

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 196**

51 Int. Cl.:

| | |
|-------------------|-----------|
| A61M 11/00 | (2006.01) |
| A61M 11/04 | (2006.01) |
| A61M 15/00 | (2006.01) |
| A61M 15/08 | (2006.01) |
| A61M 31/00 | (2006.01) |
| B05B 7/08 | (2006.01) |
| B05B 7/10 | (2006.01) |
| A61M 11/06 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2009 PCT/US2009/033468**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2009 WO09100383**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2009 E 09707800 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2247330**

54 Título: **Dispositivo aerosol circunferencial**

30 Prioridad:

07.02.2008 US 27002 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.12.2017

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF WASHINGTON (100.0%)
4311 Eleventh Avenue, NE, Suite 500
Seattle, WA 98105-4608, US**

72 Inventor/es:

**HOEKMAN, JOHN D. y
HO, RODNEY J.Y.**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 648 196 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo aerosol circunferencial

5 **Antecedentes**

Se ha demostrado que el depósito de fármacos terapéuticos en el epitelio olfativo da lugar a una absorción rápida y directa en el cerebro. Esta vía de administración directa de la nariz al cerebro evita la barrera hematoencefálica, que impide que la mayoría de los fármacos o posibles fármacos lleguen al cerebro en concentraciones significativas.

10 Muchos estudios, incluidos los de los presentes inventores, han demostrado que depositar un fármaco en el epitelio olfativo, al tiempo que se minimiza la absorción del fármaco en el epitelio respiratorio, es clave para maximizar la fracción de fármaco que evita la barrera hematoencefálica y llega al cerebro.

15 Actualmente no existen dispositivos de administración nasal adecuados que se dirijan suficientemente a la región olfativa de la cavidad nasal al tiempo que se evitan los pulmones y el área respiratoria de la cavidad nasal. La región olfativa es un espacio angosto en la parte superior de la cavidad nasal que ocupa aproximadamente un 10 % de la superficie total de la cavidad nasal. Además, cuando un sujeto respira por la nariz, el aire inhalado viaja principalmente a lo largo de la parte inferior de la cavidad nasal hacia la tráquea y el pulmón, dejando de este modo el aire en la región olfativa principalmente sin perturbaciones y estancado en la región olfativa (y por lo tanto, dando

20 lugar a una baja fracción de exposición olfativa al fármaco para los fármacos transportados a lo largo de la ruta de la respiración).

La presente divulgación supera las desventajas asociadas con los obstáculos anatómicos descritos anteriormente al proporcionar dispositivos de administración de fármacos olfativos presurizados para administrar compuestos farmacéuticos al epitelio olfativo. Los siguientes documentos también divulgan adaptadores nasales, a saber US

25 2007/131224, EP 1 475 157, WO 2007/017626.

Sumario

30 La presente solicitud divulga un dispositivo de administración de fármaco olfativo presurizado para producir una pulverización nasal de aerosol que tiene una neblina de pulverización estrecha con velocidad circunferencial. El dispositivo divulgado en el presente documento está diseñado para desplazar el volumen de aire olfativo residual para administrar el compuesto terapéutico a la región olfativa de la cavidad nasal. En un aspecto, el dispositivo de administración de medicamento olfativo presurizado comprende un recipiente que tiene una mezcla de un fluido

35 presurizado y un compuesto terapéutico, un dispositivo de administración que define un eje longitudinal conectado al recipiente y que tiene una abertura de salida en el extremo proximal nasal, un canal cilíndrico conectado a la salida del recipiente y que se extiende a la abertura de salida, y una pluralidad de orificios de descarga dispuestos radialmente alrededor del eje longitudinal, en el que cada orificio de descarga se orienta para descargar la mezcla de fluido presurizado en una dirección axial y circunferencial. El dispositivo comprende además un dispositivo de

40 medición para descargar selectivamente el fluido presurizado a través de las salidas, de modo que las salidas producen una pluralidad de descargas de pulverización de aerosol que comprenden el compuesto terapéutico que convergen en una única neblina de pulverización que tiene una velocidad helicoidal circunferencial.

45 En un segundo aspecto, el dispositivo de administración de fármaco olfativo presurizado incluye un recipiente que contiene una mezcla de un fluido presurizado y un compuesto terapéutico; un dispositivo de administración en comunicación con el recipiente, teniendo el dispositivo de administración una pluralidad de canales helicoidales longitudinales, comprendiendo cada canal helicoidal una entrada y una salida dispuestas en el extremo más proximal nasal del dispositivo; y un dispositivo de medición para descargar selectivamente la mezcla de fluido presurizado a través de los canales helicoidales. Las salidas se configuran para descargar una pluralidad de chorros

50 de pulverización de aerosol que comprenden la mezcla de fluido presurizado que convergen en una única neblina de pulverización que tiene una velocidad helicoidal circunferencial cuando la pulverización sale del dispositivo.

La presente solicitud también divulga un procedimiento para depositar un compuesto terapéutico sobre el epitelio olfativo en la cavidad nasal de un sujeto humano o animal, comprendiendo el procedimiento administrar un fluido presurizado que comprende el compuesto terapéutico desde un dispositivo de administración de fármaco olfativo presurizado a la cavidad nasal, en el que el dispositivo descarga una pulverización de aerosol presurizado que comprende el compuesto terapéutico, la pulverización de aerosol presurizado que tiene una velocidad circunferencial después de salir del dispositivo.

55

60 **Descripción de los dibujos**

Los aspectos anteriores y muchas de las ventajas concomitantes de la presente invención se apreciarán más fácilmente a medida que la misma se comprenda mejor haciendo referencia a la siguiente descripción detallada, cuando se considera junto con los dibujos que se acompañan, en la misma:

65 La FIGURA 1 es una ilustración esquemática de un dispositivo de administración de fármaco olfativo presurizado construido de acuerdo con un modo de realización de la presente divulgación;

La FIGURA 2A es una vista parcial en sección transversal del dispositivo de administración nasal de la FIGURA 1;
La FIGURA 2B es una vista parcial en sección transversal del dispositivo de administración nasal de la FIGURA 1 en funcionamiento;

La FIGURA 3 es una vista parcial en sección transversal de un dispositivo de administración de fármaco olfativo presurizado de acuerdo con un segundo modo de realización de la presente divulgación;

La FIGURA 4 es una vista en sección transversal de un dispositivo de administración de fármaco olfativo presurizado de acuerdo con un tercer modo de realización de la presente divulgación;

La FIGURA 5 es una vista parcial en sección transversal de un dispositivo de administración de fármaco olfativo presurizado de acuerdo con un cuarto modo de realización de la presente divulgación;

La FIGURA 6A es una vista axial de la boquilla de la FIGURA 5;

La FIGURA 6B es una vista isométrica de la parte superior de la boquilla de la FIGURA 5;

La FIGURA 6C es una vista isométrica de la parte inferior de la boquilla de la FIGURA 5;

La FIGURA 7 es una vista parcial en sección transversal de un dispositivo de administración de fármaco olfativo presurizado de acuerdo con un quinto modo de realización de la presente divulgación;

La FIGURA 8A es una vista en corte de un dispositivo de administración de fármaco olfativo presurizado de acuerdo con un sexto modo de realización de la presente divulgación;

La FIGURA 8B es una vista superior en perspectiva del modo de realización del dispositivo mostrado en la FIGURA 8A.

La FIGURA 8C es una vista despiezada del modo de realización del dispositivo mostrado en la FIGURA 8B.

La FIGURA 8D es una vista inferior en perspectiva del modo de realización del dispositivo mostrado en la FIGURA 8A.

La FIGURA 8E es una vista despiezada del modo de realización del dispositivo mostrado en la FIGURA 8D.

La FIGURA 9 es un gráfico que ilustra el tamaño de partícula producido por un dispositivo de la presente divulgación, como se describe en el ejemplo 1;

La FIGURA 10 es un gráfico que ilustra la penetración de colorante azul en la cavidad nasal de ratas con administración usando un dispositivo de acuerdo con un modo de realización de la presente divulgación, en el que el colorante se administró desde el dispositivo a diferentes presiones de aire, y cada barra horizontal representa el valor de la media para 4-6 ratas y las barras de error representan la desviación estándar, como se describe en el ejemplo 1;

La FIGURA 11 es una serie de fotografías que ilustran el patrón de pulverización producido por un dispositivo de la presente divulgación en el lado izquierdo, y un dispositivo que no imparte una velocidad circunferencial al patrón de pulverización en el lado derecho, como se describe en el ejemplo 1;

La FIGURA 12A muestra el patrón de flujo de aire simple y la velocidad de la pulverización desde una simulación de flujo usando una salida sin velocidad circunferencial en una simulación de flujo, que demuestra una penetración deficiente del cono, como se describe en el ejemplo 2;

La FIGURA 12B muestra el patrón de flujo circunferencial y la velocidad de la pulverización a partir de una simulación de flujo usando una boquilla con una única salida con movimiento circunferencial, que demuestra una penetración deficiente del cono, como se describe en el ejemplo 2;

La FIGURA 12C muestra el patrón de flujo rotacional y la velocidad de la pulverización desde una simulación de flujo usando un modo de realización de un dispositivo de la presente divulgación ilustrada en la FIGURA 6, que demuestra una penetración mejorada del cono debido a una pulverización estrecha con velocidad circunferencial y axial, como se describe en el ejemplo 2; y

La FIGURA 12D ilustra las corrientes de flujo del patrón de pulverización mostrado en la FIGURA 12C.

45 Descripción detallada

La presente solicitud divulga un dispositivo de administración de fármaco olfativo presurizado (PODD) que produce una pulverización nasal de aerosol que tiene una neblina de pulverización estrecha con velocidad circunferencial. El dispositivo divulgado en el presente documento está diseñado para desplazar el volumen de aire olfativo residual a baja presión para aumentar la eficacia y la consistencia con la que se administran compuestos farmacéuticos al epitelio olfativo, y además para mejorar la tolerabilidad del paciente.

Un dispositivo de administración de medicamento olfativo presurizado (PODD) 10 de acuerdo con un modo de realización de la presente divulgación se ve mejor haciendo referencia a la FIGURA 1. El dispositivo 10 comprende un tanque presurizado 20 adecuado para almacenar un fluido presurizado, tal como un gas comprimido o propelente. El gas comprimido puede ser aire comprimido, nitrógeno o cualquier otro gas atóxico adecuado. El propelente puede ser un fluido presurizado tal como clorofluorocarbono (CFC) o hidrofluoroalcano (HFA). El tanque presurizado 20 se conecta de manera fluidica mediante tubos 22 a un solenoide neumático 30. El solenoide neumático 30 se conecta de manera fluidica mediante tubos 32 a una cámara de aire 42. La cámara de aire 42 se conecta a través de un compartimento interno a un dispositivo de administración nasal 40 que tiene un aplicador 50 con un orificio adecuado para descargar una pulverización de aerosol en la cavidad nasal de un sujeto animal. Como se usa en el presente documento, el término aerosol se refiere a una suspensión de partículas sólidas finas o líquidas en un gas, tal como una niebla.

Con referencia a la FIGURA 2A, el dispositivo de administración nasal 40 se describirá ahora en detalle. En un modo de realización, el dispositivo de administración nasal 40 comprende una carcasa tubular 142 generalmente alargada

que tiene un exterior e interior y una primera abertura u orificio 144 en un extremo (el extremo proximal nasal) que se alinea radialmente alrededor del eje longitudinal de la carcasa, cerrándose la carcasa 142 en el otro extremo (el extremo distal nasal). La carcasa es preferentemente de forma cilíndrica; sin embargo, se puede usar cualquier forma tubular. La carcasa comprende además un aplicador 50 de forma cónica en el extremo proximal adyacente al orificio 144 y rodeándolo. La carcasa 142 rodea un depósito 150 de fluido con forma cilíndrica, generalmente tubular, que se extiende a lo largo de una parte del eje longitudinal de la carcasa. El depósito de fluido tiene un segundo orificio proximal 154 dispuesto cerca del primer orificio 144 de la carcasa, teniendo el segundo orificio 154 un diámetro más pequeño que el del primer orificio 144 y estando generalmente alineado radialmente alrededor del eje longitudinal de la carcasa 142. El extremo proximal tiene forma cónica y es adyacente y rodea al segundo orificio 154. La parte proximal 151 del depósito de fluido 150 tiene un diámetro más estrecho que el diámetro de la carcasa 142, formando de este modo un canal 153 que se extiende desde la parte distal del depósito 152 hasta el orificio 154. La parte distal 152 del depósito de fluido 150 tiene un diámetro más ancho, de modo que la superficie exterior 158 del depósito de fluido entra en contacto con la superficie interior 146 de la carcasa 142, creando un sello que impide el flujo de gas presurizado en una dirección distal. El depósito de fluido 150 comprende además una aguja alargada 156 cuyo eje largo discurre a lo largo del eje longitudinal de la carcasa 142 y se dispone de forma móvil dentro de la parte proximal interior del depósito de fluido 150. El extremo proximal o punta 157 de la aguja 156 se configura para sellar el segundo orificio 154 del depósito de fluido. El depósito de fluido 150 preferentemente está provisto de un respiradero (no mostrado) para evitar un vacío que aumentaría la presión requerida para eliminar el fluido del segundo orificio 154.

La carcasa 142 comprende además una cámara de centrifugación 160 definida por el espacio entre la superficie interior 146 de la carcasa y la superficie exterior 158 del depósito de fluido. La carcasa comprende además una entrada de gas comprimido 148 que está en comunicación con la cámara de centrifugación 160 y se conecta de forma fluida al solenoide neumático 30. La cámara de centrifugación comprende además un alambre en espiral 162 que se envuelve alrededor del exterior 158 de la cámara de fluido, teniendo el alambre en espiral 162 una forma helicoidal o de sacacorchos y extendiéndose desde la entrada de gas 148 al orificio proximal 154.

Con referencia ahora a las FIGURAS 1 y 2B, se describirá ahora la manera en la que se usa el modo de realización del dispositivo PDD 10 descrito anteriormente para administrar un compuesto farmacéutico al epitelio olfativo. Cuando un usuario determina descargar la pulverización nasal presurizada, el solenoide neumático 30 se activa mediante un temporizador programable para liberar el gas presurizado del tanque 20 durante un período de tiempo predeterminado. El gas presurizado liberado del tanque 20 viaja a través de los tubos 22, 32 a la cámara de aire 42 y a través de la cámara de aire 42 a la entrada de gas 148 de la carcasa 142, entrando de este modo en la cámara de centrifugación 160 del dispositivo de administración nasal 40. El gas presurizado que entra en la cámara de centrifugación 160 encuentra el alambre en espiral 162, haciendo que el gas presurizado 166 fluya alrededor de la superficie exterior 158 del depósito de fluido en una trayectoria helicoidal o en forma de sacacorchos, de modo que el gas adquiere una velocidad helicoidal circunferencial o velocidad similar a un vórtice que tiene un vector circunferencial y componentes de vector axial. El término velocidad circunferencial también incluye velocidad tangencial, velocidad helicoidal, velocidad vortical y términos similares.

Con referencia ahora a la FIGURA 2B, cuando se activa el solenoide 30, la aguja alargada 156 dispuesta dentro del depósito de fluido 150 se retrae del orificio 154, proporcionando de este modo una abertura estrecha 168 para que escape el fluido dentro del depósito de fluido 150. Cuando el gas presurizado 166 sale del orificio 144, crea un vacío parcial que fuerza la salida de fluido del depósito 150 a través del orificio 154. El fluido se aerosoliza debido a la estrechez del espacio 168. La pulverización aerosolizada 170 se descarga desde el dispositivo de pulverización nasal 40 como una neblina de pulverización que tiene una velocidad circunferencial y velocidad axial cuando la neblina de pulverización entra en la cavidad nasal. La velocidad circunferencial tiene la ventaja de que la pulverización de aerosol penetra en la cavidad nasal superior permitiendo el depósito directo de compuestos terapéuticos aerosolizados sobre el epitelio olfativo.

El dispositivo de administración nasal se puede usar para depositar numerosos tipos de compuestos terapéuticos y composiciones sobre el epitelio olfativo, incluyendo compuestos neurológicos, analgésicos, antivíricos y para el tratamiento del cáncer. Los compuestos que pueden administrarse incluyen, pero sin limitación, compuestos que comprenden productos farmacéuticos orgánicos sintéticos de peso molecular pequeño, compuestos terapéuticos peptídicos y de proteínas, anticuerpos y fragmentos de anticuerpos, compuestos de aptámeros y compuestos de ADN y ARN. Los compuestos pueden administrarse como parte de una composición o formulación para ayudar en la estabilidad o penetración del epitelio olfativo. La composición puede comprender además estabilizantes, conservantes o aditivos mezclados con el compuesto terapéutico.

Con referencia a la FIGURA 3, se describirá en lo sucesivo un primer modo de realización alternativo de un dispositivo 200 de administración de fármaco olfativo presurizado. El dispositivo 200 comprende una carcasa tubular 210 que tiene un eje longitudinal central, una superficie exterior 212, una superficie interior 214, y un primer orificio 216 en el extremo proximal 218 de la misma. El extremo proximal 218 de la carcasa 210 tiene preferentemente forma cónica para facilitar la descarga de una pulverización nasal presurizada en la cavidad nasal.

El dispositivo 200 comprende además un depósito de fluido cilíndrico 230 que se dispone radialmente alrededor del

- eje longitudinal y está encerrado por la carcasa 210. El depósito de fluido 230 tiene una superficie exterior 232 y una superficie interior 234 y un segundo orificio 236 en el extremo proximal dispuesto cerca del primer orificio 216 de la carcasa, teniendo el segundo orificio 236 un diámetro más pequeño que el del primer orificio 216 y estando en general radialmente alineado alrededor del eje longitudinal de la carcasa 210. El depósito de fluido 230 tiene un diámetro más estrecho que el diámetro de la carcasa 210. El extremo proximal del depósito de fluido 230 tiene una forma cónica y es adyacente y rodea al segundo orificio 236. El depósito de fluido 230 preferentemente está provisto de un respiradero (no mostrado) para evitar un vacío que aumentaría la presión requerida para eliminar el fluido del segundo orificio 236.
- El extremo distal de la carcasa 210 comprende una o más boquillas 220 que se conectan de forma fluida a un recipiente de fluido comprimido 222. El fluido comprimido puede ser aire comprimido, nitrógeno comprimido o un propelente comprimido tal como CFC o HFA, o cualquier otro propelente adecuado reconocido en la técnica. El recipiente de fluido comprimido preferentemente tiene un dispositivo de medición (no mostrado) para administrar una cantidad predeterminada de fluido, gas o propelente cuando se activa. En algunos modos de realización, el recipiente de fluido comprimido es un MDI. El extremo proximal de las boquillas 220 tiene aberturas 224 que se abren a una cámara de centrifugación 240 definida por el espacio entre la superficie exterior 232 del depósito de fluido 230 y la superficie interior 214 de la carcasa 210. Las boquillas 220 se configuran de manera que las aberturas 224 descarguen el fluido comprimido en una dirección circunferencial y axial, estableciendo de este modo una velocidad circunferencial al fluido presurizado.
- Con referencia continuada a la FIGURA 3, se describirá ahora la manera en la que se usa el modo realización del dispositivo PODB 200 descrito anteriormente para administrar un compuesto farmacéutico al epitelio olfativo. Un usuario acciona el recipiente de gas presurizado 222 para liberar una cantidad predeterminada de gas presurizado 250 en la cámara de centrifugación 240. El gas presurizado adquiere una velocidad circunferencial que tiene un componente axial y circunferencial y sale del primer orificio 216. Cuando el gas presurizado 250 abandona el primer orificio 216, crea un vacío parcial que fuerza la salida de fluido del depósito 230 a través del segundo orificio 236. El fluido se aerosoliza debido a la estrechez del espacio 242 definido por la superficie interior 214 del primer orificio 216 y la superficie exterior 232 del depósito de fluido 230. La pulverización de aerosol se descarga desde el dispositivo de pulverización nasal 200, que tiene una velocidad circunferencial cuando la pulverización de aerosol 260 entra en la cavidad nasal.
- Con referencia ahora a la FIGURA 4, se describirá en lo sucesivo un segundo modo de realización alternativo del dispositivo 300 de administración de fármaco presurizado. El dispositivo 300 comprende una carcasa cilíndrica 310 generalmente tubular que tiene un eje longitudinal central, una pared exterior 311 que tiene una superficie exterior 312 una superficie interior 314 y un primer orificio 316 en el extremo proximal nasal 318. El extremo proximal 318 de la carcasa 310 tiene preferiblemente forma cónica para mejorar la comodidad del usuario y facilitar la descarga de una pulverización nasal en la cavidad nasal.
- La carcasa 310 comprende además una pared interna 320 que define un cilindro interior 322 alineado axialmente abierto en ambos extremos y conectado al extremo proximal 318 de la carcasa 310 en el orificio 316 y que tiene un extremo distal abierto 324 dispuesto cerca de la superficie interior 315 de la pared distal de la carcasa, definiendo de este modo un espacio suficiente para recibir un fluido entre el extremo distal abierto 324 y la superficie interior 315 de la pared. El cilindro interior 322 tiene un diámetro menor que el diámetro de la pared exterior 311, definiendo de este modo un espacio entre la superficie exterior 326 del cilindro 322 y la superficie interior 314 de la pared exterior 311 de la carcasa 310 que sirve como depósito de fluido 330 adecuado para almacenar una composición farmacéutica líquida.
- Con referencia a la FIGURA 4, el dispositivo 300 comprende además un segundo cilindro interno 340 que tiene una superficie exterior 341 y una superficie interior 343, en el que el eje longitudinal del segundo cilindro interno 340 se alinea axialmente con el eje longitudinal de la carcasa 310. El segundo cilindro interno 340 se extiende desde un segundo orificio 342 en el extremo proximal nasal hasta una abertura 344 en el extremo distal de la carcasa 310 que se conecta de manera fluida a un recipiente de fluido presurizado 346. El diámetro del segundo cilindro interno 340 es menor que el diámetro del primer cilindro interior 322, definiendo de este modo un canal tubular 350 que se extiende desde el extremo distal abierto 324 del primer cilindro interno 322 hasta el primer orificio 316. Un dispositivo de medición 348 se conecta de forma fluida al recipiente de fluido presurizado 346 en un extremo, y a la abertura 344 en el extremo distal del segundo cilindro interno 340 en el otro extremo. La superficie interior 343 del cilindro 340 define un canal 354 que funciona como una cámara de centrifugación, estando el canal 354 conectado en un extremo al dispositivo de medición 348 y en el otro extremo al segundo orificio 342. Una pluralidad de respiraderos de descarga 530 se disponen entre el dispositivo de medición 348 y el interior del canal 354, estando los respiraderos de descarga 530 en conexión fluida con el dispositivo de medición 348. La pluralidad de los respiraderos de descarga 530, que se ven mejor con referencia a las FIGURAS 5 y 6, se configuran para descargar una pulverización nasal presurizada que tiene una velocidad axial circunferencial. En un modo de realización alternativo, el recipiente de fluido presurizado 346 se puede sustituir por un inhalador de dosis medida (MDI).
- Con referencia continuada a la FIGURA 4, se describirá ahora la manera en la que se usa el modo realización del dispositivo PODB 300 descrito anteriormente para administrar un compuesto farmacéutico al epitelio olfativo. Un

usuario acciona el recipiente de fluido presurizado 346 y el dispositivo de medición 348 para liberar una cantidad predeterminada de fluido presurizado 360 al segundo cilindro interno 340. En el modo de realización ilustrado en la FIGURA 4, el fluido presurizado 360 es un gas presurizado. El gas presurizado 360 pasa a través del dispositivo de medición 348 y la pluralidad de los respiraderos de descarga 530, adquiriendo de este modo una velocidad axial

5 circunferencial, entra en la cámara de centrifugación 354, y sale del segundo orificio 342. A medida que el fluido presurizado 360 abandona el segundo orificio 342, crea un vacío parcial que fuerza al fluido hacia arriba del canal tubular 350. El fluido se aerosoliza debido a la estrechez del espacio 352 definido por la superficie interior 328 del primer cilindro interno 322 y la superficie exterior 341 del segundo cilindro interno 340. La pulverización de aerosol se descarga desde el primer orificio 316 como una neblina de pulverización 370 que tiene una velocidad

10 circunferencial cuando la pulverización de aerosol 370 entra en la cavidad nasal. El depósito de fluido 330 preferentemente está provisto de un respiradero (no mostrado) para evitar un vacío que aumentaría la presión requerida para eliminar el fluido del segundo orificio 342.

Con referencia ahora a la FIGURA 5, se describirá en lo sucesivo un cuarto modo de realización alternativo del dispositivo 500 de administración de fármaco presurizado. El dispositivo 500 comprende una carcasa tubular cilíndrica 510 que tiene un eje longitudinal con una salida 516 situada en el extremo proximal 518 de la misma, en el que el extremo proximal 518 de la carcasa 510 tiene preferentemente forma cónica y funciona como un cono de nariz para mejorar la comodidad del usuario. La carcasa 510 comprende además pestañas 512 situadas cerca del extremo distal que ayudan al usuario en el funcionamiento del dispositivo. El extremo distal 519 de la carcasa 510 se conecta al miembro de extremo proximal 520 de un recipiente de fluido presurizado 522 que comprende un dispositivo de medición 524. El dispositivo de medición 524 suministra una cantidad predeterminada de fluido, gas o propelente cuando se activa. De forma alternativa, el recipiente de fluido presurizado 522 es un MDI. El dispositivo de medición puede administrar adicionalmente una dosis predeterminada de un compuesto terapéutico proporcionado como una mezcla con el fluido presurizado. El dispositivo 500 comprende además una pluralidad de respiraderos de descarga 530 de aerosol configurados para descargar una pulverización nasal presurizada que tiene una velocidad circunferencial.

Con referencia ahora a las FIGURAS 6A-C, los respiraderos de descarga de aerosol 530 se describirán en detalle. Cada respiradero 530 tiene una sección transversal alargada rectangular u ovoide, y una abertura proximal 532 similar a una ranura o similar a una hendidura conectada a una abertura distal 534 por un canal. Los respiraderos 530 se orientan en general radialmente, en los que el ángulo del eje proximal-distal de cada respiradero 530 es oblicuo al eje longitudinal del dispositivo 500, de modo que un aerosol descargado del respiradero tiene un componente circunferencial y axial. Como se muestra en la FIGURA 6C, la abertura distal 534 de cada respiradero se conecta de manera fluídica al miembro de extremo proximal 520 del recipiente de gas presurizado 522. Se entenderá que cada respiradero se puede construir de modo que la estructura del respiradero se extienda por encima de la superficie creada por el extremo proximal 520 del recipiente de gas presurizado 522, o, como alternativa, los respiraderos puedan consistir en aberturas en el extremo proximal 520 del recipiente de gas presurizado 522, o cualquier otra configuración adecuada.

Con referencia ahora a las FIGURAS 5 y 6A-C, se describirá ahora la manera en la que se usa el modo de realización del dispositivo PDD 500 descrito anteriormente para administrar un compuesto farmacéutico al epitelio olfativo. Un usuario acciona el recipiente de gas presurizado 522 para liberar una cantidad predeterminada de gas presurizado a través del dispositivo de medición 524 en la abertura distal 534 de cada respiradero 530. El gas presurizado sale de la abertura proximal 532 de cada respiradero como un aerosol 550 que tiene una velocidad axial y una velocidad radial (por motivos de simplicidad se muestra solo un aerosol descargado 550). Los aerosoles descargados 550 que salen de cada respiradero convergen en un único patrón de pulverización nasal presurizado 560 que tiene una velocidad circunferencial que luego sale del dispositivo a través de la salida 516. El extremo proximal 518 de la carcasa 510 sirve como cono de nariz para ayudar al usuario a alinear el dispositivo con la nariz para administrar la pulverización nasal presurizada que tiene una velocidad circunferencial en la cavidad nasal. Sin embargo, se comprenderá que no se requiere que la carcasa 510 produzca la velocidad circunferencial de la pulverización, y que la carcasa ilustrada en la FIGURA 5 se proporciona para la comodidad del usuario. Además, como se describe en el ejemplo 2, la simulación de flujo del patrón de pulverización producido por una pluralidad de respiraderos o salidas similares al modo de realización descrito en la FIGURA 6 produce una neblina de pulverización estrecha que tiene una velocidad circunferencial y axial. Por lo tanto, un dispositivo que tiene una pluralidad de salidas como se describe en un modo de realización representativo de la presente divulgación, tal como el ilustrado en la FIGURA 6, no requiere una cámara de centrifugación ni otro tipo de cámara en el extremo proximal del dispositivo para producir una neblina de pulverización que tenga velocidad circunferencial.

La velocidad circunferencial creada por la pluralidad de respiraderos tiene la ventaja añadida de que la neblina de pulverización puede penetrar en las regiones superiores de la cavidad nasal en comparación con una neblina de pulverización producida sin velocidad circunferencial, y ser mucho más estrecha que la neblina de pulverización ancha producida por un dispositivo que tiene una sola fuente de aerosol con flujo vortical, que además ayuda a que la pulverización penetre en la cavidad nasal superior y entre en contacto con el epitelio olfativo.

Con referencia ahora a la FIGURA 7, se describirá en lo sucesivo un quinto modo de realización alternativo del dispositivo 600 de administración de fármaco presurizado. El modo de realización ilustrado en la FIGURA 7

comparte muchas de las características descritas anteriormente para la FIGURA 5, incluyendo una carcasa 610 que tiene una salida 616 rodeada por un extremo proximal cónico 618 que funciona como un cono de nariz. Sin embargo, en lugar de una pluralidad de respiraderos 530, el dispositivo 600 comprende una pluralidad de boquillas de descarga 630 conectadas de forma fluidica a un recipiente de fluido presurizado 622 que comprende un dispositivo de medición 624. De forma alternativa, el recipiente de fluido presurizado 622 se puede sustituir por un MDI. Cada boquilla 630 se configura para descargar una pulverización de aerosol en una dirección axial y circunferencial de modo que cada pulverización de aerosol individual converge en un único patrón de pulverización presurizada 660 que tiene una velocidad circunferencial. La carcasa 610 comprende además pestañas 612 situadas cerca del extremo distal que ayudan al usuario en el funcionamiento del dispositivo. Como se describió anteriormente, se entiende que la carcasa 610 no es necesaria para producir la velocidad circunferencial de la pulverización.

En los modos de realización ilustrados en las FIGURAS 5-7, el recipiente de fluido presurizado preferentemente contiene una mezcla de fluido comprimido y un compuesto terapéutico. El fluido comprimido puede ser cualquier propelente atóxico conocido en la técnica, por ejemplo, aire comprimido, o un propelente presurizado tal como clorofluorocarbono (CFC) o hidrofluoroalcano (HFA).

Con referencia ahora a la FIGURA 8A-E, en lo sucesivo se describirá un dispositivo de administración o boquilla 700 para uso con un dispositivo de administración de fármaco presurizado. La boquilla 700 tiene forma cilíndrica definiendo un eje longitudinal, y tiene un extremo proximal nasal y extremos distales nasales, una parte de cilindro interno 710, una parte de cilindro exterior 720 y una pluralidad de orificios de salida 730. La pluralidad de salidas 730 se disponen radialmente alrededor del eje longitudinal de la boquilla. En un modo de realización, las salidas 730 se disponen radialmente de forma simétrica alrededor del eje longitudinal de la boquilla. En un modo de realización, la pluralidad de salidas 730 se disponen en una superficie en el extremo proximal nasal de la boquilla. En un modo de realización, se proporcionan al menos tres orificios de salida 730. En el modo de realización ilustrado en la FIGURA 8A-E, se proporcionan seis orificios de salida 730.

Todavía haciendo referencia al modo de realización ilustrado en la FIGURA 8A-E, el cilindro interior 710 tiene una extensión cónica 712 dispuesta en el extremo proximal nasal para ayudar al usuario a dirigir una pulverización nasal presurizada a la cavidad nasal. Sin embargo, se debe entender que la extensión cónica 712 es opcional y no requerida para el funcionamiento de la boquilla. Además, en algunos modos de realización, el extremo proximal nasal de la boquilla puede protegerse por un cono de nariz (no mostrado) para mejorar la comodidad del usuario.

Con referencia continuada a la FIGURA 8A-E, cada orificio de salida 730 se conecta a un orificio de entrada 740 por un canal axial 750 que tiene forma de sacacorchos, helicoidal o en espiral. Cada canal es un volumen o espacio cerrado definido por las superficies laterales 762 de miembros axiales 760 en forma de sacacorchos que se extienden a lo largo y giran alrededor del eje longitudinal de la boquilla, la superficie exterior 714 de la parte de cilindro interno 710 y la superficie interior 722 de la parte de cilindro exterior 720.

La boquilla 700 puede construirse mecanizando roscas o ranuras en la superficie exterior 714 de la parte de cilindro interno 710 para producir los miembros axiales 760 en forma de sacacorchos de la misma. De forma alternativa, la boquilla 700 se puede construir mecanizando roscas o ranuras en la superficie interior 722 de la parte de cilindro exterior 720 para producir los miembros axiales 760 en forma de sacacorchos de la misma. Se entiende que la boquilla no está limitada por el procedimiento de producción o fabricación de la boquilla.

En un modo de realización preferente, el área de la sección transversal del canal disminuye de distal a proximal, de modo que las salidas 730 son más pequeñas que las entradas 740, proporcionando de este modo aceleración a un fluido presurizado que entra en el canal. Se entenderá que los canales pueden ser redondos, cuadrados, rectangulares, ovalados o de cualquier otra forma adecuada en sección transversal. Las salidas 730 se configuran de modo que un fluido presurizado descargado desde la salida tiene una velocidad axial y una velocidad circunferencial. Las salidas 730 se configuran además para atomizar el fluido presurizado en una pulverización de aerosol cuando el fluido presurizado sale de las salidas 730. Además, en algunos modos de realización, las salidas 730 se configuran de modo que el aerosol pulverizado descargado desde la salida se dirige además radialmente hacia dentro en un ángulo oblicuo hacia el eje longitudinal de la boquilla.

Con referencia nuevamente a las FIGURAS 8A-E, se describirá ahora la manera en la que se usa el modo de realización de la boquilla 700 descrita anteriormente para administrar un compuesto farmacéutico al epitelio olfativo de un sujeto humano o animal. En un modo de realización, la boquilla 700 se unirá a un recipiente de fluido presurizado (no mostrado) que contiene una mezcla de fluido presurizado y un compuesto terapéutico o composición farmacéutica. En otros modos de realización, el recipiente de fluido presurizado comprende un dispositivo de medición que proporciona una cantidad predeterminada de fluido presurizado que comprende una dosificación predeterminada de un compuesto terapéutico cuando se activa. En un modo de realización preferente, el recipiente de fluido presurizado es un inhalador de dosis medida. El fluido presurizado puede ser un gas comprimido, tal como aire comprimido, o un propelente conocido en la técnica. En funcionamiento, el fluido presurizado descargado desde el recipiente de fluido presurizado entra en la pluralidad de entradas 740, viaja a través de los canales axiales 750 y sale por las salidas 730. El fluido presurizado se atomiza en una descarga de pulverización de aerosol cuando sale

de las salidas 730. Después de salir de las salidas 730, cada descarga de pulverización de aerosol individual converge en un único patrón de pulverización que tiene una velocidad circunferencial. En un modo de realización preferente, el extremo proximal nasal de la boquilla se inserta parcialmente en la cavidad nasal del sujeto humano o animal, y la única neblina de pulverización mantiene la velocidad circunferencial cuando sale del dispositivo y entra en la cavidad nasal. Se entiende que la boquilla 700 divulgada en el presente documento tiene la ventaja de que no se requiere cámara de centrifugación ni otro tipo de cámara para inducir la velocidad axial circunferencial de la neblina de pulverización de aerosol; el flujo circunferencial se induce únicamente por la configuración de los canales axiales 750 y las salidas 730.

5
10
15
La velocidad circunferencial creada por la pluralidad de salidas 730 tiene las ventajas añadidas de que la neblina de pulverización puede penetrar en las regiones superiores de la cavidad nasal en comparación con una neblina de pulverización producida sin velocidad circunferencial, y es mucho más estrecha que la neblina de pulverización ancha producida por un dispositivo que tiene una única fuente de aerosol con flujo vortical. La neblina de pulverización estrecha, en combinación con la velocidad circunferencial proporcionada por la boquilla 700, permite que la pulverización aerosolizada penetre en la cavidad nasal superior y deposite compuestos terapéuticos sobre el epitelio olfativo. Los procedimientos representativos para medir el diámetro de la neblina de pulverización se describen en el ejemplo 1.

20
25
En algunos modos de realización, el dispositivo de la divulgación descarga una pluralidad de partículas que tienen un diámetro promedio o medio en el intervalo seleccionado del grupo que consiste de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 micrómetros, aproximadamente 5 a aproximadamente 50 micrómetros, aproximadamente 5 a aproximadamente 30 micrómetros, aproximadamente 5 a aproximadamente 25 micrómetros, aproximadamente 5 a aproximadamente 20 micrómetros, aproximadamente 5 a aproximadamente 15 micrómetros, y aproximadamente 10 a aproximadamente 15 micrómetros. En algunos modos de realización, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 % y al menos un 95 % de las partículas producidas por el dispositivo tienen un diámetro entre aproximadamente 5 y 25 micrómetros. En un modo de realización, la mayoría de las partículas descargadas por el dispositivo están en el intervalo de aproximadamente 5 a 20 micrómetros. Los diámetros de salida de descarga de aerosol para producir los tamaños de partícula deseados están típicamente en el intervalo de 01. a 0,5 mm.

30
35
La divulgación proporciona además un procedimiento para depositar un compuesto terapéutico sobre el epitelio olfativo en la cavidad nasal de un sujeto humano o animal. En un modo de realización, el procedimiento comprende administrar el compuesto terapéutico desde un dispositivo de pulverización nasal presurizado a la cavidad nasal, en el que el dispositivo de pulverización nasal presurizado comprende una salida de aerosol que descarga una pulverización presurizada que comprende el compuesto terapéutico, teniendo la pulverización presurizada una velocidad circunferencial cuando sale de la salida y entra en la cavidad nasal.

40
45
En otro modo de realización, el procedimiento comprende administrar un fluido presurizado que comprende el compuesto terapéutico desde un dispositivo de administración de fármaco olfativo presurizado a la cavidad nasal, en el que el dispositivo comprende una pluralidad de salidas que descargan una pluralidad de pulverizaciones de aerosol presurizadas que comprenden el compuesto terapéutico, convergiendo la pluralidad de pulverizaciones de aerosol presurizadas en una única neblina de pulverización que tiene una velocidad circunferencial después de salir del dispositivo. En un modo de realización, cada salida del dispositivo se sitúa en el extremo más proximal nasal del dispositivo y descarga la pulverización de aerosol que tiene una velocidad circunferencial directamente en la cavidad nasal.

50
55
En algunos modos de realización, el procedimiento administra una pluralidad de partículas a la cavidad nasal, teniendo la pluralidad de partículas un diámetro promedio o medio en el intervalo seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 micrómetros, aproximadamente 5 a aproximadamente 50 micrómetros, aproximadamente 5 a aproximadamente 30 micrómetros, aproximadamente 5 a aproximadamente 25 micrómetros, aproximadamente 5 a aproximadamente 20 micrómetros, aproximadamente 5 a aproximadamente 15 micrómetros, y aproximadamente 10 a aproximadamente 15 micrómetros. En otros modos de realización, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 % y al menos un 95 % de las partículas administradas por el procedimiento tienen un diámetro entre aproximadamente 5 y 25 micrómetros. En un modo de realización, la mayoría de las partículas administradas por el procedimiento están en el intervalo de aproximadamente 5 a 20 micrómetros.

60
65
En un modo de realización, el dispositivo utilizado en el procedimiento comprende un dispositivo de dosis medida que libera una cantidad predeterminada del fluido presurizado que comprende una dosis predeterminada del compuesto terapéutico cuando se activa el dispositivo. En este modo realización, el procedimiento administra aproximadamente un 40 % de la cantidad predeterminada del fluido presurizado que entra en la cavidad nasal como una pulverización de aerosol al epitelio olfativo. En otros modos de realización, el procedimiento administra al menos aproximadamente un 40 % de la dosis predeterminada del compuesto terapéutico al epitelio olfativo. En un modo de realización, el procedimiento da como resultado concentraciones más altas de un compuesto terapéutico en el cerebro que en la sangre.

En algunos modos de realización, el compuesto terapéutico del procedimiento se proporciona como parte de una

composición o formulación que contiene estabilizantes, conservantes o aditivos que son bien conocidos en la técnica. Además, en algunos modos de realización, el compuesto terapéutico se puede formular con coloides, nanopartículas, liposomas, micelas u otro tipo de suspensión.

5 Aunque sin desear estar ligados por la teoría, se cree que los dispositivos y procedimientos descritos en los modos de realización anteriores mejoran la penetración de una pulverización de aerosol en la cavidad nasal superior desplazando el volumen de aire residual o residente presente en la cavidad nasal superior. Esto permite que una fracción mayor del compuesto terapéutico se deposite directamente sobre el epitelio olfativo mientras que al mismo tiempo reduce la cantidad del compuesto terapéutico que se deposita en el epitelio respiratorio, el esófago, el estómago y los pulmones. Una ventaja adicional de los dispositivos descritos en la presente divulgación es una reducción en la contrapresión requerida para administrar fármacos al epitelio olfativo cuando se compara con dispositivos que administran una neblina de pulverización estrecha sin un componente de velocidad centrífuga correspondiente.

15 **Ejemplo 1**

Este ejemplo describe diversos parámetros funcionales del dispositivo ilustrado en las FIGURAS 1 y 2.

20 La velocidad de pulverización se sometió a prueba variando la presión de accionamiento de 1 a 6 libras por pulgada cuadrada y el diámetro del orificio 154. Las velocidades de pulverización fueron reproducibles y dentro del intervalo deseado para la aplicación humana, concretamente menos de 50 microlitros por segundo.

25 La FIGURA 9 muestra la distribución del tamaño de partícula cuando se pulverizó agua desde el dispositivo hacia aceite viscoso a una distancia de 2 cm y 4 psi, y los diámetros de las gotículas resultantes se midieron usando un microscopio con un programa informático de análisis de tamaño. Se realizaron un total de 199 mediciones. La distribución muestra que el dispositivo produce partículas que tienen diámetros de 5 a más de 50 micras, y que la mayoría de los diámetros de partícula están entre 5 y 20 micras, con un diámetro promedio de 11,2 micras. La distribución de tamaños obtenida por este procedimiento de atomización es por lo tanto deseable para aplicaciones de pulverización nasal.

30 La FIGURA 10 muestra la penetración de un colorante azul aerosolizado en la cavidad nasal de las ratas usando el dispositivo ilustrado en las FIGURAS 1 y 2 en comparación con la penetración de las gotas nasales. Las ratas tienen una distancia máxima de la cavidad nasal de aproximadamente 2,5 cm. El aumento de la presión de aire del dispositivo aumenta la penetración en la cavidad nasal y la cobertura del epitelio olfativo. Las gotas nasales no provocaron depósitos en el epitelio olfativo, mientras que la pulverización de 3 psi desde el PODD dio lugar a aproximadamente un 15 % de depósito sobre el epitelio olfativo, y la pulverización de 4 psi desde el PODD dio lugar a aproximadamente un 40 % de depósito sobre el epitelio olfativo. Los resultados presentados en la FIGURA 10 indican que entre 3-5 psi, se logra una penetración máxima en la cavidad nasal para producir un resultado óptimo. Las presiones más altas no se sometieron a prueba pero podían dar lugar a una penetración aún más profunda en la cavidad nasal.

45 La FIGURA 11 muestra el patrón de pulverización producido por el dispositivo usando un marcador de colorante azul pulverizado desde el dispositivo a varias distancias de una hoja de papel. El lado izquierdo de la FIGURA 11 ilustra el flujo circunferencial cuando el ángulo de la mayoría del tinte se desplaza radialmente a medida que cambia la distancia desde la boquilla. El lado derecho de la FIGURA 11 ilustra el patrón simétrico producido por una boquilla de pulverización que no imparte una velocidad circunferencial a la pulverización de aerosol.

50 La tabla 1 muestra la administración del fármaco antivírico nelfinavir a diferentes regiones cerebrales en ratas usando gotas nasales (que se aproximan a la distribución nasal con una pulverización nasal estándar) o el dispositivo PODD ilustrado en las FIGURAS 1 y 2. 30 minutos después de la administración, el dispositivo PODD administró el 42,7 % de la dosis del fármaco presente en el aerosol nasal al epitelio olfativo en comparación con un 4,7 % de la dosis administrada por gotas nasales. Las concentraciones de fármaco fueron más altas en varias regiones cerebrales y más bajas en la sangre cuando se administraron usando el dispositivo PODD.

55 Tabla 1: Distribución de nelfinavir en ratas 30 minutos después de la administración a través de gotas nasales o usando un dispositivo de administración de fármacos olfativos presurizado de la presente descripción.

| | Concentración de nelfinavir (nmol/g de tejido) | |
|------------------|--|---------------|
| | gotas | POD |
| bulbos olfativos | 0,137 ± 0,104 | 0,409 ± 0,057 |
| corteza | 0,011 ± 0,003 | 0,083 ± 0,008 |
| diencéfalo | 0,069 ± 0,027 | 0,205 ± 0,02 |
| cerebelo | 0,071 ± 0,008 | 0,302 ± 0,073 |
| tronco cerebral | 0,087 ± 0,026 | 0,117 ± 0,052 |
| sangre | 0,0159 ± 0,025 | 0,053 ± 0,010 |

| | Concentración de nelfinavir (nmol/g de tejido) | |
|-------------------------|--|--------|
| administración olfativa | 4,7 % | 42,7 % |

Los resultados presentados en este ejemplo muestran que el dispositivo y los procedimientos divulgados en la solicitud son útiles para administrar compuestos terapéuticos al epitelio olfativo y regiones del cerebro, y que una gran fracción de la dosis presente en la pulverización nasal que tiene una velocidad circunferencial se deposita en el epitelio olfativo. Los resultados también muestran que el dispositivo administra una alta fracción de fármaco al epitelio olfativo, lo que da lugar a concentraciones más altas de fármaco en el cerebro y a concentraciones más bajas de fármaco en la circulación sistémica.

Ejemplo 2

Este ejemplo demuestra la penetración mejorada de un cono de nariz simulado usando un dispositivo que comprende una pluralidad de salidas en comparación con un dispositivo que tiene una única salida con y sin flujo circunferencial.

Procedimientos:

Las simulaciones de flujo se llevaron a cabo utilizando el paquete de software de simulación computacional de dinámica de fluidos Star-CCM + (CD-adapco), versión 3.06.006. En la simulación, se utilizó un cono con una geometría similar a una cavidad nasal por motivos de simplicidad. El cono se diseñó para ser estrecho hacia la parte superior con la única salida para el aire residual situada en la parte inferior del cono. Por lo tanto, el aire en la parte superior del cono estaba estancado y tenía que desplazarse para que el flujo de la boquilla penetrara en la parte superior del cono, al igual que la cavidad nasal superior de un ser humano. Las dimensiones del cono fueron de 7,5 cm de arriba a abajo, para simular de forma realista la administración nasal al epitelio olfativo de un ser humano.

Se probaron las siguientes estructuras de boquilla:

- (1) una boquilla sin flujo circunferencial y una única salida;
- (2) una boquilla con flujo circunferencial y una única salida; y
- (3) una boquilla con flujo circunferencial y una pluralidad de salidas, de acuerdo con un modo de realización de un dispositivo de la presente divulgación como se ilustra en la FIGURA 6;

Las diversas estructuras de boquilla se colocaron en el fondo del cono con las salidas apuntando hacia arriba hacia la parte superior del cono. El área de flujo para cada una de las boquillas se mantuvo en 3,54 mm² y la velocidad del aire proveniente de las salidas se mantuvo constante a 60 m/s. La simulación se realizó en condiciones de tiempo constante con turbulencia k-epsilon. Las simulaciones se ejecutaron entre 115 y 370 iteraciones hasta que los residuales de momento permanecieron constantes entre las iteraciones.

Resultados:

Los resultados de las simulaciones de flujo se muestran en las FIGURAS 12A-12D.

La FIGURA 12A muestra el patrón de flujo de aire simple y la velocidad de la pulverización a partir de una simulación de flujo que usa una estructura de boquilla (1) que tiene una salida sin velocidad circunferencial. Como se muestra en la FIGURA 12A, el flujo simple hace un mal trabajo al penetrar en el cono porque no puede mover el aire en la parte superior estrecha del cono, por lo que la neblina se empuja hacia los lados.

La FIGURA 12B muestra el patrón de flujo circunferencial y la velocidad de la pulverización a partir de una simulación de flujo que usa una estructura de boquilla (2) que tiene una única salida con velocidad circunferencial. Como se muestra en la FIGURA 12B, el flujo de pulverización que sale de la estructura de boquilla (2) que tiene una única salida con velocidad circunferencial no penetra en el cono ya sea porque un flujo con flujo vortical que sale de un orificio tiende a extenderse al salir del orificio.

La FIGURA 12C muestra el patrón de flujo circunferencial y la velocidad de la pulverización desde una simulación de flujo que usa una estructura de boquilla (3) que tiene una pluralidad de salidas con velocidad circunferencial, de acuerdo con un modo de realización de un dispositivo de la presente divulgación como se ilustra en la FIGURA 6. Como se muestra en la FIGURA 12C, el flujo de pulverización ha mejorado la penetración del cono y penetra en la parte superior del cono debido a su estrecha neblina de pulverización que tiene velocidad circunferencial y axial, lo que permite el desplazamiento del aire en la cavidad nasal superior.

La FIGURA 12D ilustra las corrientes de flujo del patrón de pulverización mostrado en la FIGURA 12C.

La comparación de simulaciones de flujo usando las diversas estructuras de boquilla descritas en este ejemplo demuestra las ventajas de usar una boquilla que tiene una pluralidad de salidas que genera un patrón de pulverización estrecho que tiene una velocidad circunferencial para penetrar en un área estrecha, tal como la cavidad nasal superior de un ser humano, en la que el aire debe desplazarse para permitir la penetración de la

pulverización para depositar una gran fracción de fármaco en el epitelio olfativo.

Aunque se han ilustrado y descrito modos de realización ilustrativos, se apreciará que se pueden realizar diversos cambios en los mismos sin apartarse del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de administración de fármaco olfativo presurizado para producir una pulverización nasal que tiene una velocidad circunferencial, que comprende:
- 5 (a) un recipiente que comprende una mezcla de un fluido presurizado y un compuesto terapéutico;
- (b) un dispositivo de administración (700) en comunicación con el recipiente, teniendo el dispositivo de administración una pluralidad de canales longitudinales helicoidales (750), comprendiendo cada canal helicoidal (750) una entrada (740) y una salida (730) dispuestas en el extremo proximal nasal del dispositivo; y
- 10 (c) un dispositivo de medición para descargar la mezcla de fluido presurizado a través de los canales helicoidales (750);
- en el que la configuración de los canales helicoidales (750) y las salidas (730) produce una pluralidad de descargas de pulverización que convergen en una única neblina de pulverización que tiene una velocidad circunferencial.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el área de la sección transversal del canal (750) interior disminuye desde la entrada (740) a la salida (730).
- 15 3. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo de administración define un eje longitudinal y comprende una pluralidad de salidas (730) dispuestas radialmente alrededor del eje longitudinal.
- 20 4. El dispositivo de la reivindicación 3, en el que las salidas (730) se sitúan simétricamente alrededor del eje longitudinal.
5. El dispositivo de la reivindicación 3, en el que cada salida (730) se configura para producir una pulverización en aerosol a partir de la mezcla de fluido presurizado que tiene una velocidad axial y una velocidad circunferencial.
- 25 6. El dispositivo de la reivindicación 3, en el que cada salida (730) se dispone en un ángulo oblicuo con respecto al eje longitudinal.
7. El dispositivo de la reivindicación 3, en el que cada salida (730) se dirige radialmente hacia dentro.
- 30 8. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la mezcla de fluido presurizado se convierte en una pulverización de aerosol al salir de la salida (730).
9. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que la pulverización de aerosol se dirige radialmente hacia dentro de modo que las múltiples pulverizaciones de aerosol descargadas por la pluralidad de salidas convergen en una única neblina de pulverización que tiene velocidad circunferencial.
- 35 10. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el recipiente comprende un inhalador de dosis medida.
- 40 11. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo produce una pluralidad de partículas que tienen un diámetro promedio seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 1 a aproximadamente 100 micrómetros, aproximadamente 5 a aproximadamente 50 micrómetros, aproximadamente 5 a aproximadamente 30 micrómetros, aproximadamente 5 a aproximadamente 25 micrómetros, aproximadamente 5 a aproximadamente 20 micrómetros, aproximadamente 5 a aproximadamente 15 micrómetros, y aproximadamente 10 a
- 45 aproximadamente 15 micrómetros.

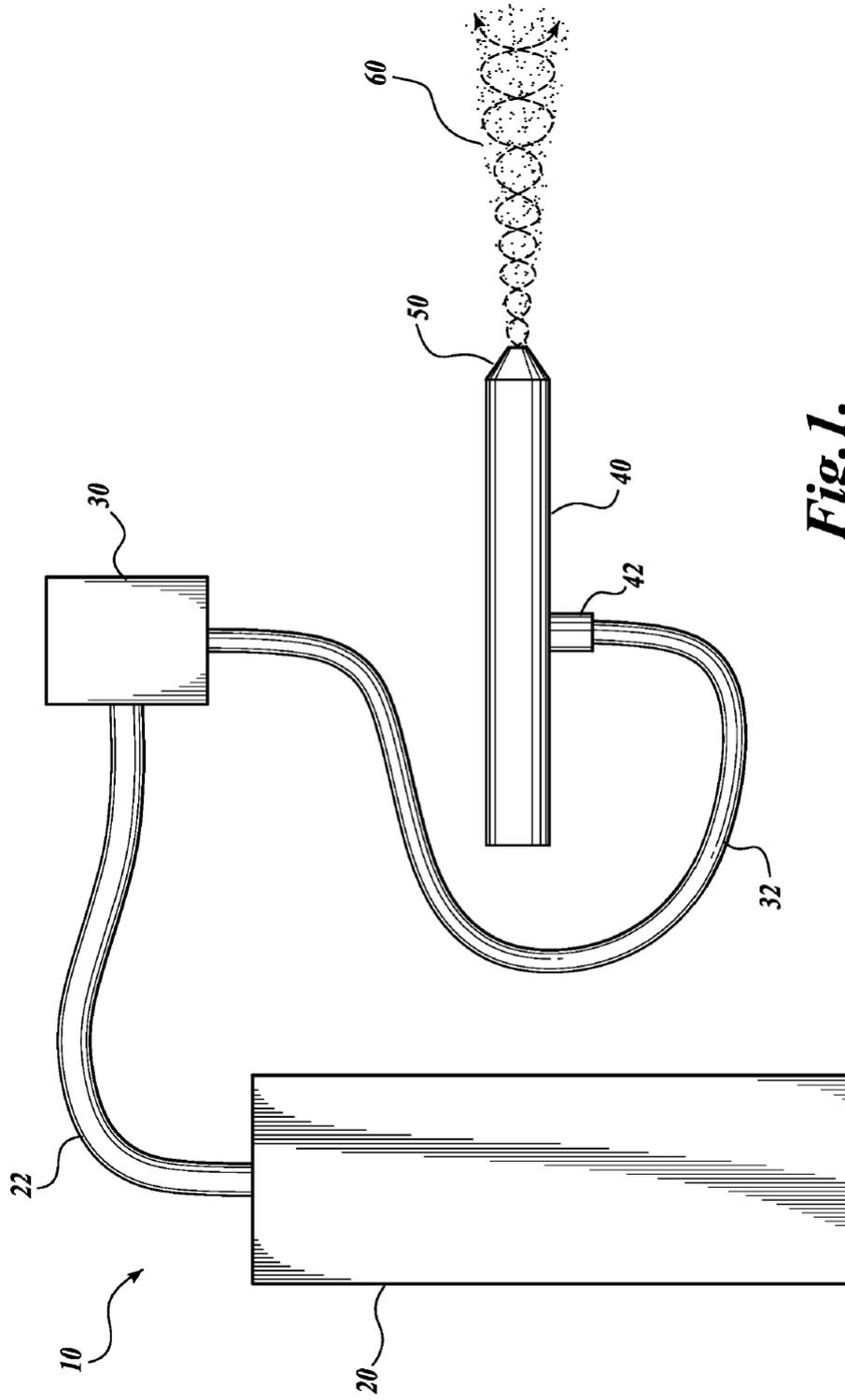


Fig. 1.

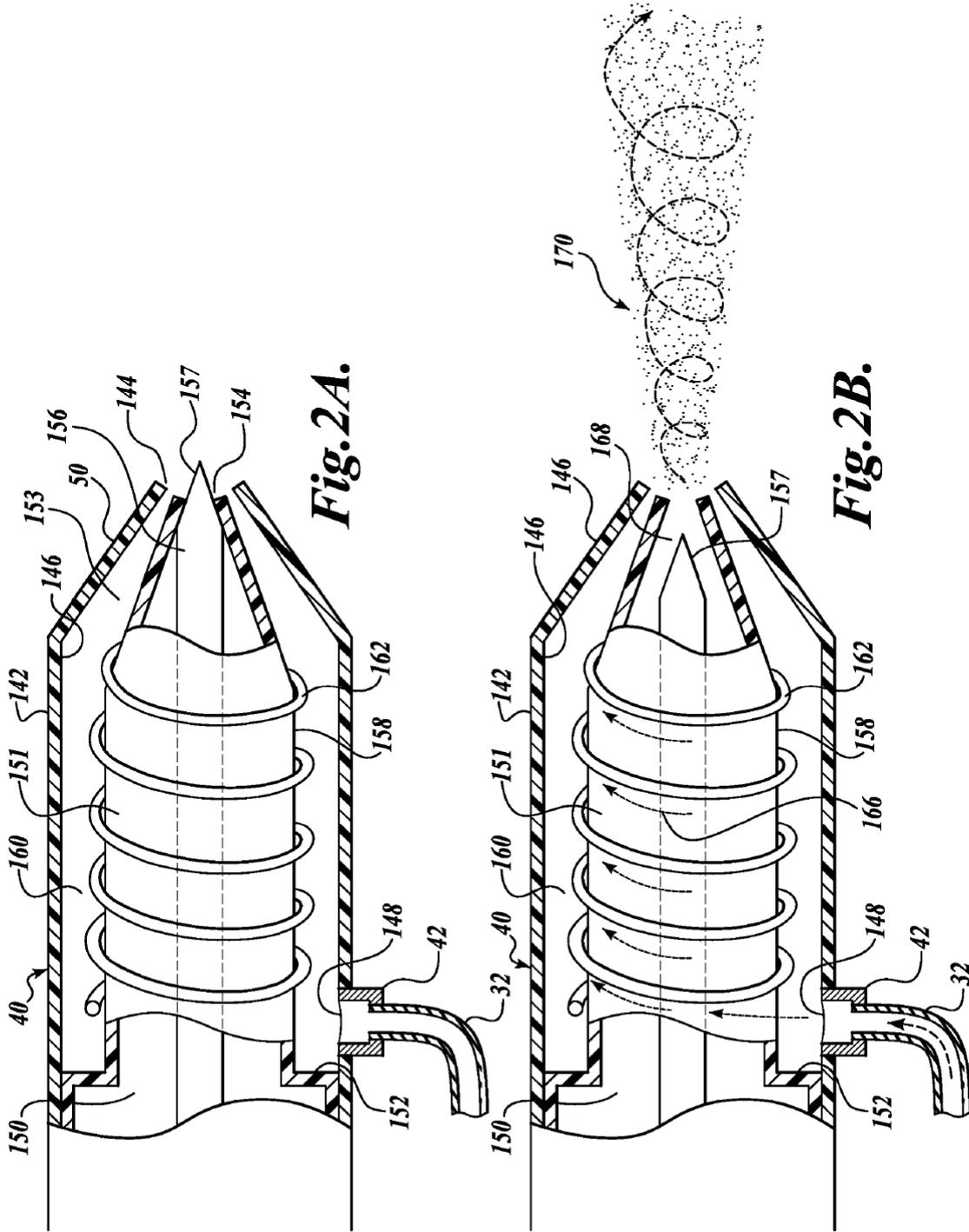


Fig. 2A.

Fig. 2B.

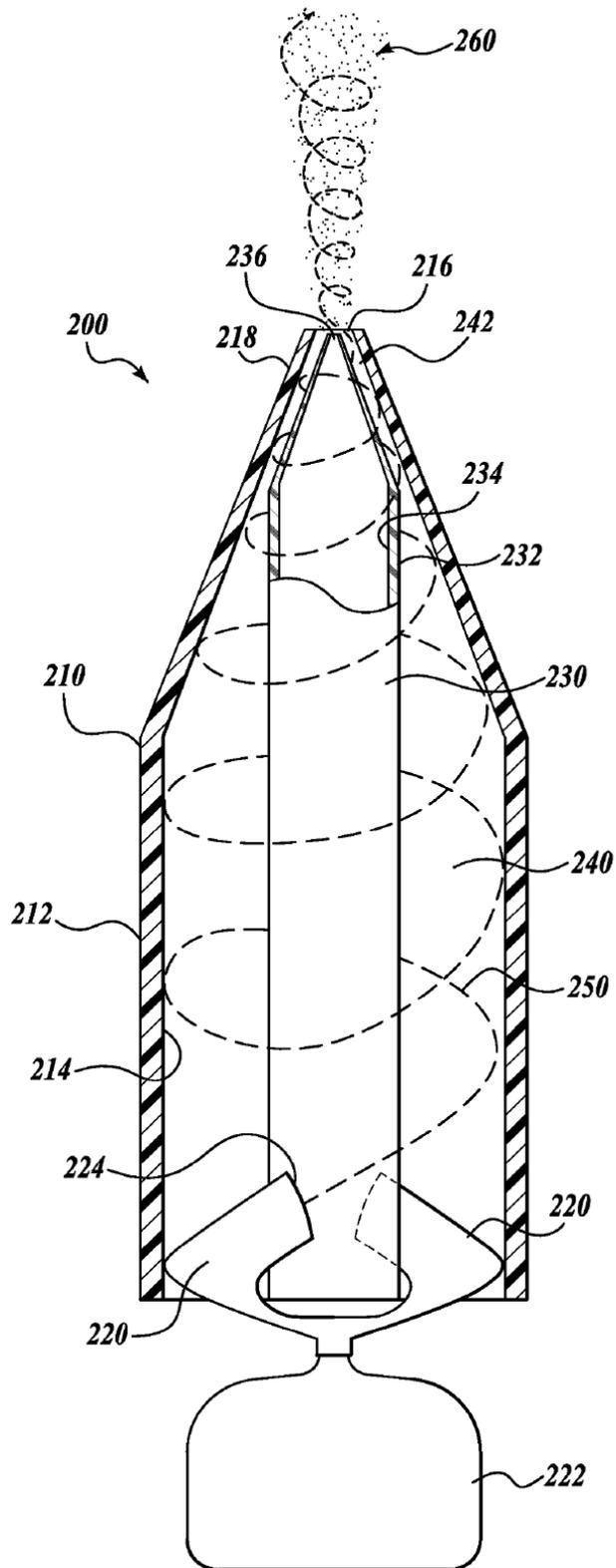


Fig. 3.

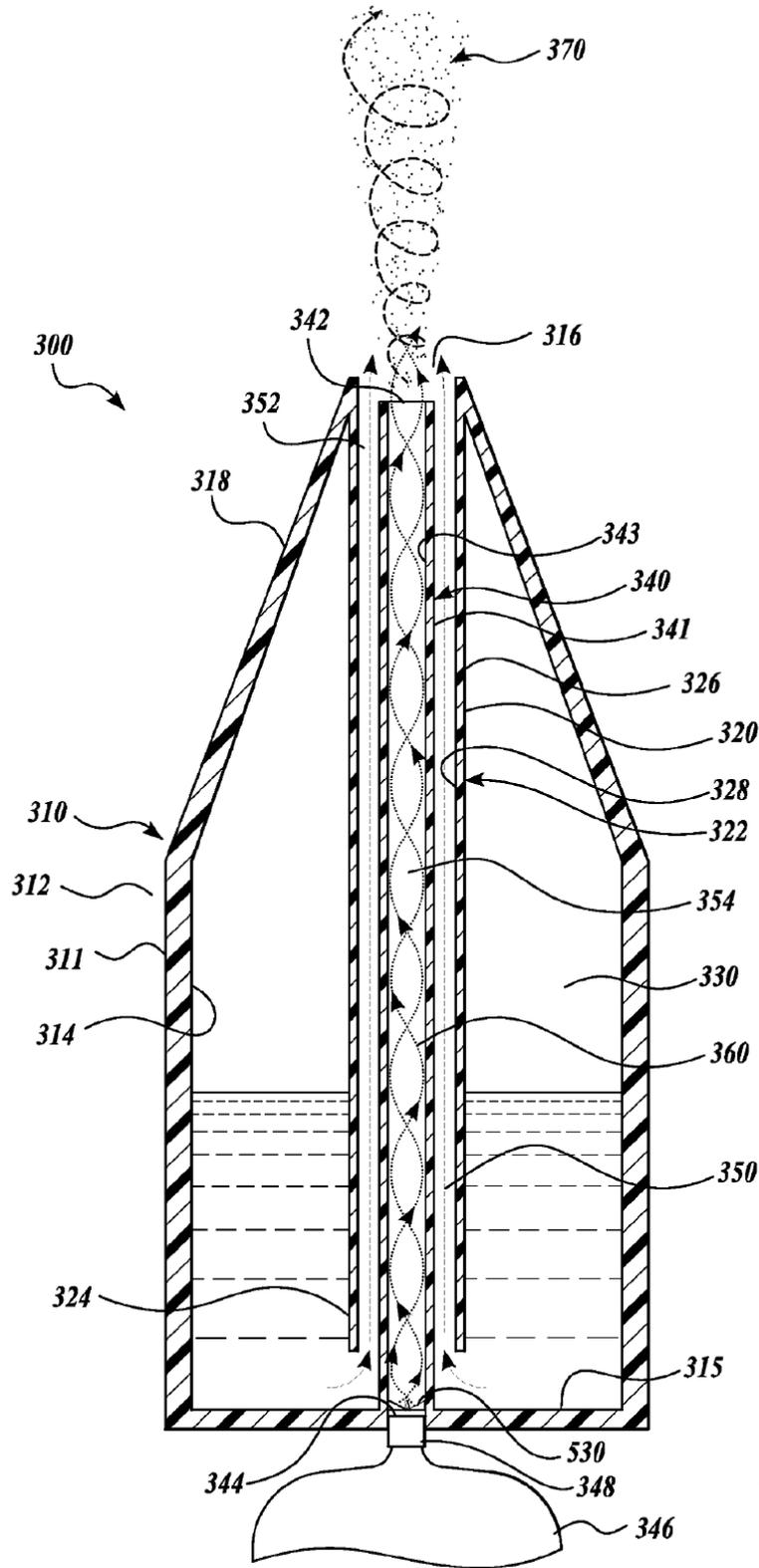


Fig.4.

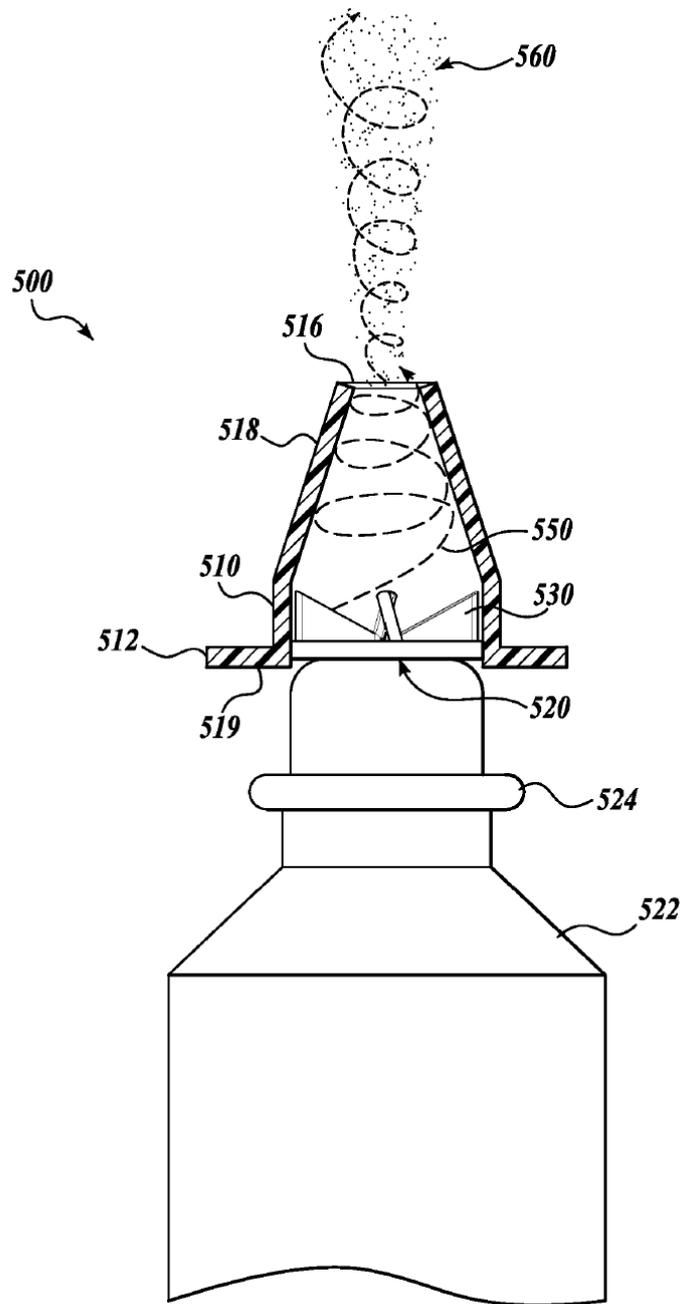


Fig. 5.

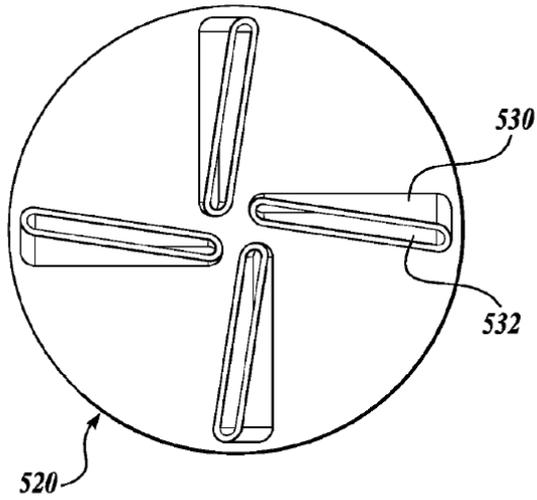


Fig. 6A.

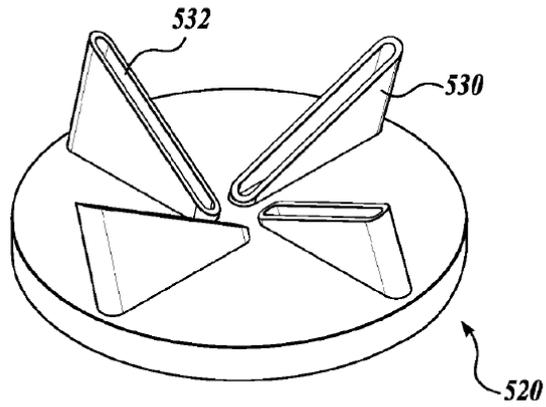


Fig. 6B.

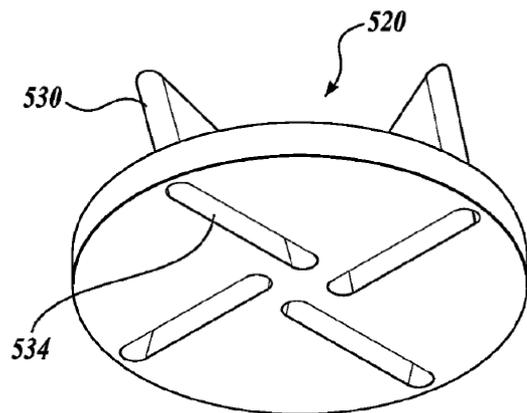


Fig. 6C.

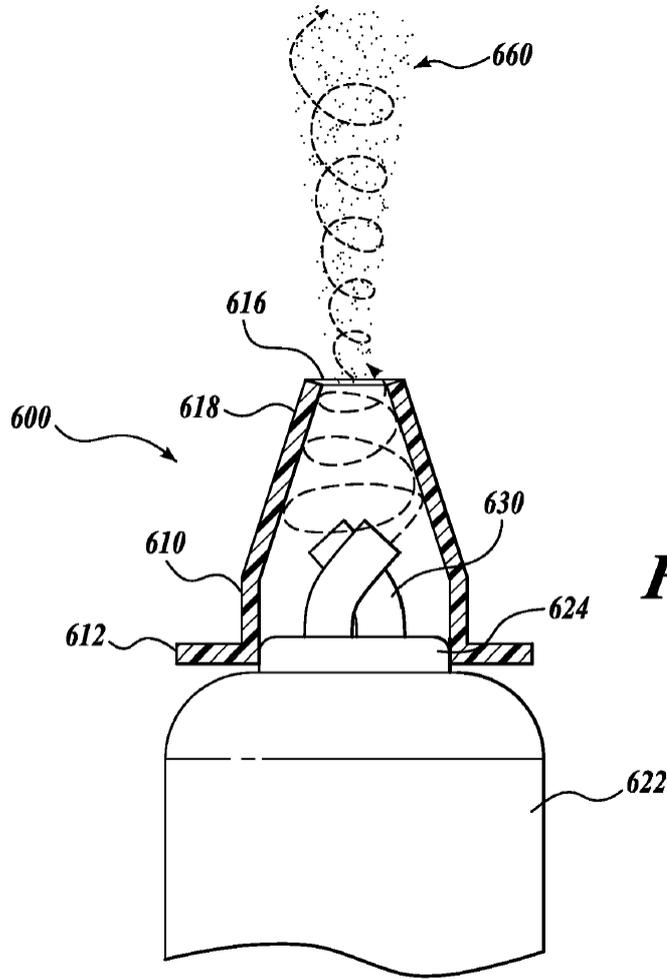


Fig. 7.

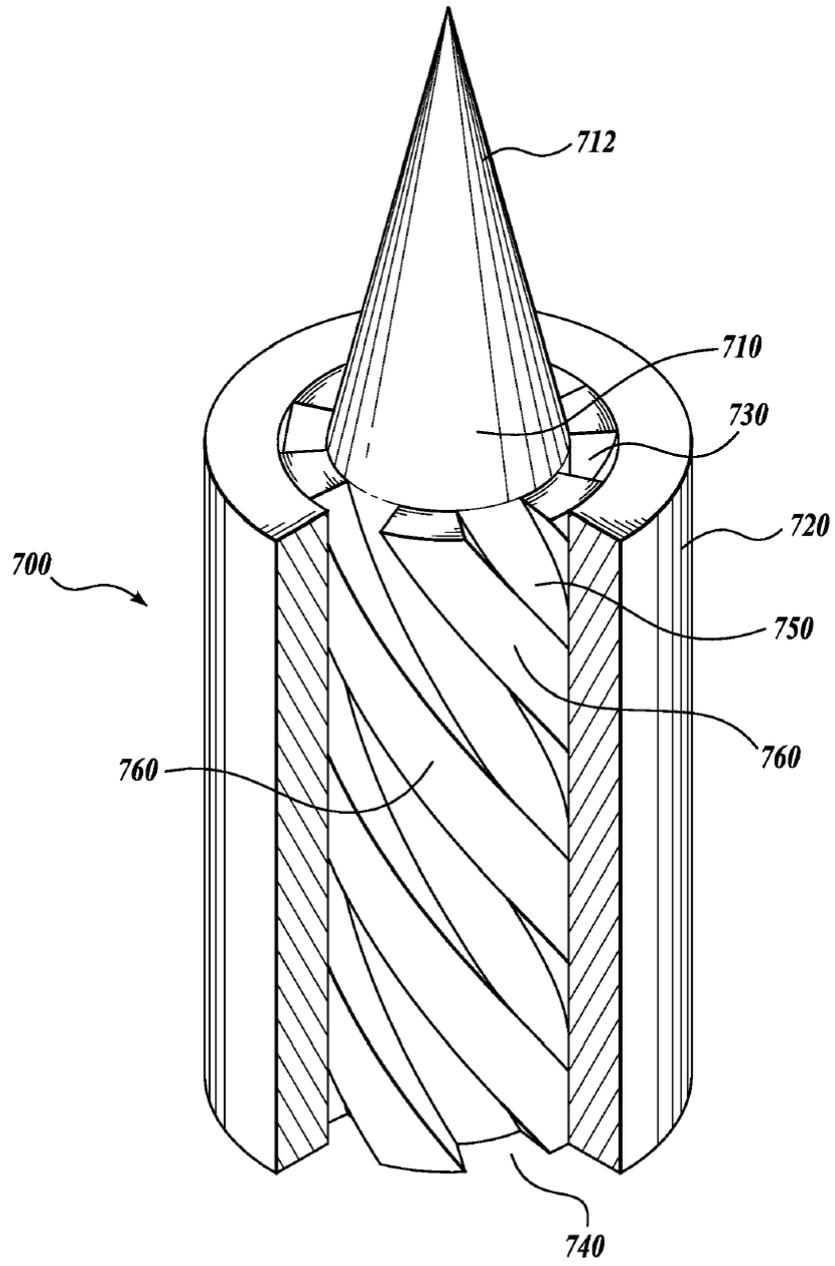


Fig. 8A.

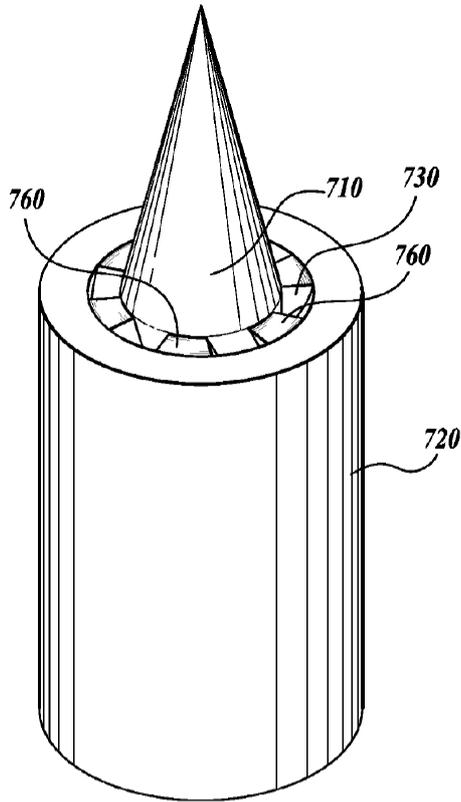


Fig. 8B.

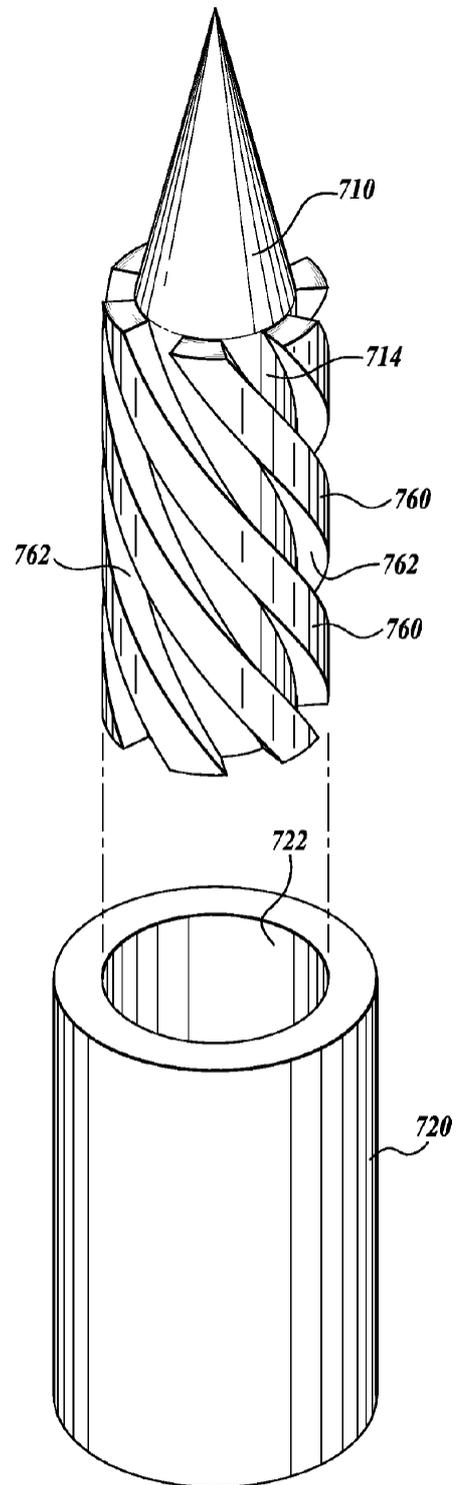


Fig. 8C.

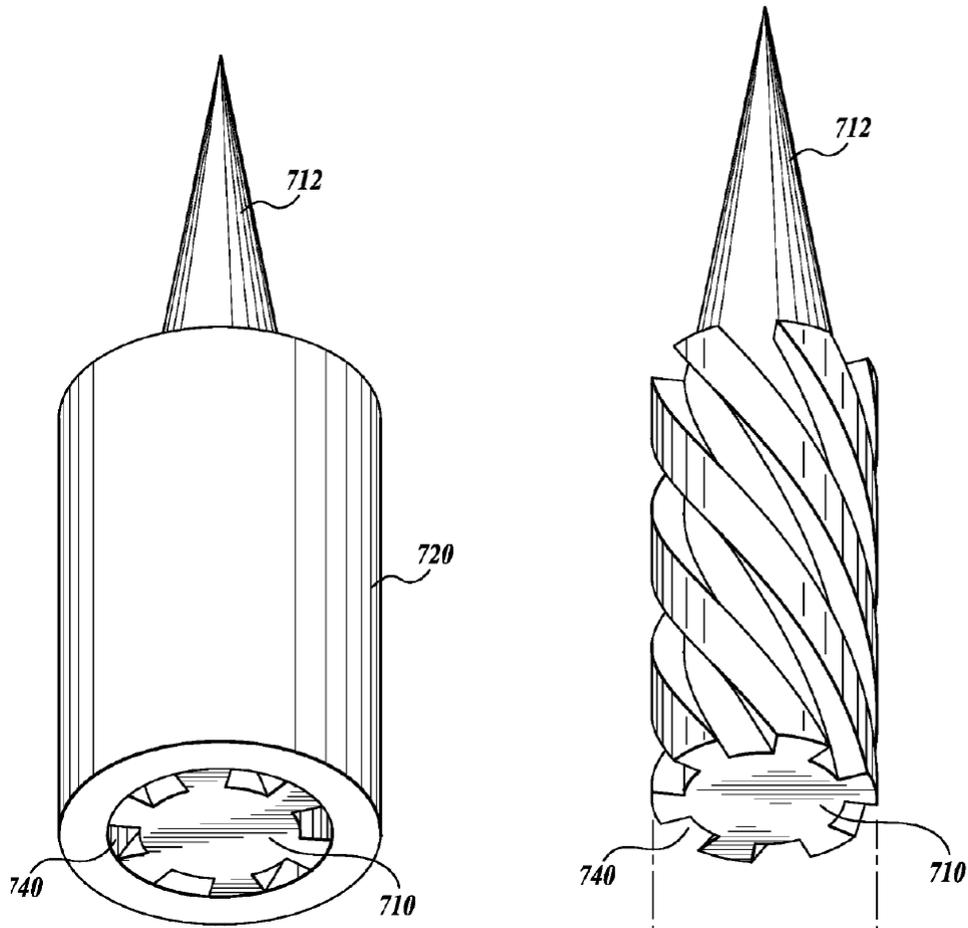
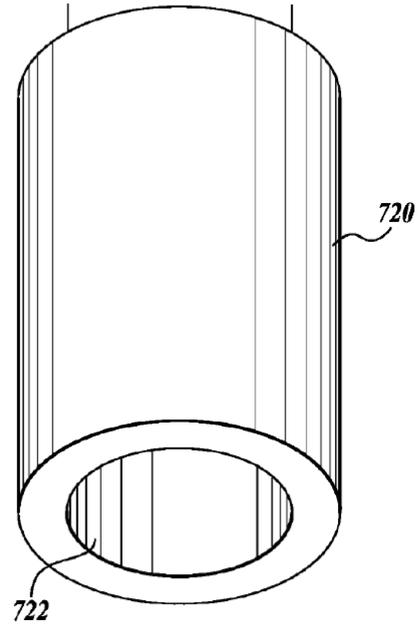


Fig. 8D.

Fig. 8E.



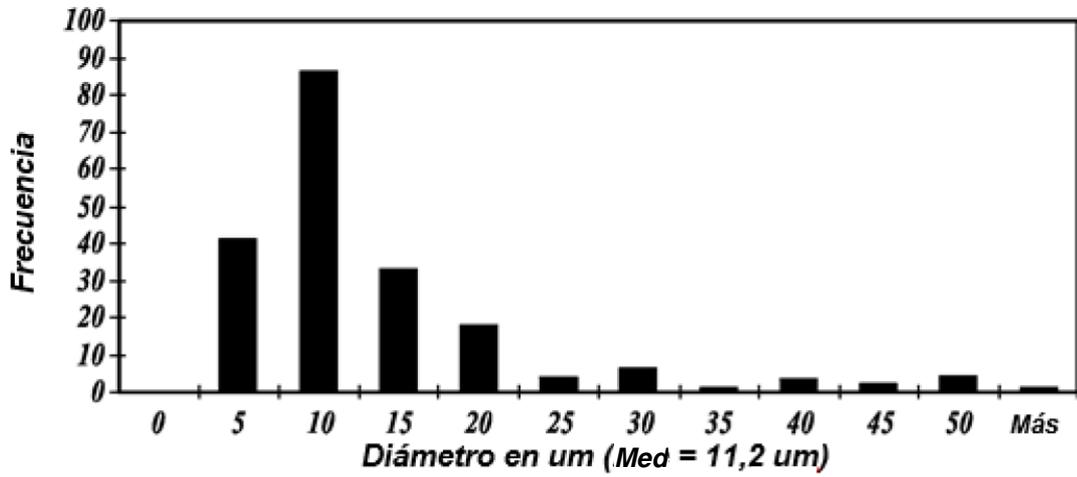


Fig.9.

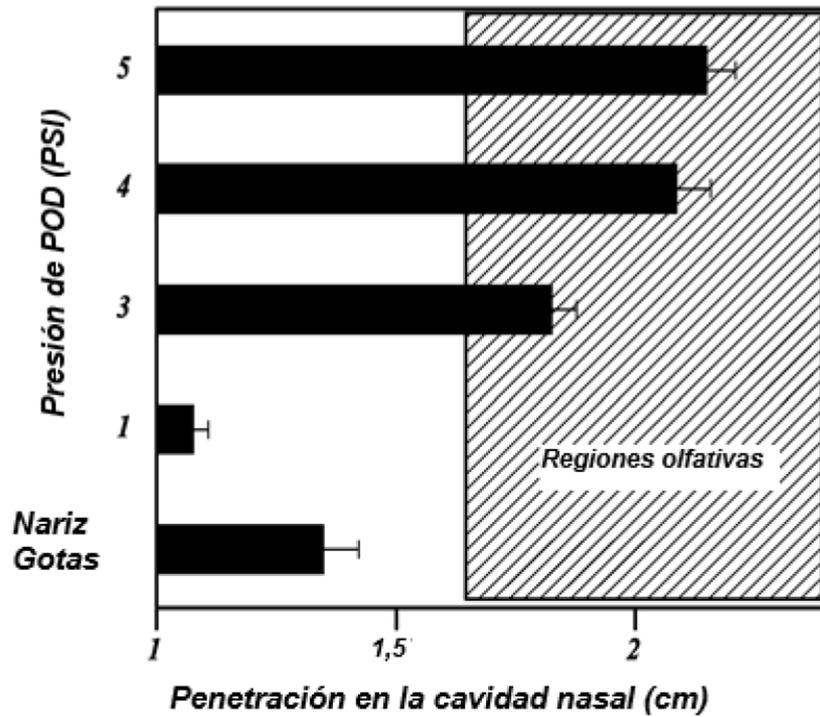


Fig.10.

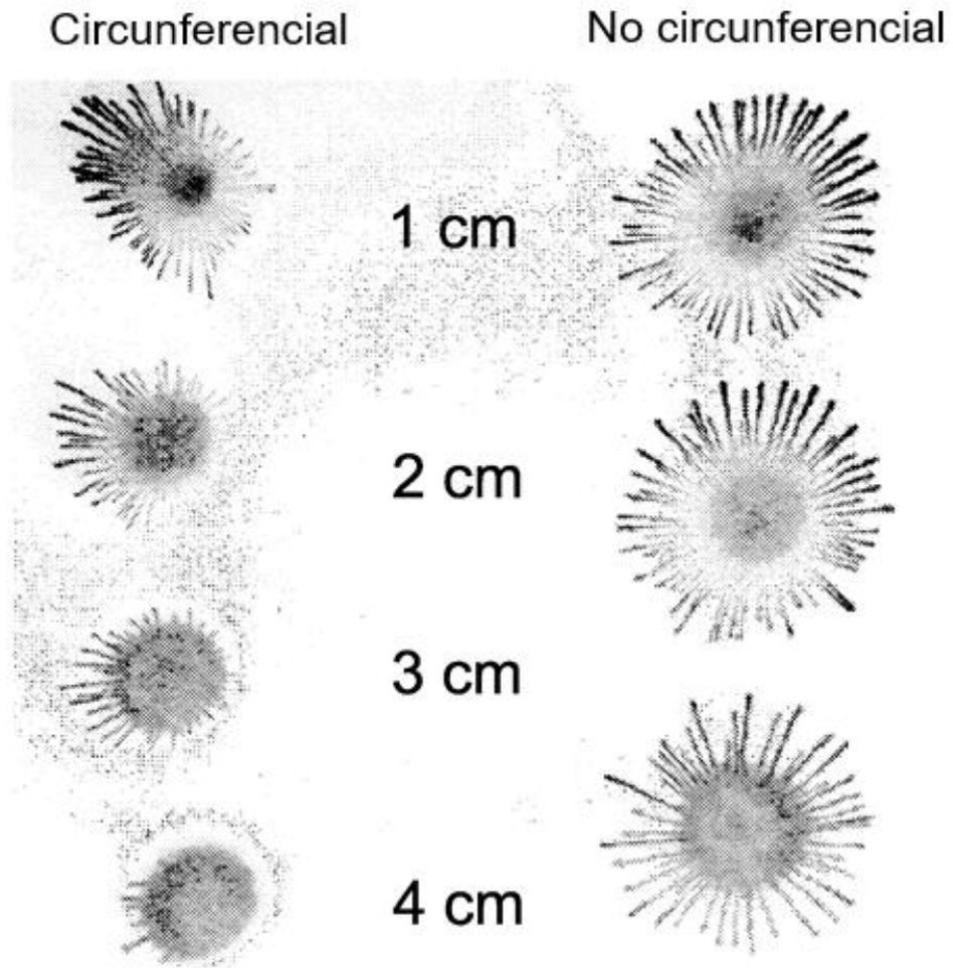


Fig.11.

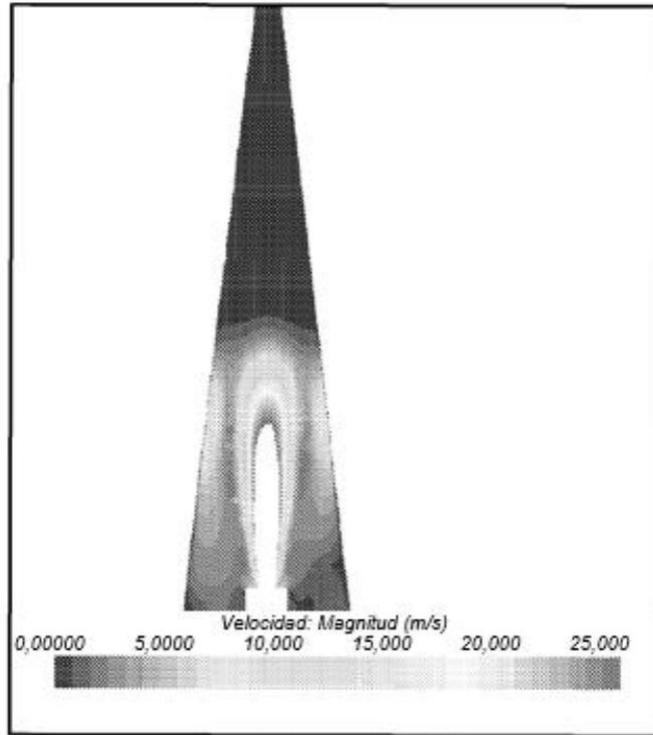


Fig.12A.

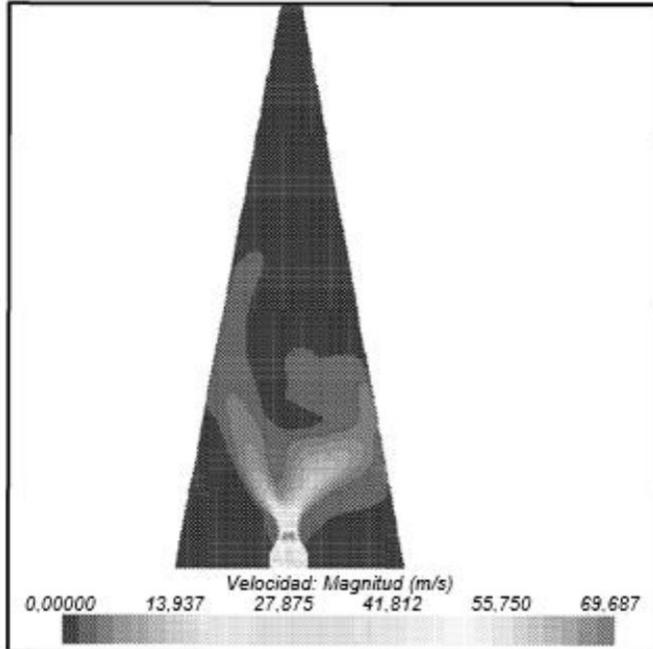


Fig.12B.

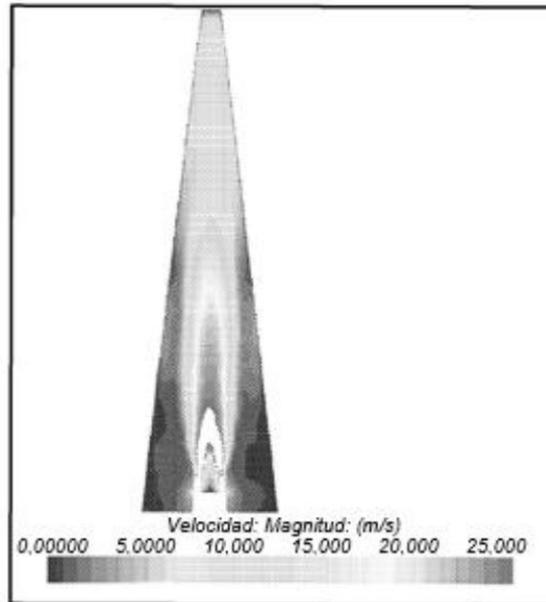


Fig.12C.

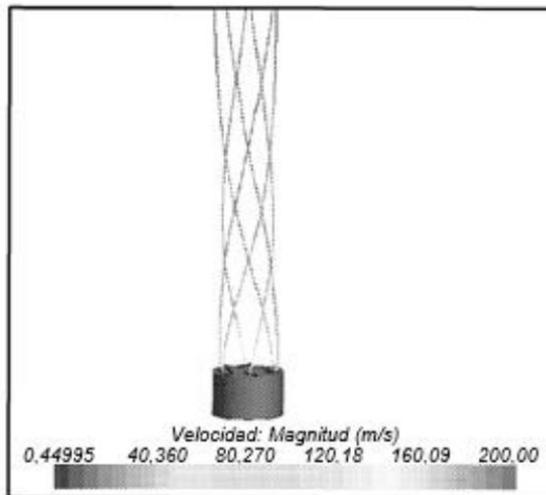


Fig.12D.