

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 996**

51 Int. Cl.:

A61M 15/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2011** **E 15164095 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018** **EP 2926855**

54 Título: **Dispositivo de pulverización nasal**

30 Prioridad:

12.10.2010 US 392223 P

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

17.05.2019

73 Titular/es:

IVAX PHARMACEUTICALS IRELAND (50.0%)

Unit 301 Industrial Park

Waterford, IE y

TEVA BRANDED PHARMACEUTICAL PRODUCTS

R & D, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

WALSH, DECLAN;

ZENG, XIAN-MING;

LY, JADE y

MORALES, ARMANDO

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 712 996 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 de pulverización nasal

5 Esta invención se refiere a un dispositivo de pulverización nasal y, en particular, a un dispositivo de pulverización nasal para el suministro de una formulación farmacéutica a la cavidad nasal en dosis medidas.

10 Los dispositivos de pulverización nasal para el suministro de medicamento a la cavidad nasal, en particular la mucosa nasal, puede ser útil para la profilaxis y/o el tratamiento de ciertas enfermedades y trastornos de la cavidad nasal. Dichos dispositivos también pueden suministrar medicamentos a la circulación sistémica a través de los cornetes y los tejidos linfoides ubicados en la parte posterior de la cavidad nasal y al sistema nervioso central a través de la región olfativa en la parte superior de la cavidad nasal.

15 Los dispositivos de pulverización nasal incluyen dispositivos de dosis unitaria (un solo uso) que tienen mecanismos similares a jeringas y dispositivos de dosis medida destinados a múltiples ciclos de uso. Los dispositivos de dosis unitaria son apropiados para suministrar ciertos medicamentos tales como las vacunas, mientras que los dispositivos de dosis medida son más adecuados para regímenes de dosificación a largo plazo, por ejemplo, para el tratamiento de la rinitis. Un dispositivo conocido de dosis medida comprende un vial que contiene una suspensión acuosa de un medicamento adecuado. El vial se proporciona con una bomba operada manualmente adaptada para atomizar dosis medidas de la formulación de medicamento para suministrarla a la cavidad nasal. Los ejemplos de este tipo de dispositivo de pulverización nasal incluyen Flixonase® (propionato de fluticasona, GSK), Nasacort AQ® (acetónido de triamcinolona, Sanofi-Aventis) y Nasonex® (mometasona furoato monohidrato, Schering-Plough).

20 Si bien los dispositivos de pulverización nasal que tienen bombas operadas manualmente han logrado cierto éxito en el mercado, tienen varios inconvenientes. Por ejemplo, las bombas operadas manualmente tienen una fuerza de accionamiento relativamente grande la cual puede ser difícil de lograr para algunos usuarios, como los muy jóvenes y los ancianos, de manera repetible. Además, las variaciones en la fuerza de accionamiento aplicada pueden conducir a algunos usuarios a recibir dosis de medicamento con características de pulverización inferiores a las óptimas.

25 Para abordar los problemas asociados con estos dispositivos conocidos de pulverización nasal de dosis medida, puede contemplarse reemplazar la bomba operada manualmente con un bote de aerosol presurizado. Un bote de aerosol típico comprende un vial cilíndrico que contiene el medicamento. El medicamento es típicamente un ingrediente activo junto con un propelente adecuado. El medicamento puede estar en forma de una solución o una suspensión en el propelente y pueden agregarse excipientes para facilitar la disolución del ingrediente activo (por ejemplo, codisolventes) o para estabilizar la suspensión (por ejemplo, tensoactivos). El vial se proporciona con una válvula dosificadora que tiene un vástago de la válvula que se extiende axialmente. El desplazamiento del vástago de la válvula con relación al vial provoca la dispensación de una dosis medida de la formulación de medicamento como un aerosol. En comparación con las bombas operadas manualmente, los botes de aerosol presurizados requieren fuerzas de accionamiento bajas y proporcionan características de aerosol consistentes.

30 Sin embargo, mientras que los inhaladores presurizados de dosis medida (MDI) han encontrado una amplia aceptación en el mercado en dispositivos destinados a la administración pulmonar de medicamentos por inhalación a través de la boca hacia los pulmones, los MDI no han encontrado aplicaciones en dispositivos de pulverización nasal. En general, se ha considerado que las formulaciones de aerosol nasal no pueden tolerar los excipientes que se encuentran en las formulaciones de pMDI. En particular, los altos niveles de codisolventes, tal como el etanol, que se encuentran en las formulaciones en solución son mal tolerados por los pacientes debido a la sensación desagradable que producen en la cavidad nasal durante la administración. Por medio de ejemplo, el documento WO 92/06675 describe una formulación de medicamento para un pMDI que comprende dipropionato de beclometasona, un codisolvente y un propelente de HFA. La descripción está dirigida principalmente a la administración de la formulación por inhalación en los pulmones a través de la boca. Se menciona que la formulación puede suministrarse por vía nasal; sin embargo, no se describe cómo puede lograrse este método de administración y no se tiene en cuenta el problema de la mala tolerancia del paciente para las aplicaciones nasales.

35 El documento US 2010/0218760 A1 describe un actuador para un inhalador para suministrar un medicamento por inhalación. El documento WO 01/58508 describe una boquilla de accionamiento para un dispositivo MDI y se ocupa de la problemática de la velocidad de la pluma del aerosol.

40 El documento GB 2 367 011 A describe un inhalador de dosis medida que posee un bote que contiene salmeterol (o una sal fisiológicamente aceptable del mismo) y un propelente de hidrofluoroalcano, una válvula de medición de dosis y un actuador, el cuerpo del actuador posee un bloque de boquilla para recibir la válvula de medición de dosis y definir un canal de salida cuyo diámetro en su punto más estrecho está entre 0,2 y 0,4 mm y cuya longitud está entre 1 y 2 mm y/o la relación del diámetro del canal de salida en su punto más estrecho a su longitud está entre 3:5:1 y 10:1. Guo y otros. (European Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 35, núm., 2008, páginas 417-426) describe la influencia de los parámetros de accionamiento y las propiedades físicas de la formulación en el rendimiento del suministro de aerosol nasal.

65

En consecuencia, la presente invención proporciona un dispositivo de pulverización nasal de acuerdo con la reivindicación 1.

En una modalidad de acuerdo con la presente invención, en donde la formulación es una formulación en solución. En una modalidad alternativa de acuerdo con la presente invención, en donde la formulación es una formulación en suspensión. En consecuencia, el uso del término formulación abarca tanto las formulaciones en solución como las en suspensión.

También se describe el uso del dispositivo de pulverización nasal para el suministro de una formulación farmacéutica (solución o suspensión) a la cavidad nasal en dosis medidas.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que incluso las formulaciones que contienen altos niveles de codisolvente son bien toleradas en una formulación de aerosol nasal, siempre que el dispositivo de aerosol nasal usado para suministrar la formulación a la cavidad nasal se adapte para proporcionar un denominado "aerosol suave". El dispositivo de pulverización nasal que tiene la formulación a base de propelente descrita a continuación proporciona las ventajas de un bote de aerosol presurizado de dosis medida sin sufrir la desventaja de una pobre tolerabilidad del paciente.

La presente invención se describirá ahora con referencia a los dibujos acompañantes, en los cuales: la Figura 1 muestra una vista esquemática en perspectiva recortada de un dispositivo de pulverización nasal de acuerdo con la presente invención;

la Figura 2 muestra una válvula convencional para un pMDI;

la Figura 3 muestra otra vista recortada que muestra una porción del dispositivo de pulverización nasal de la Figura 1 con mayor detalle;

la Figura 4 es una vista en sección transversal que muestra un componente para el dispositivo de pulverización nasal mostrado en las Figuras 1 y 3; y

la Figura 5 es un gráfico que muestra el efecto de las variables de accionamiento en los valores de fuerza de pulverización para cuatro dispositivos de pulverización nasal diferentes.

El dispositivo de pulverización nasal de la presente invención contiene un ingrediente activo. La formulación farmacéutica de la presente invención comprende un ingrediente activo y un propelente. En principio, cualquier ingrediente farmacéuticamente activo que sea soluble o suspendido en la formulación y actúe a través de la cavidad, tal como la mucosa nasal, puede usarse en la presente invención. El ingrediente activo está generalmente presente en la formulación de la invención en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, una cantidad de manera que los volúmenes medidos del medicamento administrado al paciente contienen una cantidad de fármaco eficaz para ejercer la acción terapéutica pretendida. Los ejemplos no limitantes del ingrediente activo que pueden usarse en la formulación de la presente invención son los siguientes:

(i) Esteroides, tales como alcometasona, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, deflazacort, diflucortolona, desoximetasona, dexametasona, fludrocortisona, flunisolida, fluocinolona, fluorometolona, fluticasona, hidrocortisona, furoato de mometasona, decanoato de nandrolona, sulfato de neomicina, rimexolona, metilprednisolona, prednisolona y acetónido de triamcinolona. El esteroide es, preferentemente dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona o furoato de mometasona. Dipropionato de beclometasona (también denominado dipropionato de beclometasona (INN) o (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16S, 17R) -9-cloro-11-hidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-17 - [2-(propioniloxi) acetil] -6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16, 17-dodecahidro-3H-ciclopenta [a] fenantren-17-il propionato (IUPAC))) es particularmente preferido.

(ii) Agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta y prolongada. Los agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) incluyen formoterol, salmeterol y sales de los mismos, tales como fumarato de formoterol y xinafoato de salmeterol. Los agonistas β_2 de acción corta incluyen salbutamol, terbutalina y sales de los mismos, tales como sulfato de salbutamol.

(iii) Anticolinérgicos, tales como los antagonistas de los receptores muscarínicos, por ejemplo, bromuro de dexpirronio, bromuro de glicopirronio, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio y bromuro de tiotropio.

(iv) Otros fármacos, tales como los inhibidores de la ACE, los inhibidores de la acetilcolinesterasa, los alfabloqueadores, los analgésicos, por ejemplo, opioides, bloqueadores de los receptores de la angiotensión II, antiaritmicos, antibióticos, agentes anticancerígenos, agentes anticoagulantes, antidepresivos, antieméticos, antihistamínicos, fármacos fúngicos, agentes antiinflamatorios, antipsicóticos, agentes antivirales, bifosfonatos, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, agonistas de la dopamina, medicamentos hormonales, hipoglucemiantes, inmunoglobulinas, antagonistas de los receptores de leucotrienos, anestésicos locales, agentes mucolíticos, agonistas narcóticos y antidotos opiáceos, nitratos, antagonistas de los receptores de NMDA, ácidos nucleicos, inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), polipéptidos, moduladores del canal de potasio, agonistas de la serotonina, antagonistas de la serotonina, medicamentos para dejar de fumar y medicamentos simpaticomiméticos.

Es necesario suministrar una cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente activo y esta cantidad variará en dependencia de la naturaleza del ingrediente activo. Un rango típico es de 1 μ g a 1 mg. En una modalidad preferida, el dispositivo de aerosol nasal de la presente invención proporciona una dosis suministrada del ingrediente activo de al menos 50 μ g, con mayor preferencia, al menos 60 μ g y con la máxima preferencia al menos 70 μ g, mientras que al mismo tiempo proporciona la conveniente "pulverización suave".

El propelente de la formulación farmacéutica de la presente invención es un propelente hidrofluoroalcano (HFA): P134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), P227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) o mezclas de los mismos. Pueden agregarse otros

hidrofluorocarbonos, hidrocarburos o gases alifáticos (por ejemplo, butano o éter dimetílico) para modificar las características del propelente según sea necesario. Sin embargo, se prefiere que P134a y/o P227 sean los únicos propelentes presentes. El propelente constituye, preferentemente, del 80 % al 99 % en peso, con mayor preferencia del 90 al 98 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

5

La presente invención es aplicable a dispositivos de pulverización nasal para suministrar todos los tipos de formulaciones farmacéuticas, pero es particularmente efectivo para suministrar formulaciones farmacéuticas que incluyen un codisolvente para el ingrediente activo. El codisolvente está generalmente presente con el propósito de solubilizar el ingrediente activo y la naturaleza precisa del codisolvente dependerá, por lo tanto, de la naturaleza del ingrediente activo. Sin embargo, el codisolvente es preferentemente un alcohol alifático C₂₋₆, tal como etanol o propilenglicol, y preferentemente etanol. Cuando se requiere, el codisolvente está presente en una cantidad suficiente para disolver sustancialmente todo el medicamento presente en la formulación y para mantener el medicamento disuelto durante el período de tiempo y las condiciones experimentadas por los productos comerciales en aerosol. Preferentemente, el disolvente está presente en una cantidad para evitar la precipitación del ingrediente activo incluso a temperaturas de hasta -20 °C. El disolvente es preferentemente anhidro, aunque pueden tolerarse cantidades traza de agua absorbida por los ingredientes, por ejemplo, durante la fabricación del medicamento. El etanol anhidro es particularmente preferido. El codisolvente, preferentemente, etanol, está presente típicamente en 1-20 % en peso, con mayor preferencia 6-15 % en peso y con la máxima preferencia aproximadamente 8 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

10

15

20

25

En una modalidad específica de la presente invención, la formulación farmacéutica comprende dipropionato de beclometasona, etanol y un propelente seleccionado de 1,1,1,2-tetrafluoroetano (P134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (P227) y una mezcla de los mismos. Esta formulación se usa típicamente para la profilaxis y/o el tratamiento de la rinitis alérgica estacional (incluida la fiebre del heno) y la rinitis perenne. El ingrediente activo dipropionato de beclometasona está generalmente presente en una formulación de la presente invención en una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, una cantidad de manera que los volúmenes medidos del medicamento administrado al paciente contienen una cantidad de medicamento efectivo para ejercer la acción terapéutica pretendida. La formulación de aerosol contiene, preferentemente, de 0,02 % a 0,6 % en peso, con mayor preferencia de 0,05 % a 0,5 % en peso de dipropionato de beclometasona, basado en el peso total de la formulación.

30

Una formulación preferida de acuerdo con la presente invención comprende 0,02 % a 0,6 % en peso de dipropionato de beclometasona, 1 % a 20 % en peso de etanol y 80 a 99 % en peso de propelente, en donde los porcentajes en peso se basan en el peso total del aerosol. Una formulación particularmente preferida consiste esencialmente en dipropionato de beclometasona, etanol y un propelente seleccionado entre 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y una mezcla de los mismos; con mayor preferencia la formulación consiste en estos componentes.

35

La formulación farmacéutica de la presente invención está, preferentemente, sustancialmente libre de tensoactivo. Los tensoactivos a menudo se agregan a las suspensiones para estabilizar la suspensión. Sin embargo, cuando la formulación de la presente invención es una solución, no se requiere un tensoactivo. Sin embargo, pueden tolerarse pequeñas cantidades sin afectar adversamente la formulación. Preferentemente, la formulación no contiene más del 0,0005 % en peso de un tensoactivo basado en el peso total de la formulación. Las formulaciones preferidas no contienen tensoactivo. Se cree que la presencia de una cantidad significativa de un tensoactivo no es conveniente para las formulaciones en solución de dipropionato de beclometasona porque se cree que tensoactivos tales como el ácido oleico y la lecitina promueven la degradación química del ingrediente activo cuando este último se disuelve en la mezcla del propelente y etanol.

40

45

La formulación farmacéutica de la presente invención puede prepararse al disolver la cantidad deseada de ingrediente activo en la cantidad deseada de codisolvente acompañado de agitación o sonicación. El bote de aerosol puede llenarse luego mediante el uso de métodos convencionales de llenado en frío o de llenado a presión.

50

La presente invención proporciona un dispositivo de pulverización nasal para el suministro de una formulación farmacéutica a la cavidad nasal en dosis medidas. El dispositivo comprende un bote de aerosol presurizado. Tales botes se conocen en la técnica y están disponibles comercialmente. El bote de aerosol 3 está compuesto típicamente de aluminio o una aleación de aluminio. Las superficies internas del bote de aerosol 3 pueden recubrirse con un polímero de fluorocarbono, como PTFE o FEP, opcionalmente junto con un polímero no fluorado para promover la adhesión, tal como PES. El bote incluye un vial que contiene una formulación farmacéutica que comprende un ingrediente activo y un propelente. El bote de aerosol incluye además una válvula dosificadora que tiene un vástago de la válvula que puede desplazarse axialmente con relación al vial para provocar la dispensación de una dosis medida de la formulación farmacéutica a través del vástago de la válvula. El dispositivo comprende además un actuador para el bote de aerosol que incluye un bloque del vástago que tiene un receptáculo en el cual se recibe el vástago de la válvula del bote de aerosol y se ubica axialmente, y puede desplazarse con respecto al vial del bote de aerosol para accionar la válvula dosificadora del bote de aerosol. El bloque del vástago define además una boquilla de descarga para la formulación farmacéutica y un canal de transferencia a través del cual una dosis dispensada de la formulación farmacéutica puede pasar desde el vástago de la válvula al orificio de descarga. El actuador comprende además una salida de suministro, tal como una pieza nasal, para la pluma de aerosol, el orificio de descarga se dispone para dirigir la pluma de aerosol a través de la salida de suministro.

60

65

De acuerdo con la presente invención, el dispositivo se adapta para producir una pluma de aerosol para una dosis dispensada de una composición de formulación que tiene, preferentemente, un valor de fuerza de pulverización no mayor que 40 mN medido a una distancia de 30 mm del orificio de descarga.

5 Con referencia a la Figura 1, un dispositivo de pulverización nasal 1 de acuerdo con la presente invención se basa en un inhalador de dosis medida presurizado convencional (pMDI), pero modificado para uso nasal en lugar de para inhalación a través de la boca. En consecuencia, el dispositivo 1 comprende un actuador 2 que aloja un bote de aerosol 3 que contiene una formulación farmacéutica para suministrarse a la cavidad nasal de un usuario.

10 El bote de aerosol 3 se construye según un diseño y especificación estándar y comprende un cuerpo de bote 4 sustancialmente cilíndrico el cual contiene la formulación farmacéutica. El bote de aerosol 3 se carga con una formulación farmacéutica como se describió anteriormente en este documento. El cuerpo del vial 4 se proporciona con un casquillo 5 que se arruga sobre un labio del cuerpo para sellar herméticamente la formulación farmacéutica a presión.

15 El casquillo 5 del bote de aerosol 3 se proporciona con una válvula dosificadora 6 diseñada para suministrar una cantidad dosificada de la formulación farmacéutica al usuario para cada acción de la válvula 6. La válvula de medición 6 es de un tipo conocido disponible de fabricantes como Consort Medical pic y 3M Drug Delivery Systems. Ver documento WO 99/47195 para detalles adicionales de la válvula dosificadora adecuada para su uso en el dispositivo de la presente invención. La válvula 6 generalmente comprende una cámara de medición 7 (no visible en la Figura 1, pero mostrada en la Figura 2 reproducida del documento WO 99/47195) y un vástago de la válvula 8 en forma de un tubo estrecho que sobresale hacia afuera de la férula 5. La válvula dosificadora 6 se acciona al desplazar el vástago de la válvula 8 hacia el interior del cuerpo de la válvula contra la acción de un resorte de válvula 9 para permitir que la cantidad dosificada de la formulación farmacéutica se ventile desde la cámara de dosificación a través del vástago 8. El componente propelente de la formulación farmacéutica causa la atomización del ingrediente activo al vaporizarse al liberarse a la atmósfera. La cámara de medición 7 se recarga luego con la formulación farmacéutica cuando se permite que el vástago de la válvula 8 regrese a su posición inicial bajo la acción del resorte de la válvula 9.

30 Con referencia adicional a la Figura 1, el bote de aerosol 3 se recibe en el extremo abierto de un cuerpo 10 del actuador 2, con el vástago de la válvula 8 recibido y ubicado axialmente por un bloque del vástago 11 del actuador 2. El cuerpo del actuador 10 es un componente de plástico moldeado y el bloque del vástago 11 se forma como una protuberancia que se alza desde el extremo cerrado del cuerpo del actuador 10. El bloque del vástago 11 incluye un receptáculo cilíndrico configurado para un ajuste a presión con el vástago de la válvula 8 del bote de aerosol 3. El cuerpo del actuador 10 generalmente define una porción similar a un manguito que tiene una sección transversal sustancialmente circular, dentro de la cual la porción similar a un manguito del bote de aerosol 3 puede desplazarse axialmente con respecto al bloque del vástago 11 y el vástago de la válvula 8 para accionar la válvula de medición 6. Una porción del bote de aerosol 3 en su extremo sin válvula permanece expuesta durante su uso, de manera que, el usuario puede aplicar una presión manual para desplazar el bote de aerosol con relación al vástago de la válvula.

40 Aunque es similar en los aspectos descritos anteriormente, el dispositivo de pulverización nasal 1 de acuerdo con la presente invención difiere de los pMDI convencionales en dos aspectos importantes.

45 En primer lugar, el cuerpo del actuador 10 define una salida de suministro en forma de una pieza nasal 12 (en lugar de una pieza bucal) para suministrar la formulación farmacéutica atomizada a la cavidad nasal. La salida de suministro puede ser una pieza nasal tubular adaptada para su inserción en la fosa nasal, y un extremo circular de la pieza nasal puede tener un diámetro interno de 5 a 7,5 mm, preferentemente de aproximadamente 7,2 mm. La salida de suministro, el orificio de suministro y el canal de transferencia pueden alinearse entre sí, es decir, pueden tener ejes sustancialmente idénticos. El eje de la salida de suministro puede ser sustancialmente perpendicular, o en un ángulo de hasta 20 °C con respecto a la perpendicular, al bote de aerosol y al receptáculo del bloque del vástago. Preferentemente, un eje de la pieza nasal 12 define un ángulo de aproximadamente 80 °C con la porción en forma de manguito del cuerpo del actuador 10. La pieza nasal 12 se enfrenta directamente al bloque del vástago 11, de manera que una pluma de aerosol producido en el vástago de la válvula puede enviarse a través de la pieza nasal 12 a la cavidad nasal.

55 En segundo lugar, el dispositivo de pulverización nasal 1 de acuerdo con la presente invención difiere de los pMDI convencionales en relación con el diseño del bloque del vástago 11. Un bloque del vástago de un pMDI convencional se moldea con un orificio de descarga orientado hacia la salida de suministro, y el orificio de descarga se conecta de manera fluida al receptáculo del bloque del vástago para que la formulación farmacéutica pueda salir del bote de aerosol a través de la salida de suministro. En comparación, el dispositivo de pulverización nasal 1 de acuerdo con la presente invención tiene un bloque del vástago 11 que se proporciona con un canal de transferencia 13 (no se muestra completamente en la Figura 1) a través del cual la formulación farmacéutica puede pasar desde el bote de aerosol 3, a través de la pieza nasal 12, y en la cavidad nasal de un usuario. En la Figura 1, el bloque del vástago 11 se muestra con una primera parte 14 del canal de transferencia 13 que se extiende desde un colector 15 debajo del receptáculo del bloque del vástago 11 hacia una abertura que define un zócalo 16. El sumidero 15 es redondo, preferentemente, para ayudar a prevenir bloqueos. El zócalo 16 se adapta para recibir un inserto de plástico moldeado 17 que define una segunda parte 18 del canal de transferencia 13 y el orificio de descarga 19, como se describe en la presente descripción a continuación con más detalle (tenga en cuenta que el inserto 17 no está cortado en la Figura 1). La primera 14 y segunda parte 18 (en la Figura 3) juntas definen un canal de transferencia 13 a través del cual la formulación farmacéutica puede pasar desde el bote de

aerosol 3, a través de la pieza nasal 12, y hacia la cavidad nasal de un usuario. Es decir, el canal de transferencia 13 tiene una primera parte 14 en comunicación continua con el colector 15 del bloque del vástago 11 y una segunda parte 18 en comunicación continua con el orificio de descarga 19, la segunda parte 18 y el orificio de descarga 19 se definen por un inserto separado recibido en una abertura formada en el bloque del vástago del actuador.

La Figura 3 es una vista similar a la de la Figura 1, pero con el inserto 17 cortado para mostrar la segunda parte 18 del canal de transferencia y el orificio de descarga 19. También se verá más claramente que el colector 15 es más estrecho que el receptáculo del bloque del vástago 11 para ubicar axialmente el vástago de la válvula 8 del bote de aerosol (no mostrado en la Figura 3). Un extremo del inserto 17 se proporciona con una pestaña radial desde la cual un manguito elástico 20 se extiende en una relación coaxial con la segunda parte 18 del canal de transferencia 13 y el orificio de descarga 19. El manguito elástico 20 proporciona un ajuste a presión en el zócalo 16. Alternativamente, o adicionalmente, el inserto 17 puede proporcionarse con un medio de bloqueo mecánico para el acoplamiento con un medio correspondiente formado en el bloque del vástago, tal como una brida anular (ver brida 21 en la Figura 4) dispuesta para bloquear en una ranura anular correspondiente formada en la pared lateral del zócalo 16.

La segunda parte 18 del canal de transferencia 13 y el orificio de descarga 19 se muestran como se define por una inserción separada 17 recibida en una abertura formada en el bloque 11 del vástago del actuador 2. Dicha configuración puede proporcionar una serie de beneficios. Por ejemplo, un dispositivo de pulverización nasal puede configurarse simplemente al modificar el diseño del inserto. Además, el inserto puede fabricarse con tolerancias más pequeñas que las de otros componentes del dispositivo de pulverización nasal. De esta manera, puede ser posible reducir la variación de unidad a unidad en la dosis suministrada y el valor de la fuerza de pulverización del dispositivo.

El canal de transferencia 13 tiene preferentemente una sección transversal circular. También es preferible que descienda hacia el orificio de descarga 19. El canal de transferencia 13 puede reducirse hacia el extremo del orificio de descarga, por ejemplo, de manera que una pared lateral de la cámara define un ángulo de 0,5 a 3°, preferentemente, alrededor de 1°. Se considera que el riesgo de obstrucciones puede reducirse al disminuir la cámara de esta manera. El riesgo de obstrucciones también puede reducirse al evitar esquinas puntiagudas en la trayectoria del fluido. Una característica preferida adicional es una dimensión transversal máxima de 1,0 a 3,0 mm, preferentemente, de 1,2 a 2 mm y con la máxima preferencia aproximadamente 1,5 mm. El canal de transferencia 13 tiene una longitud de 3 a 20 mm, con mayor preferencia de 4 mm a 15 mm, con mayor preferencia de 4 a 10 mm y con la máxima preferencia de aproximadamente 7 mm. El canal de transferencia 13 sirve como una cámara de expansión para modificar las características de pulverización de la pluma de aerosol, en particular, al reducir el valor de la fuerza de pulverización para la pluma, en comparación con la pluma generada mediante el uso de un dispositivo sin cámara de expansión.

El orificio de descarga 19 tiene un diámetro de 0,15 a 0,65 mm, preferentemente, de 0,20 a 0,50 mm y con la máxima preferencia de aproximadamente 0,4 mm. Se considera que los orificios de descarga menores de 0,15 mm pueden ser propensos a obstrucciones. La longitud del orificio de salida, medida entre el extremo de salida del canal de transferencia 13 y la abertura del orificio de salida, (también conocida como la "longitud de tierra") es de 0,5 a 1,0 mm, preferentemente de 0,6 a 0,9 mm y con la máxima preferencia de aproximadamente 0,65 mm. Se considera que la longitud del orificio de salida es significativa porque puede influir fuertemente en la forma (propagación) de la pluma de aerosol. Una pluma enfocada es importante para garantizar que una gran parte de la dosis se administre a la cavidad nasal del usuario y no se retenga en las superficies del actuador 2.

La Figura 4 es una vista en sección transversal que muestra un inserto 17 adecuado para uso con el dispositivo de pulverización nasal mostrado en las Figuras 1 y 3. Los números de referencia similares indican los elementos iguales o correspondientes. La longitud del inserto 17 no solo afecta el volumen del canal de transferencia 13, sino que también modifica la distancia de la salida de suministro 12 desde el orificio de descarga 19. Se considera que una mayor proporción de la dosis se administra a la cavidad nasal del usuario cuando esta distancia se reduce (por ejemplo, al emplear un inserto más largo).

Antes de usar el dispositivo de pulverización nasal 1 descrito anteriormente, el usuario sacude el dispositivo 1 varias veces, como es práctica habitual para los pMDI. Para usar el dispositivo 1, el usuario inserta la pieza nasal 12 en una fosa nasal y presiona el extremo expuesto del bote de aerosol 3. El desplazamiento del bote 3 con relación al vástago de la válvula 8 provoca el accionamiento de la válvula dosificadora 6 y una cantidad medida de la formulación farmacéutica se ventila desde la cámara de medición en el bote de aerosol 3. La formulación pasa a través del colector 15 y al canal de transferencia 13, donde se somete a una expansión controlada, antes de descargarse finalmente a través del orificio de descarga 19 y la pieza nasal 12.

Como se describió anteriormente, la presente invención proporciona un dispositivo de pulverización nasal en el cual se evitan los efectos convencionalmente desagradables de usar formulaciones a base de propelente al proporcionar al dispositivo características de pulverización suave; por lo que se entiende un valor de fuerza de pulverización no superior a 40 mN medido a 30 mm desde el orificio de descarga 19. La fuerza de pulverización mínima es menos crítica y puede ser cualquier valor positivo distinto de cero. Preferentemente, la fuerza de pulverización es de 10 a 40 mN medida a 30 mm desde el orificio de descarga 19. Se ha descubierto que dichos aerosoles suaves son bien tolerados por los usuarios y permiten que la tecnología pMDI se aplique a la administración nasal de medicamentos, evitando de esta manera las desventajas asociadas con los dispositivos de acción de bombeo.

El valor deseado de la fuerza de pulverización se puede lograrse mediante una combinación apropiada del diámetro del orificio, la longitud del terreno y la geometría del canal de transferencia como se describió anteriormente. En particular, un valor de fuerza de pulverización más bajo se ve favorecido por un diámetro de orificio más pequeño. Sin embargo, también se prefiere una longitud de terreno más larga y una geometría del canal de transferencia de manera que la dimensión transversal se reduzca hacia el orificio de descarga. Además, debe obtenerse un equilibrio para evitar la deposición del ingrediente activo en las superficies internas del dispositivo, lo que a su vez puede conducir a una reducción de la uniformidad de la dosis e incluso a la obstrucción del dispositivo. En una modalidad preferida, el orificio de descarga tiene un diámetro de 0,15 a 0,65 mm y una longitud de 0,5 a 1,0 mm, y el canal de transferencia tiene una dimensión transversal que se estrecha hacia el extremo del orificio de descarga.

Además, se ha descubierto que la proporción de la dosis de ingrediente activo que retiene el dispositivo descrito en la presente descripción puede no ser mayor que 40 %, preferentemente no mayor que 30 % y con mayor preferencia no mayor que 20 %. Se ha descubierto que la uniformidad de la dosis administrada del dispositivo puede ser aceptable, con una desviación estándar relativa (RSD) no mayor que 20 %, preferentemente no mayor que 10 %.

El valor de la fuerza de pulverización se proporciona como el valor medido a una distancia predeterminada, típicamente 30 mm, desde el orificio de descarga. Los valores de fuerza de pulverización pueden medirse mediante el uso de técnicas convencionales, como con una placa de impacto acoplada a una celda de carga digital, por ejemplo, un medidor de fuerza de pulverización Copley SFT 1000 disponible en Copley Scientific Limited, Nottingham, Reino Unido. Este dispositivo comprende una placa de impacto circular acoplada a una celda de carga digital para medir las fuerzas que actúan sobre la placa de impacto. El dispositivo incluye un carro móvil en el cual se monta un dispositivo de pulverización de manera que su salida de pulverización esté centrada y enfrente de la placa de impacto. El dispositivo de pulverización se activa y la celda de carga mide el valor de la fuerza de pulverización.

Los valores de la fuerza de pulverización se miden bajo condiciones controladas de temperatura de 25 °C, presión de 101 kPa y humedad relativa del 50 %. La placa de impacto se monta en una orientación vertical. El dispositivo de pulverización se monta en el carro móvil de manera que el orificio de descarga del dispositivo se coloca a 30 mm de la placa de impacto. Luego se acciona el dispositivo de pulverización y se registra la fuerza de compresión máxima de la placa de impacto. Se miden seis acciones para cada dispositivo a probar. La media de estos seis valores se registra como el valor de la fuerza de pulverización para el dispositivo. Las mediciones se toman preferentemente mediante el uso de una velocidad de accionamiento de 70 mm/s y una aceleración de 7,000 mm/s², aunque esto no es crítico ya que la fuerza de pulverización no se ve afectada significativamente por estas variables.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Los valores de fuerza de pulverización para un dispositivo de pulverización nasal de acuerdo con la presente invención se midieron mediante el uso una variedad de velocidades de accionamiento y aceleraciones. El dispositivo probado fue del tipo mostrado en las Figuras 1 y 3 y configurado con una pieza nasal que tiene un diámetro interior de 8,2 mm. El inserto del bloque del vástago tenía la forma generalmente mostrada en la Figura 4. El tamaño del orificio es de 0,4 mm y la longitud del inserto es de 10 mm. El dispositivo se cargó con un bote de aerosol HFA configurado para proporcionar una dosis de 80 µg (válvula de escape) de dipropionato de beclometasona. La formulación de la solución consistía en el dipropionato de beclometasona como ingrediente activo, junto con 4,8 mg de etanol por acción como codisolvente y 55,1 mg de P134a por acción como un propelente. Los valores de fuerza de pulverización para tres dispositivos de pulverización nasal de tipo bomba manual disponibles comercialmente también se midieron mediante el uso de la misma variedad de velocidades de accionamiento y aceleraciones con fines de comparación. Los detalles de los dispositivos probados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Dispositivos

Dispositivo	Nombre del producto	Tamaño de la dosis, actuador de escape (µg)	API	Fabricante
Ejemplo 1	-	80	Dipropionato de beclometasona (solución)	-
Ejemplo Comparativo 1	Flonase®	50	Propionato de fluticasona (suspensión)	GlaxoSmithKline
Ejemplo comparativo 2	Nasacort AQ®	55	Acetonido de triamcinolona (suspensión)	Sanofi Aventis
Ejemplo Comparativo 3	Nasonex®	50	Mometasona furoato monohidrato (suspensión)	Schering-Plough

La prueba se llevó a cabo mediante el uso de un medidor de fuerza de pulverización Copley SFT 1000 disponible en Copley Scientific Limited, Nottingham, Reino Unido, siguiendo el procedimiento de prueba descrito anteriormente. El dispositivo de pulverización nasal de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 1) se accionó para las pruebas mediante el uso de un Sistema de Accionamiento Automatizado SprayVIEW® Vereo MDx disponible de Proveris Scientific Corporation, Marlborough, MA, EE.UU. Los dispositivos de pulverización nasal de tipo bomba manual (Ejemplos comparativos 1 a 3) se accionaron mediante el uso de un Sistema de accionamiento Automatizado SprayVIEW® Vereo NSx disponible de Proveris Scientific Corporation, Marlborough, MA, EE.UU.

Las velocidades y aceleraciones de accionamiento usadas para la prueba, junto con los resultados de la prueba, se muestran en la Tabla 2. Los resultados también se ilustran en la Figura 5, que es un gráfico que representa los valores de la fuerza de pulverización (eje vertical) en comparación con los ajustes de accionamiento. Se verá en la tabla que los valores de fuerza de pulverización para los dispositivos de pulverización nasal con bomba manual varían significativamente con los parámetros de accionamiento, pero este no es el caso para el dispositivo de pulverización nasal de acuerdo con la invención (NQVAR 80 µg en la Figura 5).

Tabla 2. Valores de fuerza de pulverización

Parámetros de accionamiento		Valor de la fuerza de pulverización (mN)			
velocidad (mm/s)	aceleración (mm/s ²)	Ejemplo 1	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo 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

Se realizó un análisis estadístico de los resultados de los cuatro dispositivos probados para buscar fuentes significativas de variación en los datos del valor de la fuerza de pulverización. Se usó la siguiente ecuación para realizar ANOVA (Análisis de varianza):

$$y_{ijk} = \mu + \tau_i + v_j + \alpha_k + (v\alpha)_{jk} + (tv)_{ij} + (t\alpha)_{ik} + (tv\alpha)_{ijk} + \epsilon_{ijk} \quad (\text{ecuación 1})$$

donde μ es la media general,

y_{ijk} es el valor de la fuerza de pulverización para el dispositivo i^{th} , j^{th} velocidad y k^{th} aceleración,

τ_i es el dispositivo i^{th} ,

v_j es el nivel de velocidad j^{th} ,

α_k es el nivel de aceleración k^{th} ,

$v\alpha_{jk}$ es la interacción de la velocidad y la aceleración,

tv_{ij} es la interacción del dispositivo y la velocidad,

$t\alpha_{ik}$ es la interacción del dispositivo y la aceleración,

$tv\alpha_{ijk}$ es la interacción de dispositivo, la velocidad y la aceleración, y

ϵ es el término de error.

El ANOVA produjo valores de F para cada fuente de variación posible. Los valores de F y los valores de p asociados se registran en la Tabla 3.

Tabla 3. Análisis estadístico para todos los dispositivos probados.

	Fuente	F	valor de p	¿Significativo?
5	Dispositivo	71.73	<0,0001	Sí
	Velocidad	75.89	<0,0001	Sí
	Aceleración	2.26	0.1074	No
10	Velocidad * Aceleración	0.30	0.8806	No
	Dispositivo * Velocidad	12.83	<0,0001	Sí
	Dispositivo * Aceleración	1.04	0.4032	No
15	Dispositivo * Velocidad * Aceleración	1.67	0.0758	No

Se verá en la Tabla 3 que los datos del valor de la fuerza de pulverización se ven significativamente afectados por el dispositivo en particular que se usa, la velocidad de accionamiento y la interacción del dispositivo y la velocidad de accionamiento. Posteriormente, se realizó una reducción de ANOVA para los dispositivos de pulverización nasal de tipo bomba manual solamente (Ejemplos comparativos 1 a 3). Se usó la siguiente ecuación:

$$y_{ijk} = \mu + \tau_i + v_j + \alpha_k + (\alpha v)_{jk} + \varepsilon_{ijk} \quad (\text{ecuación 2})$$

donde μ es la media general,
 τ_i es el dispositivo i^{th} ,
 v_j es el nivel de velocidad j^{th} ,
 α_k es el nivel de aceleración k^{th} ,
 αv_{jk} es la interacción de la velocidad y la aceleración, y
 ε es el término de error.

Los valores de F y los valores de p asociados se registran en la Tabla 4.

Tabla 4. Análisis estadístico para dispositivos manuales de pulverización nasal de tipo bomba.

	Fuente	F	valor de p	¿Significativo?
35	Dispositivo	1.56	0.2127	No
	Velocidad	73.41	<0,0001	Sí
40	Aceleración	2.05	0.1323	No
	Velocidad * Aceleración	0.10	0.9811	No

En la Tabla 4 se verá que la velocidad de accionamiento es una fuente importante de variación para los valores de fuerza de pulverización de los dispositivos de pulverización nasal de tipo bomba manual. También se realizó ANOVA reducido para el dispositivo de pulverización nasal de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 1). Se usó la siguiente ecuación:

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

donde μ es la media general,
 v_j es el nivel de velocidad j^{th} ,
 α_k es el nivel de aceleración k^{th} ,
 αv_{jk} es la interacción de la velocidad y la aceleración, y
 ε es el término de error.

Los valores de F y los valores de p asociados se registran en la Tabla 5.

Tabla 5. Análisis estadístico del dispositivo de pulverización nasal de acuerdo con la presente invención.

	Fuente	F	valor de p	¿Significativo?
60	Velocidad	0.43	0.6541	No
	Aceleración	0.96	0.3903	No
65	Velocidad * Aceleración	1.40	0.2500	No

Se verá en la Tabla 5 que ninguna velocidad de accionamiento, aceleración del accionamiento y la interacción entre velocidad y aceleración del accionamiento se consideran fuentes significativas de variación para los valores de fuerza de pulverización. En consecuencia, el dispositivo de pulverización nasal de acuerdo con la presente invención proporciona la ventaja de valores de fuerza de pulverización constantes, independientemente de la velocidad y/o la aceleración del accionamiento. Esta ventaja es particularmente importante en relación con el uso por parte de los muy jóvenes y los ancianos, quienes pueden tener dificultades para accionar el dispositivo repetidamente con una velocidad constante.

Ejemplos 2-5

Se llevaron a cabo pruebas adicionales en los dispositivos de prueba del tipo mostrado en las Figuras 1 y 3 que tienen diferentes insertos de bloque del vástago. Los dispositivos se configuraron cada uno con una pieza nasal que tenía un diámetro interno de 7,2 mm. El inserto del bloque del vástago de cada dispositivo tenía la forma generalmente mostrada en la Figura 4, con las dimensiones proporcionadas en la Tabla 6. El tamaño del orificio es de 0,4 mm, la longitud del inserto de 10 mm, una longitud de tierra de 0,65 mm y un diámetro de punta de 6,4 mm. El dispositivo se cargó con un bote de aerosol HFA configurado para proporcionar una dosis de 100 µg (válvula de salida) de dipropionato de beclometasona. La formulación de la solución consistía en el dipropionato de beclometasona como ingrediente activo, junto con 4,8 mg de etanol por acción como codisolvente y 55,1 mg de P134a por acción como un propelente.

Tabla 6. Dispositivos

Ejemplo núm.	Diámetro del orificio de descarga (mm)	Longitud del inserto (mm)
Ejemplo 2	0.22	5
Ejemplo 3	0.22	10
Ejemplo 4	0.4	5
Ejemplo 5	0.4	10
Ejemplo comparativo 4	0.7	5
Ejemplo comparativo 5	0.7	10

Los dispositivos de pulverización nasal se analizaron para determinar los valores de fuerza de pulverización mediante el uso del procedimiento de prueba descrito anteriormente. Los resultados de las pruebas se exponen en la Tabla 7.

Tabla 7. Valores de fuerza de pulverización y RSD.

Ejemplo núm.	Valor de la fuerza de pulverización (mN)	RSD (%)
Ejemplo 2	8.7	13
Ejemplo 3	10.8	19
Ejemplo 4	29.8	6
Ejemplo 5	34.1	6
Ejemplo comparativo 4	51.4	13
Ejemplo comparativo 5	53.3	13

Se verá que los cuatro ejemplos proporcionaron valores de fuerza de pulverización no superiores a 40 mN. Los dos ejemplos comparativos proporcionaron valores de fuerza de pulverización superiores a esta figura y, por lo tanto, están fuera del alcance de la presente invención. En todos los casos, la desviación estándar relativa (RSD) fue inferior al 20 %. Se apreciará que el valor de la fuerza de pulverización para un dispositivo de pulverización nasal de acuerdo con la presente invención depende en gran medida del tamaño y la forma del inserto del bloque del vástago. En general, para cualquier tamaño de dosis determinado, pueden obtenerse valores de fuerza de pulverización más bajos con diámetros de orificio más pequeños y con longitudes de inserción más cortas.

Los dispositivos de pulverización nasal también se probaron para determinar la uniformidad del contenido de pulverización (SCU) para medir la variación en las dosis administradas del ingrediente activo. Los resultados de esta prueba se exponen en la Tabla 8.

Tabla 8. Dosis suministradas

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
5 Dosis suministrada a través de la válvula (µg)	123.5	103.8	109.8	100.6	106.5	101.5
RSD (%)	8	12	10	6	8	6
10 Dosis suministrada a través del actuador (µg)	79.1	80.9	73.1	77.9	71.5	78.7
RSD (%)	9	9	14	4	8	6
15 Retenido en el actuador (%)	36	22	34	22	33	22

Se verá que todos los ejemplos probados y los ejemplos comparativos proporcionaron una dosis suministrada a través del actuador de al menos 70 µg, con una desviación estándar relativa aceptable (RSD). Además, en todos los casos, menos del 40 % de la dosis administrada a través de la válvula se retuvo en las superficies del actuador. Los ejemplos 2 y 4, para los cuales la longitud del inserto era de 10 mm, mostraron una retención marcadamente reducida de la dosis en el actuador.

Reivindicaciones

1. Dispositivo de pulverización nasal (1) para el suministro de una formulación farmacéutica a una cavidad nasal en dosis medidas, el dispositivo comprende:
 5 un bote de aerosol presurizado (3) que incluye un vial (4) que contiene una formulación farmacéutica que comprende un ingrediente activo, un propelente y, opcionalmente, un codisolvente, el bote de aerosol (3) incluye además una válvula dosificadora (6) que tiene un vástago de la válvula (8); y
 10 un actuador (2) para el bote de aerosol (3), el actuador (2) incluye un bloque del vástago (11) que tiene un receptáculo en el cual el vástago de la válvula (8) de la válvula dosificadora (6) del bote de aerosol (3) se recibe y se ubica axialmente y puede desplazarse con relación al vial (4) del bote de aerosol (3) para accionar la válvula dosificadora (6) del bote de aerosol (3), un colector (15) que se extiende debajo del receptáculo, el bloque del vástago (11) define además un orificio de descarga (19) para la formulación farmacéutica y un canal de transferencia (13) a través del cual una dosis dispensada de la formulación farmacéutica puede pasar del colector (15) al orificio de descarga (19), en donde el actuador (2) comprende además una salida de suministro (12) para una pluma de aerosol, el orificio de descarga (19) se dispone para dirigir la pluma de aerosol a través de la salida de suministro (12);
 15 en donde el propelente es P134a, P227 o mezclas de los mismos;
 caracterizado porque el dispositivo (1) se adapta para producir una pluma de aerosol para una dosis dispensada que tiene un valor de fuerza de pulverización no mayor que 40 mN medido a una distancia de 30 mm desde el orificio de descarga (19),
 20 en donde el orificio de descarga (19) tiene un diámetro de 0,15 a 0,65 mm y una longitud de 0,5 a 1,0 mm;
 en donde la dimensión transversal máxima del canal de transferencia (13) es de 1,0 a 3,0 mm;
 en donde el canal de transferencia (13) tiene una longitud de 3 a 20 mm.
- 25 2. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el orificio de descarga (19) tiene un diámetro de 0,20 a 0,50 mm, con la máxima preferencia aproximadamente 0,4 mm.
- 30 3. Dispositivo de pulverización como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2, en donde el orificio de descarga (19) tiene una longitud de 0,6 a 0,9 mm, con la máxima preferencia de aproximadamente 0,65 mm.
- 35 4. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde una dimensión transversal máxima del canal de transferencia (13) es de 1,2 a 2 mm, preferentemente, aproximadamente 1,5 mm.
5. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el canal de transferencia (13) tiene una longitud de 4 a 15 mm, con mayor preferencia de 4 a 10 mm.
6. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el canal de transferencia (13) tiene una sección transversal circular.
- 40 7. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el canal de transferencia (13) tiene una dimensión transversal que se estrecha hacia un extremo del orificio de descarga (19).
- 45 8. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el canal de transferencia (13) tiene una primera parte en comunicación continua con el sumidero (15) del bloque del vástago (11) y una segunda parte en comunicación continua con el orificio de descarga (19), la segunda parte y el orificio de descarga (19) se definen por un inserto separado (17) recibido en una abertura formada en el bloque del vástago (11) del actuador;
 50 en donde un extremo del inserto (17) se proporciona con un borde radial desde el cual un manguito elástico se extiende en una relación coaxial con la segunda parte (18) del canal de transferencia (13) y el orificio de descarga (19), en donde el manguito elástico (20) se recibe en la abertura;
 y en donde el manguito elástico proporciona un ajuste a presión en la abertura y/o el inserto se proporciona con un medio de bloqueo mecánico para el acoplamiento con un medio correspondiente formado en el bloque del vástago.
- 55 9. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en la reivindicación 8, en donde los medios de bloqueo mecánico comprenden una pestaña anular y los medios correspondientes comprenden una ranura anular correspondiente formada en una pared lateral de la abertura, la pestaña anular se dispone para bloquearla en la ranura anular.
- 60 10. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde la salida de suministro (12), el orificio de descarga (19) y el canal de transferencia (13) se alinean entre sí.
- 65 11. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el ingrediente activo es un esteroide, preferentemente un esteroide seleccionado de dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de mometasona, particularmente preferido el dipropionato de beclometasona.

12. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el propelente constituye del 80 % al 99 % en peso, preferentemente del 90 al 98 % en peso, basado en el peso total de la formulación.
- 5 13. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el codisolvente está presente en una proporción de 0,5 a 20 % en peso, preferentemente de 1-20 % en peso, con mayor preferencia de 6-15 % en peso, con la máxima preferencia, aproximadamente 8 % en peso, basado en el peso total de la formulación farmacéutica.
- 10 14. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el codisolvente es etanol o propilenglicol, preferentemente etanol, con la máxima preferencia etanol anhidro.
- 15 15. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el ingrediente activo es dipropionato de beclometasona, y el codisolvente está presente y es etanol anhidro.
- 15 16. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde la formulación comprende 0,02 % a 0,6 % en peso de beclometasona dipropionato, 1 % a 20 % en peso de etanol y 80 a 99 % en peso de propelente, en donde los porcentajes en peso se basan en el peso total del aerosol.
- 20 17. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el orificio de descarga (19) tiene un diámetro de 0,22 o 0,4 mm y una longitud de 0,65 mm, en donde el canal de transferencia (13) tiene una longitud de 5 o 10 mm, y en donde la formulación farmacéutica comprende dipropionato de beclometasona como ingrediente activo, P134a como propelente y etanol como codisolvente.
- 25 18. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en cualquier reivindicación anterior, en donde el orificio de descarga (19) tiene un diámetro de 0,4 mm, en donde el canal de transferencia (13) tiene una longitud de 10 mm, en donde la salida de suministro (12) tiene un diámetro interior de 8,2 mm, y en donde la formulación farmacéutica comprende dipropionato de beclometasona como ingrediente activo, P134a como propelente y etanol como codisolvente.
- 30 19. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la formulación farmacéutica es una formulación en solución.
- 35 20. Dispositivo de pulverización nasal como se reivindicó la reivindicación 1, en donde la formulación farmacéutica es una formulación en suspensión.

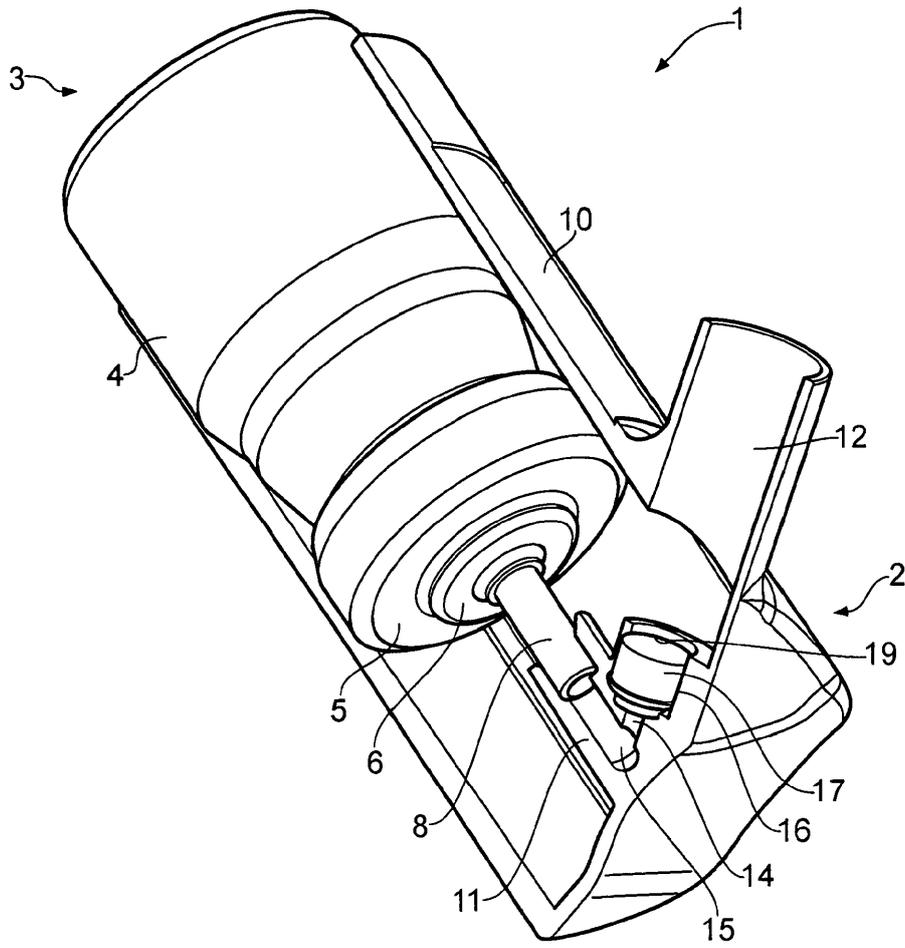


Fig. 1

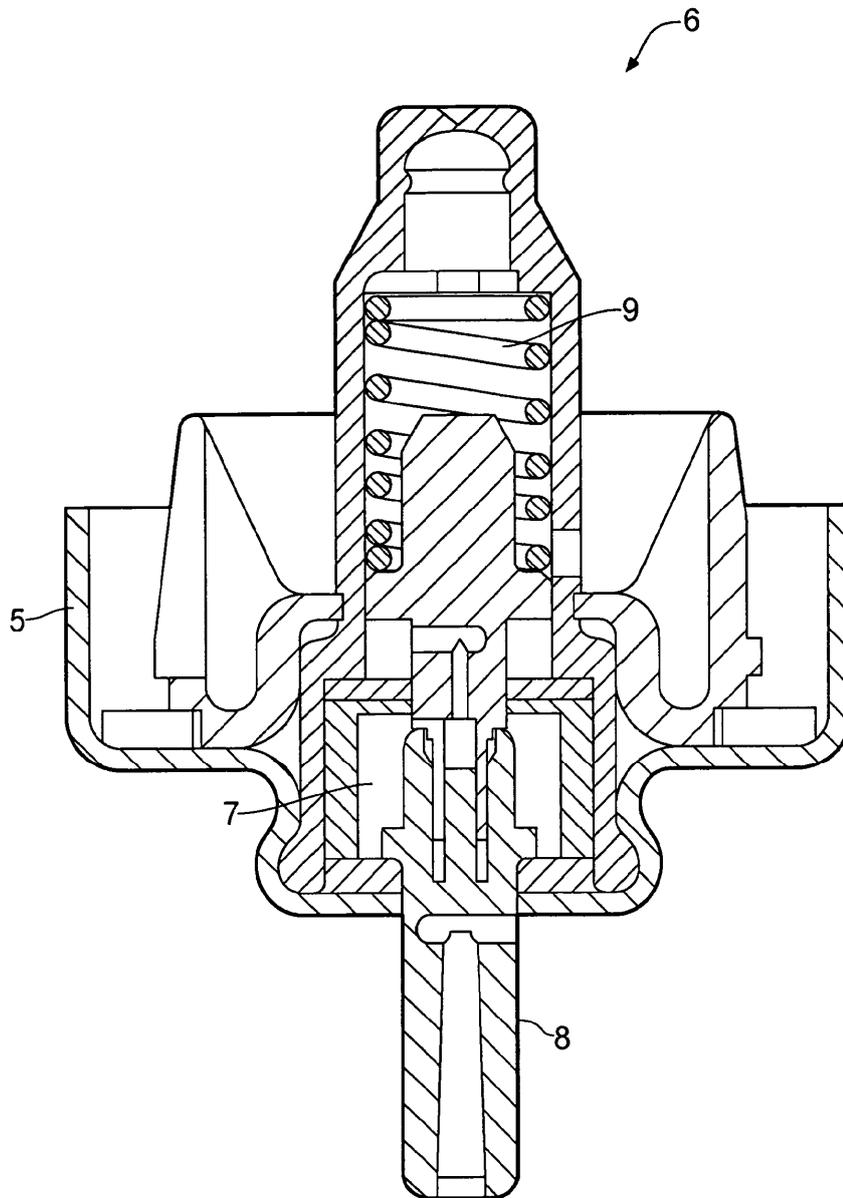


Fig. 2

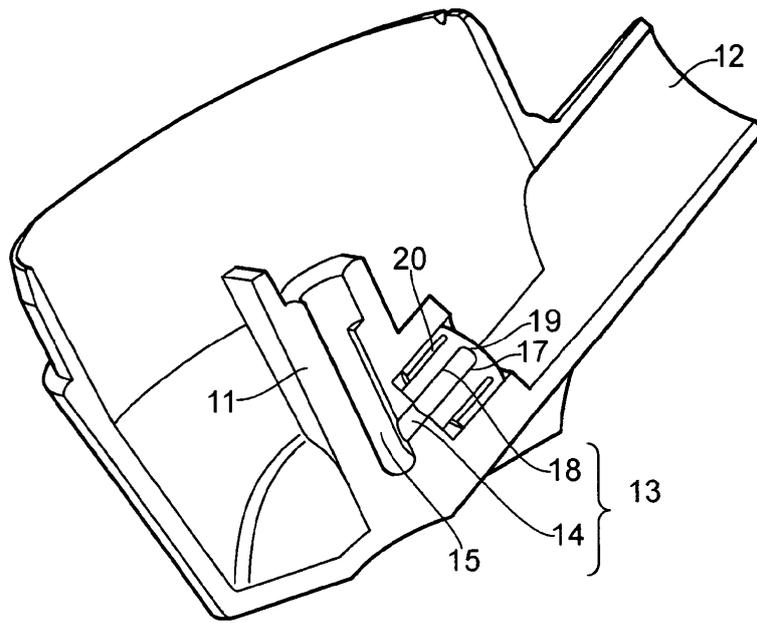


Fig. 3

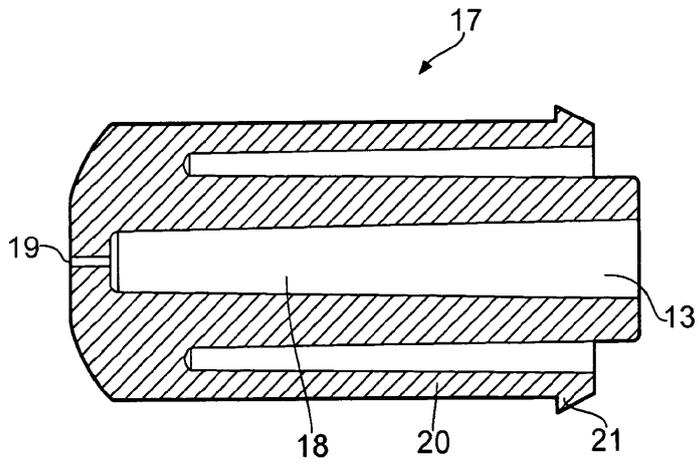


Fig. 4

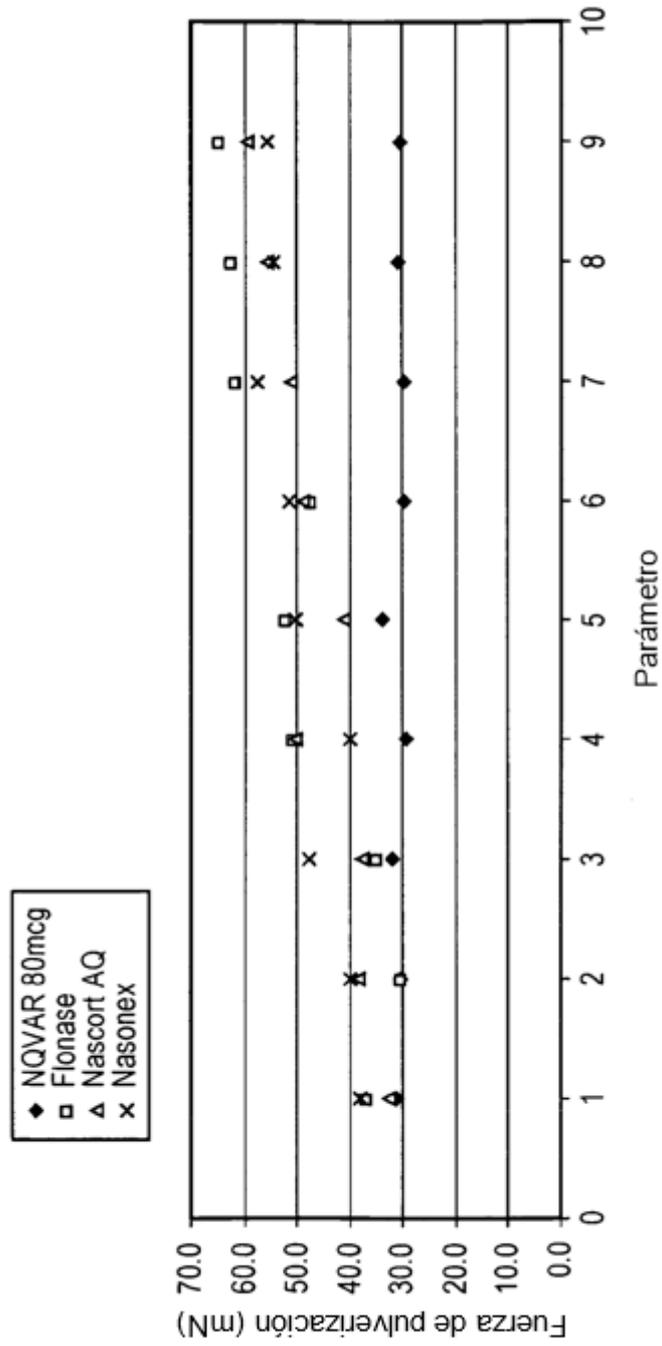


Fig. 5