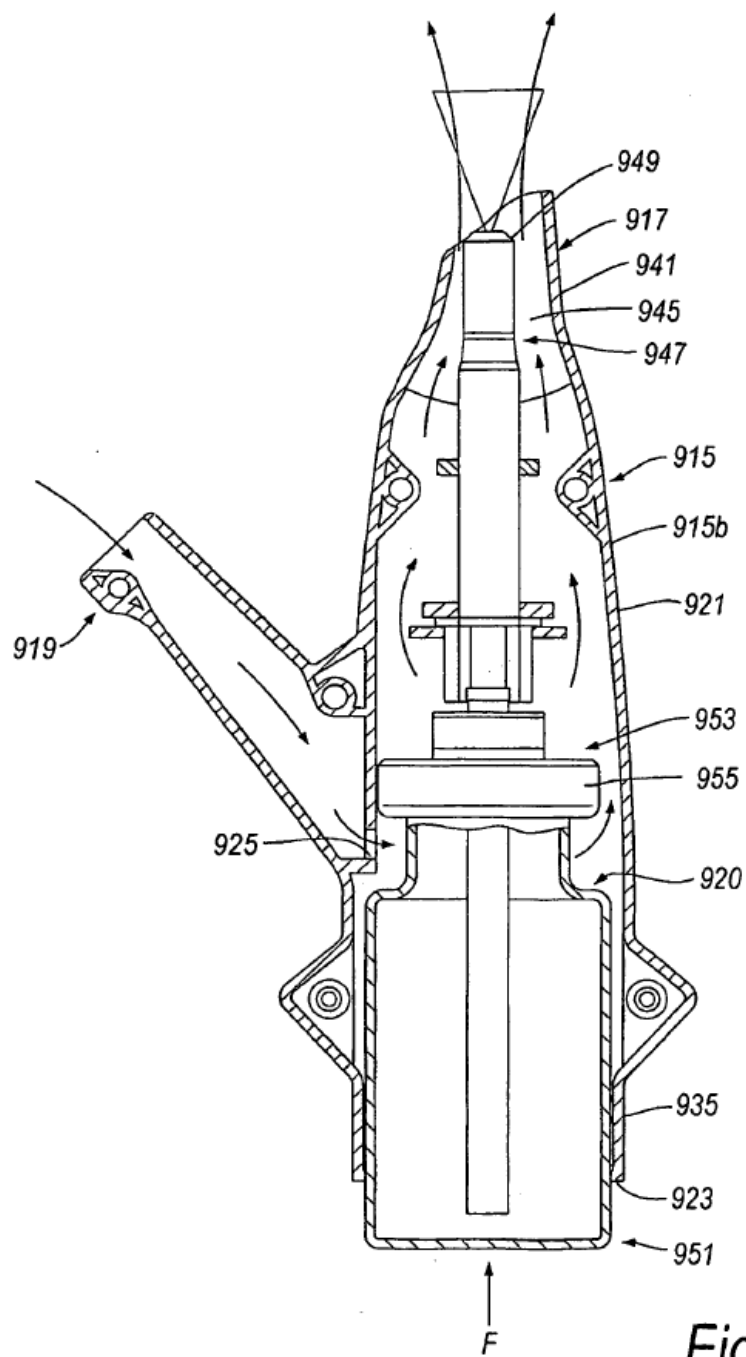


Fig. 10(d)

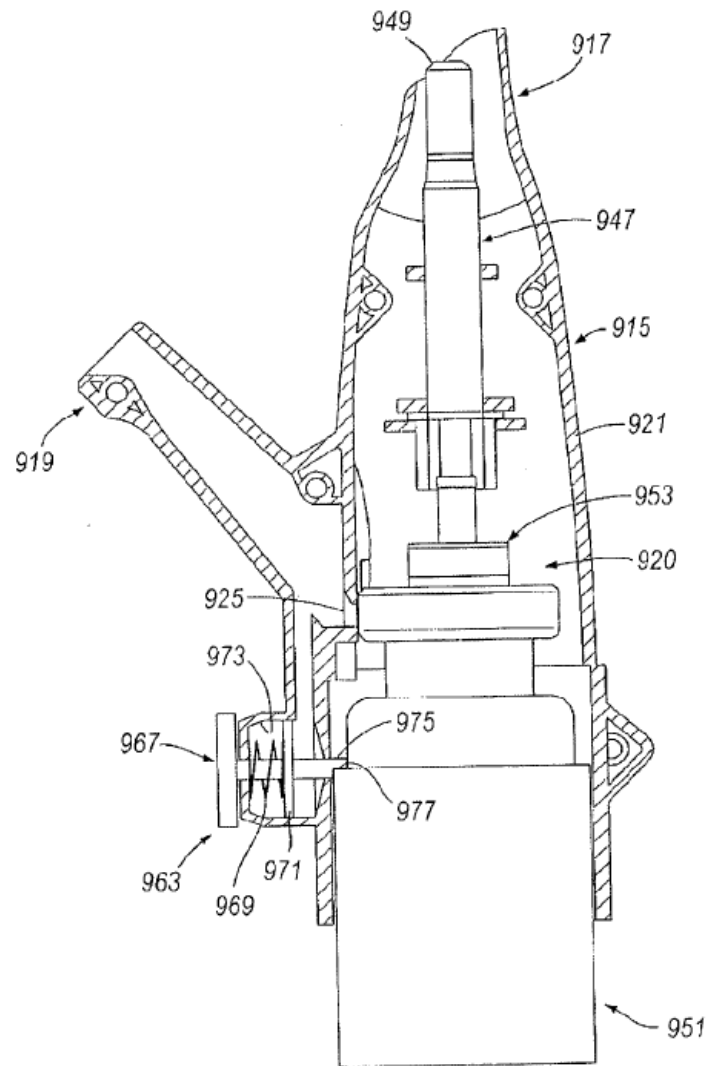


Fig.11(a)

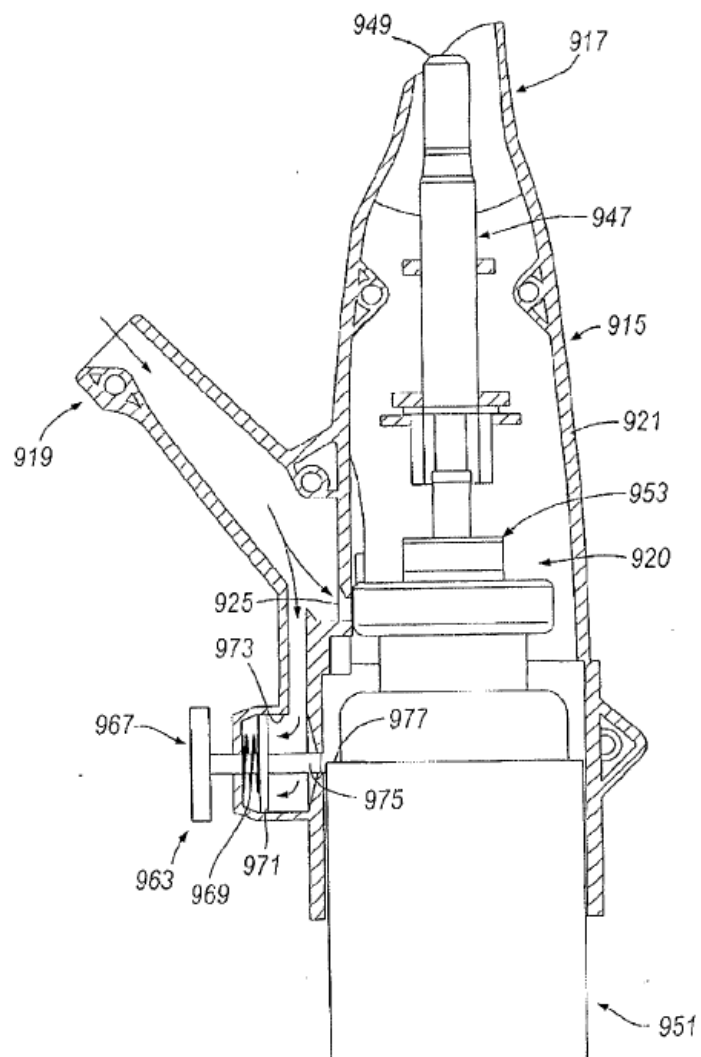


Fig.11(b)

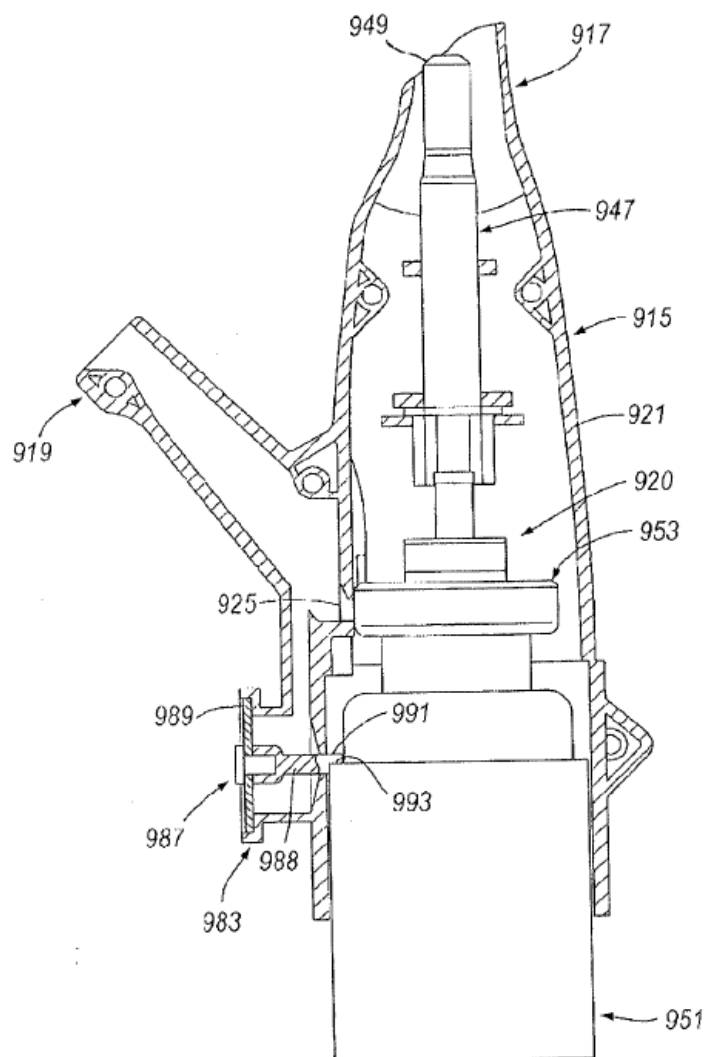


Fig.12(a)

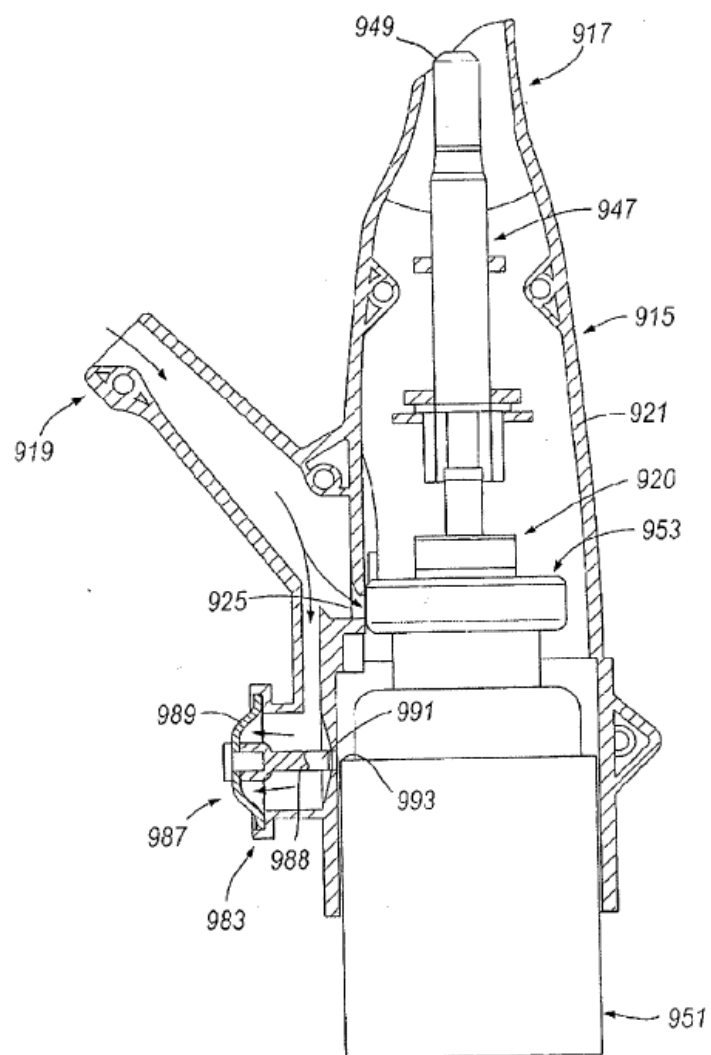


Fig.12(b)

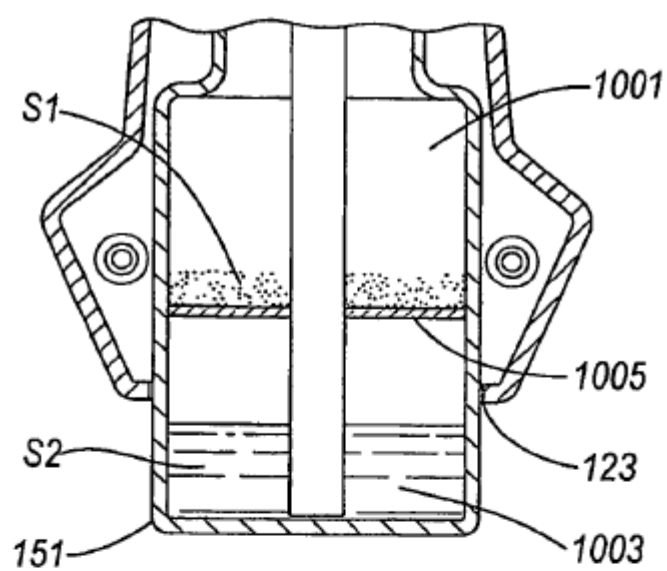


Fig. 13(a)

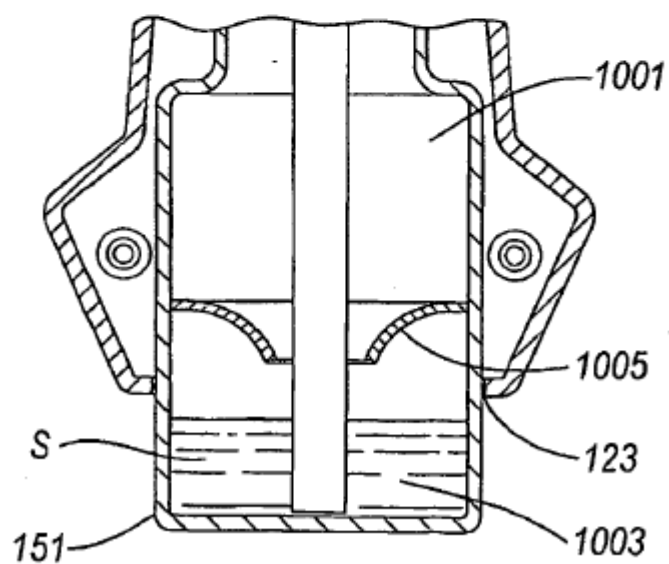
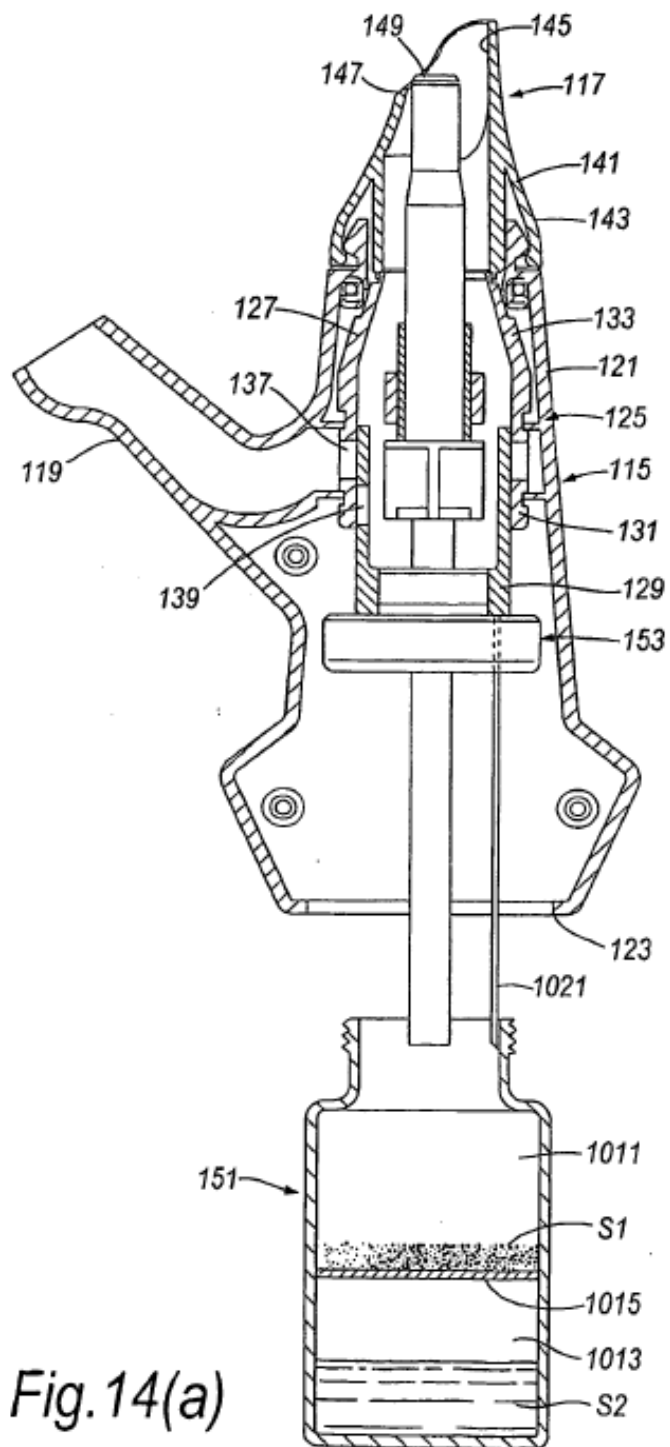


Fig. 13(b)



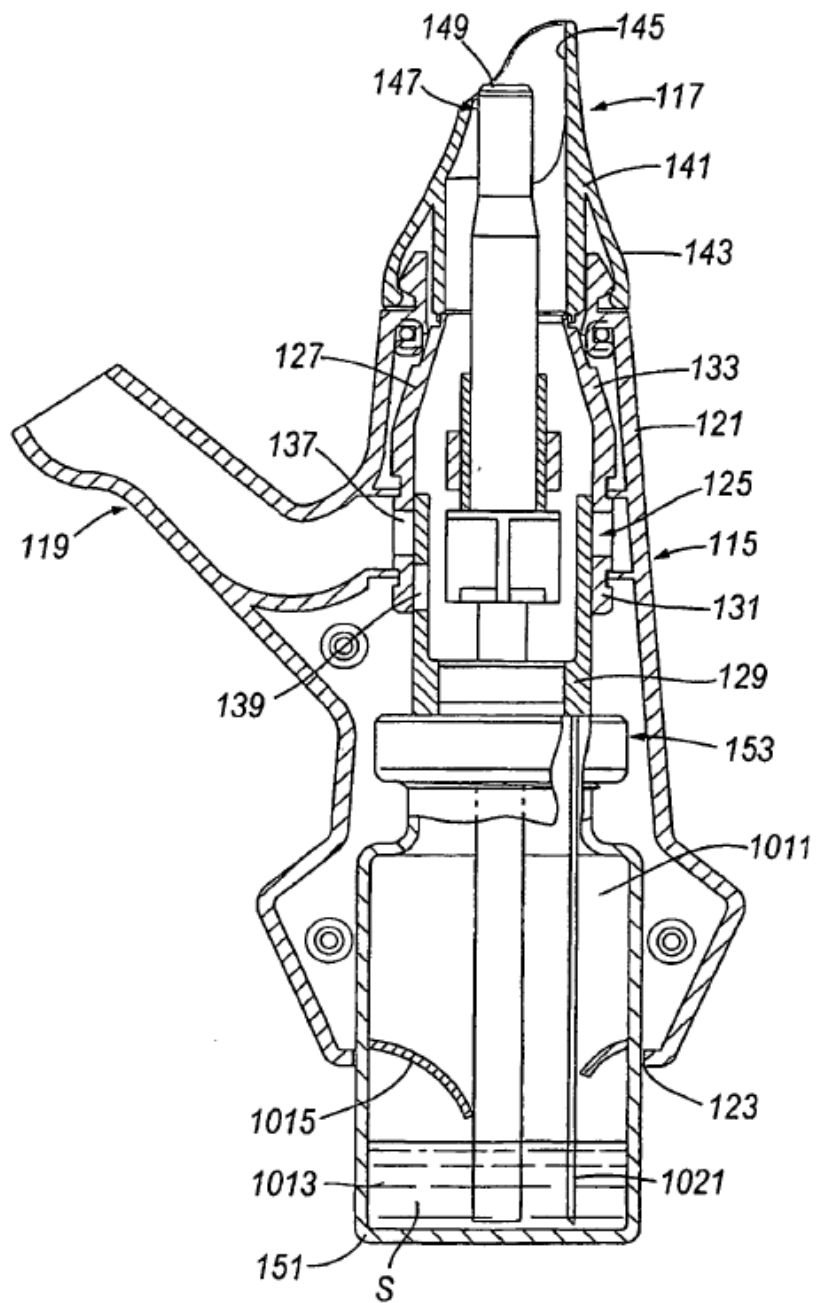


Fig.14(b)

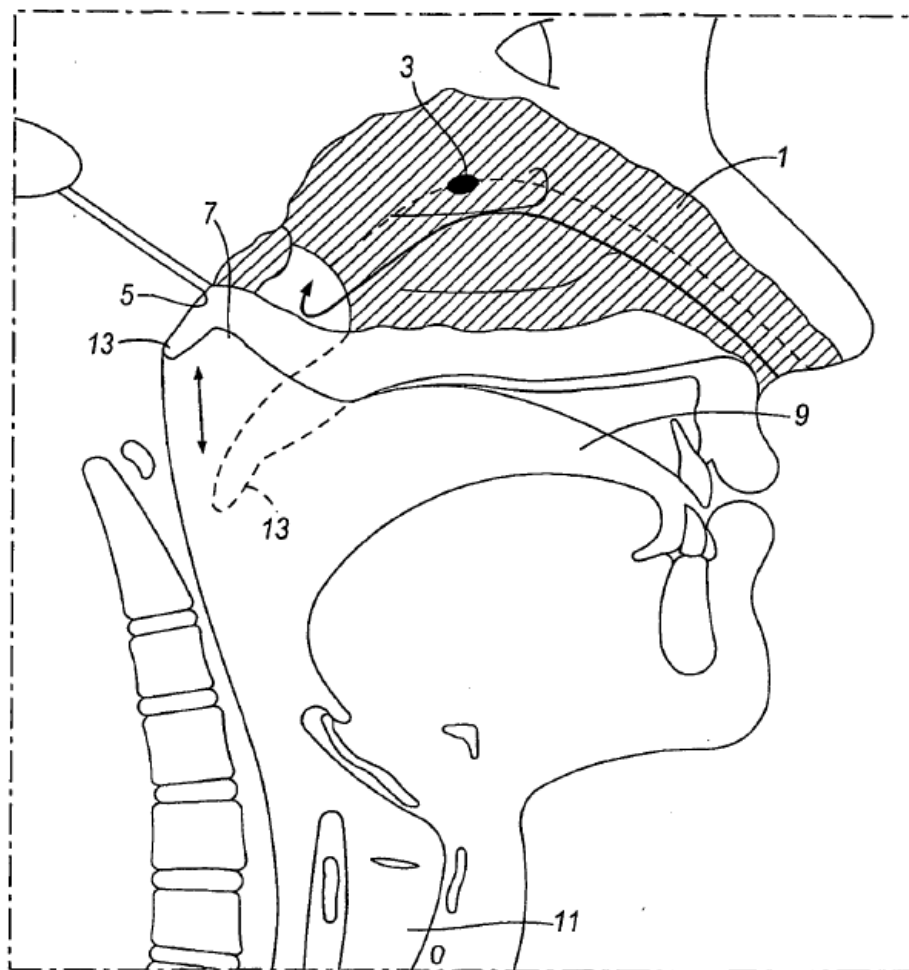


Fig.15