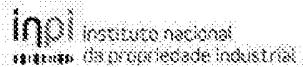

(11) Número de Publicação: **PT 2627386 E**



(51) Classificação Internacional:

A61M 15/00 (2015.01) **A61M 15/08** (2015.01)
B05B 1/00 (2015.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2011.10.12**

(30) Prioridade(s): **2010.10.12 US 392223 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2013.08.21**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.04.22
112/2015**

(73) Titular(es):

**IVAX PHARMACEUTICALS IRELAND
UNIT 301 INDUSTRIAL PARK WATERFORD IE
TEVA BRANDED PHARMACEUTICAL
PRODUCTS R & D, INC.** US

(72) Inventor(es):

**DECLAN WALSH
XIAN-MING ZENG
JADE LY
ARMANDO MORALES** IE
US US US

(74) Mandatário:

**LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA** PT

(54) Epígrafe: DISPOSITIVO DE PULVERIZAÇÃO NASAL

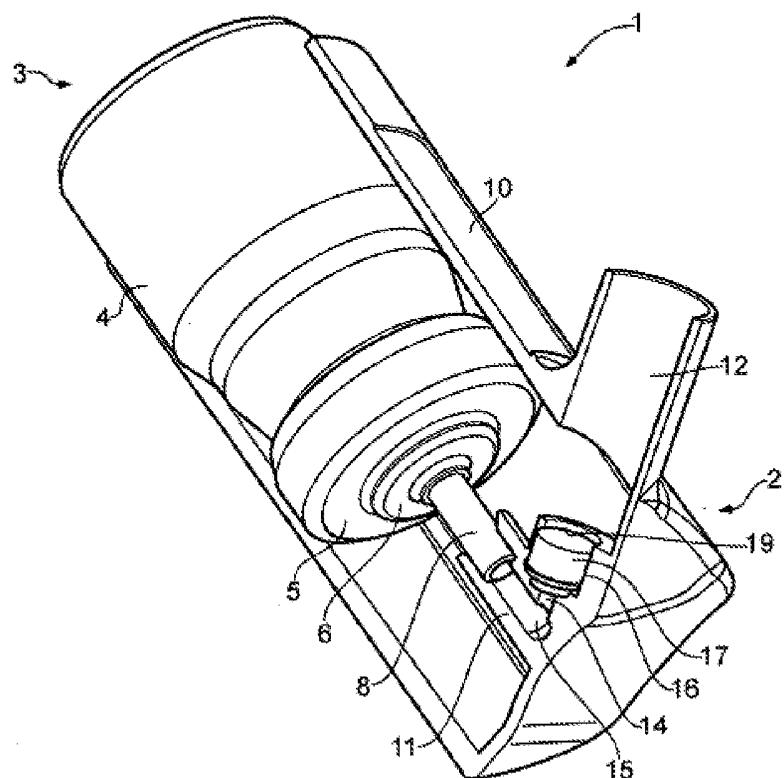
(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO REFERE-SE A UM DISPOSITIVO DE PULVERIZAÇÃO NASAL (1) PARA A ADMINISTRAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA NA CAVIDADE NASAL EM DOSES CALIBRADAS. O DISPOSITIVO COMPREENDE: UMA EMBALAGEM PRESSURIZADA DE AEROSSOL (3), INCLUINDO UM FRASCO (4) CONTENDO UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM INGREDIENTE ACTIVO, UM AGENTE PROPULSOR E, OPCIONALMENTE, UM CO-SOLVENTE, A EMBALAGEM DE AEROSSOL INCLUI AINDA UMA VÁLVULA DOSEADORA (6) QUE TEM UMA HASTE DE VÁLVULA (8); E UM ACTUADOR (2) PARA A EMBALAGEM DE AEROSSOL, O ACTUADOR INCLUI UM BLOCO DA HASTE (11) QUE TEM UM RECEPTÁCULO NO QUAL A HASTE DA VÁLVULA DA VÁLVULA DOSEADORA DA EMBALAGEM DE AEROSSOL É RECEBIDA E POSICIONADA AXIALMENTE E SENDO DESLOCÁVEL EM RELAÇÃO AO FRASCO DA EMBALAGEM DE AEROSSOL PARA ACCIONAR A VÁLVULA DOSEADORA DA EMBALAGEM DE AEROSSOL, UM COLECTOR (15) QUE SE ESTENDE ABAIXO DO RECEPTÁCULO, O BLOCO DA HASTE DEFINE AINDA UM ORIFÍCIO DE DESCARGA (19) PARA A FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA E UM CANAL DE TRANSFERÊNCIA (13) ATRAVÉS DO QUAL UMA DOSE DISPENSADA DA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA É CAPAZ DE PASSAR A PARTIR DO COLECTOR PARA O ORIFÍCIO DE DESCARGA. O ACTUADOR COMPREENDE AINDA UMA SAÍDA DE DISTRIBUIÇÃO (12) PARA A NUVEM DE AEROSSOL, O ORIFÍCIO DE DESCARGA ESTÁ DISPOSTO DE MODO A DIRECCIONAR A NUVEM DE AEROSSOL ATRAVÉS DA SAÍDA DE DISTRIBUIÇÃO, E EM QUE O DISPOSITIVO ESTÁ ADAPTADO PARA PRODUZIR UMA NUVEM DE AEROSSOL PARA UMA DOSE DISPENSADA QUE TEM UM VALOR DA FORÇA DE PULVERIZAÇÃO NÃO SUPERIOR A 40 MN MEDIDO A UMA DISTÂNCIA DE 30 MM DO ORIFÍCIO DE DESCARGA. O USO DO TERMO FORMULAÇÃO ABRANGE TANTO A FORMULAÇÃO EM SOLUÇÃO COMO A FORMULAÇÃO EM SUSPENSÃO.

RESUMO**"DISPOSITIVO DE PULVERIZAÇÃO NASAL"**

Esta invenção refere-se a um dispositivo de pulverização nasal (1) para a administração de uma formulação farmacêutica na cavidade nasal em doses calibradas. O dispositivo compreende: uma embalagem pressurizada de aerossol (3), incluindo um frasco (4) contendo uma formulação farmacêutica que compreende um ingrediente activo, um agente propulsor e, opcionalmente, um co-solvente, a embalagem de aerossol inclui ainda uma válvula doseadora (6) que tem uma haste de válvula (8); e um actuador (2) para a embalagem de aerossol, o actuador inclui um bloco da haste (11) que tem um receptáculo no qual a haste da válvula da válvula doseadora da embalagem de aerossol é recebida e posicionada axialmente e sendo deslocável em relação ao frasco da embalagem de aerossol para accionar a válvula doseadora da embalagem de aerossol, um colector (15) que se estende abaixo do receptáculo, o bloco da haste define ainda um orifício de descarga (19) para a formulação farmacêutica e um canal de transferência (13) através do qual uma dose dispensada da formulação farmacêutica é capaz de passar a partir do colector para o orifício de descarga. O actuador compreende ainda uma saída de distribuição (12) para a nuvem de aerossol, o orifício de descarga está disposto de modo a direcccionar a nuvem de

aerossol através da saída de distribuição, e em que o dispositivo está adaptado para produzir uma nuvem de aerossol para uma dose dispensada que tem um valor da força de pulverização não superior a 40 mN medido a uma distância de 30 mm do orifício de descarga. O uso do termo formulação abrange tanto a formulação em solução como a formulação em suspensão.



DESCRIÇÃO**"DISPOSITIVO DE PULVERIZAÇÃO NASAL"**

Esta invenção refere-se a um dispositivo de pulverização nasal e particularmente a um dispositivo de pulverização nasal para a administração de uma formulação farmacêutica na cavidade nasal em doses calibradas.

Dispositivos de pulverização nasal para a administração de um medicamento na cavidade nasal, em particular a mucosa nasal, podem ser úteis para a profilaxia e/ou tratamento de certas doenças e perturbações da cavidade nasal. Tais dispositivos são também capazes de administrar medicamentos à circulação sistémica através das conchas nasais e tecidos linfóides localizados na parte posterior da cavidade nasal e ao sistema nervoso central através da região olfactiva na parte superior da cavidade nasal.

Os dispositivos de pulverização nasal incluem os dispositivos de dose unitária (utilização única) que têm mecanismos do tipo seringa e os dispositivos de dose calibrada destinados a múltiplos ciclos de utilização. Os dispositivos de dose unitária são adequados para a administração de certos medicamentos, tais como vacinas, enquanto que os dispositivos de dose calibrada são mais

adequados para os regimes de dosagem de longo prazo, por exemplo, para o tratamento da rinite. Um dispositivo de dose calibrada conhecido compreende um frasco contendo uma suspensão aquosa de um medicamento adequado. O frasco está dotado de uma bomba operada manualmente adaptada para atomizar doses calibradas da formulação do medicamento para administração na cavidade nasal. Exemplos deste tipo de dispositivo de pulverização nasal incluem o Flixonase® (propionato de fluticasona, GSK), o Nasacort AQ® (triamcinolona acetonida, Sanofi-Aventis) e o Nasonex® (monohidrato de furoato de mometasona, Schering-Plough).

Embora os dispositivos de pulverização nasal com bombas operadas manualmente tenham alcançado algum sucesso no mercado, eles têm uma série de inconvenientes. Por exemplo, as bombas operadas manualmente têm uma força de accionamento relativamente grande o que pode, para alguns utilizadores, como os muito jovens e os idosos, ser difícil de alcançar de uma forma repetida. Além disso, as variações na força de accionamento aplicada podem levar a que alguns utilizadores recebam doses de medicamento inferiores às ideais.

Para resolver os problemas associados com estes dispositivos conhecidos de pulverização nasal de dose calibrada, pode ser contemplado substituir a bomba operada manualmente por uma embalagem pressurizada de aerossol. Uma embalagem de aerossol típica compreende um frasco cilíndrico que contém o medicamento. O medicamento é

tipicamente um ingrediente activo em conjunto com um agente propulsor adequado. O medicamento pode estar na forma de uma solução ou de uma suspensão no agente propulsor e podem ser adicionados excipientes para facilitar a dissolução do ingrediente activo (por exemplo, co-solventes) ou para estabilizar a suspensão (por exemplo, surfactantes). O frasco é provido com uma válvula doseadora que tem uma haste de válvula que se estende axialmente. O deslocamento da haste da válvula em relação ao frasco provoca a distribuição de uma dose calibrada da formulação do medicamento na forma de aerossol. Comparada com as bombas operadas manualmente, as embalagens pressurizadas de aerossol exigem forças de accionamento pequenas e proporcionam características de aerossol consistentes.

No entanto, enquanto que os inaladores de dose calibrada pressurizados (IDC, acrónimo de Inalador de Dose Calibrada) (em inglês MDI, que é o acrónimo do termo inglês "Metered Dose Inhaler") encontraram ampla aceitação no mercado para dispositivos destinados à administração pulmonar de medicamentos por inalação através da boca para dentro dos pulmões. Os IDC não têm encontrado aplicações em dispositivos de pulverização nasal. Tem sido geralmente considerado que as formulações de pulverização nasal não podem tolerar os excipientes encontrados em formulações de IPDC (acrónimo do termo Inalador Pressurizado de Dose Calibrada, que em inglês é "pMDI = pressurised Metered Dose Inhaler"). Em particular, os elevados níveis de co-solventes, tais como o etanol, encontrados em formulações

de soluções são pouco tolerados por pacientes devido à sensação desagradável que produzem na cavidade nasal durante a administração. A título de exemplo, o documento WO 92/06675 descreve uma formulação de um medicamento para um IPDC que compreende dipropionato de beclometasona, um co-solvente e um agente propulsor HFA (HFA é o acrónimo de hidrofluoralcano). A divulgação é principalmente dirigida à administração da formulação por inalação para dentro dos pulmões através da boca. Há uma indicação de que a formulação pode ser administrada por via nasal; no entanto, não há nenhuma descrição de como este método de administração pode ser conseguido e não há nenhuma consideração do problema da fraca tolerabilidade do doente para aplicações por via nasal. O documento WO 0158508 descreve um actuador bocal para um IDC. O documento US 2008/203193 descreve um sistema para líquidos aerolizados, incluindo um bico de vórtice. Guo et al., (European Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 35, nº 5, 2008, páginas 417-426) descreve a influência dos parâmetros de accionamento e das propriedades físicas da formulação no desempenho da administração por pulverização nasal. Doub et al. (Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 98, nº 8, 2009, páginas 2799-2806) e Gabrio et al. (International Journal of Pharmaceutics, vol. 186, nº 1, 1999, páginas 3-12) descrevem as características das nuvens dos IDC. O documento WO 01/58508 descreve um actuador para um dispositivo IDC e lida com os problemas da velocidade da nuvem do aerosol.

Por conseguinte, a presente invenção proporciona um dispositivo de pulverização nasal para a administração de uma formulação farmacêutica na cavidade nasal em doses calibradas, o dispositivo compreende:

uma embalagem pressurizada de aerossol, que inclui um frasco contendo uma formulação farmacêutica que compreende um ingrediente activo, um agente propulsor e, opcionalmente, um co-solvente, a embalagem de aerossol inclui ainda uma válvula doseadora que tem uma haste de válvula; e

um actuador para a embalagem de aerossol, o actuador inclui um bloco da haste que tem um receptáculo no qual a haste da válvula da válvula doseadora da embalagem de aerossol é recebida e posicionada axialmente e sendo deslocável em relação ao frasco da embalagem de aerossol para accionar a válvula doseadora da embalagem de aerossol, um colector que se estende abaixo do receptáculo, o bloco da haste define ainda um orifício de descarga para a formulação farmacêutica e um canal de transferência através do qual uma dose dispensada da formulação farmacêutica é capaz de passar a partir do colector para o orifício de descarga,

em que o actuador compreende ainda uma saída de distribuição para uma nuvem de aerossol, o orifício de descarga está disposto para direcccionar a nuvem de aerossol através da saída de distribuição, e em que o dispositivo está adaptado para produzir uma nuvem de aerossol para uma dose dispensada que tem um valor da força de pulverização não superior a 40 mN medido a uma distância de 30 mm do

orifício de descarga, e ainda em que o orifício de descarga tem um diâmetro de 0,15 a 0,65 mm e um comprimento de 0,5 a 1,0 mm, e o canal de transferência (13) tem um comprimento de 3 a 20 mm.

Num modelo de realização de acordo com a presente invenção, em que a formulação é uma formulação em solução. Num modelo de realização alternativo de acordo com a presente invenção, em que a formulação é uma formulação em suspensão. Por conseguinte, o uso do termo formulação abrange tanto a formulação em solução como a formulação em suspensão.

A presente invenção também proporciona a utilização do dispositivo de pulverização nasal para a administração de uma formulação farmacêutica (solução ou suspensão) na cavidade nasal em doses calibradas.

Verificou-se agora, surpreendentemente, que mesmo as formulações contendo níveis elevados de co-solvente são bem toleradas numa formulação de pulverização nasal, desde que o dispositivo de pulverização nasal utilizado para administrar a formulação na cavidade nasal esteja adaptado para proporcionar uma chamada "pulverização suave". O dispositivo de pulverização nasal que tem a formulação à base do agente propulsor a seguir descrito proporciona as vantagens de uma embalagem pressurizada de aerossol de dose calibrada sem sofrer da desvantagem da fraca tolerabilidade do paciente.

A presente invenção será agora descrita com referência aos desenhos anexos, nos quais:

a Fig. 1 mostra uma vista esquemática em perspectiva em corte de um dispositivo de pulverização nasal de acordo com a presente invenção;

a Fig. 2 mostra uma válvula convencional para um IPDC;

a Fig. 3 mostra uma outra vista em corte que mostra uma porção do dispositivo de pulverização nasal da Fig. 1 em maior detalhe;

a Fig. 4 é uma vista em corte transversal que mostra um componente do dispositivo de pulverização nasal mostrado nas Figs. 1 e 3; e

a Fig. 5 é um gráfico que mostra o efeito de variáveis de accionamento sobre os valores de força de pulverização para quatro dispositivos diferentes de pulverização nasal.

O dispositivo de pulverização nasal da presente invenção contém um ingrediente activo. A formulação farmacêutica da presente invenção comprehende um ingrediente activo e um agente propulsor. Em princípio, qualquer ingrediente farmaceuticamente activo que é solúvel ou suspenso na formulação e actua por meio da cavidade, tal

como a mucosa nasal, pode ser usado na presente invenção. O ingrediente activo está geralmente presente na formulação da presente invenção numa quantidade terapeuticamente eficaz, ou seja, uma quantidade tal que o volume calibrado do medicamento administrado ao paciente contém uma quantidade de medicamento eficaz para exercer a acção terapêutica pretendida. Exemplos não limitativos do ingrediente activo que pode ser utilizado na formulação da presente invenção são os seguintes:

(i) Esteróides, tais como alcometasone, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, deflazacorte, diflucortolona, desoximetasona, dexametasona, fludrocortisona, flunisolida, fluocinolona, fluorometolona, fluticasona, hidrocortisona, furoato de mometasona, decanoato de nandrolona, sulfato de neomicina, rimexolona, metilprednisolona, prednisolona e triamcinolona acetonida. O esteróide é, de preferência, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona ou furoato de mometasona. O dipropionato de beclometasona (também denominado dipropionato de beclometasona (INN) ou (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)9-g-cloro-11-hidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-17-[2-(propioniloxi)acetila]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,14,16,17-dodeca-hidro-3H-ciclopenta [a]fenantreno-17-il propionato (IUPAC)) é particularmente preferido.

(ii) Agonistas adrenérgicos β_2 de longa e curta acção. Os agonistas β_2 de longa acção (LABAs, acrônimo do

termo inglês "Long-acting β_2 -agonists") incluem formoterol, salmeterol, e seus sais, tais como fumarato de formoterol e xinafoato de salmeterol. Os agonistas β_2 de curta acção incluem salbutamol, terbutalina e seus sais tais como o sulfato de salbutamol.

(iii) Anticolinérgicos, tais como os antagonistas dos receptores muscarínicos, por exemplo, o brometo de dexpirrónio, o brometo de glicopirrónio, o brometo de ipratrópio, o brometo de oxitrópio e o brometo de tiotrópio.

(iv) Outros medicamentos, tais como inibidores da ECA (ECA é o acrónimo do termo "Enzima de Conversão da Angiotensina" que em inglês é ACE que é o acrónimo de "angiotensin-converting-enzyme"), inibidores da acetilcolinesterase, bloqueadores alfa, analgésicos, por exemplo, opióides, bloqueadores do receptor da angiotensina II, antiarrítmicos, antibióticos, agentes anti-cancro, agentes anti-coagulação, antidepressivos, anti-eméticos, anti-histamínicos, fármacos anti-fúngicos, agentes anti-inflamatórios, antipsicóticos, agentes anti-virais, bisfosfonatos, bloqueadores do canal de cálcio, diuréticos, agonistas da dopamina, fármacos hormonais, hipoglicemiantes, imunoglobulinas, antagonistas de receptores de leucotrienos, anestésicos locais, agentes mucolíticos, agonistas de narcóticos e antídotos de ópio, nitratos, antagonistas do receptor de NMDA, ácidos nucleicos, inibidores de fosfodiesterase 4 (PDE4),

polipéptidos, moduladores do canal de potássio, agonistas da serotonina, antagonistas de serotonina, medicamentos para deixar de fumar e medicamentos simpaticomiméticos.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz do ingrediente activo necessita ser administrada e esta quantidade variará dependendo da natureza do ingrediente activo. A gama típica é de 1 µg a 1 mg. Num modelo de realização preferido, o dispositivo de aerossol nasal da presente invenção proporciona uma dose administrada do ingrediente activo de pelo menos 50 µg, mais preferencialmente de pelo menos 60 µg e mais preferencialmente de pelo menos 70 µg, enquanto, ao mesmo tempo, proporciona a desejável "pulverização suave".

O agente propulsor da formulação farmacêutica da presente invenção é preferencialmente um agente propulsor hidrofluorocarbono (HFA), mais de preferência, P134a(1,1,1,2-tetrafluoroetano), P227(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) ou suas misturas. Outros hidrofluorocarbonetos, hidrocarbonetos ou gases alifáticos (por exemplo, butano ou éter dimetílico) podem ser adicionados para modificar as características do agente propulsor, conforme necessário. No entanto, é preferível que o P134a e/ou o P227 sejam os únicos agentes propulsores presentes. O agente propulsor constitui preferencialmente de 80% a 99% p/p, mais preferencialmente 90 a 98% p/p, baseado no peso total da formulação.

A presente invenção é aplicável a dispositivos de pulverização nasal para a administração de todos os tipos de formulações farmacêuticas, mas é particularmente eficaz para a administração de formulações farmacêuticas que incluem um co-solvente para o ingrediente activo. O co-solvente está geralmente presente a fim de solubilizar o ingrediente activo e a natureza exacta do co-solvente irá depender, por conseguinte, da natureza do ingrediente activo. No entanto, o co-solvente é de preferência um álcool alifático C₂₋₆, tal como o etanol ou o propilenoglicol, e de preferência o etanol. Quando necessário, o co-solvente está presente numa quantidade suficiente para dissolver substancialmente todo o medicamento presente na formulação e para manter o medicamento dissolvido durante o período de tempo e as condições experimentadas pelos produtos comerciais do aerossol. Preferencialmente, o solvente está presente numa quantidade suficiente para evitar a precipitação do ingrediente activo, mesmo a temperaturas até -20°C. O solvente é, de preferência, anidro, embora quantidades residuais de água absorvida pelos ingredientes, por exemplo, durante o fabrico do medicamento, possam ser toleradas. O etanol anidro é particularmente preferido. O co-solvente, de preferência etanol, está tipicamente presente de 1-20% p/p, mais preferencialmente de 6-15% p/p e mais preferencialmente cerca de 8% p/p, baseado no peso total da formulação.

Num modelo de realização específico da presente

invenção, a formulação farmacêutica compreende dipropionato de beclometasona, etanol e um agente propulsor seleccionado a partir de 1,1,1,2-tetrafluoroetano (P134a), de 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (P227) e uma mistura dos mesmos. Esta formulação é tipicamente utilizada para a profilaxia e/ou tratamento de rinite alérgica sazonal (incluindo a febre dos fenos) e a rinite perene. O ingrediente activo dipropionato de beclometasona está geralmente presente numa formulação da presente invenção numa quantidade terapeuticamente eficaz, ou seja, uma quantidade tal que o volume calibrado do medicamento administrado ao paciente contém uma quantidade de medicamento eficaz para exercer a acção terapêutica pretendida. A formulação do aerossol contém, de preferência, 0,02% a 0,6% p/p, mais preferencialmente de 0,05% a 0,5% p/p de dipropionato de beclometasona, com base no peso total da formulação.

Uma formulação preferida de acordo com a presente invenção compreende 0,02% a 0,6% p/p de dipropionato de beclometasona, 1% a 20% p/p de etanol e 80 a 99% p/p do agente propulsor, em que as percentagens em peso são baseadas no peso total do aerossol. Uma formulação particularmente preferida consiste essencialmente em dipropionato de beclometasona, etanol e um agente propulsor seleccionado a partir de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano e uma sua mistura; mais preferencialmente, a formulação é constituída por estes componentes.

A formulação farmacêutica da presente invenção é, de preferência, substancialmente livre de surfactante. Os surfactantes são frequentemente adicionados a suspensões para estabilizar a suspensão. No entanto, quando a formulação da presente invenção é uma solução, não é necessário um surfactante. Não obstante, pequenas quantidades podem ser toleradas sem afectar adversamente a formulação. De preferência, a formulação contém não mais do que 0,0005% p/p de um surfactante com base no peso total da formulação. As formulações preferidas não contêm surfactante. Acredita-se que a presença de uma quantidade significativa de um surfactante é indesejável para formulações de soluções de dipropionato de beclometasona, porque se pensa que os surfactantes, tais como o ácido oleico e lecitina, promovem a degradação química do ingrediente activo quando este último é dissolvido na mistura do agente propulsor e do etanol.

A formulação farmacêutica da presente invenção pode ser preparada por dissolução da quantidade desejada do ingrediente activo na quantidade desejada do co-solvente acompanhada por agitação ou por ultra-sons. A embalagem de aerossol pode ser cheia usando métodos convencionais de enchimento a frio ou de enchimento por pressão.

A presente invenção proporciona um dispositivo de pulverização nasal para a administração de uma formulação farmacêutica na cavidade nasal em doses calibradas. O dispositivo compreende uma embalagem pressurizada de

aerossol. Tais embalagens são conhecidas na indústria e estão disponíveis comercialmente. A embalagem de aerossol é tipicamente composta de alumínio ou de uma liga de alumínio. As superfícies internas da embalagem de aerossol, podem ser revestidas com um polímero de fluorocarboneto, tal como PTFE ou FEP, opcionalmente em conjunto com um polímero não fluorado para promover a adesão, tal como PES. A embalagem inclui um frasco que contém uma formulação farmacêutica compreendendo um ingrediente activo e um agente propulsor. A embalagem de aerossol inclui ainda uma válvula doseadora que tem uma haste de válvula deslocável em relação ao frasco para provocar a distribuição de uma dose calibrada da formulação farmacêutica através da haste da válvula. O dispositivo compreende também um actuador para a embalagem de aerossol que inclui um bloco da haste que tem um receptáculo no qual a haste da válvula da embalagem de aerossol é recebida e posicionada axialmente, e é deslocável em relação ao frasco da embalagem de aerossol para accionar a válvula doseadora da embalagem de aerossol. O bloco da haste define ainda um bico de descarga para a formulação farmacêutica e um canal de transferência através do qual uma dose dispensada da formulação farmacêutica é capaz de passar a partir da haste da válvula para o orifício de descarga. O actuador compreende ainda uma saída de distribuição, tal como uma peça para o nariz, para a nuvem de aerossol, o orifício de descarga está disposto para direcccionar a nuvem de aerossol através da saída de distribuição.

De acordo com a presente invenção, o dispositivo está adaptado para produzir uma nuvem de aerossol para uma dose dispensada de uma composição da formulação tendo, de preferência, um valor da força de pulverização não superior a 40 mN, medido a uma distância de 30 mm do orifício de descarga.

Com referência à Fig. 1, um dispositivo de pulverização nasal 1 de acordo com a presente invenção baseia-se num inalador pressurizado de dose calibrada (IPDC) convencional, mas modificado para utilização nasal em vez de por inalação através da boca. Por conseguinte, o dispositivo 1 comprehende um actuador 2 que acomoda uma embalagem de aerossol 3 que contém uma formulação farmacêutica para administração na cavidade nasal de um utilizador.

A embalagem de aerossol 3 é construída de acordo com uma especificação e um desenho standard e comprehende um frasco de corpo substancialmente cilíndrico 4, que contém a formulação farmacêutica. A embalagem de aerossol 3 é carregada com uma formulação farmacêutica tal como aqui descrito anteriormente. O corpo do frasco 4 é provido com uma virola 5 que é dobrada sobre um bordo do corpo para vedar hermeticamente a formulação farmacêutica sob pressão.

A virola 5 da embalagem de aerosol 3 é proporcionada com uma válvula doseadora 6 desenhada para administrar uma quantidade calibrada da formulação

farmacêutica ao utilizador para cada accionamento da válvula 6. A válvula doseadora 6 é de um tipo conhecido disponível em fabricantes como a Consort Medical plc e a 3M Drug Delivery Systems. Ver o documento WO 99/47195 para mais detalhes da válvula doseadora adequada para uso no dispositivo da presente invenção. A válvula 6 compreende geralmente uma câmara de doseamento 7 (não visível na Fig. 1, mas mostrada na Fig. 2 reproduzida a partir do documento WO 99/47195) e uma haste de válvula 8 sob a forma de um tubo estreito saliente para o exterior a partir da virola 5. A válvula doseadora 6 é accionada através do deslocamento da haste da válvula 8 para dentro do corpo da válvula contra a acção de uma mola da válvula 9, para permitir que a quantidade calibrada da formulação farmacêutica escape da câmara de doseamento através da haste 8. O componente propulsor da formulação farmacêutica provoca a atomização do ingrediente activo por vaporização na libertação para a atmosfera. A câmara de doseamento 7 é então recarregada com a formulação farmacêutica já que a haste da válvula 8 é deixada regressar à sua posição inicial sob a acção da mola da válvula 9.

Com referência adicional à Fig. 1, a embalagem de aerosol 3 é recebida na extremidade aberta de um corpo 10 do actuador 2, com a haste da válvula 8 a ser recebida num bloco da haste 11 do actuador 2 e posicionada axialmente no mesmo. O corpo do actuador 10 é um componente de plástico moldado e o bloco da haste 11 é formado como uma protrusão que se destaca a partir da extremidade fechada do corpo do

actuador 10. O bloco da haste 11 inclui um receptáculo cilíndrico configurado para um ajuste de interferência com a haste da válvula 8 da embalagem de aerosol 3. O corpo do actuador 10 define, geralmente, uma porção tipo manga que tem uma secção transversal substancialmente circular, em que no interior dessa porção tipo manga a embalagem de aerosol 3 é deslocável axialmente em relação ao bloco da haste 11 e à haste da válvula 8 para accionar a válvula doseadora 6. Uma porção da embalagem de aerossol 3 na sua extremidade não-válvula permanece exposta em uso, de modo que o utilizador é capaz de aplicar uma pressão manual para deslocar a embalagem de aerossol em relação à haste da válvula.

Embora semelhante nos aspectos acima descritos, o dispositivo de pulverização nasal 1 de acordo com a presente invenção difere dos convencionais IPDC em dois aspectos importantes.

Em primeiro lugar, o corpo de actuador 10 define uma saída de distribuição com a forma de uma peça para o nariz 12 (em vez de uma peça para a boca) para administrar a formulação farmacêutica atomizada na cavidade nasal. A saída de distribuição pode ser uma peça tubular para o nariz adaptada para inserção na narina, e uma extremidade circular da peça para o nariz pode ter um diâmetro interior de 5 a 7,5 mm, de preferência cerca de 7,2 mm. A saída de distribuição, o orifício de distribuição e o canal de transferência podem estar alinhados uns com os outros, isto

é, eles podem ter eixos substancialmente idênticos. O eixo da saída de distribuição pode ser substancialmente perpendicular, ou fazer um ângulo de até 20° em relação à perpendicular, à embalagem de aerossol e ao receptáculo do bloco da haste. De preferência um eixo da peça para o nariz 12 define um ângulo de cerca de 80° com a porção tipo manga do corpo de actuador 10. A peça para o nariz 12 está voltada para o bloco da haste 11, de modo que uma nuvem de aerossol produzida na haste da válvula pode ser administrada através da peça para o nariz 12 para dentro da cavidade nasal.

Em segundo lugar, o dispositivo de pulverização nasal 1 de acordo com a presente invenção difere dos IPDC convencionais em relação ao desenho do bloco da haste 11. Um bloco da haste de um IPDC convencional é moldado com um orifício de descarga voltado para a saída de distribuição e o orifício de descarga está ligado de modo fluido ao receptáculo do bloco da haste, de modo que a formulação farmacêutica é capaz de passar a partir da embalagem de aerossol para fora através da saída de distribuição. Por comparação, o dispositivo de pulverização nasal 1 de acordo com a presente invenção tem um bloco de haste 11 que é provido com um canal de transferência 13 (não mostrado totalmente na Fig. 1) através do qual a formulação farmacêutica é capaz de passar a partir da embalagem de aerossol, 3, através da peça para o nariz 12, e para dentro da cavidade nasal de um utilizador. Na Fig. 1, o bloco da haste 11 é mostrado como tendo uma primeira parte 14 do

canal de transferência 13 que se estende desde um colector 15, por baixo do receptáculo do bloco da haste 11, até uma abertura que define um encaixe 16. O colector 15 é, de preferência, arredondado para ajudar a prevenir bloqueios. O encaixe 16 está adaptado para receber uma inserção de plástico moldado 17 que define uma segunda parte 18 do canal de transferência 13 e o orifício de descarga 19, como aqui descrito adiante em mais detalhe (note que a inserção 17 não se apresenta cortada na Fig. 1). A primeira 14 e a segunda 18 (na Fig. 3) partes definem, em conjunto, um canal de transferência 13 através do qual a formulação farmacêutica é capaz de passar a partir da embalagem de aerossol 3, através da peça para o nariz 12, e para dentro da cavidade nasal de um utilizador. Ou seja, o canal de transferência 13 tem uma primeira parte 14 em comunicação fluida com o colector 15 do bloco da haste 11 e uma segunda parte 18 em comunicação fluida com o orifício de descarga 19, sendo a segunda parte 18 e o orifício de descarga 19 definidos por uma inserção separada recebida dentro de uma abertura formada no bloco da haste do actuador.

A Fig. 3 é uma vista semelhante à da Fig. 1, mas com a inserção 17 em corte para mostrar a segunda parte 18 do canal de transferência e o orifício de descarga 19. Também será visto mais claramente que o colector 15 é mais estreito do que o receptáculo do bloco da haste 11, a fim de posicionar axialmente a haste da válvula 8 da embalagem de aerossol (não mostrada na Fig. 3). Uma extremidade da inserção 17 é provida com uma flange radial a partir da

qual se estende uma manga resiliente 20 numa relação coaxial com a segunda parte 18 do canal de transferência 13 e do orifício de descarga 19. A manga resiliente 20 proporciona um ajuste de interferência com o encaixe 16. Em alternativa, ou adicionalmente, a inserção 17 pode ser provida com um meio de travamento mecânico para engatar com um meio correspondente formado no bloco da haste, tal como uma flange anelar (ver flange 21 na Fig. 4) disposta para travar numa correspondente ranhura anelar formada na parede lateral do encaixe 16.

A segunda parte 18 do canal de transferência 13 e o orifício de descarga 19 são mostrados como definidos por uma inserção separada 17 recebida dentro de uma abertura formada no bloco da haste 11 do actuador 2. Uma tal configuração pode proporcionar um certo número de vantagens. Por exemplo, um dispositivo de pulverização nasal pode então ser configurado alterando simplesmente o desenho da inserção. Além disso, a inserção pode ser fabricada com tolerâncias mais pequenas do que as dos outros componentes do dispositivo de pulverização nasal. Desta forma, pode ser possível reduzir a variação de unidade para unidade na dose administrada e o valor da força de pulverização do dispositivo. No entanto, o dispositivo da presente invenção não está limitado a uma inserção separada e a primeira 14 e a segunda 18 partes do canal de transferência 13 podem ser integralmente formadas como uma estrutura única. Tal estrutura única pode ser produzida por moldagem por injecção.

O canal de transferência 13 tem, de preferência, uma secção transversal circular. Também preferivelmente afunila em direcção ao orifício de descarga 19. O canal de transferência 13 pode afunilar em direcção à extremidade do orifício de descarga, por exemplo, de tal forma que uma parede lateral da câmara define um ângulo de 0,5 a 3°, de preferência de cerca de 1°. Acredita-se que o risco de bloqueios pode ser reduzido ao afunilar a câmara desta forma. O risco de bloqueio pode também ser reduzido evitando os cantos pontiagudos no percurso do fluido. Uma outra característica preferida é uma dimensão transversal máxima de 1,0 a 3,0 mm, de preferência de 1,2 a 2 mm, e mais preferencialmente de cerca de 1,5 mm. O canal de transferência 13 tem um comprimento de 3 a 20 mm, mais preferencialmente de 4 mm a 15 mm, mais preferencialmente de 4 a 10 mm e mais preferencialmente de cerca de 7 mm. O canal de transferência 13 serve como uma câmara de expansão para modificar as características de pulverização da nuvem do aerossol, em particular através da redução do valor da força de pulverização para a nuvem, em comparação com a nuvem gerada utilizando um dispositivo sem câmara de expansão.

O orifício de descarga 19 tem um diâmetro de 0,15 a 0,65 mm, de preferência de 0,20 a 0,50 mm e mais preferencialmente de cerca de 0,4 mm. Acredita-se que os orifícios de descarga menores do que 0,15 mm podem ser propensos a bloqueios. Um comprimento do orifício de saída, medido entre a extremidade de saída do canal de

transferência 13 e a abertura do orifício de saída, (também conhecido como o "comprimento do canal de saída" ("land length")) é de 0,5 a 1,0 mm, de preferência de 0,6 a 0,9 mm e mais de preferência de cerca de 0,65 mm. Acredita-se que comprimento do orifício de saída tem de ser significativo porque pode influenciar fortemente a forma (dispersão) da nuvem de aerossol. Uma nuvem focalizada é importante para garantir que uma grande proporção da dose é administrada à cavidade nasal do utilizador e não fica retida nas superfícies do actuador 2.

A Fig. 4 é uma vista em corte transversal, que mostra uma inserção 17 adequada para utilização com o dispositivo de pulverização nasal mostrado nas Figs. 1 e 3. Números de referência semelhantes indicam os mesmos ou elementos correspondentes. O comprimento da inserção 17 não só afecta o volume do canal de transferência 13, mas também modifica a distância da saída de distribuição 12 ao orifício de descarga 19. Acredita-se que uma maior proporção da dose é administrada à cavidade nasal do utilizador quando esta distância é reduzida (por exemplo, pelo emprego de uma inserção mais comprida).

Antes da utilização do dispositivo de pulverização nasal 1 acima descrito, o utilizador sacode o dispositivo 1 várias vezes, como é prática normal para os IPDC. Para usar o dispositivo 1, o utilizador insere a peça para o nariz 12 numa narina e pressiona a extremidade exposta da embalagem de aerosol 3. O deslocamento da

embalagem 3 em relação à haste da válvula 8 provoca o accionamento da válvula doseadora 6 e uma quantidade calibrada da formulação farmacêutica é libertada a partir da câmara de doseamento na embalagem de aerossol 3. A formulação passa através do colector 15 e para dentro do canal de transferência 13 onde é submetida a expansão controlada, antes de finalmente ser descarregado através do orifício de descarga 19 e da peça para o nariz 12.

Como acima descrito, a presente invenção proporciona um dispositivo de pulverização nasal em que os convencionais efeitos desagradáveis ao utilizar-se uma formulação à base de um agente propulsante são evitados ao proporcionar o dispositivo com características de pulverização suave; o que quer dizer um valor da força de pulverização não superior a 40 mN medido a 30 mm do orifício de descarga 19. A força de pulverização mínima é menos crítica e pode ter qualquer valor positivo diferente de zero. De preferência, a força de pulverização é de 10 a 40 mN medida a 30 mm do orifício de descarga 19. Verificou-se que estas pulverizações suaves são bem toleradas pelos utilizadores e permitem que a tecnologia IPDC seja aplicada à administração nasal de medicamentos, evitando assim as desvantagens associadas aos dispositivos com acção de bomba.

O valor da força de pulverização desejada pode ser obtido por combinação apropriada do diâmetro do orifício, do comprimento do canal de saída e da geometria

do canal de transferência, tal como aqui descrito anteriormente. Em particular, um menor valor da força de pulverização é favorecido por um orifício de menor diâmetro. No entanto, um maior comprimento do canal de saída e uma geometria do canal de transferência de tal forma que a dimensão transversal afunila na direcção do orifício de descarga é também preferida. Além disso, deve ser obtido um equilíbrio a fim de evitar a deposição do ingrediente activo nas superfícies internas do dispositivo que por sua vez pode levar à redução da uniformidade da dose e mesmo ao entupimento do dispositivo. O orifício de descarga tem um diâmetro de 0,15 a 0,65 mm e um comprimento de 0,5 a 1,0 mm, e o canal de transferência tem, de preferência, uma dimensão transversal que afunila em direcção à extremidade do orifício de descarga.

Foi ainda constatado que a proporção da dose de ingrediente activo que é retida pelo dispositivo aqui descrito não é superior 40%, preferencialmente não superior a 30% e mais preferencialmente não superior a 20%. Verificou-se que a uniformidade da dose administrada do dispositivo pode ser aceitável, com um desvio padrão relativo (DPR, acrónimo de "Desvio Padrão Relativo", em inglês o acrónimo é RSD correspondente a "Relative Standard Deviation") não superior a 20%, de preferência não superior a 10%.

O valor da força de pulverização é dado como o valor medido a uma distância predeterminada, tipicamente 30

mm, a partir do orifício de descarga 19. Os valores da força de pulverização podem ser medidos usando técnicas convencionais, tal como com uma lâmina de impacto acoplada a uma célula de carga digital, por exemplo, um dispositivo de teste da força de pulverização Copley SFT 1000 disponível a partir de Copley Scientific Limited, Nottingham, Reino Unido. Este dispositivo compreende uma lâmina circular de impacto acoplada a uma célula de carga digital para a medição de forças que actuam na lâmina de impacto. O dispositivo inclui um carro móvel no qual é montado um dispositivo de pulverização de modo a que a sua saída de pulverização está centrada em e está voltada para a lâmina de impacto. O dispositivo de pulverização é então accionado e a célula de carga mede o valor da força de pulverização do pulverizador.

Os valores da força de pulverização são medidos sob condições controladas de temperatura de 25°C, pressão de 101 kPa e uma humidade relativa de 50%. A lâmina de impacto é montada numa orientação vertical. O dispositivo de pulverização é montado no carro móvel de modo a que o orifício de descarga do dispositivo é posicionado a 30 mm da lâmina de impacto. O dispositivo de pulverização é então accionado e a força de compressão máxima da lâmina de impacto é registada. Seis accionamentos são medidos para cada dispositivo a ser testado. A média destes seis valores é registada como o valor da força de pulverização para o dispositivo. As medições são feitas usando, de preferência, uma velocidade de accionamento de 70 mm/s e uma aceleração

de 7000 mm/s², embora isto não seja crítico dado que a força de pulverização não é significativamente afectada por estas variáveis.

Exemplos

Exemplo 1

Valores da força de pulverização de um dispositivo de pulverização nasal de acordo com a presente invenção foram medidos usando uma variedade de velocidades e acelerações de accionamento. O dispositivo testado foi do tipo mostrado nas Figs. 1 e 3 e configurado com uma peça para o nariz que tem um diâmetro interior de 8,2 mm. A inserção do bloco da haste tinha a forma geralmente mostrada na Fig. 4. O tamanho do orifício é de 0,4 mm e o comprimento da inserção é de 10 mm. O dispositivo foi carregado com uma embalagem de aerossol HFA configurada para administrar uma dose de 80 µg (à saída da válvula ("ex-valve")) de dipropionato de beclometasona. A formulação da solução consistia de dipropionato de beclometasona como o ingrediente activo, em conjunto com 4,8mg de etanol, por accionamento, como um co-solvente e 55,1 mg de P134a, por accionamento, como um agente propulsor. Os valores da força de pulverização para três dispositivos de pulverização nasal do tipo bomba manual, disponíveis no mercado, também foram medidos usando a mesma variedade de velocidades e acelerações de accionamento para fins de comparação. Os detalhes dos dispositivos testados

estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Dispositivos

Dispositivo	Nome do Produto	Tamanho da dose, à saída do actuador (µg)	IFA	Fabricante
Exemplo 1	-	80	Dipropionato de beclometasona (solução)	-
Exemplo Comparativo 1	Flonase®	50	Propionato de fluticasona (suspensão)	GlaxoSmithKline
Exemplo Comparativo 2	Nasacort AQ®	55	Triamcinolona acetonida (suspensão)	Sanofi-Aventis
Exemplo Comparativo 3	Nasonex®	50	Monohidrato de furoato de mometasone (suspensão)	Schering-Plough

(Nota: IFA é o acrónimo do termo Ingrediente Farmacêutico Activo que corresponde a API que é o acrónimo do termo inglês "Active Pharmaceutical Ingredient")

O teste foi realizado usando dispositivo de teste da força de pulverização Copley SFT 1000 disponível a partir de Copley Scientific Ltd., Nottingham, Reino Unido, seguindo o procedimento de teste descrito anteriormente. O dispositivo de pulverização nasal de acordo com a presente invenção (Exemplo 1) foi accionado, para os testes, utilizando um Sistema de Accionamento Automatizado

SprayVIEW® Vereo MDx disponível a partir de Proveris Scientific Corporation, Marlborough, MA, EUA. Os dispositivos de pulverização nasal do tipo bomba manual (Exemplos Comparativos 1 a 3) foram accionados utilizando um Sistema de Accionamento Automatizado SprayVIEW® Vereo NSX disponível a partir de Proveris Scientific Corporation, Marlborough, MA, EUA.

As velocidades e acelerações de accionamento usadas para o teste, em conjunto com os resultados do teste, são apresentados na Tabela 2. Os resultados são também ilustrados na Figura 5, que é um gráfico que representa graficamente os valores da força de pulverização (eixo vertical) contra as configurações de accionamento. Será visto, a partir do gráfico, que os valores da força de pulverização para os dispositivos de pulverização nasal do tipo bomba manual variam significativamente com os parâmetros de accionamento, mas este não é o caso para o dispositivo de pulverização nasal de acordo com a invenção (NQVAR 80 µg na Fig. 5).

Tabela 2. Valores da Força de Pulverização

Parâmetros de accionamento		Valor da Força de Pulverização (mN)			
Velocidade (mm/s)	Aceleração (mm/s ²)	Exemplo 1	Exemplo Comparativo 1	Exemplo Comparativo 2	Exemplo Comparativo 3
60	6000	31,4	36,8	32,9	38,1
60	7000	30,5	30,6	38,2	39,9
60	8000	32,1	35,1	37,7	47,8
70	6000	29,3	50,7	50,3	39,8
70	7000	33,8	52,2	40,9	50,5
70	8000	29,9	47,4	48,9	51,4
80	6000	29,9	61,8	51,3	57,6
80	7000	30,8	62,3	55,8	54,6
80	8000	30,3	64,9	59,6	55,8

Foi realizada uma análise estatística dos resultados para todos os quatro dispositivos testados para procurar fontes significativas de variação nos dados do valor da força de pulverização. A seguinte equação foi usada para conduzir a ANOVA (análise de variância):

$$y_{ijk} = \mu + T_i + V_j + \alpha_k + (v\alpha)_{jk} + (TV)_{ij} + (\tau\alpha)_{ik} + (T\alpha V)_{ijk} + \epsilon_{ijk} \quad (\text{equação 1})$$

onde μ é a média geral,

y_{ijk} é o valor da força de pulverização para o dispositivo i^n , a velocidade j^n e a aceleração k^n ,

T_i é o dispositivo i^n ,

v_j é o nível j^{n} da velocidade,
 α_k é o nível k^{n} da aceleração,
 $v\alpha_k$ é a interacção da velocidade e da aceleração,
 TV_{ij} é a interacção do dispositivo e da velocidade,
 $T\alpha_{ik}$ é a interacção do dispositivo e da aceleração e,
 $TV\alpha_{ijk}$ é a interacção do dispositivo, da velocidade e da aceleração, e
 ε é o termo de erro.

A ANOVA produziu valores de F para cada fonte de variação possível. Os valores de F e os valores de p associados estão registados na Tabela 3.

Tabela 3. Análise estatística para todos os dispositivos testados

Fonte	F	Valor de p	Significativo?
Dispositivo	71,73	<0,0001	Sim
Velocidade	75,89	<0,0001	Sim
Aceleração	2,26	0,1074	Não
Velocidade*Aceleração	0,30	0,8806	Não
Dispositivo*Velocidade	12,83	<0,0001	Sim
Dispositivo*Aceleração	1,04	0,4032	Não
Dispositivo*Velocidade*Aceleração	1,67	0,0758	Não

Será visto a partir da Tabela 3 que os dados do valor da força de pulverização são significativamente afectados pelo dispositivo particular que foi utilizado, pela velocidade de accionamento, e pela interacção entre o

dispositivo e a velocidade de accionamento. Subsequentemente foi realizada uma ANOVA reduzida apenas aos dispositivos de pulverização nasal do tipo bomba manual (Exemplos Comparativos 1 a 3). Foi usada a seguinte equação:

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

onde μ é a média geral,

t_i é o dispositivo i^{n} ,

v_j é o nível j^{n} da velocidade,

α_k é o nível k^{n} da aceleração,

$v\alpha_{jk}$ é a interacção da velocidade e da aceleração, e

ϵ é o termo de erro.

Os valores de F e os valores de p associados estão registados na Tabela 4.

Tabela 4. Análise estatística para dispositivos de pulverização nasal do tipo bomba manual

Fonte	F	Valor de p	Significativo?
Dispositivo	1,56	0,2127	Não
Velocidade	73,41	<0,0001	Sim
Aceleração	2,05	0,1323	Não
Velocidade*Aceleração	0,10	0,9811	Não

Será visto a partir da Tabela 4 que a velocidade

de accionamento é uma fonte significativa de variação para os valores da força de pulverização de dispositivos de pulverização nasal do tipo bomba manual. Foi também realizada uma ANOVA para o dispositivo de pulverização nasal de acordo com a presente invenção (Exemplo 1). Foi usada a seguinte equação:

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

onde μ é a média geral,

v_j é o nível j^{n} da velocidade,

α_k é o nível k^{n} da aceleração,

$v\alpha_{jk}$ é a interacção da velocidade e da aceleração, e

ϵ é o termo de erro.

Os valores de F e os valores de p associados estão registados na Tabela 5.

Tabela 5. Análise estatística para o dispositivo de pulverização nasal de acordo com a presente invenção

Fonte	F	Valor de p	Significativo?
Velocidade	0,43	0,6541	Não
Aceleração	0,96	0,3903	Não
Velocidade*Aceleração	1,40	0,2500	Não

Será visto a partir da Tabela 5 que nem a velocidade de accionamento, nem a aceleração de accionamento e nem a interacção entre a velocidade e a aceleração de accionamento são consideradas importantes

fontes de variação para os valores da força de pulverização. Por conseguinte, o dispositivo de pulverização nasal de acordo com a presente invenção apresenta a vantagem de valores da força de pulverização consistentes, independentemente da velocidade e/ou aceleração de accionamento. Esta vantagem é particularmente importante em relação ao uso por pessoas muito jovens e por idosos, que podem ter dificuldade em accionar o dispositivo repetidamente com uma velocidade consistente.

Exemplos 2-5

Mais testes foram realizados nos dispositivos testados do tipo apresentado nas Figs. 1 e 3 tendo diferentes inserções do bloco da haste. Os dispositivos foram, cada um, configurados com uma peça para o nariz que tem um diâmetro interior de 7,2 mm. A inserção do bloco da haste de cada dispositivo tinha a forma geralmente mostrada na Fig. 4, com as dimensões indicadas na Tabela 6. O tamanho do orifício é de 0,4 mm, o comprimento da inserção de 10 mm, um comprimento do canal de saída de 0,65 mm e um diâmetro da ponta de 6,4 mm. O dispositivo foi carregado com uma embalagem de aerossol HFA configurada para administrar uma dose de 100 µg (à saída da válvula) de dipropionato de beclometasona. A formulação da solução consistia de dipropionato de beclometasona como o ingrediente activo, em conjunto com 4,8 mg de etanol, por accionamento, como um co-solvente e 55,1 mg de P134a, por accionamento, como um agente propulsor.

Tabela 6. Dispositivos

Exemplo N°	Diâmetro do orifício de descarga (mm)	Comprimento da inserção (mm)
Exemplo 2	0,22	5
Exemplo 3	0,22	10
Exemplo 4	0,4	5
Exemplo 5	0,4	10
Exemplo comparativo 4	0,7	5
Exemplo comparativo 5	0,7	10

Os dispositivos de pulverização nasal foram testados para valores da força de pulverização utilizando o procedimento de teste acima estabelecido. Os resultados dos testes são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Valores de força de pulverização e DPR.

Exemplo N°	Valor da Força de Pulverização (mN)	DPR (%)
Exemplo 2	8,7	13
Exemplo 3	10,8	19
Exemplo 4	29,8	6
Exemplo 5	34,1	6
Exemplo comparativo 4	51,4	13
Exemplo comparativo 5	53,3	13

Será visto que todos os quatro exemplos proporcionaram valores da força de pulverização não superiores a 40 mN. Os dois exemplos comparativos

proporcionaram valores da força de pulverização superiores a esse valor, e estão, portanto, fora do âmbito da presente invenção. Em todos os casos, o desvio padrão relativo (DPR) foi inferior a 20%. Será apreciado que o valor da força de pulverização para um dispositivo de pulverização nasal de acordo com a presente invenção depende, em grande medida, do tamanho e da forma da inserção do bloco da haste. Em geral, para qualquer tamanho dado da dose, podem ser obtidos menores valores da força de pulverização com menores diâmetros do orifício e com comprimentos da inserção mais curtos.

Os dispositivos de pulverização nasal foram também testados quanto à uniformidade de conteúdo da pulverização (SCU, acrônimo do termo inglês "Spray Content Uniformity") para medir a variação do ingrediente activo nas doses administradas. Os resultados deste teste são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Doses Administradas

	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4	Ex. Comp. 1	Ex. Comp. 2
Dose administrada através válvula (μg)	123,5	103,8	109,8	100,6	106,5	101,5
DPR (%)	8	12	10	6	8	6
Dose administrada através actuador (μg)	79,1	80,9	73,1	77,9	71,5	78,7
DPR (%)	9	9	14	4	8	6
Retida no actuador (%)	36	22	34	22	33	22

Será observado que todos os exemplos e exemplos comparativos testados proporcionaram uma dose administrada através do actuador de pelo menos 70 ug, com um desvio padrão relativo (DPR) aceitável. Além disso, em todos os casos, foi retida nas superfícies do actuador uma percentagem inferior a 40% da dose administrada através da válvula. Os Exemplos 2 e 4, em que o comprimento de inserção era de 10 mm, exibiram acentuadamente uma reduzida retenção da dose no actuador.

REIVINDICAÇÕES

1. Um dispositivo de pulverização nasal (1) para a administração de uma formulação farmacêutica na cavidade nasal em doses calibradas, o dispositivo compreende: uma embalagem pressurizada de aerossol (3), que inclui um frasco (4) contendo uma formulação farmacêutica que compreende um ingrediente activo, um agente propulsor e, opcionalmente, um co-solvente, a embalagem de aerossol (3) inclui ainda uma válvula doseadora (6) que tem uma haste de válvula (8); e um actuador (2) para a embalagem de aerossol (3), o actuador (2) inclui um bloco da haste (11) que tem um receptáculo no qual a haste da válvula (8) da válvula doseadora (6) da embalagem de aerossol (3) é recebida e posicionada axialmente e sendo deslocável em relação ao frasco (4) da embalagem de aerossol (3) para accionar a válvula doseadora (6) da embalagem de aerossol (3), um colector (15) que se estende abaixo do receptáculo, o bloco da haste (11) define ainda um orifício de descarga (19) para a formulação farmacêutica e um canal de transferência (13) através do qual uma dose dispensada da formulação farmacêutica é capaz de passar a partir do colector (15) para o orifício de descarga (19), em que o actuador (2) compreende ainda uma saída de distribuição (12) para uma nuvem de aerossol, o orifício de descarga (19) está disposto para direcccionar a nuvem de aerossol através da saída de distribuição (12), caracterizado por o dispositivo (1) estar adaptado para produzir uma nuvem de aerossol para

uma dose dispensada que tem um valor da força de pulverização não superior a 40 mN medido a uma distância de 30 mm do orifício de descarga (19), em que o orifício de descarga (19) tem um diâmetro de 0,15 a 0,65 mm e um comprimento de 0,5 a 1,0 mm, e o canal de transferência (13) tem um comprimento de 3 a 20 mm.

2. Um dispositivo de pulverização nasal tal como reivindicado na reivindicação 1, em que a dimensão transversal máxima do canal de transferência (13) é maior do que o diâmetro do orifício de descarga (19).

3. Um dispositivo de pulverização nasal tal como reivindicado na reivindicação 1, em que a dimensão transversal máxima do canal de transferência (13) é de 1,0 a 3,0 mm.

4. Um dispositivo de pulverização nasal tal como reivindicado na reivindicação 1, em que o canal de transferência (13) tem uma secção transversal circular.

5. Um dispositivo de pulverização nasal tal como reivindicado na reivindicação 1, em que o canal de transferência (13) tem uma dimensão transversal que afunila em direcção a uma extremidade do orifício de descarga (19).

6. Um dispositivo de pulverização nasal tal como reivindicado na reivindicação 1, em que o canal de transferência (13) tem uma primeira parte em comunicação

fluida com o colector (15) do bloco da haste (11) e uma segunda parte em comunicação fluida com o orifício de descarga (19), a segunda parte e o orifício de descarga (19) são definidos por uma inserção separada recebida dentro de uma abertura formada no bloco da haste (11) do actuador (2).

7. Um dispositivo de pulverização nasal tal como reivindicado na reivindicação 1, em que o co-solvente está presente em 0,5 a 20% p/p, baseado no peso total da formulação farmacêutica.

8. Um dispositivo de pulverização nasal tal como reivindicado na reivindicação 1, em que o ingrediente activo é o dipropionato de beclometasona, o agente propulsor é seleccionado a partir de P134a, P227 ou das suas misturas, ou outros gases pressurizados, e o co-solvente está presente e é etanol anidro.

9. Um dispositivo de pulverização nasal tal como reivindicado na reivindicação 1, em que a formulação farmacêutica é uma formulação em solução.

10. Um dispositivo de pulverização nasal tal como reivindicado na reivindicação 1, em que a formulação farmacêutica é uma formulação em suspensão.

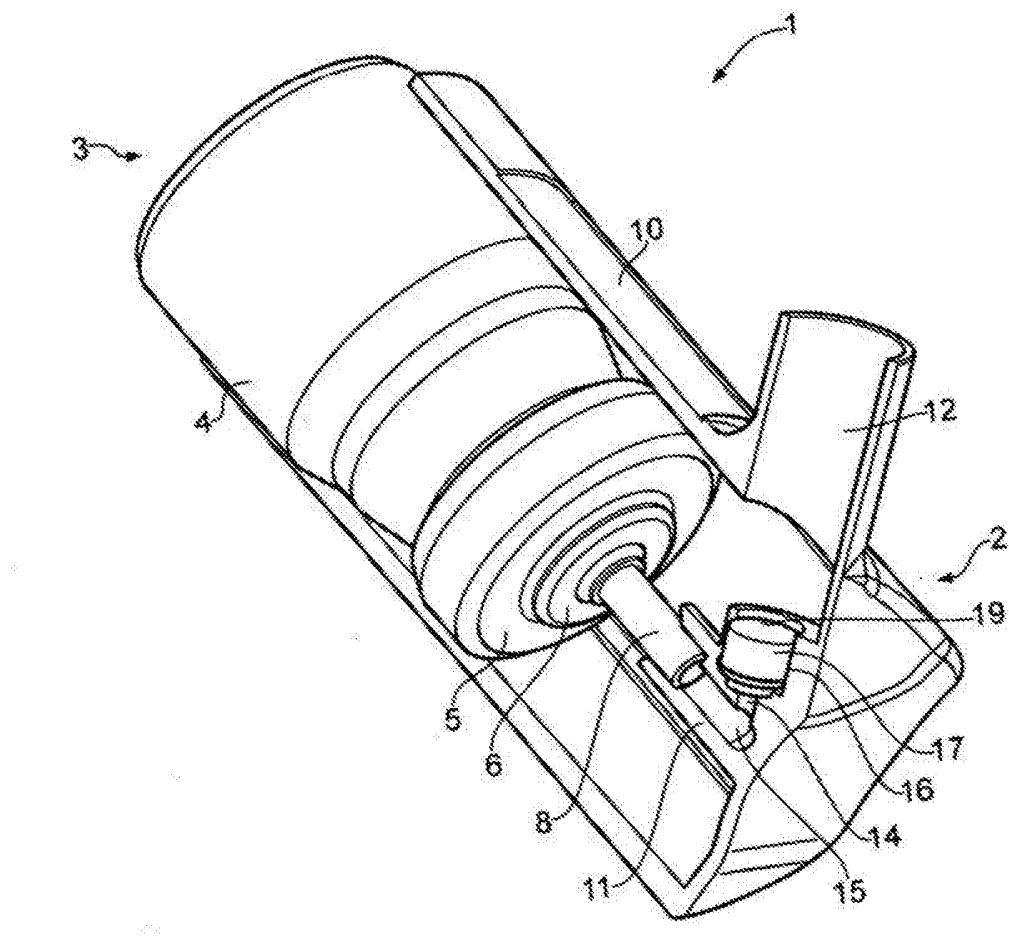


Fig. 1

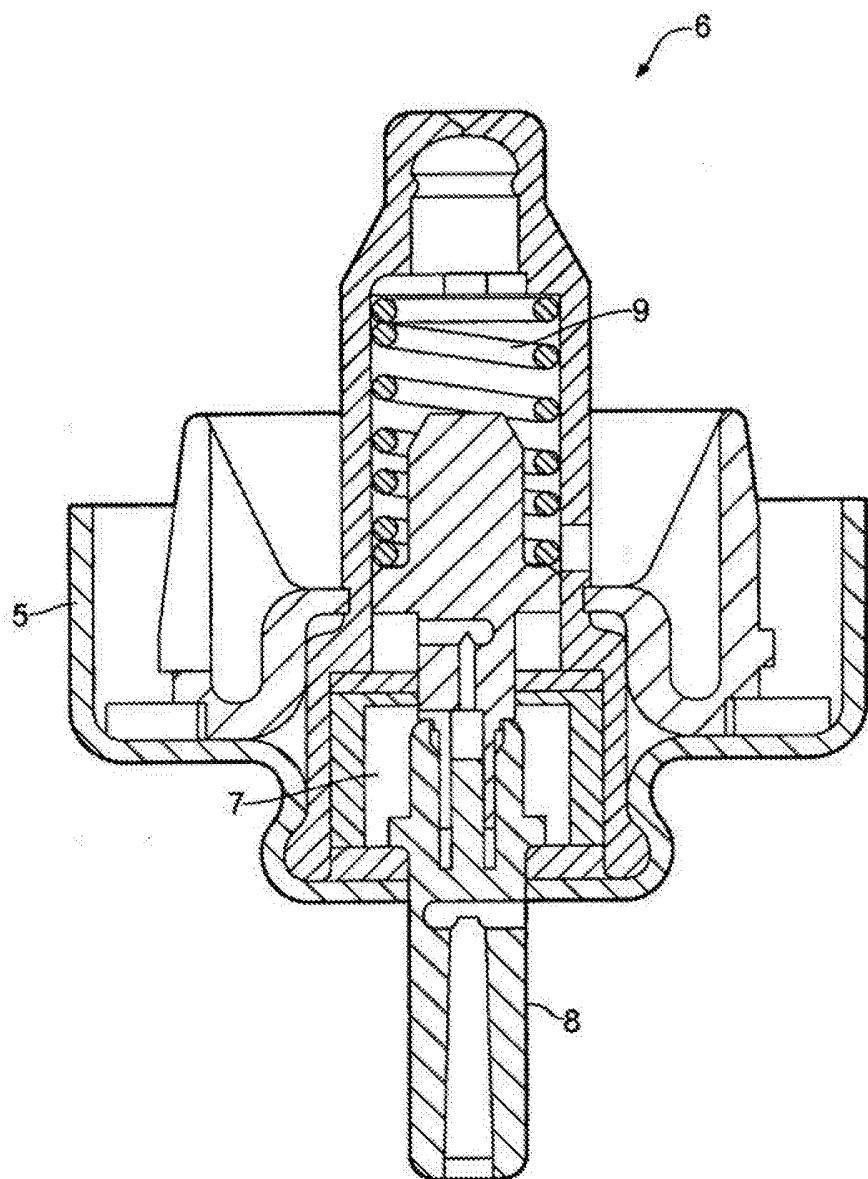


Fig. 2

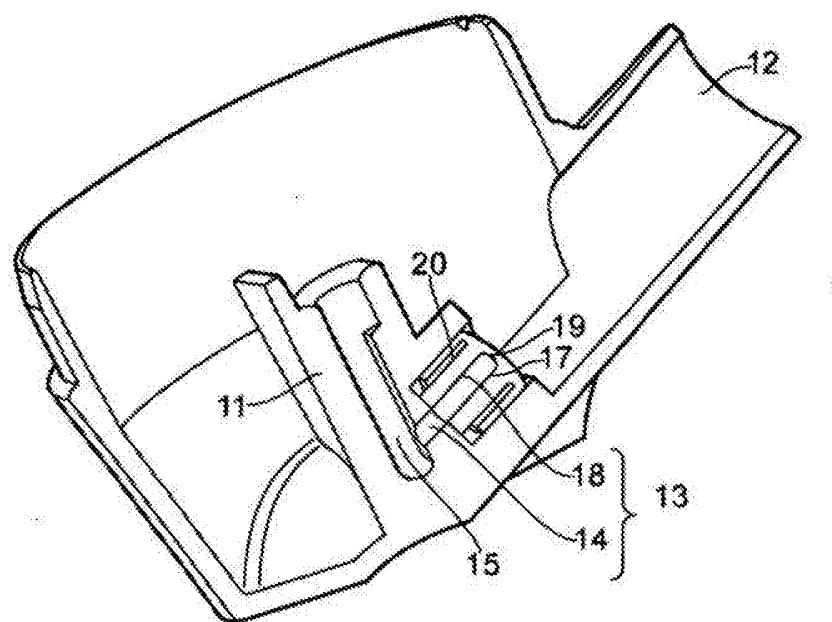


Fig. 3

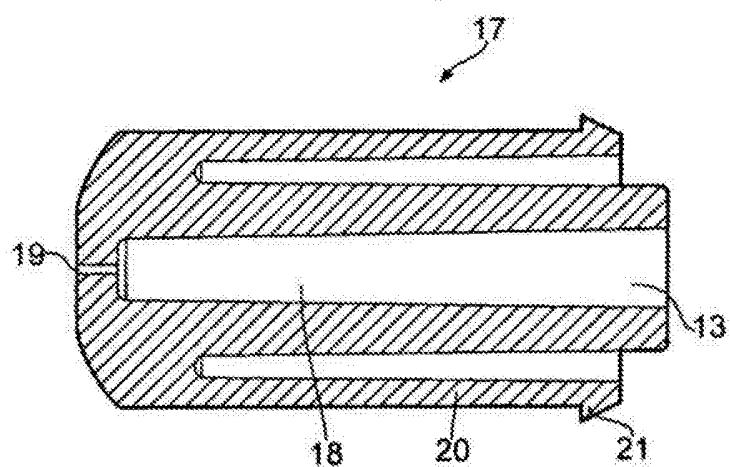
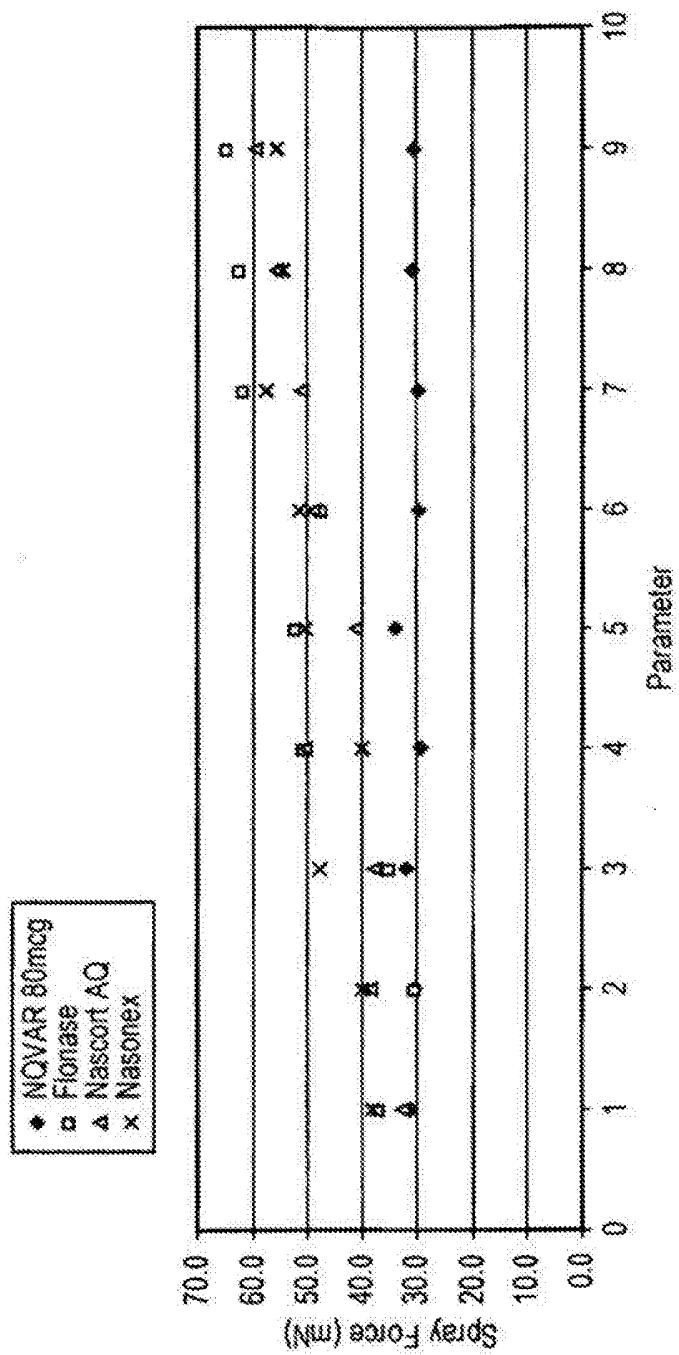


Fig. 4

**Fig. 5**

Spray Force = Força da Pulverização

Parameter = Parâmetro

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

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

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 9206675 A
- WO 0158508 A
- US 2008203193 A
- WO 8947195 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- GUO et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, vol. 35 (5), 417-426.
- DOUB et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2009, vol. 98 (8), 2799-2806
- GABRIO et al. *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, vol. 186 (1), 3-12