

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 2926855

DAL TITOLO:

"Dispositivo di nebulizzazione nasale"

Depositata il:

** * **

DESCRIZIONE

La presente invenzione è relativa a un dispositivo di nebulizzazione nasale e in particolare a un dispositivo di nebulizzazione nasale per la somministrazione di una formulazione farmaceutica nella cavità nasale in dosi misurate.

I dispositivi di nebulizzazione nasale per la somministrazione di medicinali nella cavità nasale, in particolare nella mucosa nasale, possono essere utili per la profilassi e/o il trattamento di certe malattie e disturbi della cavità nasale. Tali dispositivi sono anche in grado di somministrare medicinali nella circolazione sistemica attraverso i turbinati e i tessuti linfoidi collocati nella parte posteriore della cavità nasale e al sistema nervoso centrale attraverso la regione olfattiva nella parte superiore della cavità nasale.

I dispositivi di nebulizzazione nasale includono dispositivi a dose unitaria (monouso) aventi meccanismi simili a siringa e dispositivi a dose

misurata destinati a molteplici cicli di utilizzo. I dispositivi a dose unitaria sono appropriati per la somministrazione di alcuni medicinali quali vaccini, mentre i dispositivi a dose misurata sono più adatti per regimi di dosaggio a lungo termine, per esempio per il trattamento di rinite. Un dispositivo a dose misurata noto comprende una fiala contenente una sospensione acquosa di un medicinale adatto. La fiala è dotata di una pompa azionata manualmente adatta per atomizzare dosi misurate della formulazione di medicinale per la somministrazione nella cavità nasale. Esempi di questo tipo di dispositivo di nebulizzazione nasale includono Flixonase® (fluticasone propionato, GSK), Nasacort AQ® (triamcinolone acetone, Sanofi-Aventis) e Nasonex® (mometasone furoato monoidrato, Schering-Plough). Sebbene i dispositivi di nebulizzazione nasali aventi pompe azionate manualmente abbiano ottenuto un certo successo sul mercato, essi hanno numerosi svantaggi. Per esempio, le pompe azionate manualmente hanno una forza di azionamento relativamente grande che, per alcuni utilizzatori, quali i giovanissimi e gli anziani, può essere difficile da raggiungere in modo ripetibile. Inoltre, variazioni della forza di azionamento applicata possono determinare il fatto che

alcuni utilizzatori ricevano dosi di medicinale con caratteristiche di nebulizzazione non ottimale.

Per affrontare i problemi associati a questi dispositivi di nebulizzazione nasale a dose misurata noti, si può contemplare di sostituire la pompa azionata manualmente con una bomboletta aerosol pressurizzata. Una bomboletta aerosol tipica comprende una fiala cilindrica contenente il medicinale. Il medicinale tipicamente è un principio attivo insieme a un propellente adatto. Il medicinale può essere sotto forma di una soluzione o una sospensione nel propellente e possono essere aggiunti eccipienti per facilitare la dissoluzione del principio attivo (ad esempio co-solventi) o per stabilizzare la sospensione (ad esempio tensioattivi). La fiala è dotata di una valvola di dosaggio avente uno stelo di valvola che si estende assialmente. Lo spostamento dello stelo di valvola rispetto alla fiala provoca l'erogazione di una dose misurata di formulazione di medicinale come aerosol. Rispetto alle pompe azionate manualmente, le bombolette aerosol pressurizzate richiedono ridotte forze di azionamento e forniscono caratteristiche di aerosol costanti.

Tuttavia, sebbene gli inalatori a dose misurata (MDI, Metered Dose Inhaler) pressurizzati abbiano ottenuto

un'ampia accettazione del mercato in dispositivi destinati alla somministrazione polmonare di medicinali mediante l'inalazione attraverso la bocca nei polmoni, gli MDI non hanno trovato applicazioni nei dispositivi di nebulizzazione nasale. Si è considerato in generale che le formulazioni di nebulizzazione nasale non possono tollerare gli eccipienti trovati nelle formulazioni di pMDI. In particolare, gli elevati livelli di co- solventi, quale etanolo, trovati nelle formulazioni in soluzione sono scarsamente tollerati dai pazienti a causa della sensazione sgradevole che producono nella cavità nasale al momento della somministrazione. A titolo di esempio, WO 92/06675 descrive una formulazione di medicinale per un pMDI comprendente beclometasone dipropionato, un co-solvente e un propellente HFA. La descrizione è principalmente rivolta alla somministrazione della formulazione mediante l'inalazione nei polmoni attraverso la bocca. Si cita il fatto che la formulazione può essere somministrata per via nasale; tuttavia, non vi è alcuna descrizione di come questo metodo di somministrazione possa essere conseguito e non vi è alcuna considerazione al problema di scarsa tollerabilità del paziente per le applicazioni nasali.

US 2010/0218760 A1 descrive un attuatore per un inalatore per somministrare un farmaco mediante inalazione. WO 01/58508 descrive un ugello di attuatore per un dispositivo MDI e affronta le problematiche della velocità di pennacchio di aerosol.

GB 2 367 011 A descrive un inalatore a dose misurata che possiede una bomboletta contenente salmeterolo (o un suo sale fisiologicamente accettabile) e un propellente di idrofluoroalcano, una valvola di dosaggio di dose e un attuatore, il corpo di attuatore possedendo un blocco di ugello per ricevere la valvola di dosaggio di dose definendo un canale di uscita il cui diametro nel suo punto più stretto è tra 0,2 e 0,4 mm e la cui lunghezza è tra 1 e 2 mm e/o il rapporto tra il diametro del canale di uscita nel suo punto più stretto e la sua lunghezza è tra 3:5:1 e 10:1. Guo et al. (European Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 35, n., 2008, pagine 417-426) descrive l'influenza dei parametri di azionamento e delle proprietà fisiche di formulazione sulle prestazioni di somministrazione di nebulizzazione nasale.

Di conseguenza, la presente invenzione fornisce un dispositivo di nebulizzazione nasale secondo la rivendicazione 1.

In una forma di realizzazione secondo la presente

invenzione, in cui la formulazione è una formulazione in soluzione. In una forma di realizzazione alternativa secondo la presente invenzione, in cui la formulazione è una formulazione in sospensione. Di conseguenza, l'uso del termine formulazione include formulazioni sia in soluzione che in sospensione.

È anche descritto l'uso del dispositivo di nebulizzazione nasale per la somministrazione di una formulazione farmaceutica (in soluzione o in sospensione) nella cavità nasale in dosi misurate.

Si è ora sorprendentemente scoperto che anche le formulazioni contenenti elevati livelli di co-solvente sono ben tollerate in una formulazione di nebulizzazione nasale, purché il dispositivo di nebulizzazione nasale usato per somministrare la formulazione nella cavità nasale sia adatto a fornire una cosiddetta "nebulizzazione delicata". Il dispositivo di nebulizzazione nasale avente una formulazione a base di propellente descritto qui di seguito fornisce i vantaggi di una bomboletta aerosol pressurizzata a dose misurata senza presentare lo svantaggio di una scarsa tollerabilità del paziente.

La presente invenzione sarà ora descritta con riferimento ai disegni allegati, in cui:

la figura 1 mostra una vista schematica in prospettiva

in spaccato di un dispositivo di nebulizzazione nasale secondo la presente invenzione;

la figura 2 mostra una valvola convenzionale per un pMDI;

la figura 3 mostra un'altra vista in spaccato che mostra una porzione del dispositivo di nebulizzazione nasale della figura 1 in maggiore dettaglio;

la figura 4 è una vista in sezione trasversale che mostra un componente per il dispositivo di nebulizzazione nasale mostrato nelle figure 1 e 3; e

la figura 5 è un diagramma che mostra l'effetto delle variabili di azionamento sui valori di forza di nebulizzazione per quattro dispositivi di nebulizzazione nasale diversi.

Il dispositivo di nebulizzazione nasale della presente invenzione contiene un principio attivo. La formulazione farmaceutica della presente invenzione comprende un principio attivo e un propellente. In principio, qualsiasi principio farmaceuticamente attivo che è solubile o sospeso nella formulazione e agisce attraverso la cavità, quale la mucosa nasale, può essere usato nella presente invenzione. Il principio attivo è generalmente presente nella formulazione dell'invenzione in una quantità terapeuticamente efficace, ovvero una quantità tale

per cui i volumi misurati del medicinale somministrato al paziente contengono una quantità di farmaco efficace a eseguire l'azione terapeutica desiderata. Esempi non limitativi del principio attivo che può essere usato nella formulazione della presente invenzione sono come segue:

(i) Steroidi, quali alcometasone, beclometasone, betametasona, budesonide, ciclesonide, clobetasolo, deflazacort, diflucortolone, desossimetasona, dexametasone, fludrocortisone, flunisolide, fluocinolone, fluometolone, fluticasone, idrocortisone, mometasone furoato, nandrolone decanoato, neomicina solfato, rimexolone, metilprednisolone, prednisolone e triamcinolone acetone. Lo steroide è preferibilmente beclometasone dipropionato, budesonide, fluticasone propionato o mometasone furoato. Beclometasone dipropionato (anche definito beclometasone dipropionato (INN) o (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-cloro-11-idrossi-10,13,16-trimetil-3-ossido-17-[2-(propionilossi)acetil]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16, 17-dodecaidrossi-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il propionato (IUPAC)) è particolarmente preferito.

(ii) Agonisti β 2-adrenergici a lunga durata di azione e a breve durata di azione. I β 2-agonisti a lunga

durata d'azione (LABA) includono formoterolo, salmeterolo e loro sali, quali formoterolo fumarato e salmeterolo xinaofato. I β 2-agonisti a breve durata d'azione includono salbutamolo, terbutalina e loro sali quale salbutamolo solfato.

(iii) Anticolinergici, quali antagonisti del recettore muscarinico, ad esempio despirronio bromuro, glicopirronio bromuro, ipratropio bromuro, ossitropio bromuro e tiotropio bromuro.

(iv) Altri farmaci, quali inibitori di ACE, inibitori di acetilcolinesterasi, alfa-bloccanti, analgesici, ad esempio oppioidi, bloccanti del recettore dell'angiotensina II, antiaritmici, antibiotici, agenti antitumorali, agenti antitrombotici, antidepressivi, antiemetici, antistaminici, farmaci antimicotici, agenti anti-infiammatori, antipsicotici, agenti antivirali, bisfosfonati, bloccanti dei canali del calcio, diuretici, agonisti della dopamina, farmaci ormonali, ipoglicemici, immunoglobuline, antagonisti del recettore dei leucotreni, anestetici locali, agenti mucolitici, agonisti narcotici e antidoti degli oppiacei, nitrati, antagonisti del recettore dell'NMDA, acidi nucleici, inibitori della fosfodiesterasi 4 (PDE4), polipeptidi, modulatori dei canali del potassio, agonisti della serotonina,

antagonisti della serotonina, farmaci per smettere di fumare e farmaci simpaticomimetici.

Una quantità terapeuticamente efficace del principio attivo deve essere somministrata e questa quantità varierà a seconda della natura del principio attivo. Un intervallo tipico è da 1 µg a 1 mg. In una forma di realizzazione preferita, il dispositivo aerosol nasale della presente invenzione fornisce una dose somministrata del principio attivo di almeno 50 µg, più preferibilmente almeno 60 µg e in modo massimamente preferibile almeno 70 µg, fornendo allo stesso tempo la "nebulizzazione delicata" desiderabile.

Il propellente della formulazione farmaceutica della presente invenzione è un propellente di idrofluoroalcano (HFA): P134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), P227 (1,1,1,2,3,3,3-ettafluoropropano) o loro miscele. Altri idrofluorocarburi, idrocarburi o gas alifatici (ad esempio butano o dimetiletere) possono essere aggiunti per modificare le caratteristiche di propellente come necessario. Tuttavia, si preferisce che P134a e/o P227 siano i soli propellenti presenti. Il propellente preferibilmente costituisce dall'80% al 90% p/p, più preferibilmente dal 90 al 98% p/p, in base al peso

totale della formulazione.

La presente invenzione è applicabile a dispositivi di nebulizzazione nasale per somministrare tutti tipi di formulazioni farmaceutiche, ma è particolarmente efficace per somministrare formulazioni farmaceutiche che includono un co-solvente per il principio attivo. Il co-solvente è generalmente presente al fine di solubilizzare il principio attivo e la natura precisa del co-solvente dipenderà pertanto dalla natura del principio attivo. Tuttavia, il co-solvente è preferibilmente un alcol alifatico C₂₋₆, quale etanolo o propilen glicole, è preferibilmente etanolo. Quando necessario, il co-solvente è presente in una quantità sufficiente a dissolvere sostanzialmente tutto il medicinale presente nella formulazione e a mantenere il medicinale dissolto per il periodo di tempo e le condizioni sperimentate dai prodotti in aerosol commerciali. Preferibilmente il solvente è presente in una quantità per impedire la precipitazione del principio attivo anche a temperature fino a -20°C. Il solvente è preferibilmente anidro, sebbene quantità in tracce di acqua assorbite dagli ingredienti, per esempio durante la produzione del medicinale, possono essere tollerate. L'etanolo anidro è particolarmente preferito. Il co- solvente, preferibilmente etanolo, è

tipicamente presente dall'1 al 20% p/p, più preferibilmente da 6 al 15% p/p e in modo massimamente preferibile intorno all'8% p/p, in base al peso totale della formulazione.

In una forma di realizzazione specifica della presente invenzione, la formulazione farmaceutica comprende beclometasone dipropionato, etanolo e un propellente selezionato tra 1,1,1,2-tetrafluoroetano (P134a), 1,1,1,2,3,3,3-ettafluoropropano (P227) e una loro miscela. Questa formulazione è tipicamente usata per la profilassi e/o il trattamento di rinite allergica stagionale (inclusa febbre da fieno) e rinite perenne. Il principio attivo beclometasone dipropionato è generalmente presente in una formulazione della presente invenzione in una quantità terapeuticamente efficace, ovvero una quantità per cui i volumi misurati del medicinale somministrato al paziente contengono una quantità di farmaco efficace a effettuare l'azione terapeutica desiderata. La formulazione di aerosol preferibilmente contiene dallo 0,02% allo 0,6% p/p, più preferibilmente dallo 0,05% allo 0,5% p/p di beclometasone dipropionato, in base al peso totale della formulazione.

Una formulazione preferita secondo la presente invenzione comprende dallo 0,02% allo 0,6% p/p di

beclometasone dipropionato, dall'1% al 20% p/p di etanolo e dall'80 al 99% p/p di propellente, in cui le percentuali in peso sono in base al peso totale dell'aerosol. Una formazione particolarmente preferita consiste essenzialmente in beclometasone dipropionato, etanolo e un propellente selezionato tra 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-ettafluoropropano e una loro miscela; più preferibilmente la formulazione consiste in questi componenti.

La formulazione farmaceutica della presente invenzione è preferibilmente sostanzialmente priva di tensioattivo. I tensioattivi sono spesso aggiunti a sospensioni per stabilizzare la sospensione. Tuttavia, quando la formulazione della presente invenzione è una soluzione, un tensioattivo non è necessario. Ciononostante, piccole quantità possono essere tollerate senza influire negativamente sulla formulazione. Preferibilmente la formulazione non contiene più dello 0,0005% p/p di tensioattivo in base al peso totale della formulazione. Formulazioni preferite non contengono alcun tensioattivo. La presenza di una quantità significativa di tensioattivo è ritenuta essere indesiderabile per formulazioni di soluzione di beclometasone dipropionato poiché i tensioattivi quali acido oleico e lecitina sono

ritenuti promuovere la degradazione chimica del principio attivo quando quest'ultimo è dissolto nella miscela di propellente ed etanolo.

La formulazione farmaceutica della presente invenzione può essere preparata dissolvendo la quantità desiderata di principio attivo nella quantità desiderata di co-solvente insieme all'agitazione o alla sonicazione. La bomboletta aerosol può essere quindi riempita usando metodi di riempimento a freddo o riempimento a pressione convenzionali.

La presente invenzione fornisce un dispositivo di nebulizzazione nasale per la somministrazione della formulazione farmaceutica nella cavità nasale in dosi misurate. Il dispositivo comprende una bomboletta aerosol pressurizzata. Tali bombolette sono note nella tecnica e sono disponibili in commercio. La bomboletta aerosol 3 è tipicamente composta da alluminio o una lega di alluminio. Le superfici interne della bomboletta aerosol 3 possono essere rivestite con un polimero di fluorocarburo, quali PTFE o FEP, facoltativamente insieme a un polimero non fluorurato per favorire l'adesione, quale PES. La bomboletta include una fiala contenente una formulazione farmaceutica comprendente un principio attivo e un propellente. La bomboletta aerosol include inoltre una

valvola di dosaggio avente uno stelo di valvola spostabile assialmente rispetto alla fiala per provocare l'erogazione di una dose misurata della formulazione farmaceutica attraverso lo stelo di valvola. Il dispositivo comprende inoltre un attuatore per la bomboletta aerosol che include un blocco di stelo avente un ricettacolo in cui lo stelo di valvola della bomboletta aerosol è ricevuto e collocato assialmente e che è spostabile rispetto alla fiala della bomboletta aerosol per azionare la valvola di dosaggio della bomboletta aerosol. Il blocco di stelo definisce inoltre un ugello di scarico per la formulazione farmaceutica e un canale di trasferimento attraverso cui una dose erogata della formulazione farmaceutica è in grado di passare dallo stelo di valvola all'orifizio di scarico. L'attuatore inoltre comprende un'uscita di somministrazione, quale un nasello, per il pennacchio di aerosol, l'orifizio di scarico essendo disposto per dirigere il pennacchio di aerosol attraverso l'uscita di somministrazione.

Secondo la presente invenzione, il dispositivo è adatto a produrre un pennacchio di aerosol per una dose erogata di una composizione di formulazione avente preferibilmente un valore di forza di nebulizzazione non maggiore di 40 mN misurati a una

distanza di 30 mm dall'orifizio di scarico.

Con riferimento alla figura 1, un dispositivo di nebulizzazione nasale 1 secondo la presente invenzione è basato su un inalatore a dose misurata pressurizzato (pMDI) convenzionale, ma modificato per l'uso nasale piuttosto che per l'inalazione attraverso la bocca. Di conseguenza, il dispositivo 1 comprende un attuatore 2 che alloggia una bomboletta aerosol 3 contenente una formulazione farmaceutica per la somministrazione nella cavità nasale di un utilizzatore.

La bomboletta aerosol 3 è costruita con progettazione e specifica standard e comprende un corpo di fiala sostanzialmente cilindrico 4 che contiene la formulazione farmaceutica. La bomboletta aerosol 3 è caricata con una formulazione farmaceutica come descritto in precedenza. Il corpo di fiala 4 è dotato di una ghiera 5 che è fissata per arricciatura sopra un labbro del corpo per chiudere a tenuta ermeticamente la formulazione farmaceutica sotto pressione.

La ghiera 5 della bomboletta aerosol 3 è dotata di una valvola di dosaggio 6 progettata per somministrare una quantità dosata della formulazione farmaceutica all'utilizzatore per ciascun azionamento della valvola 6. La valvola di dosaggio 6 è di tipo noto disponibile

da produttori quali Consort Medical plc e 3M Drug Delivery Systems. Si veda WO 99/47195 per ulteriori dettagli della valvola di dosaggio adatta per l'uso nel dispositivo della presente invenzione. La valvola 6 generalmente comprende una camera di dosaggio 7 (non visibile nella figura 1, ma mostrata nella figura 2 riprodotta da WO 99/47195) e uno stelo di valvola 8 sotto forma di un tubo stretto che sporge verso l'esterno dalla ghiera 5. La valvola di dosaggio 6 viene azionata spostando lo stelo di valvola 8 all'interno del corpo di valvola contro l'azione di una molla di valvola 9 per consentire alla quantità dosata della formulazione farmaceutica di sfiatare dalla camera di dosaggio attraverso lo stelo 8. Il componente propellente della formulazione farmaceutica provoca l'atomizzazione del principio attivo mediante evaporazione al rilascio nell'atmosfera. La camera di dosaggio 7 viene quindi ricaricata con la formulazione farmaceutica quando lo stelo di valvola 8 viene lasciato tornare nella sua posizione iniziale sotto l'azione della molla di valvola 9.

Con un ulteriore riferimento alla figura 1, la bomboletta aerosol 3 viene ricevuta nell'estremità aperta di un corpo 10 dell'attuatore 2, lo stelo di valvola 8 essendo ricevuto nel e assialmente collocato

da un blocco di stelo 11 dell'attuatore 2. Il corpo di attuatore 10 è un componente di plastica stampata e il blocco di stelo 11 è formato come sporgenza che si eleva dall'estremità chiusa del corpo di attuatore 10. Il blocco di stelo 11 include un ricettacolo cilindrico configurato per un accoppiamento ad interferenza con lo stelo di valvola 8 della bomboletta aerosol 3. Il corpo di attuatore 10 generalmente definisce una porzione simile a manicotto avente una sezione trasversale sostanzialmente circolare, all'interno della quale porzione simile a manicotto la bomboletta aerosol 3 è spostabile assialmente rispetto al blocco di stelo 11 e allo stelo di valvola 8 per azionare la valvola di dosaggio 6. Una porzione della bomboletta aerosol 3 in corrispondenza della sua estremità non di valvola rimane esposta durante l'uso in modo che l'utilizzatore sia in grado di applicare una pressione manuale per spostare la bomboletta aerosol rispetto allo stelo di valvola.

Sebbene simile degli aspetti sopra descritti, il dispositivo di nebulizzazione nasale 1 secondo la presente invenzione è diverso dai pMDI convenzionali in due aspetti importanti.

In primo luogo, il corpo di attuatore 10 definisce

un'uscita di somministrazione sotto forma di un nasello 12 (piuttosto che un boccaglio) per somministrare la formulazione farmaceutica atomizzata nella cavità nasale. L'uscita di somministrazione può essere un nasello tubolare adatto per l'inserimento nella narice e un'estremità circolare del nasello può avere un diametro interno da 5 a 7,5 mm, preferibilmente circa 7,2 mm. L'uscita di somministrazione, l'orifizio di somministrazione e il canale di trasferimento possono essere allineati tra loro, ovvero possono avere assi sostanzialmente identici. L'asse dell'uscita di somministrazione può essere sostanzialmente perpendicolare oppure ad un angolo di fino a 20° rispetto alla perpendicolare, alla bomboletta aerosol e al ricettacolo del blocco di stelo. Preferibilmente, un asse del nasello 12 definisce un angolo di circa 80° con la porzione simile a manicotto del corpo di attuatore 10. Il nasello 12 è rivolto direttamente verso il blocco di stelo 11 in modo che un pennacchio di aerosol prodotto in corrispondenza dello stelo di valvola possa essere somministrato attraverso il nasello 12 all'interno della cavità nasale.

In secondo luogo, il dispositivo di nebulizzazione nasale 1 secondo la presente invenzione è diverso dai

pMDI convenzionali per quanto riguarda la progettazione del blocco di stelo 11. Un blocco di stelo di un pMDI convenzionale è stampato con un orifizio di scarico rivolto verso l'uscita di somministrazione e l'orifizio di scarico è collegato a livello di fluido al ricettacolo del blocco di stelo in modo che la formulazione farmaceutica sia in grado di passare dalla bomboletta aerosol all'esterno attraverso l'uscita di somministrazione. In confronto, il dispositivo di nebulizzazione nasale 1 secondo la presente invenzione ha un blocco di stelo 11 che è dotato di un canale di trasferimento 13 (non mostrato completamente nella figura 1) attraverso cui la formulazione farmaceutica è in grado di passare dalla bomboletta aerosol 3 attraverso il nasello 12 e all'interno della cavità nasale di un utilizzatore. Nella figura 1, il blocco di stelo 11 è mostrato avente una prima parte 14 del canale di trasferimento 13 che si estende da un pozzetto 15 sotto il ricettacolo del blocco di stelo 11 l'interno di un'apertura che definisce una cavità 16. Il pozzetto 15 è preferibilmente arrotondato per aiutare a prevenire ostruzioni. La cavità 16 adatta ricevere un inserto di plastica stampata 17 che definisce una seconda parte 18 del canale di trasferimento 13 e

l'orifizio di scarico 19, come descritto nella presente in seguito in maggiore dettaglio (si noti che l'inserito 17 non è rimosso nella figura 1). La prima 14 e la seconda 18 (nella figura 3) parte insieme definiscono un canale di trasferimento 13 attraverso cui la formulazione farmaceutica in grado di passare dalla bomboletta 3, attraverso il nasello 12 e all'interno della cavità nasale di un utilizzatore. Ovvero, il canale di trasferimento 13 ha una prima parte 14 in comunicazione di fluido con il pozzetto 15 del blocco di stelo 11 e una seconda parte 18 in comunicazione di fluido con l'orifizio di scarico 19, la seconda parte 18 e l'orifizio di scarico 19 essendo definiti da un inserto separato ricevuto all'interno di un'apertura formata nel blocco di stelo dell'attuatore.

La figura 3 è una vista simile a quella della figura 1, ma con l'inserito 17 rimosso per mostrare la seconda parte 18 del canale di trasferimento e l'orifizio di scarico 19. Si vedrà anche più chiaramente che il pozzetto 15 è più stretto del ricettacolo del blocco di stelo 11 al fine di collocare assialmente lo stelo di valvola 8 della bomboletta aerosol (non mostrata nella figura 3). Un'estremità dell'inserito 17 è dotata di una flangia radiale da cui si estende un manicotto

resiliente 20 in relazione coassiale con la seconda parte 18 del canale di trasferimento 13 e l'orifizio di scarico 19. Il manicotto resiliente 20 fornisce un accoppiamento ad interferenza nella cavità 16. In alternativa, o in aggiunta, l'inserto 17 può essere dotato di un mezzo di bloccaggio meccanico per l'impegno con un mezzo corrispondente formato nel blocco di stelo, quale una flangia anulare (si veda la flangia 21 nella figura 4) disposta per bloccarsi in una scanalatura anulare corrispondente formata nella parete laterale della cavità 16.

La seconda parte 18 del canale di trasferimento 13 e l'orifizio di scarico 19 sono mostrati come definiti da un inserto separato 17 ricevuto all'interno di un'apertura formata nel blocco di stelo 11 dell'attuatore 2. Tale configurazione può fornire numerosi vantaggi. Per esempio, un dispositivo di nebulizzazione nasale può essere quindi configurato semplicemente alterando la progettazione dell'inserto. Inoltre, l'inserto può essere prodotto con tolleranze minori di quelle di altri componenti del dispositivo di nebulizzazione nasale. In questo modo, può essere possibile ridurre la variazione da unità a unità in termini di dose somministrata e di valore di forza di nebulizzazione del dispositivo.

Il canale di trasferimento 13 preferibilmente ha una sezione trasversale circolare. Esso inoltre preferibilmente si rastrema restringendosi verso l'orifizio di scarico 19. Il canale di trasferimento 13 può rastremarsi restringendosi verso l'estremità di orifizio di scarico, per esempio in modo che una parete laterale della camera definisca un angolo da 0,5 a 3°, preferibilmente circa 1°. Si ritiene che il rischio di ostruzioni possa essere ridotto fornendo una rastremazione della camera in questo modo. Il rischio di ostruzioni può anche essere ridotto evitando angoli netti nel percorso di fluido. Un'ulteriore caratteristica preferita è una dimensione trasversale massima da 1,0 a 3,0 mm, preferibilmente da 1,2 a 2 mm e in modo massimamente preferibile circa 1,5 mm. Il canale di trasferimento 13 ha una lunghezza da 3 a 20 mm, più preferibilmente da 4 mm a 15 mm, più preferibilmente da 4 a 10 mm e in modo massimamente preferibile circa 7 mm. Il canale di trasferimento 13 funge da camera di espansione per modificare le caratteristiche di nebulizzazione del pennacchio di aerosol, in particolare riducendo il valore di forza di nebulizzazione per il pennacchio, rispetto al pennacchio generato usando dispositivo senza camera di espansione.

L'orifizio di scarico 19 ha un diametro da 0,15 a 0,65 mm, preferibilmente da 0,20 a 0,50 mm e in modo massimamente preferibile circa 0,4 mm. Si ritiene che orifizi di scarico più piccoli di 0,15 mm possano essere tendenti a ostruirsi. Una lunghezza dell'orifizio di uscita, misurata tra l'estremità di uscita del canale di trasferimento 13 e l'apertura dell'orifizio di uscita, (anche nota come "lunghezza di piano") è da 0,5 a 1,0 mm, preferibilmente da 0,6 a 0,9 in modo massimamente preferibile circa 0,65 mm. Si ritiene che la lunghezza dell'orifizio di uscita sia importante poiché può influenzare fortemente la forma (diffusione) del pennacchio di aerosol. Un pennacchio concentrato è importante per garantire che una grande percentuale della dose sia somministrata nella cavità nasale dell'utilizzatore e non sia trattenuta sulle superfici dell'attuatore 2.

La figura 4 è una vista in sezione trasversale che mostra un inserto 17 adatto all'uso con il dispositivo di nebulizzazione nasale mostrato nelle figure 1 e 3. Numeri di riferimento simili indicano elementi uguali o corrispondenti. La lunghezza dell'inserto 17 non solo influenza il volume del canale di trasferimento 13, ma modifica anche la distanza dell'uscita di somministrazione 12 dall'orifizio di scarico 19. Si

ritiene che una percentuale maggiore della dose sia somministrata nella cavità nasale dell'utilizzatore quando questa distanza è ridotta (per esempio impiegando un inserto più lungo).

Prima dell'uso del dispositivo di nebulizzazione nasale 1 descritto in precedenza, l'utilizzatore scuote il dispositivo svariate volte, che è una prassi normale per i pMDI. Per usare il dispositivo 1, l'utilizzatore inserisce il nasello 12 in una narice e preme l'estremità esposta della bomboletta aerosol 3. Lo spostamento della bomboletta 3 rispetto allo stelo di valvola 8 provoca l'azionamento della valvola di dosaggio 6 e una quantità dosata della formulazione farmaceutica viene sfiatata dalla camera di dosaggio nella bomboletta aerosol 3. La formulazione passa attraverso il pozzetto 15 e all'interno del canale di trasferimento 13 in cui viene sottoposta a un'espansione controllata, prima di venire infine scaricata attraverso l'orifizio di scarico 19 e il nasello 12.

Come descritto in precedenza, la presente invenzione fornisce un dispositivo di nebulizzazione nasale in cui gli effetti convenzionalmente sgradevoli nell'uso di formulazioni a base di propellente sono evitati dotando il dispositivo di caratteristiche di

nebulizzazione delicata; con questo si intende un valore di forza di nebulizzazione non maggiore di 40 mN misurato a 30 mm dall'orifizio di scarico 19. La forza di nebulizzazione minima è meno importante e può essere qualsiasi valore diverso da zero positivo. Preferibilmente, la forza di nebulizzazione è da 10 a 40 mN misurati a 30 mm dall'orifizio di scarico 19. Si è riscontrato che tali nebulizzazioni delicate sono ben tollerate dagli utilizzatori e consentono di applicare la tecnologia di pMDI alla somministrazione nasale di medicinali, evitando in tal modo gli svantaggi associati ai dispositivi azionati da pompa. Il valore di forza di nebulizzazione desiderato può essere ottenuto mediante una combinazione appropriata del diametro di orifizio, della lunghezza di piano e della geometria dei canali di trasferimento come descritto in precedenza. In particolare, un valore di forza di nebulizzazione inferiore viene favorito da un diametro di orifizio minore. Tuttavia, una lunghezza di piano maggiore e una geometria del canale di trasferimento in modo che la dimensione trasversale si restringa verso l'orifizio di scarico sono anche preferite. Inoltre, deve essere ottenuto un equilibrio al fine di evitare la deposizione del principio attivo sulle superfici interne del

dispositivo il che a sua volta può portare a un'uniformità di dose ridotta e anche all'intasamento del dispositivo. In una forma di realizzazione preferita, l'orifizio di scarico ha un diametro da 0,15 a 0,65 mm e una lunghezza da 0,5 a 1,0 mm e il canale di trasferimento ha una dimensione trasversale che si rastrema restringendosi verso l'estremità di orifizio di scarico.

Si è anche riscontrato che la percentuale della dose di principio attivo che viene trattenuta dal dispositivo descritto nella presente non può essere maggiore del 40%, preferibilmente non maggiore del 30% e più preferibilmente non maggiore del 20%. Si è riscontrato che l'uniformità di dose somministrata del dispositivo può essere accettabile, con una deviazione standard relativa (RSD, Relative Standard Deviation) non maggiore del 20%, preferibilmente non maggiore del 10%.

Il valore di forza di nebulizzazione è dato come valore misurato ad una distanza predeterminata, tipicamente 30 mm, dall'orifizio di scarico 19. I valori di forza di nebulizzazione possono essere misurati usando tecniche convenzionali, come ad esempio con una piastra di impatto accoppiata a una cella di carico digitale, ad esempio un dispositivo di

test di forza di nebulizzazione Copley SFT 1000 disponibile da Copley Scientific Limited, Nottingham, Regno Unito. Questo dispositivo comprende una piastra di impatto circolare accoppiata a una cella di carico digitale per misurare le forze che agiscono sulla piastra di impatto. Il dispositivo include un carrello mobile su cui è montato un dispositivo di nebulizzazione in modo che la sua uscita di nebulizzazione sia centrata su e rivolta verso la piastra di impatto. Il dispositivo di nebulizzazione viene quindi azionato e la cella di carico misura il valore di forza di nebulizzazione della nebulizzazione.

I valori di forza di nebulizzazione sono misurati in condizioni controllate di temperatura di 25°C, pressione di 101 kPa e umidità relativa del 50%. La piastra di impatto è montata con un orientamento verticale. Il dispositivo di nebulizzazione è montato nel carrello mobile in modo che l'orifizio di scarico del dispositivo sia posizionato 30 mm dalla piastra di impatto. Il dispositivo di nebulizzazione viene quindi azionato e la forza di compressione massima della piastra di impatto viene registrata. Vengono misurati sei azionamenti per ciascun dispositivo da testare. La media di questi sei valori viene registrata come

valore di forza di nebulizzazione per il dispositivo. Le misurazioni sono preferibilmente ottenute usando una velocità di azionamento di 70 mm/s e un'accelerazione di 7000 mm/s², sebbene ciò non sia fondamentale in quanto la forza di nebulizzazione non viene significativamente influenzata da queste variabili.

Esempi

Esempio 1

I valori di forza di nebulizzazione per un dispositivo di nebulizzazione nasale secondo la presente invenzione sono stati misurati usando una varietà di velocità di azionamento e accelerazioni. Il dispositivo testato era del tipo mostrato nelle figure 1 e 3 e configurato con un nasello avente un diametro interno di 8,2 mm. L'inserito di blocco di stelo aveva la forma generalmente mostrata nella figura 4. La dimensione di orifizio è 0,4 mm e la lunghezza di inserto è 10 mm. Il dispositivo è stato caricato con una bomboletta aerosol di HFA configurata per fornire una dose di 80 µg (in uscita dalla valvola) di beclometasone dipropionato. La formulazione in soluzione consisteva nel beclometasone dipropionato come principio attivo, insieme a 4,8 mg di etanolo per l'azionamento come co-solvente e 55,1 mg di P134a per

azionamento come propellente. I valori di forza di nebulizzazione per tre dispositivi di nebulizzazione nasale di tipo a pompa manuale disponibili in commercio sono stati inoltre misurati usando la stessa varietà di velocità di azionamento e accelerazioni a scopo di confronto. I dettagli dei dispositivi testati sono riassunti nella tabella 1.

Tabella 1. Dispositivi

Dispositivo	Nome Prodotto	Dimensione di dose, in uscita dall'attuatore (μg)	API	Produttore
Esempio 1	-	80	Beclometasone dipropionato (soluzione)	-
Esempio Comparativo 1	Flonase®	50	Fluticasone propionato (sospensione)	GlaxoSmith Kline
Esempio Comparativo 2	Nasacort AQ®	55	Triamcinolone acetonide (sospensione)	Sanofi-Aventis
Esempio Comparativo 3	Nasonex®	50	Mometasone furoato monoidrato (sospensione)	Schering-Plough

I test sono stati effettuati usando un dispositivo di test di forza di nebulizzazione Copley SFT 1000 disponibile da Copley Scientific Limited, Nottingham, Regno Unito seguendo la procedura di test descritta in precedenza. Il dispositivo di nebulizzazione nasale secondo la presente invenzione (esempio 1) è stato azionato per i test usando un sistema di azionamento automatizzato Vereo MDx SprayVIEW® disponibile da

Proveris Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA.

I dispositivi di nebulizzazione nasale di tipo a pompa manuale (esempi comparativi da 1 a 3) sono stati effettuati usando un sistema di azionamento automatizzato Vereo NSx SprayVIEW® disponibile da Proveris Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA.

Le velocità di azionamento e le accelerazioni usate per i test, insieme ai risultati dei test, sono esposti nella tabella 2. I risultati sono anche illustrati nella figura 5, che è un grafico che traccia i valori di forza di nebulizzazione (asse verticale) rispetto alle impostazioni di azionamento. Si vedrà dal grafico che i valori di forza di nebulizzazione per i dispositivi di nebulizzazione nasale di tipo a pompa manuale variano significativamente con i parametri di azionamento, ma questo non avviene per il dispositivo di nebulizzazione nasale secondo l'invenzione (80 µg di NQVAR nella figura 5).

Tabella 2. Valori di forza di nebulizzazione

Parametri di attuazione		Valore di forza di nebulizzazione (mN)			
Velocità (mm/s)	Accelerazione (mm/s ²)	Esempio 1	Esempio comparativo 1	Esempio comparativo 2	Esempio 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

È stata eseguita l'analisi statistica sui risultati per tutti i quattro dispositivi testati per cercare fonti significative di variazione nei dati di valori di forza di nebulizzazione. È stata usata la seguente equazione per eseguire ANOVA (analisi di varianza):

$$y_{ijk} = \mu + \tau_i + v_j + \alpha_k + (v\alpha)_{jk} + (\tau v)_{ij} + (\tau\alpha)_{ik} + (\tau v\alpha)_{ijk} + \varepsilon_{ijk} \quad \text{(equazione 1)}$$

in cui μ è la media complessiva,

y_{ijk} è il valore di forza di nebulizzazione per l' i -esimo dispositivo, la j -esima velocità e la k -esima accelerazione,

τ_i è l' i -esimo dispositivo,

v_j è il j -esimo livello di velocità,

α_k è il k -esimo livello di accelerazione,

$v\alpha_{jk}$ è l'interazione tra velocità e accelerazione,

τv_{ij} è l'interazione tra dispositivo e velocità,

$\tau\alpha_{ik}$ è l'interazione tra dispositivo e accelerazione,

$\tau v\alpha_{ijk}$ è l'interazione tra dispositivo, velocità e

accelerazione, e

ε è il termine di errore.

La ANOVA ha ottenuto valori di F per ciascuna fonte di variazione possibile. I valori di F e i valori p associati sono riportati nella tabella 3.

Tabella 3. Analisi statistica per tutti i dispositivi testati

Fonte	F	Valore p	Significativo?
Dispositivo	71.73	<0.0001	Si
Velocità	75.89	<0.0001	Si
Accelerazione	2.26	0.1074	No
Velocità*accelerazione	0.30	0.8806	No
Dispositivo*velocità	12.83	<0.0001	Si
Dispositivo*accelerazione	1.04	0.4032	No
Dispositivo*velocità*accelerazione	1.67	0.0758	No

Si vedrà dalla tabella 3 che i dati di valori di forza di nebulizzazione sono significativamente influenzati dal particolare dispositivo usato, dalla velocità di azionamento e dall'interazione del dispositivo e della velocità di azionamento. Successivamente è stata eseguita una ANOVA ridotta solo per i dispositivi di nebulizzazione nasale di tipo a pompa manuale (esempi comparativi da 1 a 3). È stata usata la seguente equazione:

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

in cui μ è la media complessiva,

τ_i è l'i-esimo dispositivo,

v_j è il j-esimo livello di velocità,

α_k è il k-esimo livello di accelerazione,

$v\alpha_{jk}$ è l'interazione tra velocità e accelerazione,

ε è il termine di errore.

I valori di F e i valori p associati sono riportati nella tabella 4.

Tabella 4. Analisi statistica per dispositivi di nebulizzazione nasale di tipo a pompa manuale

Fonte	F	Valore p	Significativo?
Dispositivo	1.56	0.2127	No
Velocità	73.41	<0.0001	Si
Accelerazione	2.05	0.1323	No
Velocità*accelerazione	0.10	0.9811	No

Si vedrà dalla tabella 4 che la velocità di azionamento è una fonte significativa di variazione per i valori di forza di nebulizzazione di dispositivi di nebulizzazione nasale di tipo a pompa manuale. È stata condotta anche una ANOVA ridotta per il dispositivo di nebulizzazione nasale secondo la presente invenzione (esempio 1). È stata usata la seguente equazione:

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

in cui μ è la media complessiva,

v_j è il j-esimo livello di velocità,

α_k è il k-esimo livello di accelerazione,

$v\alpha_{jk}$ è l'interazione tra velocità e accelerazione,

ε è il termine di errore.

I valori di F e i valori p associati sono stati riportati nella tabella 5.

Tabella 5. Analisi statistica per il dispositivo di nebulizzazione nasale secondo la presente invenzione

Fonte	F	Valore p	Significativo?
Velocità	0.43	0.6541	No
Accelerazione	0.96	0.3903	No
Velocità*accelerazione	1.40	0.2500	No

Si vedrà dalla tabella 5 che nessuna tra la velocità di azionamento, l'accelerazione di azionamento e l'interazione tra velocità ed accelerazione di azionamento sono considerate essere fonti significative di variazione per i valori di forza di nebulizzazione. Di conseguenza, il dispositivo di nebulizzazione nasale secondo la presente invenzione fornisce il vantaggio di valori di forza di nebulizzazione costanti, a prescindere dalla velocità e/o dall'accelerazione di azionamento. Questo vantaggio è particolarmente importante in relazione all'uso da parte dei giovanissimi e degli anziani, che possono avere difficoltà ad azionare il dispositivo ripetutamente con una velocità costante.

Esempi da 2 a 5

Sono stati eseguiti ulteriori test sui dispositivi di test del tipo mostrato nelle figure 1 e 3 aventi inserti blocco di stelo diversi. I dispositivi sono stati ciascuno configurato con un nasello avente un diametro interno di 7,2 mm. L'inserto di blocco di

stelo di ciascun dispositivo aveva la forma generalmente mostrata nella figura 4, con le dimensioni fornite nella tabella 6. La dimensione di orifizio è 0,4 mm, la lunghezza di inserto di 10 mm, una lunghezza di piano di 0,65 mm e un diametro di punta di 6,4 mm. Il dispositivo è stato caricato con una bomboletta aerosol di HFA configurata per fornire una dose di 100 µg (in uscita dalla valvola) di beclometasone dipropionato. La formulazione in soluzione consisteva in beclometasone dipropionato come principio attivo, insieme a 4,8 mg di etanolo per azionamento come co-solvente e 55,1 mg di P134a per azionamento come propellente.

Tabella 6. Dispositivi

Esempio n.	Diametro di orifizio di scarico (mm)	Lunghezza di inserto (mm)
Esempio 2	0,22	5
Esempio 3	0,22	10
Esempio 4	0,4	5
Esempio 5	0,4	10
Esempio Comparativo 4	0,7	5
Esempio Comparativo 5	0,7	10

I dispositivi di nebulizzazione nasale sono stati testati per i valori di forza di nebulizzazione usando la procedura di test esposta in precedenza. I risultati dei test sono esposti nella tabella 7.

Tabella 7. Valori di forza di nebulizzazione e RSD.

Esempio n.	Valore di forza di nebulizzazione (mN)	RSD (%)
Esempio 2	8,7	13
Esempio 3	10,8	19
Esempio 4	29,8	6
Esempio 5	34,1	6
Esempio Comparativo 4	51,4	13
Esempio Comparativo 5	53,3	13

Si vedrà che tutti e quattro gli esempi hanno fornito valori di forza di nebulizzazione non maggiori di 40 mN. I due esempi comparativi hanno fornito valori di forza di nebulizzazione che superano questo numero e sono pertanto fuori dalla portata della presente invenzione. In tutti i casi la deviazione standard relativa (RSD) è minore del 20%. Si apprezzerà che il valore di forza di nebulizzazione per un dispositivo di nebulizzazione nasale secondo la presente invenzione dipende in grande misura dalla dimensione dalla forma dell'inserito di blocco di stelo. In generale, per qualsiasi data dimensione di dose, valori di forza di nebulizzazione minori possono essere ottenuti con diametri di orifizio minori e con lunghezze di inserto minori.

I dispositivi di nebulizzazione nasale sono anche stati testati per uniformità di contenuto di nebulizzazione (SCU, Spray Content Uniformity) per

misurare la variazione nelle dosi somministrate di principio attivo. I risultati di questi test sono esposti nella tabella 8.

Tabella 8. Dosi somministrate

	Es.1	Es. 2	Es.3	Es.4	Es. Comp. 1	Es. Comp. 2
Dose somministrata attraverso valvola (μg)	123.5	103.8	109.8	100.6	106.5	101.5
RSD (%)	8	12	10	6	8	6
Dose somministrata attraverso l'attuatore (μg)	79.1	80.9	73.1	77.9	71.5	78.7
RSD (%)	9	9	14	4	8	6
Trattenuta nell'attuatore (%)	36	22	34	22	33	22

Si vedrà che tutti gli esempi e gli esempi comparativi testati hanno fornito una dose somministrata attraverso l'attuatore di almeno 70 μg , con una deviazione standard relativa (RSD) accettabile. Inoltre, in tutti i casi, meno del 40% della dose somministrata attraverso la valvola è stata trattenuta sulle superfici dell'attuatore. Gli esempi 2 e 4, per cui la lunghezza di inserto era 10 mm, hanno presentato un trattenimento significativamente ridotto della dose nell'attuatore.

RIVENDICAZIONI

1. Dispositivo di nebulizzazione nasale (1) per la somministrazione di una formulazione farmaceutica in una cavità nasale in dosi misurate, il dispositivo comprendendo:

una bomboletta aerosol pressurizzata (3) includente una fiala (4) contenente una formulazione farmaceutica comprendente un principio attivo, un propellente e, facoltativamente, un co-solvente, la bomboletta aerosol (3) includendo inoltre una valvola di dosaggio (6) avente uno stelo di valvola (8); e

un attuatore (2) per la bomboletta aerosol (3), l'attuatore (2) includendo un blocco di stelo (11) avente un ricettacolo in cui è ricevuto e collocato assialmente lo stelo di valvola (8) della valvola di dosaggio (6) della bomboletta aerosol (3) e che è spostabile rispetto alla fiala (4) della bomboletta aerosol (3) per azionare la valvola di dosaggio (6) della bomboletta aerosol (3), un pozzetto (15) estendendosi sotto il ricettacolo, il blocco di stelo (11) definendo inoltre un orifizio di scarico (19) per la formulazione farmaceutica e un canale di trasferimento (13) attraverso cui una dose erogata della formulazione farmaceutica è in grado di passare dal pozzetto (15) all'orifizio di scarico (19), in cui

l'attuatore (2) comprende inoltre un'uscita di somministrazione (12) per un pennacchio di aerosol, l'orifizio di scarico (19) essendo disposto per dirigere il pennacchio di aerosol attraverso l'uscita di somministrazione (12);

in cui il propellente è P134a, P227 o loro miscele;

caratterizzato dal fatto che il dispositivo (1) è adatto a produrre un pennacchio di aerosol per una dose erogata avente un valore di forza di nebulizzazione non maggiore di 40 mN misurato a una distanza di 30 mm dall'orifizio di scarico (19),

in cui l'orifizio di scarico (19) ha un diametro da 0,15 a 0,65 mm e una lunghezza da 0,5 a 1,0 mm;

in cui la dimensione trasversale massima del canale di trasferimento (13) è da 1,0 a 3,0 mm;

in cui il canale di trasferimento (13) ha una lunghezza da 3 a 20 mm.

2. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato nella rivendicazione 1, in cui l'orifizio di scarico (19) ha un diametro da 0,20 a 0,50 mm, in modo massimamente preferibile di circa 0,4 mm.

3. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato nella rivendicazione 1 o 2, in cui l'orifizio di scarico (19) ha una lunghezza da 0,6 a 0,9 mm, in modo massimamente preferibile di circa 0,65

mm.

4. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato in qualsiasi rivendicazione precedente, in cui una dimensione trasversale massima del canale di trasferimento (13) è da 1,2 a 2 mm, in modo massimamente preferibile di circa 1,5 mm.

5. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato in qualsiasi rivendicazione precedente, in cui il canale di trasferimento (13) ha una lunghezza da 4 a 15 mm, più preferibilmente da 4 a 10 mm.

6. Dispositivo di nebulizzatore nasale come rivendicato in qualsiasi rivendicazione precedente, in cui il canale di trasferimento (13) ha una sezione trasversale circolare.

7. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato in qualsiasi rivendicazione precedente, in cui il canale di trasferimento (13) ha una dimensione trasversale che si rastrema restringendosi verso un'estremità dell'orifizio di scarico (19).

8. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato in qualsiasi rivendicazione precedente, in cui il canale di trasferimento (13) ha una prima parte in comunicazione di fluido con il pozzetto (15) del blocco di stelo (11) e una seconda parte in comunicazione di fluido con l'orifizio di scarico

(19), la seconda parte e l'orifizio di scarico (19) essendo definiti da un inserto separato (17) ricevuto in un'apertura formata nel blocco di stelo (11) dell'attuatore;

in cui un'estremità dell'inserto (17) è dotata di una flangia radiale da cui si estende un manicotto resiliente in relazione coassiale con la seconda parte (18) del canale di trasferimento (13) e l'orifizio di scarico (19), in cui il manicotto resiliente (20) è ricevuto nell'apertura;

e in cui il manicotto resiliente fornisce un accoppiamento ad interferenza nell'apertura e/o l'inserto è dotato di un mezzo di bloccaggio meccanico per l'impegno con un mezzo corrispondente formato nel blocco di stelo.

9. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato nella rivendicazione 8, in cui il mezzo di bloccaggio meccanico comprende una flangia anulare e il mezzo corrispondente comprende una scanalatura anulare corrispondente formata in una parete laterale dell'apertura, la flangia anulare essendo disposta per bloccarsi all'interno della scanalatura anulare.

10. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato in qualsiasi rivendicazione precedente, in cui l'uscita di somministrazione (12), l'orifizio di

scarico (19) e il canale di trasferimento (13) sono allineati tra loro.

11. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato in qualsiasi rivendicazione precedente, in cui il principio attivo è uno steroide, preferibilmente uno steroide selezionato tra beclometasone dipropionato, budesonide, fluticasone propionato e mometasone furoato, particolarmente preferito beclometasone dipropionato.

12. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato in qualsiasi rivendicazione precedente, in cui il propellente costituisce dall'80% al 99% p/p, preferibilmente dal 90% al 98% p/p, in base al peso totale della formulazione.

13. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato in qualsiasi rivendicazione precedente, in cui il co-solvente è presente dallo 0,5 al 20% p/p, preferibilmente dall'1 al 20% p/p, più preferibilmente dal 6 al 15% p/p, in modo massimamente preferibile circa all'8% p/p, in base al peso totale della formulazione farmaceutica.

14. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato in qualsiasi rivendicazione precedente, in cui il co-solvente è etanolo o propilen glicole, preferibilmente etanolo, in modo massimamente

preferibile etanolo anidro.

15. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato in qualsiasi rivendicazione precedente, in cui il principio attivo è beclometasone dipropionato, e il co-solvente è presente ed è etanolo anidro.

16. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato in qualsiasi rivendicazione precedente, in cui la formulazione comprende dallo 0,02% allo 0,6% p/p di beclometasone dipropionato, dal'1% al 20% p/p di etanolo e dall'80 al 99% p/p di propellente, in cui le percentuali in peso sono basate sul peso totale dell'aerosol.

17. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato in qualsiasi rivendicazione precedente, in cui l'orifizio di scarico (19) ha un diametro di 0,22 o 0,4 mm e una lunghezza di 0,65 mm, in cui canale di trasferimento (13) ha una lunghezza di 5 o 10 mm, e in cui la formulazione farmaceutica comprende beclometasone dipropionato come principio attivo, P134a come propellente ed etanolo come co-solvente.

18. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato in qualsiasi rivendicazione precedente, in cui l'orifizio di scarico (19) ha un diametro di 0,4 mm, in cui il canale di trasferimento (13) ha una lunghezza di 10 mm, in cui l'uscita di

somministrazione (12) ha un diametro interno di 8,2 mm e in cui la formulazione farmaceutica comprende beclometasone dipropionato come principio attivo, P134a come propellente ed etanolo come co-solvente.

19. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato nella rivendicazione 1, in cui la formulazione farmaceutica è una formulazione in soluzione.

20. Dispositivo di nebulizzazione nasale come rivendicato nella rivendicazione 1, in cui la formulazione farmaceutica è una formulazione in sospensione.

* * * * *

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.


Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

LEGENDA DELLE TAVOLE DI DISEGNO

TAVOLA 4/4

FIGURA 5

"Spray Force" = Forza di Nebulizzazione

"Parameter" = Parametro

* * * * *

Si attesta la perfetta conformità della
traduzione che precede.

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090

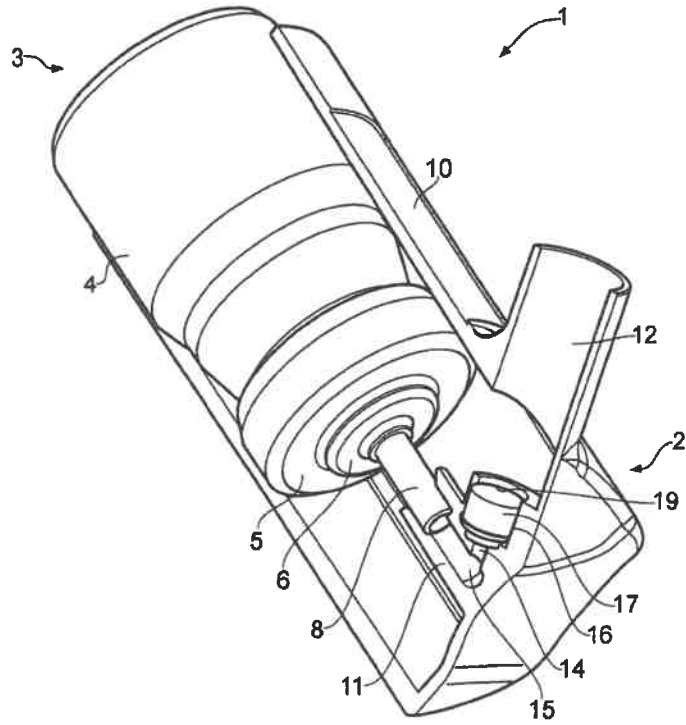


Fig. 1

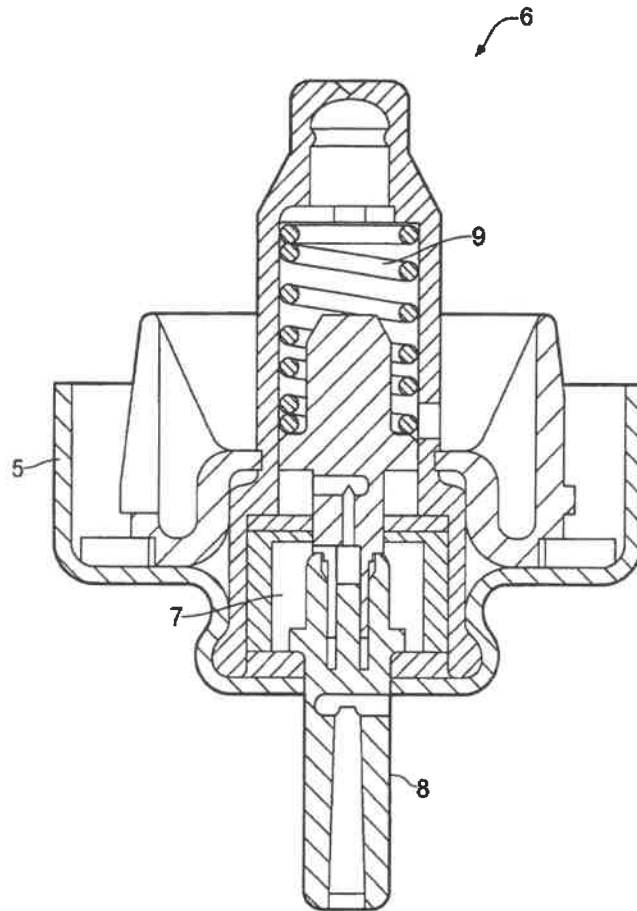


Fig. 2

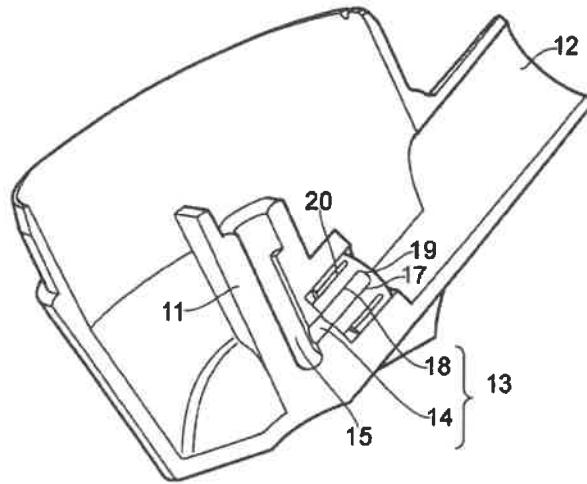


Fig. 3

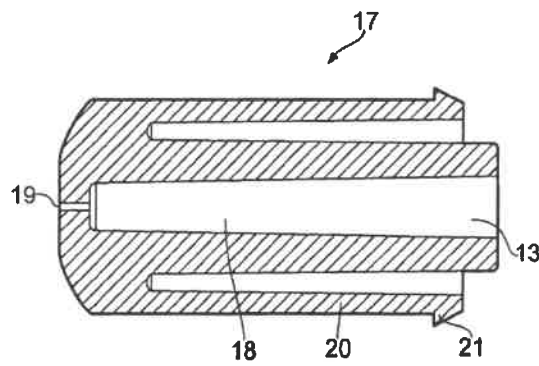


Fig. 4

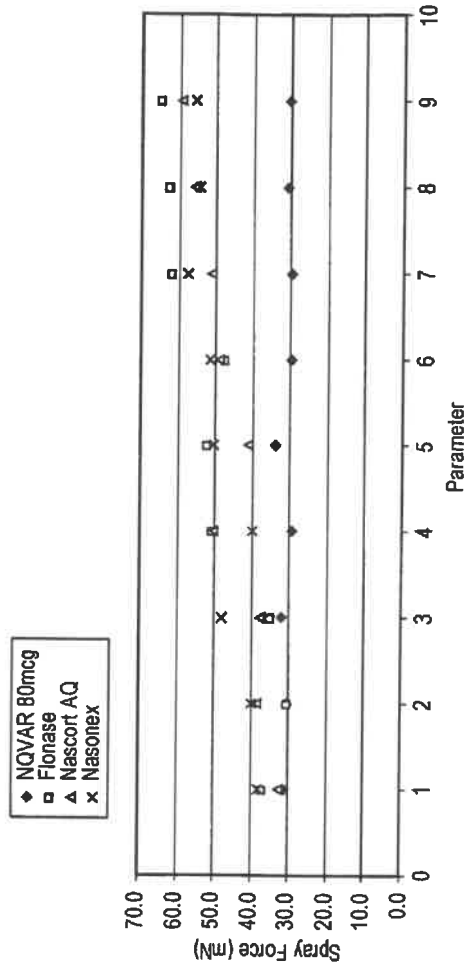


Fig. 5

Marco Giovanni Mari
USBM - CPI-090