41

49

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá, Colombia, S.A.
Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax: (571) 6161889

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00001231 00000001 Folios: 53
Fecha (AMD): 2000-03-08 16:19:32
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2295/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 00001231
Solicitud de patente a nombre de
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 A No. 94-76, of. 305-306, obrando como apoderada de la sociedad The Procter & Gamble Company., domiciliada en Ohio, Cincinnati, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al auto No. 0042 de 25 de enero de 2000, relacionado con el concepto técnico del 20 de enero de 2000, me permito manifestar lo siguiente:

1. Atendiendo a la objeción presentada por el examinador, me permito anexar al presente memorial el texto completo de la memoria descriptiva en forma correcta.

2. Anexo al presente memorial los dibujos de acuerdo a lo establecido en el artículo 4-d del Decreto 117 de 1994.

3. Anexo al presente memorial las artes finales en tamaño 12 x 12 centímetros (por duplicado) y una copia en tamaño 6 x 6 centímetros de la figura característica.

4. Anexo las tarjetas de archivo temático y de propietarios debidamente diligenciadas.

5. Anexo al presente memorial la copia certificada de la solicitud de patente No. 99870004.1 presentada en la Oficina de Patentes Europea el día 13 de enero de 1999, sobre la cual se reivindicó prioridad, con la debida traducción de lo pertinente, incluyendo el capítulo reivindicatorio.

Espero con esto haber dado cabal cumplimiento a lo solicitado por ese despacho. De no ser así me acojo al plazo de prórroga establecido en el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión de Acuerdo de Cartagena y atentamente solicito que se me indique cuales son los requisitos faltantes. En caso de que la anterior respuesta no se adecue técnica o jurídicamente al requerimiento, solicito atentamente que ese despacho proceda de conformidad con lo indicado en la Circular Interna No. 001 del 13 de febrero de 1997 expedida por la Delegatura para la Propiedad Industrial de

42

91

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
ABOGADOS

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá, Colombia, S.A.
Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax: (571) 6161889

la Superintendencia de Industria y Comercio y que de conformidad con lo indicado en los artículos 3°., inciso 3, 35 inciso 2 y 59 inciso 2 del CCA, al analizar este memorial, se traten todas las cuestiones planteadas con motivo del mismo.

Señor Superintendente,

JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

43
42
C1205F

SISTEMA DE DOSIFICACIÓN Y SUMINISTRO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a un montaje mecánico para dosificar y suministrar un líquido.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Dispositivos para dosificar y suministrar un líquido se utilizan ampliamente en artículos de consumo o en la industria farmacéutica. Tales dispositivos para dosificar y suministrar un líquido deben permitir un buen control de la cantidad de líquido dosificado, así como también un buen control del suministro de esta dosis de líquido. En particular en la industria farmacéutica, el control preciso tanto de la cantidad como el suministro es crítico. Adicionalmente, se desea producir tales dispositivos de manera reproducible y económica, Es el propósito de esta invención proveer una dosificación y suministro precisos de un líquido por medio de un dispositivo de dosificación y suministro económico.

Según la invención, este propósito se logra en un dispositivo dispensador para un líquido, el dispositivo dispensador comprende un depósito, un cuerpo, un cierre posterior, un regulador, un pistón y una válvula de una sola dirección, el cierre posterior cierra un primer extremo del depósito y es capaz de desplazarse a lo largo del cuerpo, la válvula está sobre el segundo extremo del depósito, el pistón está fijado a un extremo del cuerpo, el pistón está localizado entre la válvula y el regulador, el regulador también está fijado al cuerpo, el regulador está localizado entre el pistón y el cierre posterior, con lo cual el pistón tiene una posición abierta y una posición cerrada, la posición abierta permite

comunicación por líquido entre la válvula y la parte del depósito entre el pistón y el cierre posterior, el desplazamiento del pistón entre la posición abierta y la posición cerrada es inducida por un desplazamiento del cuerpo a lo largo de su propio eje, la presión en el área comprendida entre la válvula y el pistón se reduce cuando el pistón se desplaza desde su posición cerrada hacia su posición abierta, el regulador colapsa cuando el pistón se desplaza desde su posición cerrada hacia su posición abierta, la única circulación de líquido desde la parte del depósito situada entre el regulador y el cierre posterior y la parte del depósito situada en el otro lado del regulador es un pasaje de conexión situado en el regulador cuando el pistón se desplaza desde su posición abierta hacia su posición cerrada.

Un dispositivo formado según la invención tiene muchas ventadas. En vista de que los dispositivos comprenden un pistón que tiene una posición abierta y una posición cerrada que permite la comunicación por líquido entre la válvula y el depósito, la cantidad de líquido a dispensar se puede controlar con precisión mediante el desplazamiento de la cantidad deseada de líquido desde el depósito a la parte de válvula por el desplazamiento del pistón desde la posición cerrada a la posición abierta, la ausencia de un enlace directo entre el depósito y la válvula evita el vaciado no controlado del depósito a través de la válvula. Adicionalmente, a medida que se reduce la presión en el área comprendida entre la válvula y el pistón cuando el pistón se desplaza desde su posición cerrada hacia su posición abierta, el desplazamiento del pistón hacia la posición abierta necesitará la aplicación de un umbral de fuerza suficiente para superar o por lo menos balancear la reducción de presión y las fuerzas de fricción interiores del sistema de modo que se evita el desplazamiento no deseado

del pistón. El suministro de la dosis también se controla con precisión por vía de la combinación del uso de la válvula de una sola dirección, del pistón, del regulador y del cierre posterior. Efectivamente, la válvula de una sola dirección permitirá el suministro de líquido solamente cuando el pistón se desplaza hacia adelante hacia la válvula, la velocidad de desplazamiento del pistón se regula por el tamaño del pasaje de conexión proporcionado por el regulador combinado con la viscosidad del líquido y la fuerza mecánica aplicada (e.g., fuerza de resorte), permitiendo de este modo el control sobre la velocidad del suministro de líquido a través de la válvula.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención ahora se describe con referencia a los dibujos anexos en que:

La Figura 1 es una vista de plano de sección transversal que ilustra un dispositivo dispensador según la invención, el pistón está en posición abierta.

La Figura 2 es una vista de plano de sección transversal que ilustra un dispositivo dispensador según la invención, el pistón está en posición cerrada.

La invención se refiere a un dispositivo dispensador 1 o 2 para un líquido 10. Por líquido se debe comprender que incluye líquidos que tienen distintas viscosidades. Los líquidos preferidos en una realización preferida de la invención son líquidos farmacéuticos, pero se contemplan otras aplicaciones, tales como por ejemplo dispositivos ambientadores. El dispositivo dispensador 1 o 2 comprende un depósito 11. El depósito típicamente es una cámara en que se encuentra el líquido 10. En una

realización preferida, el depósito es substancialmente hermético al gas, evitando o limitando de este modo la evolución química debido al contacto por ejemplo con O_2 o vapor de H_2O, o retener aire fuera del dispositivo, con el propósito de evitar discrepancias en la cantidad de líquido a dosificar.

El dispositivo dispensador adicionalmente comprende un cuerpo 12, el cuerpo típicamente es un elemento alargado que tiene como eje principal la dirección más alargada, el cuerpo también normalmente comprende una parte que tiene una sección transversal constante en un plano normal al eje principal para permitir la translación de un cierre posterior 13, o por ejemplo para ser enroscada para permitir el desplazamiento helicoidal del cierre posterior 13 a lo largo del cuerpo 12.

El dispositivo comprende adicionalmente un cierre posterior 13, el cierre posterior 13 permitir sellar el depósito 11, substancialmente independientemente de la cantidad de líquido 10 contenido en el depósito 11. Esto se puede obtener por ejemplo haciendo que una parte principal del depósito 11 tenga una sección transversal constante en un plano perpendicular al eje principal del cuerpo 12, el cierre posterior 13 tenga una sección transversal substancialmente idéntica, la sección transversal del cierre posterior 12 preferiblemente es marginalmente más grande que la sección transversal constante del depósito 11 con el propósito de lograr un cierre hermético, de modo que el desplazamiento del cierre posterior 13 a lo largo del cuerpo 12 permite cerrar herméticamente el depósito 11 a lo largo de la sección transversal constante en cualquier nivel de la parte principal del depósito 11 que tiene la sección transversal constante, permitiendo de este modo cerrar herméticamente un volumen variable de

manera que no escapa el gas. En una realización preferida, el cierre posterior 13 se elabora de un material flexible y resiliente que tiene una forma similar a un paraguas, o aún más preferiblemente una forma similar a un paraguas doble, de modo que el cierre posterior se presiona constantemente contra el depósito 11 sobre el perímetro de sección transversal.

El dispositivo 1 o 2 comprende adicionalmente un regulador 14. El regulador preferiblemente es parte de un material flexible y tiene una forma similar a un paraguas que favorece que se colapse durante el desplazamiento en una dirección y obstruya el paso durante el desplazamiento en la otra dirección.

También se incluye un pistón 151 o 152 en el dispositivo de la invención. El pistón 151 o 152 típicamente es una parte que tiene una sección transversal constante que está en un plano perpendicular a su eje principal, este pistón 151 o 152 es alargado a lo largo de su eje principal, el pistón 151 o 152 está desplazado en una parte del depósito 11 que tiene una sección transversal en un plano normal al eje principal del pistón 151 o 152 que es substancialmente igual pero preferible marginalmente más pequeña que la del pistón 151 o 152 con el propósito de permitir un buen cierre hermético. Normalmente, el eje principal del pistón 151 o 152 está paralelo o aún alineado con el eje principal del cuerpo 12.

El dispositivo adicionalmente comprende una válvula de una sola dirección 16. Por una válvula de una sola dirección se debe comprender que en uso normal, la válvula 16 permitirá el paso del líquido solamente en una dirección. En una realización preferida, la válvula 16 es una válvula "de cierre automático" como se describe por ejemplo en principio en la EP-

A-0 597 601, la EP-A-0 395 380 o la EP-A-0 160 336.

Una propiedad necesaria del dispositivo de la invención es que el cierre posterior 13 está cerrando un primer extremo del depósito 11. Esto permite utilizar un depósito 11 cerrado herméticamente al gas, que es útil para permitir la estabilidad del producto líquido 10 y es necesario para el funcionamiento del dispositivo como se describe más adelante.

El cierre posterior 13 también debe ser capaz de desplazarse a lo largo de cuerpo 12, tal desplazamiento incluye por ejemplo un desplazamiento lineal o helicoidal.

La válvula 16 está en el segundo extremo del depósito 11. Efectivamente, el depósito normalmente está alargado a lo largo de la dirección principal del cuerpo, y comprende solamente dos extremos, el primero está cerrado por el cierre posterior 13 y el otro comprende la válvula 16.

El pistón 151 y 152 está fijado a un extremo del cuerpo 12. Efectivamente, el pistón 151 o 152 se utiliza en el dispositivo 1 o 2 según la invención para empujar una dosis 100 de producto hacia la válvula 16. Con el propósito de lograr esto, el pistón 151 o 152 está localizado entre la válvula 16 y el regulador 14.

El regulador 14 también está fijado al cuerpo 12, el regulador 14 está localizado entre el pistón 151 o 152 y el cierre posterior 13. Efectivamente, el regulador 14 está localizado en la parte 110 del depósito 11 que no contiene una dosis 100 lista para ser dispensada. Efectivamente, el dispositivo 1 o 2 según la invención tiene el propósito principalmente de ser utilizado para múltiples usos, de modo que el regulador 14 está situado en la parte del depósito 11 que contiene una pluralidad de dosis que no

está listas para ser dispensadas ya que no están localizadas entre el pistón y la válvula. Se debe observar que el dispositivo 1 o 2 también puede ser adecuado para un solo uso.

Para que el dispositivo de la invención sea funcional, el pistón 151 o 152 tiene una posición abierta 151 y una posición cerrada 152, la posición abierta 151 permite la comunicación por líquido 153 entre la válvula 16 y la parte del depósito 11 entre el pistón 151 y el cierre posterior 13. Esta comunicación por líquido 153 permite que una dosis de producto 100 sea colocada entre el pistón 151 y la válvula 16 antes de dispensar.

El desplazamiento del pistón entre la posición abierta 151 y la posición cerrada 152 es inducido por un desplazamiento del cuerpo a lo largo de su propio eje, que es el eje principal. La presión en el área 100 comprendida entre la válvula 16 y el pistón se reduce cuando el pistón se desplaza desde su posición abierta 152 hacia su posición cerrada 151, generando de tal modo un vacío parcial. Esto permite "succionar" una dosis 100 de producto desde parte del depósito 11 localizado entre el pistón y el cierre posterior a dentro de la parte 100 entre la válvula y el pistón cuando el pistón se mueve en posición abierta 151.

El regulador 14 colapsa cuando el pistón se desplaza desde su posición cerrada 152 hacia su posición abierta 151. Esto permite facilitar la preparación para dispensar y evita fuerzas opuestas excesivas cuando el operador acciona el dispositivo, con lo cual el movimiento o desplazamiento del pistón desde su posición cerrada hacia su posición abierta prepara para abrir la comunicación por líquido 153 entre la parte del depósito entre el pistón y el cierre posterior y la parte 100 entre la válvula y el pistón, con el propósito de llenar esta última parte con líquidos por

medio de la reducción en presión o vacío parcial que se menciona anteriormente, la dosis de líquido 11 que es "succionado" en esta parte por la reducción en presión a través de la comunicación por líquido 153 que está lista para ser dispensada cuando es empujada por el pistón a través de la válvula.

A medida que solo el líquido circula desde la parte del depósito situado entre el regulador y el cierre posterior y la parte del depósito situado en el otro lado del regulador, existe un pasaje de conexión 140 situado en el regulador 14 cuando el pistón se desplaza desde su posición abierta hacia su posición cerrada, un desplazamiento de este tipo que conduce al suministro del líquido listo para ser suministrado es regulado por la limitación sobre la circulación de líquido en el pasaje de conexión 140 situado en el regulador 14. Efectivamente, para suministrar la dosis 100 situada entre el pistón y la válvula 16, el pistón tiene que desplazarse desde su posición abierta 151 hacia su posición cerrada 152, moviendo de este modo el regulador 14 ya que tanto el regulador 14 y el pistón están fijados al cuerpo 12, el regulador 14 se desplaza a través del líquido 10, creando de este modo un desequilibrio en el depósito 11 cerrado herméticamente entre la parte del depósito localizado entre el regulador 14 y el cierre posterior 13 y la parte del depósito 11 localizado entre el regulador 14 y el pistón, este desequilibrio es compensado por una circulación en el pasaje de conexión 140 situado en el regulador 14, controlando de este modo la velocidad de eyección o suministro de la dosis 100 lista para ser dispensada a través de la válvula 16 mediante el control del desplazamiento del pistón. Efectivamente, el pistón tendrá una velocidad máxima dependiendo marginalmente de la capacidad de

compresión y principalmente de la viscosidad del líquido y de las características geométricas y/o mecánicas del dispositivo. Efectivamente, por ejemplo, mientras más grande es el pasaje de conexión 140 o más grande la fuerza hacia adelante que se aplica al cuerpo 12 más elevada es la velocidad máxima.

En una realización preferida, el cuerpo se elabora de un material que conduce electricidad, tal como por ejemplo metal. Efectivamente, en una realización más preferida, el líquido se carga eléctricamente antes de ser dispensado. El dispositivo según la invención es particularmente muy adecuado para esta aplicación ya que cargar el líquido se facilitaría por el control sobre la circulación. En particular, existe una velocidad máxima más allá de la cual es difícil o imposible cargar el líquido, de modo que un suministro regulado permite cargar adecuadamente. Preferiblemente, la velocidad de carga es igualada por la velocidad de circulación de líquido para lograr una eficiente atomización electrohidrodinámica del líquido.

En una realización preferida, el volumen comprendido entre el pistón en la posición abierta y la válvula es inferior a 100 μL.

En otra realización preferida, el control sobre el suministro es tal que el volumen de líquido dispensado en cada operación de dispensar varía en menos de 10% entre cada operación de dispensar. Aún más preferiblemente, la variación es inferior a 5%.

En una realización preferida adicional, un resorte comprimido está localizado en el extremo del cuerpo opuesto al que está fijado el pistón, aplicando una fuerza sobre el cuerpo en una dirección substancialmente paralela al eje del cuerpo.

En una realización preferida adicional, el pasaje de conexión es un

orificio individual que se provee en el regulador, aún más preferiblemente es un orificio circular.

Una realización aún más preferida de la invención se obtiene integrando el dispositivo de la invención al dispositivo rociador como se revela en las pendientes solicitudes GB9806937.0 y GB9806939.6.

Un dispositivo rociador de este tipo es particularmente adecuado para el tratamiento de dolencias que afectan la región nasal, tal como fiebre de heno o congestión debido a resfriados. Recientemente se ha reconocido que las membranas mucosales de la cavidad nasal se pueden utilizar como un sitio de suministro conveniente para medicamentos dirigidos a otras áreas del cuerpo. Ver por ejemplo la WO 92/11049 que revela un dispositivo con forma de lapicero para administración nasal de, particularmente, insulina. Una forma atomizadora frecuentemente es conveniente para tales tratamientos. El tratamiento de los ojos también se puede efectuar convenientemente mediante un dispositivo atomizador. Las dosis volumétricas preferidas para tales aplicaciones generalmente son bajas, hasta menos de 10 µl. Típicamente, se requerirán dosis repetidas para hacer que el tratamiento sea totalmente eficaz. Lograr una circulación de arranque y parada de dispositivos atomizadores que suministran tales bajos volúmenes puede ser difícil. Los problemas típicos que se encuentran incluyen escurrimiento residual desde una válvula después de la aplicación, con el potencial de contaminación de regreso, y taponamiento de la válvula.

El uso de una válvula elastomérica, particularmente una válvula hendida, provee una circulación limpia de arranque y parada sin taponamiento, particularmente mediante la combinación de la válvula

(arranque limpio) y la reducción repentina de presión por vía del área de alivio de presión (parada limpia) aun en caso de que el líquido rociado comprende un sólido en partículas finamente divididas.

Preferiblemente, el dispositivo atomizador se adapta para proveer una o más dosis de un líquido, cada dosis tiene un volumen en la escala de 1 a 100 μl, aproximadamente, el dispositivo comprende una válvula elastomérica de cierre automático que tiene un lado del líquido y un lado de suministro, la abertura de la válvula permite el paso del líquido cuando se aplica presión al líquido en el lado del líquido y se cierra herméticamente cuando se retira la presión.

Preferiblemente el dispositivo atomizador es un dispositivo atomizador electrostático que carga el atomizador antes de entrar en las ventanas nasales.

Líquidos

El dispositivo de la invención preferiblemente comprende un depósito de líquido que contiene un líquido farmacéuticamente aceptable, el líquido que comprende un agente de tratamiento farmacéuticamente aceptable se selecciona de medicamentos, sabores, sales, surfactantes y mezclas de estos. El líquido comprende opcionalmente otros adyuvantes disueltos o dispersados dentro del mismo. El líquido puede ser acuoso o no acuoso. Líquidos acuosos adecuados incluyen agua y mezclas de agua con disolventes miscibles en agua tales como glicerol, propilenglicol, o alcoholes tales como etanol o alcohol isopropílico. También se pueden utiliza emulsiones acuosas, o emulsiones agua-en-aceite o aceite-en-agua. Preferiblemente el líquido es una solución acuosa, dispersión o emulsión aceite-en-agua. Líquidos no acuosos adecuados comprenden

polietilenglicoles, glicerol, propilenglicol, dimetilisosorbida, aceites de silicona, cetonas, éteres y mezclas de estos.

Aunque no se está limitado a ningún rango particular de resistividad, la invención tiene particular aplicación a líquidos de baja resistividad, especialmente aquellos que tienen una resistividad volumétrica inferior a 1 x 10^8 ohm/cm, preferiblemente aquellos que tienen una resistividad inferior a 1 x 10^4 ohm/cm, más preferiblemente inferior a 1 x 10^3 ohm/cm. En caso necesario, el líquido puede comprender un modificador de resistividad, tal como una sal farmacéuticamente aceptable, con el propósito de llevar la resistividad volumétrica dentro del rango requerido.

El líquido preferiblemente es un portador intranasal farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la composición nasal es isotónica, i.e., tiene la misma presión osmótica que la sangre y el fluido lagrimal. La isotonicidad deseada de las composiciones de esta invención se puede lograr utilizando, por ejemplo, cloruro sódico que ya está presente, u otros agentes farmacéuticamente aceptables tales como dextrosa, ácido bórico, ácido cítrico, tartrato sódico, citrato sódico, fosfato sódico, fosfato de potasio, propilenglicol u otros solutos inorgánicos u orgánicos. El cloruro sódico es particularmente preferido para tampones que contienen iones de sodio. Ejemplos adicionales de equivalentes de cloruro de sodio se revelan en Remington's Pharmaceutical Sciences, páginas 1491-1497 (Alfonso Gennaro, 18ava Edición), que se incorpora en la presente invención como referencia.

Medicamentos

El líquido puede comprender una amplia gama de medicamentos. Por "medicamento" se desea significar una droga u otra substancia que

tiene el propósito de tener un efecto terapéutico sobre el cuerpo. Niveles adecuados del medicamento son de 0,001 a 20%, preferiblemente de 0,01 a 5%, más preferiblemente de 0,1 a 5%. Se apreciará que los niveles de medicamentos específicos dependerá de muchos factores incluyendo su potencia, perfil de seguridad, solubilidad / facilidad de dispersión y efecto propuesto. El medicamento, cuando se utiliza, puede ser uno que tiene el propósito de tener un efecto en el lugar de aplicación, tal como un descongestionante, antihistamina o droga antiinflamatoria, o puede tener el propósito de ser absorbido de manera sistémica tal como un medicamento antiviral, antidepresivo, antiemético, antipirético, o una hormona o similar. El medicamento puede ser soluble en el líquido o puede ser una partícula insoluble dividida finamente, líquido o sólido dispersado dentro del líquido.

Descongestionantes adecuados incluyen oximetazolina, tramazolina, xilometazolina, nafazolina, tetrahidrazolina, pseudoefedrina, efedrina, fenilefrina, sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como clorhidratos, y mezclas de estos. Los descongestionantes preferidos se seleccionan de oximetazolina, xilometazolina, sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de estos. Se prefieren especialmente para utilizar en la presente invención el clorhidrato de oximetazolina que es soluble en agua. Cuando se utiliza en las composiciones de la presente invención, el descongestionante preferiblemente está presente a una concentración de 0,01% a 3,0%, aproximadamente, más preferiblemente de 0,01% a 1%, aproximadamente.

Antihistaminas útiles para la presente invención incluyen, pero no se limitan a, antagonistas de los receptores de histamina H-1 de acción rápida. Tales antihistaminas se pueden seleccionar de entre los siguientes

grupos de antihistaminas: alquilaminas, etanolaminas, etilendiaminas, piperacinas, fenotiazinas, piperidinas. Ejemplos de antihistaminas de acción rápida útiles incluyen acrivastina, carbinoxamina, difenhidramina, clorfeniramina, bromfeniramina, dexclorfeniramina, doxilamina, clemastina, prometazina, trimeprazina, metdilazina, hdroxizina, pirilamina, tripelenamina, meclizina, triprolidina, azatadina, cicloheptadina, rocastina, fenindamina o sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de estos. Otras antihistaminas útiles incluyen terfenadina, azelastina, cetirizina, astemizol, egastina, ketotifeno, lodoxamida, loratadina, levocabastina, mequitazina, oxatomida, setastina, tazifilina, temelastina o sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de estos. Cuando se utilizan en las composiciones de la presente invención, el componente de antihistamina preferiblemente está presente en una concentración de 0,01% a 3,0%, aproximadamente, más preferiblemente de 0,01% a 1%, aproximadamente.

El medicamento también puede ser un agente antiinflamatorio tal como un corticosteroide. Agentes particularmente preferidos dentro de esta clase son los glucocorticoides que se seleccionan del grupo que consiste de beclometasona, flunisolida, fluticasona, memetasona, budesonida, sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de estos. Cuando se utiliza en las composiciones de la presente invención,, el agente antiinflamatorio preferiblemente está presente en una concentración de 0,001% a 0,1%, aproximadamente, más preferiblemente de 0,01% a 0,1%, aproximadamente.

También son útiles en la presente invención los derivados de xantina tales como cafeína y metilxantína y similares; antialérgicos; mucolíticos;

anticolinérgicos; analgésicos no opiatos tales como acetaminofen, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, etodolaco, fenbuprofeno, fenoprofeno ketorolaco, flurbiprofeno, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de estos; analgésicos opiatos tal como butorfanol; antagonistas del receptor de leucotrieno; estabilizantes de células mástiles tales como cromolin sodio, nedocromil y lodoxamida; compuestos inhibidores de lipoxigenasa; y nicotina, insulina y calcinotina.

Ejemplos adicionales de medicamentos adecuados se pueden encontrar en WO97/46243, EP-A-780127, Patente de los Estados Unidos ,5,124,315, Patente de los Estados Unidos 5,622,724, Patente de los Estados Unidos 5,656,255 y Patente de los Estados Unidos 5,705,490.

Sabores

Distintos componentes de sabor y/o aromáticos (e.g., aldehídos y ésteres) se pueden utilizar en los líquidos de la presente invención. Estos incluyen, por ejemplo, mentol, alcanfor, eucaliptol, benzaldehído (cereza, almendra); citral (limón, lima); neral; decanal (naranja, limón); aldehído C-8, aldehído C-9 y aldehído C-12 (frutas cítricas); aldehído de tolil (cereza, almendra); 2,6-dimetiloctanal (fruta verde); 2-dodecenal (cítrico, mandarina); y componentes herbales tales como aceites de tomillo, romero y salvia. Componentes aromáticos adicionales adecuados para utilizar en la presente invención incluyen aquellos que se describen en la Patente de los Estados Unidos 4,136,163, a Watson et al., la Patente de los Estados Unidos 4,459,425, a Amano et al., y la Patente de los Estados Unidos 4,230,688, a Rowsell et al.; todas se incorporan en la presente invención como referencia. También se pueden utilizar las mezclas de estos aromáticos.

Surfactantes

El líquido también puede comprender uno o más surfactantes farmacéuticamente aceptables. Tales surfactantes pueden ser útiles para dispersar o emulsionar medicamentos o sabores, para aumentar la absorción al través de la membrana nasal o como agentes de tratamiento por sí mismos, tal como para ablandar la cera de las orejas. Los surfactantes pueden ser aniónicos, no iónicos, catiónicos o anfóteros, preferiblemente son no iónicos. Los típicos surfactantes no iónicos útiles en la presente invención incluyen: derivados de polioxietileno de ésteres parciales de ácidos grasos de anhídridos de sorbitol tal como polisorbato 80; derivados de polioxietileno de ácidos grasos tal como polioxietileno 50 estearato, así como también polímero de octilfenolformaldehído terciario oxietilado (disponible de Sterling Organics como Tyloxapol) o mezclas de estos. La concentración usual es de 0,1% a 3% en peso.

Sales

El líquido también puede comprender una o más sales farmacéuticamente aceptables. La sal puede ser sales minerales tal como e.g., cloruro de sodio, o sales de ácidos orgánicos tal como citrato sódico.

Otros adyuvantes

El líquido puede comprender otros ingredientes tales como espesantes, humectantes, auxiliares de suspensión, auxiliares de encapsulación, agentes quelantes y preservativos.

La viscosidad de las composiciones se pueden mantener a un nivel seleccionado utilizando un agente espesante farmacéuticamente aceptable. Tales agentes espesantes incluyen, por ejemplo, goma xantano, metilcelulosa, celulosa microcristalina, carboxímetilcelulosa,

quitosano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxietilcelulosa, polímero de carboxivinilo, carbomer, y similares, o las sales farmacéuticamente aceptables de estos. También se pueden utilizar la mezclas de tales agentes espesantes. La concentración preferida del espesante dependerá del agente seleccionado. El punto importante es utilizar una cantidad que logre la viscosidad seleccionada. Composiciones viscosas normalmente se preparan de soluciones mediante la adición de tales agentes espesantes.

Los líquidos útiles en la presente invención también pueden comprender de 0,01% a 5%, aproximadamente, de un humectante para inhibir el secamiento de la membrana mucosa y evitar la irritación. Cualquiera de los humectantes farmacéuticamente aceptables se pueden emplear incluyendo, por ejemplo, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol o mezclas de estos. Al igual que con los espesantes, la concentración variará con el agente seleccionado, aunque la presencia o ausencia de estos agentes, o su concentración no es un atributo esencial de la invención.

Un preservativo farmacéuticamente aceptable generalmente se emplea para aumentar la vida en estantería de las composiciones de la presente invención. Se pueden emplear una variedad de preservativos incluyendo, por ejemplo, alcohol bencílico, parabenos, alcohol feniletílico, timerosal, clorobutanol, gluconato de clorhexidina, o cloruro de benzalconio. El sistema preservativo más preferido para utilizar en la presente invención comprende una combinación de cloruro de benzalconio, gluconato de clorhexidina y EDTA disódico como un agente quelante. Una concentración adecuada del preservativo será en la forma

de 0,001% a 2% en base al peso total, aunque pueden haber variaciones apreciables dependiendo del agente seleccionado.

El dispositivo está adaptado para proveer una o más dosis unitarias de líquido, preferiblemente múltiples dosis de líquido, cada una preferiblemente con un volumen en la escala de 1 a 100 μl, aproximadamente, más preferiblemente de 1 a 20, aproximadamente, aún más preferiblemente de 5 a 15 μl, aproximadamente. El volumen de la dosis preferiblemente se fija previamente pero puede ser ajustado por el usuario a un volumen deseado. Preferiblemente, el dispositivo es una unidad que permite ser llenada de nuevo que puede ser parte de un dispositivo más grande y que puede ser cambiado o reemplazado.

El dispositivo preferiblemente está adatado para producir una atomización que tiene un ligamento del líquido, el ligamento se extiende desde el pitón y que tiene un extremo de pitón y un extremo de suministro, el atomizador comprende adicionalmente un cono de atomización que diverge desde el extremo de suministro del ligamento. Por "extremo del pitón" se desea significar el punto en que un plano (en adelante el plano del pitón) trazado perpendicular al eje del ligamento y que apenas toca la parte exterior del pitón cruza el centro del ligamento. El ligamento preferiblemente tiene una longitud de 1 a 20 mm, aproximadamente, más preferiblemente de 1 a 10 mm, aproximadamente, aún más preferiblemente de 2 a 8 mm, aproximadamente, y especialmente de 3 a 6 mm, aproximadamente, desde el extremo de pitón al extremo de suministro.

En realizaciones preferidas el cono de atomización tiene un ángulo de cono de 10 a 90°, aproximadamente, preferiblemente 20 a 50°, aproximadamente, más preferiblemente de 30 a 40°, aproximadamente. En

dispositivos electrostáticos, la longitud del ligamento y el ángulo del cono de atomización se puede ajustar variando la viscosidad o tensión superficial del líquido, variando la velocidad de circulación o velocidad de salida del líquido, o cambiando las características de hendidura de la válvula o las propiedades del material de la válvula, o variando la fuerza del campo eléctrico a través de un voltaje aplicado, gradiente de potencial o mediante el uso de un electrodo de intensificación de campo.

La longitud total del ligamento puede ser, y preferiblemente es, más largo que la longitud desde el extremo de pitón al extremo de suministro ya que el ligamento preferiblemente se origina desde un punto en el lado del dispositivo del plano del pitón, tal como desde una válvula elastomérica de cierre automático, como se revela en la presente invención, y pasa a través del pasaje del pitón. Adecuadamente la distancia desde el punto de origen del ligamento al plano del pitón está en la escala de 2 mm a 15 mm, aproximadamente, preferiblemente de 3 a 10 mm, aproximadamente, y más preferiblemente e 5 a 9 mm, aproximadamente. De esta manera el pitón se puede emplear como un intensificador de campo que ayuda a controlar la longitud del ligamento. Para este propósito el pitón preferiblemente es un material no conductor tal como un plástico que puede ser, por ejemplo, polipropileno pero preferiblemente es un elastómero termoplástico suave que provee mayor comodidad si se sostiene contra la nariz. También son adecuados para el pitón los elastómeros que se describen en la presente invención para la válvula de cierre automático.

Dispositivos electrostáticos adecuados para atomizar en la modalidad de ligamento se describen en la WO 96/40441, en la EP-A-

501,725 y en la copendiente solicitud PCT/GB97/02746. Preferiblemente el presente dispositivo es un dispositivo según realizaciones de la EP-A-501,725 o la PCT/GB97/02746 en que se crea un chorro mediante medios mecánicos y un alto voltaje aplicado llevan al chorro o ligamento rompiéndose en un cono de atomización. Velocidades adecuadas del chorro son de 0,5 a 8, aproximadamente, preferiblemente de 1 a 3 ms^{-1}, aproximadamente.

Un alto voltaje adecuado está en la escala de 1 kV hasta 15 kV, aproximadamente, preferiblemente de 2 kV a 10 kV, aproximadamente, y más preferiblemente de 2 kV a 5 kV, aproximadamente. El voltaje se puede aplicar convenientemente, aún dentro de las limitaciones de un pequeño dispositivo que se sostiene en la mano, de una pila de bajo voltaje (1,5V es suficiente conectado a un transformador elevador. La pila preferiblemente es del tipo de larga duración y puede ser recargable. El generador puede ser activado por el usuario por medio de un cortacorriente exterior que también se puede utilizar para cebar mecánicamente la bomba. Preferiblemente el cortacorriente incluye una porción metálica por medio de la cual el usuario completa una ruta de regreso a tierra al circuito de alto voltaje. Una disposición adecuada para la fabricación del dispositivo total se describe en la PCT/GB97/02746. De esta manera el usuario no adquiere una carga neta. Disposiciones alternas, por medio de las cuales se aplica un voltaje alterno, también se pueden utilizar para evitar la acumulación de carga.

El dispositivo preferiblemente se activa para suministrar la atomización. El ligamento de la atomización se extiende a través de los orificios de la nariz, a dentro del vestíbulo y preferiblemente hasta una

corta distancia de la abertura de la válvula nasal, antes de romperse para formar el cono de atomización.

Con el propósito de proveer un corte limpio a bajos volúmenes unitarios el dispositivo preferiblemente comprende una válvula de salida elastomérica de cierre automático que tiene un lado del líquido y un lado de suministro, la abertura de la válvula permite el paso del líquido cuando se aplica presión al líquido en el lado del líquido y cierra herméticamente cuando se retira la presión. Preferiblemente, se logra un corte limpio al hacer que el pistón finalice su desplazamiento hacia adelante en una cámara de alivio de presión (área de diámetro más ancho) resultando en una caída inmediata de presión y el cierre resultante de la válvula. Por "válvula de salida" se desea significar que la válvula elastomérica es la válvula dispensadora final y que no existen otros elementos del dispositivo que mecánicamente restringen o modifican la circulación del líquido en el lado corriente abajo de la válvula. En realizaciones muy preferidas en la presente invención la válvula es una válvula hendida. La válvula puede comprender una hendidura individual o más hendiduras que se cruzan, para formar por ejemplo una cruz por. Sin embargo, preferiblemente la válvula comprende una hendidura individual. Aunque la válvula puede ser plana, preferiblemente es en forma de domo tal como con un domo hemisférico o ahusado. En realizaciones preferidas la válvula esencialmente está en la forma de un domo hemisférico que tiene un reborde a lo largo de su perímetro de modo que se puede ajustar un collar para mantener la válvula en el dispositivo. El diámetro de la válvula, incluyendo el reborde típicamente es de 2 a 6 mm, aproximadamente, con la porción de domo que tiene un diámetro de 1 a 4 mm, aproximadamente,

típicamente 2,5 mm aproximadamente y un espesor desde la parte interior a la parte exterior de 0,5 a 1,5 mm, aproximadamente, adecuadamente 1 mm aproximadamente. La válvula no tiene que ser de espesor uniforme. En realizaciones preferidas la superficie exterior del domo de la válvula es hemisférica mientras que la superficie interior está formada con una pequeño aplanamiento en la parte superior del domo donde se forma la hendidura. Anchuras de hendidura adecuadas son de 50 a 400 μm, aproximadamente, preferiblemente de 150 a 250 μm, aproximadamente. Se debe comprender que la anchura de la hendidura se refiere a la dimensión más larga de la hendidura cuando ha sido creada por primera vez. El término "elastómero" en la presente invención hace referencia a un material que es tanto comprimible elásticamente como extensible elásticamente. Se pueden utilizar una gran variedad de elastómeros, incluyendo pero no limitado a poliuretanos; cauchos de cloropreno, butilo, butadieno y estireno-butadieno, y elastómeros de silicona tal como siliconas de 2 partes que se vulcanizan a temperatura ambiente (RTV). Se prefieren para utilizar en la presente invención las siliconas RTV de 2 partes. Siliconas RTV adecuadas están disponibles bajo la marca comercial NuSil y tienen una dureza de 30 a 80 Shore A, aproximadamente, preferiblemente de 40 a 70 Shore A, aproximadamente. Los elastómeros opcionalmente pueden ser mezclados con un plastificante adecuado o agente espumante para hacerlos más comprimibles. El elastómero también puede tener otros materiales dispersados dentro del mismo con el propósito de modificar sus propiedades, tal como su conductividad. En caso de emplear los elastómeros de baja resistencia a la rotura, la anchura de la hendidura puede crecer si la hendidura se

mantiene abierta durante un período prolongado de tiempo. La válvula hendida se puede formar perforando un cierre elastomérico moldeado por inyección o compresión, de las mismas dimensiones y forma que la válvula propuesta, con un alfiler que tiene una punta afilada. La anchura de la hendidura es aproximadamente proporcional a la anchura del alfiler. El alfiler puede ser una cuchilla plana o puede tener una sección poligonal o redonda. Se ha descubierto que los alfiles de borde afilado en forma de cono crean un corte que se comporta en uso como una aleta en vez de un orificio. Esto puede conducir a un chorro que no es recto o aún la creación de dos o más chorros que puede llevar a atomización no confiable e imposible de predecir. Diámetros adecuados de aguja son de 100 a 350 μm, aproximadamente, más preferiblemente de 150 a 250 μm, aproximadamente, de diámetro. Cuando se utilizan elastómeros de silicona se prefiere que el alfiler perforador sea retirado rápidamente después de formar la hendidura para evitar un crecimiento no deseado de la hendidura. Se ha descubierto adicionalmente que la geometría del cierre posterior elastomérico y el método de perforar tienen un efecto significativo sobre la eficacia y capacidad de reproducción de la formación de la hendidura. Se obtiene una formación más confiable de la hendidura en caso de que el cierre se perfore desde la parte interior del domo en vez de perforar desde la parte exterior.

La válvula normalmente abre cuando se aplica presión al líquido en el lado del líquido y cierra herméticamente cuando se retira la presión. La presión aplicada es adecuadamente en la escala de 200 a 5000 mbares (20 a 500 kPa), aproximadamente, preferiblemente de 500 a 3000 mbares (50 a 300 kPa), aproximadamente. La velocidad de circulación a través de

la válvula generalmente es proporcional a la presión aplicada y adecuadamente está en la escala de 5 a 50, aproximadamente, más preferiblemente de 5 a 30 μl^{-1}, aproximadamente. A tales presiones y con el tipo de válvula que se revela y las dimensiones de hendidura se obtiene un ligamento recto de líquido con una velocidad de salida de 0,5 a 8 ms^{-1}, aproximadamente, preferiblemente de 1 a 3 ms^{-1}, aproximadamente.

El diámetro del ligamento de salida se determina parcialmente por la velocidad de circulación y generalmente es inferior a la anchura de la válvula hendida. Dependiendo de la velocidad de circulación, se pueden lograr diámetros de ligamento inferiores a 50 μm, aun cuando se emplea una anchura de válvula hendida de 200 μm. El diámetro del ligamento influye fuertemente el tamaño de partícula de la atomización después del rompimiento en el cono de atomización, el tamaño de partícula es ampliamente similar al diámetro del ligamento. Es una propiedad de la atomización electrostática de modalidad de ligamento en la presente invención obtener una atomización estrechamente distribuida, casi monodispersada. De este modo es posible lograr una atomización con un tamaño medio de gotita de 20 a 80, aproximadamente, preferiblemente de 30 a 70 μm, aproximadamente, más preferiblemente de 40 a 60 μm, aproximadamente, la distribución del tamaño de partícula generalmente tiene una desviación normal inferior a 5, típicamente inferior a 2 μm, y preferiblemente inferior a 1 μm. Se comprende comúnmente que, para atomización nasal, no es deseable un tamaño de partícula de 10 μm o menos para que las partículas no sean transportadas a dentro de los pulmones. Sin embargo, se cree que teniendo una carga electrostática en las partículas de la atomización reduce la probabilidad de que las mismas

sean transportadas más allá de la nariz en vista de que las partículas cargadas tienden a encontrar una superficie aterrizada muy rápidamente.

El funcionamiento de corte limpio de la válvula de punta se puede mejorar adicionalmente introduciendo un elemento de alivio de presión detrás de la válvula. Este área proveerá una caída de presión repentina cuando el pistón entra en este área próximo a completar su carrera hacia adelante e impone un cierre inmediato y seguro de la válvula sin goteo en el extremo de la dosis total.

Métodos

El dispositivo atomizador en la presente invención es adecuado para atomizar a dentro de una cavidad corporal, particularmente a dentro de la nariz, boca u orejas de un humano. El bajo volumen y atomización suave también lo hacen adecuado para, por ejemplo, atomización oftálmica. Preferiblemente el dispositivo es un dispositivo atomizador nasal. Un método preferido de administrar un líquido a la cavidad nasal desde un dispositivo atomizador comprende atomizar el líquido a dentro de la cavidad nasal sin penetración substancial del dispositivo a dentro de las ventanas de la nariz. Por "sin penetración substancial a dentro de las ventanas de la nariz" en la presente invención significa que no hay una introducción de una boquilla o similar a dentro del vestíbulo nasal. En uso, el pitón del dispositivo preferiblemente se coloca en contacto con la abertura de la ventana nasal para obtener la ventaja total del efecto intensificador de campo que se describe en la presente invención con relación al pitón. En caso de que el usuario aplique presión, para certeza de contacto o para ayudar en la orientación puede haber cierto ensanchamiento de la ventana nasal o superposición con el cartílago del

septo pero no obstante el pitón no estará rodeado totalmente por la ventana nasal.

Fig. 1

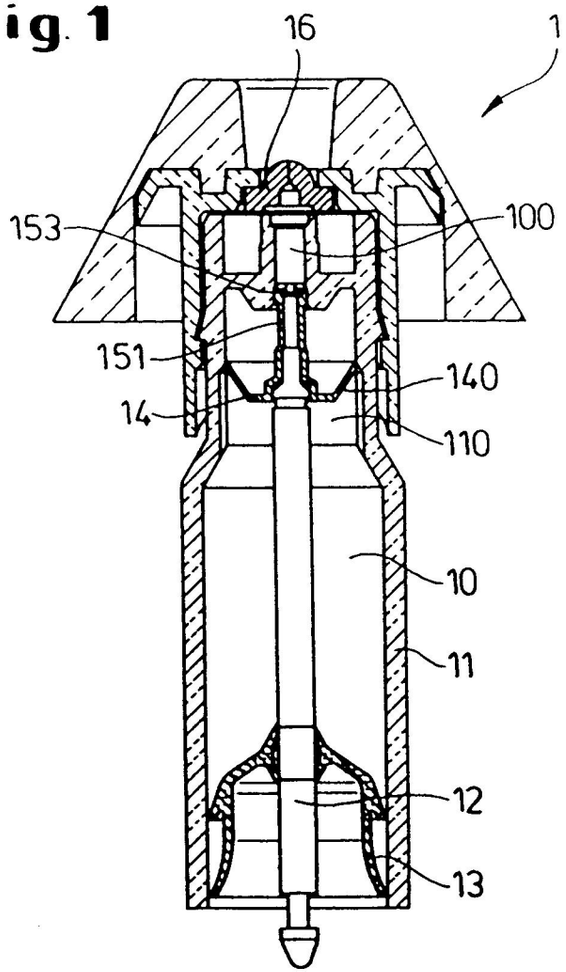
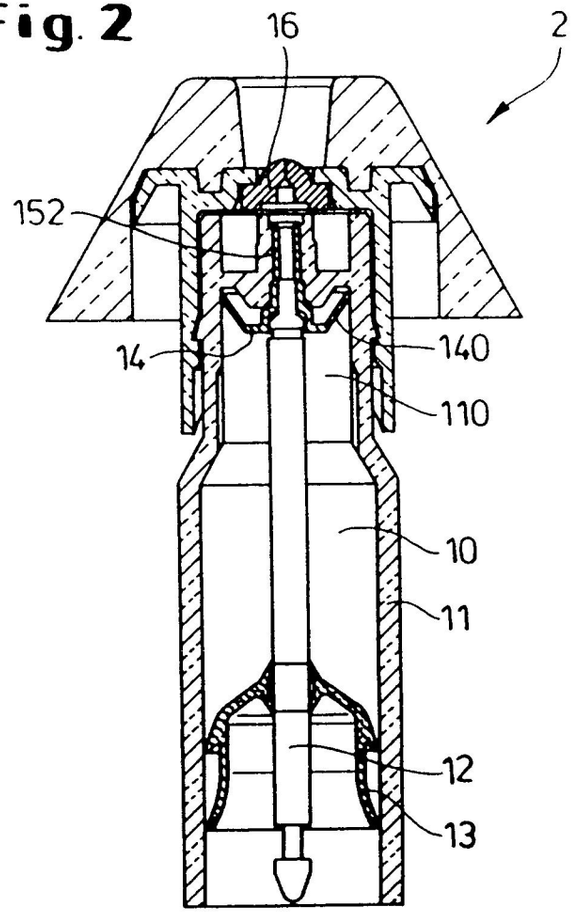

16
1
153
100
151
140
14
110
10
11
12
13

Fig. 2


16
2
152
14
140
110
10
11
12
13

[redacted]

90
69

Oficina de Patentes Europea

Certificado

Los documentos adjuntos son copias exactas de la solicitud de patente Europea descrita en la página siguiente, tal cual fue originalmente presentada.

Solicitud de patente No. 99870004.1

Por el Presidente de la Oficina de Patentes Europea

(fdo) I.L.C. HATTEN-HECKMAN

La Haya, 25/01/00

Oficina de Patentes Europea

página 2 del certificado

Solicitud No. 99870004.1

Fecha de presentación: 13/01/99

Solicitante: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Cincinnati, Ohio 45202
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Título de la invención: Sistema de dosificación y suministro

Prioridad (es) reivindicada (s):

Estado:	Fecha:	No.:
Estado:	Fecha:	No.:

Clasificación internacional:
BO511/00, BO5B11/02, BO5B5/025, A61M11/00, A61M15/00

N.T. Los demás renglones de la copia no contienen información por lo que no se hace traducción de ellos.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo dispensador (1, 2) para un líquido (10), el dispositivo dispensador (1, 2) comprende un depósito (11), un cuerpo (12), un cierre posterior (13), un regulador (14), un pistón (151, 152) y una válvula de una sola dirección (16), el cierre posterior (13) cierra un primer extremo del depósito (11) y es capaz de desplazarse a lo largo del cuerpo (12), la válvula (16) está en el segundo extremo del depósito (11), el pistón (151, 152) está fijado a un extremo del cuerpo (12), el pistón (151, 152) está localizado entre la válvula (16) y el regulador , el regulador (14) también está fijado al cuerpo (12), el regulador (14) está localizado entre el pistón y el cierre posterior (13), según el cual el pistón (151, 152) tiene una posición abierta (151) y una posición cerrada (152), la posición abierta permite comunicación por líquido entre la válvula (16) y la parte del depósito (11) entre el pistón (151, 152) y el cierre posterior (13), el desplazamiento del pistón (151, 152) entre la posición abierta y la posición cerrada es inducido por un desplazamiento del cuerpo (12) a lo largo de su propio eje, la presión en el área comprendida entre la válvula (16) y el pistón (151, 152) se reduce cuando el pistón se desplaza desde su posición cerrada hacia su posición abierta, el regulador (14) colapsa cuando el pistón se desplaza desde su posición cerrada hacia su posición abierta, siendo la única circulación de líquido desde la parte del depósito (11) situado entre el regulador (14) y el cierre posterior (13) y la parte del depósito (11) situado en el otro lado del regulador (14) un pasaje de conexión (140) situado en el regulador (14) cuando el pistón (151, 152) se

desplaza desde su posición abierta hacia su posición cerrada.

2. Un dispositivo dispensador como en la Reivindicación 1, según el cual el cuerpo (12) se elabora de un material que conduce electricidad.
3. Un dispositivo dispensador como en la Reivindicación 2, según el cual el líquido es cargado eléctricamente antes de ser dispensado.
4. Un dispositivo dispensador como en la Reivindicación 1, según el cual el volumen comprendido entre el pistón en la posición abierta y la válvula (16) es inferior a 100 μL.
5. Un dispositivo dispensador como en la Reivindicación 1, según el cual el volumen de líquido dispensado en cada operación de dispensar varía en menos de 10% entre cada operación de dispensar.
6. Un dispositivo dispensador como en la Reivindicación 1, según el cual un resorte comprimido está localizado sobre el extremo del cuerpo (12) opuesto al que está fijado el pistón (151, 152), que aplica una fuerza sobre el cuerpo (12) en una dirección substancialmente paralela al eje del cuerpo (12).
7. Un dispositivo dispensador como en la Reivindicación 1, según el cual una válvula de una sola dirección (16) es una válvula de cierre automático (16).
8. Un dispositivo dispensador como en la Reivindicación 1, según el cual el pasaje de conexión (140) es un orificio individual provisto en el regulador (14).

Europäisches Patentamt | European Patent Office | Office européen des brevets

Bescheinigung | Certificate | Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. | Patent application No. | Demande de brevet n°

99870004.1

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE, 25/01/00
LA HAYE, LE

Europäisches Patentamt | European Patent Office | Office européen des brevets

Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation

Anmeldung Nr.:
Application no.: 99870004.1
Demande n°:

Anmeldetag:
Date of filing: 13/01/99
Date de dépôt:

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Cincinnati, Ohio 45202
UNITED STATES OF AMERICA

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
Dosing and delivering system

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat: State: Pays:	Tag: Date: Date:	Aktenzeichen: File no. Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:
B05B11/00, B05B11/02, B05B5/025, A61M11/00, A61M15/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

CM2005F

DOSING AND DELIVERING SYSTEM

TECHNICAL FIELD

The invention relates to a mechanical assembly for dosing and delivering a fluid.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Devices for dosing and delivering a fluid are widely used in consumer goods or in pharmaceutical industry. Such devices for dosing and delivering a fluid should allow a good control of the quantity of fluid dosed, as well as a good control of the delivery of this fluid dose. In particular in the pharmaceutical industry, accurate control of both the quantity and the delivery are critical. Furthermore, it is desired to produce such devices in a reproducible and economical manner. It is the object of this invention to provide accurate dosing and delivery of a fluid by means of an economical dosing and delivery device.

In accordance with the invention, this object is accomplished in a dispensing device for a fluid, the dispensing device comprising a reservoir, a shaft, a back seal, a damper, a piston and a one-way valve, the back seal sealing a first end of the reservoir and being displaceable along the shaft, the valve being on the second end of the reservoir, the piston being fixed to one end of the shaft, the piston being located between the valve and the damper, the damper being also fixed to the shaft, the damper being located between the piston and the back seal, whereby the piston has an opened position and a closed position, the

open position allowing fluid communication between the valve and the part of the reservoir between the piston and the back seal, the displacement of the piston between the opened and the closed position being induced by a displacement of the shaft along its own axis, the pressure in the area comprised between the valve and the piston reducing when the piston is moved from its closed position towards its opened position, the damper collapsing when the piston is moved from its closed position towards its opened position, the only fluid flow from the part of the reservoir situated between the damper and the back seal and the part of the reservoir situated on the other side of the damper being a connecting passage situated in the damper when the piston is moved from its opened position towards its closed position.

A device formed in accordance to the invention has a number of advantages. Since the devices comprises a piston having an opened position and a closed position allowing fluid communication between the valve and the reservoir, the quantity of fluid to dispense can be accurately controlled by displacing the desired quantity of fluid from the reservoir to the valve part by displacement of the piston from the closed to the opened position, the absence of a direct link between the reservoir and the valve avoiding uncontrolled emptying of the reservoir through the valve. Further, as the pressure in the area comprised between the valve and the piston reduces when the piston is moved from its closed position towards its opened position, the displacement of the piston towards the opened position will necessitate the application of a force threshold sufficient to overcome or at least to balance the pressure reduction and internal system friction forces, so that undesired displacement of the piston is avoided. The delivery of the dose is also accurately controlled via the combination of the use of the one way valve, of the piston, of the damper and of the back seal. Indeed, the one way valve will allow delivery of the fluid only when the piston is displaced forward towards the valve, the speed of

displacement of the piston being regulated by the size of the connecting passage provided in the damper combined with the fluid viscosity and applied mechanism force (e.g. spring force), thus allowing control on the speed of the fluid delivery through the valve.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention will now be described with reference to the accompanying drawings in which:

Figure 1 is a plan cross section view illustrating a dispensing device in accordance with the invention, the piston being in opened position.

Figure 2 is a plan cross section view illustrating a dispensing device in accordance with the invention, the piston being in closed position.

The invention relates to a dispensing device 1 or 2 for a fluid 10. By fluid it should be understood that it includes liquids having various viscosities. Preferred fluids in a preferred embodiment of the invention are pharmaceutical fluids, but other applications are envisaged, such as air-freshening devices for example.

The dispensing device 1 or 2 comprising a reservoir 11. The reservoir is typically a chamber in which the fluid 10 is to be found. In a preferred embodiment, the reservoir is substantially gas tight, thus avoiding or limiting chemical evolution due to contact with O_2 or H_2O vapour for example, or to retain air out of the device, in order to avoid discrepancies in the quantity of fluid to dose.

The dispensing device further comprises a shaft 12, the shaft typically being an elongated element having as a main axis the more elongated

direction the shaft also normally comprising a part having a constant cross section in a plane normal to the main axis for allowing translation of a back seal 13, or being for example threaded to allow helical displacement of the a back seal 13 along the shaft 12.

The device further comprises a back seal 13, the back seal 13 allowing sealing of the reservoir 11, substantially independently from the quantity of fluid 10 contained in the reservoir 11. This can be obtained for example by having a main part of the reservoir 11 having a constant cross section in a plane perpendicular to the main axis of the shaft 12, the back seal 13 having a substantially identical cross section, the back seal 13 cross section being preferably marginally larger than the constant cross section of the reservoir 11 in order to achieve sealing, so that displacement of the back seal 13 along the shaft 12 allows to seal the reservoir 11 along the constant cross section at any level in the main part of the reservoir 11 having the constant cross section, thus allowing to seal in a gas tight manner a varying volume. In a preferred embodiment, the back seal 13 is made of a flexible and resilient material having an umbrella like shape, or even more preferably a double umbrella like shape, such that the seal is constantly pressing against the reservoir 11 on the cross section perimeter.

The device 1 or 2 further comprises a damper 14. The damper is preferably a part made of a flexible material and having a umbrella like shape favouring collapsing during displacement in one direction and damping during displacement in the other direction.

A piston 151 or 152 is also included in the device of the invention. The piston 151 or 152 is typically a part having a constant cross section being in a plane perpendicular to its main axis, this piston 151 or 152 being elongated along the main axis, the piston 151 or 152 being displaced in a part of the reservoir 11 which has a cross section in a plane normal to the main axis of the piston 151 or 152 which is substantially equal but preferably marginally smaller to the one of the piston 151 or 152 in order to allow good sealing. Normally, the main

97

X6

axis of the piston 151 or 152 is parallel of even aligned with the main axis of the shaft 12.

The device further comprises a one-way valve 16. By a one way valve it should be understood that in normal use, the valve 16 will allow passage of the fluid in one direction only. In a preferred embodiment, the valve 16 is a "self-seal" valve as described for example in principle in EP-A-0 597 601, EP-A-0 395 380 or EP-A-0 160 336.

A necessary feature of the device of the invention is that the back seal 13 is sealing a first end of the reservoir 11. This allows to use a gas tight reservoir 11, which is useful to allow stability of the fluid product 10 and is necessary to the functioning of the device as will be described below.

The back seal 13 should also be displaceable along the shaft 12, such displacement including linear or helical displacement for example.

The valve 16 is on the second end of the reservoir 11. Indeed, the reservoir is normally elongated along the main direction of the shaft, and comprises two end only, the first one being sealed by the back seal 13 and the other comprising the valve 16.

The piston 151 or 152 is fixed to one end of the shaft 12. Indeed, the piston 151 or 152 is used in the device 1 or 2 according to the invention to push a dose 100 of product towards the valve 16. In order to achieve this, the piston 151 or 152 being located between the valve 16 and the damper 14.

The damper 14 is also fixed to the shaft 12, the damper 14 being located between the piston 151 or 152 and the back seal 13. Indeed, the damper 14 is located in the part 110 of the reservoir 11 which is not containing a dose 100 ready to be dispensed. Indeed, the device 1 or 2 according to the invention is mainly intended for multiple use, so that the damper 14 stands in the part of the reservoir 11 which contains a plurality of doses which are not ready to be dispensed as they are not located between the piston and the valve. It should be noted that the device 1 or 2 could also be suitable for single use.

In order for the device of the invention to be functional, the piston 151 or 152 has an opened position 151 and a closed position 152, the open position 151 allowing fluid communication 153 between the valve 16 and the part of the reservoir 11 between the piston 151 and the back seal 13. This fluid communication 153 allows a dose of product 100 to be placed in between the piston 151 and the valve 16 prior to dispensing.

The displacement of the piston between the opened 151 and the closed 152 position is induced by a displacement of the shaft 12 along its own axis, which is the main axis. The pressure in the area 100 comprised between the valve 16 and the piston reduces when the piston is moved from its closed position 152 towards its opened position 151, thus generating a part vacuum. This allows to "suck in" a dose 100 of product from the part of the reservoir 11 located between the piston an the back seal into the part 100 between the valve and the piston when the piston goes in opened position 151.

The damper 14 collapses when the piston is moved from its closed position 152 towards its opened position 151. This allows easing of the preparation for dispensing and avoids excessive opposite forces when the operator actuates the device, whereby movement or displacement of the piston from its closed position towards its opened position will prepare for opening the fluid communication 153 between the part of the reservoir between the piston and the back seal and the part 100 between the valve and the piston, in order to fill this last part with fluid by means of the pressure reduction or part vacuum mentioned above, the dose of fluid 100 being "sucked in" this part by the pressure reduction through the fluid communication 153 being ready to be dispensed when pushed by the piston through the valve.

As the only fluid flow from the part of the reservoir situated between the damper and the back seal and the part of the reservoir situated on the other side of the damper is a connecting passage 140 situated in the damper 14 when the piston is moved from its opened position towards

its closed position, such a move leading to delivery of the fluid ready to be delivered is damped by the limitation on the fluid flow in the connecting passage 140 situated in the damper 14. Indeed, for delivery of the dose 100 situated between the piston and the valve 16, the piston has to move from its opened 151 towards its closed 152 position, thus moving the damper 14 as both the damper 14 and the piston are fixed to the shaft 12, the damper 14 moving through the fluid 10, thus creating a non-equilibrium in the sealed reservoir 11 between the part of the reservoir located between the damper 14 and the back seal 13 and the part of the reservoir 11 located between the damper 14 and the piston, this non-equilibrium being compensated by a flow in the connecting passage 140 situated in the damper 14, thus controlling the speed of ejection or delivery of the dose 100 ready to be dispensed through the valve 16 by control of the move of the piston. Indeed, the piston will have a maximum speed depending marginally on the compressibility and mainly on the viscosity of the fluid and on the geometrical and/or mechanical characteristics of the device. Indeed, for example, the larger the connecting passage 140 or the higher the applied forward force to the shaft 12 the higher the maximum speed.

In a preferred embodiment, the shaft is made out of a material conducting electricity, such as metal for example. Indeed, in a more preferred embodiment, the fluid is electrically charged prior to being dispensed. The device according to the invention is particularly suited for this application as charging of the fluid will be facilitated by the control on the flow. In particular, there is a maximum speed beyond which charging the fluid becomes difficult or impossible, so that a damped delivery allows good charging. Preferably, the charge rate is matched to the fluid flow rate to achieve efficient electro-hydrodynamic atomisation of the fluid.

In a preferred embodiment, the volume comprised between the piston in the opened position and the valve is of less than 100 µL.

In another preferred embodiment, the control on delivery is such that the volume of fluid dispensed at each dispensing operation varies of less than 10% between each dispensing operation. Even more preferably, the variation is of less than 5%.

In a further preferred embodiment, a compressed spring is located on the end of the shaft opposite to the one to which the piston is fixed, applying a force onto the shaft in a direction substantially parallel to the shaft axis.

In an additional preferred embodiment, the connecting passage is a single opening provided in the damper, even more preferably a circular opening.

A most preferred embodiment of the invention is obtained by integrating the device of the invention to the spray device as disclosed in the pending applications GB9806937.0 and GB9806939.6.

Such a spray device is particularly suited for treatment of maladies affecting the nasal region, such as hay fever or congestion due to colds. Recently it has been recognised that the mucous membranes of the nasal cavity can be used as a convenient delivery site for drugs targeted at other areas of the body. See for example WO 92/11049 which discloses a pen shaped device for nasal administration of, particularly, insulin. A spray form is often convenient for such treatments. Treatment of the eyes can also conveniently be effected by a spray device. Preferred volume doses for such applications are generally low, down to less than 10 µl. Typically, repeat dosing will be required in order to make a treatment fully effective. Achieving clean stop-start flow from spray devices delivering such low volumes can be

99

20

difficult. Typical problems encountered include residual weeping from a valve after application, with the potential for back contamination, and valve clogging.

Use of an elastomeric valve, particularly a slit valve, provides clean stop-start flow without clogging, particularly by the combination of the valve (clean start) and sudden pressure reduction via pressure relief area (clean stop), even if the sprayed fluid comprises a finely divided particulate solid.

Preferably, the spray device is adapted to provide one or more unit doses of a fluid, each dose having a volume in the range from about 1 to about 100 µl, the device comprising an elastomeric, self-sealing valve having a fluid side and a delivery side, the valve opening to allow passage of the fluid when pressure is applied to fluid on the fluid side and sealing when the pressure is removed.

Preferably the spray device is an electrostatic spray device which charges the spray before entry into the nostrils.

Fluids

The device of the invention preferably comprises a fluid reservoir containing a pharmaceutically acceptable fluid, the fluid comprising a pharmaceutically acceptable treatment agent selected from medicaments, flavours, salts, surfactants and mixtures thereof. The fluid optionally comprises other adjuvants dissolved or dispersed within it. The fluid can be aqueous or non-aqueous. Suitable aqueous fluids include water and mixtures of water with water-miscible solvents such as glycerol, propylene glycol, or alcohols such as ethanol or isopropyl alcohol. Aqueous emulsions can also be used, either water-in-oil or oil-in water emulsions. Preferably the fluid is an aqueous solution, dispersion or oil-in-water emulsion. Suitable non-aqueous fluids comprise polyethylene glycols, glycerol, propylene glycol, dimethyl isosorbide, silicone oils, ketones, ethers and mixtures thereof.

Although not limited to any particular range of resistivity, the invention has particular application to low resistivity fluids, especially those having a bulk resistivity of less than 1×10^8 ohm.cm, preferably those having a resistivity of less than 1×10^4 ohm.cm, more preferably less than 1×10^3 ohm.cm. If necessary, the fluid may comprise a resistivity modifier, such as a pharmaceutically acceptable salt, in order to bring the bulk resistivity within the required range.

The fluid is preferably a pharmaceutically acceptable intranasal carrier. Preferably, the nasal composition is isotonic, i.e., it has the same osmotic pressure as blood and lacrimal fluid. The desired isotonicity of the compositions of this invention may be accomplished using, for example, the sodium chloride already present, or other pharmaceutically-acceptable agents such as dextrose, boric acid, citric acid, sodium tartrate, sodium citrate, sodium phosphate, potassium phosphate, propylene glycol or other inorganic or organic solutes. Sodium chloride is preferred particularly for buffers containing sodium ions. Further examples of sodium chloride equivalents are disclosed in Remington's Pharmaceutical Sciences pp. 1491-1497 (Alfonso Gennaro 18th ed. 1990), which is herein incorporated by reference.

Medicaments

The fluid can comprise a wide range of medicaments. By "medicament" is meant a drug or other substance intended to have a therapeutic effect on the body. Suitable levels of the medicament are from 0.001 to 20%, preferably from 0.01 to 5%, more preferably from 0.1 to 5%. It will be appreciated that the levels of specific medicaments will depend on many factors including their potency, safety profile, solubility / ease of dispersion and intended effect. The medicament, when used, can be one which is intended to have an effect at the site of application, such as a decongestant, antihistamine or anti-inflammatory drug, or it may be intended for systemic absorption such as an anti-viral, anti-depressant, anti-emetic, anti-pyretic medicament or a

hormone or such-like. The medicament can be soluble in the fluid or can be an insoluble, finely divided particulate liquid or solid dispersed within the fluid.

Suitable decongestants include oxymetazoline, tramazoline, xylometazoline, naphazoline, tetrahydrazoline, pseudoephedrine, ephedrine, phenylephrine, their pharmaceutically acceptable salts, such as the hydrochlorides, and mixtures thereof. Preferred decongestants are selected from oxymetazoline, xylometazoline, their pharmaceutically acceptable salts and mixtures thereof. Especially preferred for use herein is oxymetazoline hydrochloride which is soluble in water. When used in the compositions of the present invention, the decongestant is preferably present at a concentration of from about 0.01% to about 3.0%, more preferably from about 0.01% to about 1%.

Antihistamines useful to the present invention include, but are not limited to, fast-acting, histamine H-1 receptor antagonists. Such H-1 receptor antihistamines may be selected from among the following groups of antihistamines: alkylamines, ethanolamines, ethylenediamines, piperazines, phenothiazines, piperidines. Examples of useful fast acting antihistamines include acrivastine, carbinoxamine, diphenhydramine, chloropheniramine, brompheniramine, dexchloropheniramine, doxylamine, clemastine, promethazine, trimeprazine, methdilazine, hydroxyzine, pyrilamine, tripelennamine, meclizine, triprolidine, azatadine, cyproheptadine, rocastine, phenindamine or pharmaceutically acceptable salts and mixtures thereof. Other useful antihistamines include terfenadine, azelastine, cetirizine, astemizole, ebastine, ketotifen, lodoxamide, loratadine, levocabastine, mequitazine, oxatomide, setastine, tazifylline, temelastine or pharmaceutically acceptable salts and mixtures thereof. When used in the compositions of the present invention, the antihistamine component is preferably present at a concentration of from about 0.01% to about 3.0%, more preferably from about 0.01% to about 1%.

The medicament can also be an anti-inflammatory agent such as a corticosteroid. Particularly preferred agents within this class are glucocorticoids selected from the group consisting of beclomethasone, flunisolide, fluticasone, memetasone, budesonide, pharmaceutically acceptable salts thereof and mixtures thereof. When used in the compositions of the present invention, the anti-inflammatory agent is preferably present at a concentration of from about 0.001% to about 0.1%, more preferably from about 0.01% to about 0.1%.

Also useful herein are xanthine derivatives such as caffeine and methylxanthine and the like; antiallergics; mucolytics; anticholinergics; non-opiate analgesics such as acetaminophen, acetylsalicylic acid, ibuprofen, etodolac, fenbuprofen, fenoprofen, ketorolac, flurbiprofen, indomethacin, ketoprofen, naproxen, pharmaceutically acceptable salts thereof and mixtures thereof; opiate analgesics such as butorphanol; leukotriene receptor antagonists; mast cell stabilisers such as cromolyn sodium, nedocromil and lodoxamide; lipoxygenase inhibiting compounds; and nicotin, insulin and calcinotin.

Further examples of suitable medicaments can be found in WO97/46243, EP-A-780127, US-A-5,124,315, US-A-5,622,724, US-A-5,656,255 and US-A-5,705,490

Flavours

Various flavouring and/or aromatic components (e.g., aldehydes and esters) can be used in the fluids of the invention. These include, for example, menthol, camphor, eucalyptol, benzaldehyde (cherry, almond); citral (lemon, lime); neral; decanal (orange, lemon); aldehyde C-8, aldehyde C-9 and aldehyde C-12 (citrus fruits); tolyl aldehyde (cherry, almond); 2,6-dimethyl-octanal (green fruit); 2-dodecenal (citrus, mandarin); and herbal components such as thyme, rosemary and sage oils. Additional aromatic components suitable for use in the present invention include those described in U.S. Patent 4,136,163 to Watson et al., U.S. Patent 4,459,425 to Amano et al., and U.S. Patent

4,230,688 to Rowsell et al.; all of which are herein incorporated by reference. Mixtures of these aromatics can also be used.

Surfactants

The fluid can also comprise one or more pharmaceutically acceptable surfactants. Such surfactants can be useful for dispersing or emulsifying medicaments or flavours, for enhancing absorption across the nasal membrane or as treatment agents in their own right, such as for softening earwax. The surfactants can be anionic, nonionic, cationic or amphoteric, preferably they are nonionic. Typical nonionic surfactants useful herein include: polyoxyethylene derivatives of fatty acid partial esters of sorbitol anhydrides such as polysorbate 80; polyoxyethylene derivatives of fatty acids such as polyoxyethylene 50 stearate, as well as oxyethylated tertiary octyl phenol formaldehyde polymer (available from Sterling Organics as Tyloxapol) or mixtures thereof. The usual concentration is from 0.1% to 3% by weight.

Salts

The fluid can also comprise one or more pharmaceutically acceptable salts. The salt can mineral salts such as e.g. sodium chloride, or salts of organic acids such as sodium citrate.

Other adjuvants

The fluid can further comprise other ingredients such as thickeners, humectants, suspending aids, encapsulating aids, chelating agents and preservatives.

The viscosity of the compositions may be maintained at a selected level using a pharmaceutically-acceptable thickening agent. Suitable thickening agents include, for example, xanthan gum, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, carboxymethyl cellulose, chitosan, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, carboxyvinyl polymer, carbomer, and the like or pharmaceutically acceptable salts thereof. Mixtures of such

thickening agents may also be used. The preferred concentration of the thickener will depend upon the agent selected. The important point is to use an amount which will achieve the selected viscosity. Viscous compositions are normally prepared from solutions by the addition of such thickening agents.

Fluids useful in the present invention can also comprise from about 0.01% to about 5% of a humectant to inhibit drying of the mucous membrane and to prevent irritation. Any of a variety of pharmaceutically-acceptable humectants can be employed including, for example sorbitol, propylene glycol, polyethylene glycol, glycerol or mixtures thereof. As with the thickeners, the concentration will vary with the selected agent, although the presence or absence of these agents, or their concentration is not an essential feature of the invention.

A pharmaceutically-acceptable preservative is generally employed to increase the shelf life of the compositions of the present invention. A variety of preservatives including, for example, benzyl alcohol, parabens, phenylethyl alcohol, thimerosal, chlorobutanol, chlorhexidine gluconate, or benzalkonium chloride can be employed. The most preferred preservative system for use herein comprises a combination of benzalkonium chloride, chlorhexidine gluconate and disodium EDTA as a chelating agent. A suitable concentration of the preservative will be from 0.001% to 2% based on the total weight, although there may be appreciable variation depending upon the agent selected.

The device is adapted to provide one or more unit fluid doses, preferably multiple fluid doses, each preferably with a volume in the range of from about 1 to about 100 µl, more preferably from about 1 to about 20, more preferably from about 5 to about 15 µl. The dose volume is preferably pre-set but may be adjusted by the user to a

desired volume. Preferably, the device is a refill unit which may be part of a larger device and which may be changed or replaced.

The device is preferably adapted to produce a spray having a fluid ligament, the ligament extending from the nosepiece and having a nosepiece end and a delivery end, the spray further comprising a spray cone diverging from the delivery end of the ligament. By "nosepiece end" is meant the point at which a plane (hereinafter the nosepiece plane) drawn perpendicular to the axis of the ligament and just touching the exterior of the nosepiece would intersect the centre of the ligament. The ligament preferably has a length of from about 1 to about 20 mm, more preferably from about 1 to about 10 mm, yet more preferably from about 2 to about 8 mm, and especially from about 3 to about 6mm from the nosepiece end to the delivery end.

In preferred embodiments the spray cone has a cone angle of from about 10 to about 90°, preferably 20 to about 50°, more preferably from about 30 to about 40°. In electrostatic devices, the length of the ligament and the spray cone angle can be adjusted by varying the viscosity or surface tension of the fluid, by varying the fluid flow rate or exit velocity, or by changing the valve slit characteristics or valve material properties, or by varying the electrical field strength through applied voltage, potential gradient or by use of a field intensifying electrode.

The total length of the ligament can be, and preferably is, longer than the length from the nosepiece end to the delivery end since the ligament preferably originates from a point on the device side of the nosepiece plane, such as from an elastomeric, self-sealing valve as disclosed herein, and passes through a passage in the nosepiece. Suitably the distance from the point of origin of the ligament to the nosepiece plane is in the range from about 2 mm to about 15 mm, preferably from about 3 to about 10 mm and more preferably from about 5 to about 9 mm. In this way the nosepiece can be employed as

a field intensifier which helps to control the ligament length. For this purpose the nosepiece is preferably a non-conducting material such as a plastic which can be e.g. polypropylene but is preferably a soft thermoplastic elastomer which provides for greater comfort if held against the nose. Elastomers described herein for the self-sealing valve are also suitable for the nosepiece.

Electrostatic devices suitable for ligament mode spraying are described in WO 96/40441, in EP-A-501,725 and in co-pending application PCT/GB97/02746. Preferably the present device is a device according to embodiments of EP-A-501,725 or PCT/GB97/02746 in which a jet is created by mechanical means and an applied high voltage leads to the jet or ligament breaking up into a spray cone. Suitable jet velocities are from about 0.5 to about 8, preferably from about 1 to about 3 ms^{-1}.

A suitable high voltage is in the range from about 1 kV up to about 15 kV, preferably from about 2kV to about 10kV and more preferably from about 2kV to about 5kV. The voltage can conveniently be applied, even within the constraints of a small hand-held device, from a low voltage (1.5V is sufficient) battery coupled to a step-up transformer. The battery is preferably of the long-life type and can be rechargeable. The generator can be activated by the user by means of an external switch which can also be used to mechanically prime the pump. Preferably the switch includes a metal portion by means of which the user completes an earth return path to the high voltage circuit. A suitable arrangement for the overall device construction is described in PCT/GB97/02746. In this way the user does not acquire a net charge. Alternate arrangements, whereby an alternating voltage is applied, can also be used to prevent charge build-up.

The device is preferably activated to deliver the spray. The ligament of the spray extends through the nostril opening, into the vestibule and preferably to within a short distance of the nasal valve opening, before breaking up to form the spray cone.

In order to provide clean cut-off at low unit volumes the device preferably comprises an elastomeric, self-sealing exit valve having a fluid side and a delivery side, the valve opening to allow passage of the fluid when pressure is applied to fluid on the fluid side and sealing when the pressure is removed. Preferably, clean stop is achieved by having the piston ending its forward movement in a pressure relief chamber (wider diameter area) resulting in a immediate pressure drop and resulting valve closure. By "exit valve" is meant that the elastomeric valve is the final dispensing valve and that there are no other elements of the device which mechanically, restrict or modify the flow of the fluid on the downstream side of the valve. In highly preferred embodiments herein the valve is a slit valve. The valve can comprise a single slit or tow or more intersecting slits, to form a cross shape for example. Preferably, however, the valve comprises a single slit. Although the valve can be flat it is preferably dome-shaped by which is meant a non-planar valve having a recess such as with a hemispherical or frustoconical dome. In preferred embodiments the valve is essentially in the form of a hemispherical dome having a flange along its perimeter so that a collar can be fitted to retain the valve in the device. The diameter of the valve, including the flange, is typically from about 2 to about 6 mm with the dome portion having a diameter of from about 1 to about 4 mm, typically about 2.5mm and a thickness from inside to out of from about 0.5 to about 1.5 mm, suitably about 1 mm. The valve need not be of uniform thickness. In preferred embodiments the valve-dome's exterior surface is hemispherical whereas the internal surface is formed with a small flat at the top of the dome where the slit is formed. Suitable slit widths are from about 50 to about 400 μm, preferably from about 150 to about 250 μm. It is to be understood that the slit width refers to the longest dimension of the slit when first created. The term "elastomer" herein refers to a material which is both elastically compressible and elastically extensible. A wide range of elastomers can be used, including but not limited to polyurethanes; chloroprene,

butyl, butadiene and styrene-butadiene rubbers, and silicone elastomers such as 2 part room temperature vulcanising (RTV) silicones. Preferred for use herein are the 2 part silicone RTVs. Suitable silicone RTVs are available under the trademark NuSil and have a hardness of from about 30 to about 80 Shore A, preferably from about 40 to about 70 Shore A. The elastomers can optionally be mixed with a suitable plasticiser or foaming agent to make them more compressible. The elastomer may also have other materials dispersed within it in order to modify its properties, such as its conductivity. If elastomers of low tear strength are employed, the slit width may grow if the slit is held open for a prolonged period of time. The slit valve can be formed by piercing an injection or compression moulded elastomeric seal, of the same dimensions and shape as the intended valve, with a pin having a sharpened tip. The slit width is roughly proportional to the pin width. The pin can be a flat blade or can have a polygonal or round cross-section. The pin preferably has a polygonal or, especially, a round cross-section. It has been found that cone-shaped sharp-edged pins create a cut which behaves in use as a flap rather than a hole. This can lead to a jet which is not straight or even to the creation of two or more jets which may lead to unreliable or unpredictable spraying. Suitable pin diameters are from about 100 to 350, more preferably from 150 to 250 μm in diameter. When silicone elastomers are used it is preferred that the piercing pin is withdrawn rapidly after forming the slit to avoid undesired slit growth. It has further been found that the geometry of the elastomeric seal and the method of piercing have a significant effect on the effectiveness and reproducibility of slit formation. More reliable slit formation is obtained if the seal is pierced from the inside of the dome rather than from the outside.

The valve normally opens when pressure is applied to fluid on the fluid side and seals when the pressure is removed. The applied pressure is suitably in the range from about 200 to about 5000 mbar (20 to 500 kPa), preferably from about 500 to about 3000 mbar (50 to 300 kPa).

The flow rate through the valve is generally proportional to the pressure applied and is suitably in the range from about 5 to about 50, more preferably from about 5 to about 30 μls^{-1}. At such pressures and with the disclosed valve type and slit dimensions a straight fluid ligament with an exit velocity of from about 0.5 to about 8 preferably from about 1 to about 3 ms^{-1} is obtained.

The diameter of the issuing ligament is partly determined by the flow rate and is generally less than the width of the slit valve. Depending on the flow rate, ligament diameters of less than 50 μm can be achieved, even when a valve slit width of 200 μm is employed. The ligament diameter strongly influences the particle size of the spray after break-up into the spray cone, the particle size being broadly similar to the ligament diameter. It is a feature of the ligament mode electrostatic spraying herein that a tightly distributed, almost mono-disperse spray is obtained. It is thus possible to achieve a spray with a median droplet size of from 20 to about 80, preferably from about 30 to about 70 μm, more preferably from about 40 to about 60 μm, the particle size distribution generally having a standard deviation of less than 5, typically less than 2 μm, and preferably less than 1 μm. It is commonly understood that, for nasal spraying, a particle size of 10 μm or less is undesirable so that the particles are not carried through into the lungs. It is believed, however, that having an electrostatic charge on the spray particles makes them much less likely to be carried beyond the nose since the charged particles tend to find an earthed surface rather quickly.

The clean stop performance of the tip valve can be further improved by introducing a pressure relief feature behind the valve. This area will provide a sudden pressure drop when the piston enters this area near completing its forward stroke and enforce immediate and secure closure of the valve with no dripping at the end of the full dose.

Methods

The spray device herein is suitable for spraying into a body cavity, particularly into the nose, mouth or ears of a human. The low volume and gentle spray also make it suitable for e.g. ophthalmic spraying. Preferably the device is a nasal spray device. A preferred method of administering a fluid to the nasal cavity from the spray device comprises spraying the fluid into the nasal cavity without substantial penetration of the device into the nostrils. By "without substantial penetration into the nostrils" herein is meant that there is no insertion of a nozzle or such-like into the nasal vestibule. In use, the nosepiece of the device is preferably placed in contact with the nostril opening to obtain the full benefit of the field intensifying effect described herein in relation to the nosepiece. If pressure is applied by the user, for certainty of contact or to assist in orientation there may be some flaring of the nostril or overlap with the septum cartilage but nevertheless the nosepiece will not be completely surrounded by the nostril.

105
84

CLAIMS

1. A dispensing device (1, 2) for a fluid (10), the dispensing device (1, 2) comprising a reservoir (11), a shaft (12), a back seal (13), a damper (14), a piston (151, 152) and a one-way valve (16), the back seal (13) sealing a first end of the reservoir (11) and being displaceable along the shaft (12), the valve (16) being on the second end of the reservoir (11), the piston (151, 152) being fixed to one end of the shaft (12), the piston (151, 152) being located between the valve (16) and the damper, the damper (14) being also fixed to the shaft (12), the damper (14) being located between the piston and the back seal (13), whereby the piston (151, 152) has an opened position (151) and a closed position (152), the open position allowing fluid communication between the valve (16) and the part of the reservoir (11) between the piston (151, 152) and the back seal (13), the displacement of the piston (151, 152) between the opened and the closed position being induced by a displacement of the shaft (12) along its own axis, the pressure in the area comprised between the valve (16) and the piston (151, 152) reducing when the piston is moved from its closed position towards its opened position, the damper (14) collapsing when the piston is moved from its closed position towards its opened position, the only fluid flow from the part of the reservoir (11) situated between the damper (14) and the back seal (13) and the part of the reservoir (11) situated on the other side of the damper (14) being a connecting passage (140) situated in the damper (14) when the piston (151, 152) is moved from its opened position towards its closed position.

2. A dispensing device as in claim 1, whereby the shaft (12) is made out of a material conducting electricity.

3. A dispensing device as in claim 2, whereby the fluid is electrically charged prior to being dispensed.

4. A dispensing device as in claim 1, whereby the volume comprised between the piston in the opened position and the valve (16) is of less than 100 µL.

5. A dispensing device according to claim 1, whereby the volume of fluid dispensed at each dispensing operation varies of less than 10% between each dispensing operation.

6. A dispensing device as in claim 1, whereby a compressed spring is located on the end of the shaft (12) opposite to the one to which the piston (151, 152) is fixed, applying a force onto the shaft (12) in a direction substantially parallel to the shaft (12) axis.

7. A dispensing device as in claim 1, whereby the one-way valve (16) is a self-seal valve (16).

8. A dispensing device as in claim 1, whereby the connecting passage (140) is a single opening provided in the damper (14).

106

15

ABSTRACT

The present invention relates to a dispensing device 1 for a fluid 10, the dispensing device 1 comprising a reservoir 11, a shaft 12, a back seal 13, a damper 14, a piston 151 and a one-way valve 16, the back seal 13 sealing a first end of the reservoir and being displaceable along the shaft, the valve being on the second end of the reservoir, the piston being fixed to one end of the shaft, the piston being located between the valve and the damper, the damper being also fixed to the shaft, the damper being located between the piston and the back seal, whereby the piston has an opened position 151 and a closed position 152, the open position allowing fluid communication between the valve and the part of the reservoir between the piston and the back seal, the displacement of the piston between the opened and the closed position being induced by a displacement of the shaft along its own axis, the pressure in the area comprised between the valve and the piston reducing when the piston is moved from its closed position towards its opened position, the damper collapsing when the piston is moved from its closed position towards its opened position, the only fluid flow from the part of the reservoir situated between the damper and the back seal and the part of the reservoir situated on the other side of the damper being a connecting passage 140 situated in the damper 14 when the piston is moved from its opened position towards its closed position.

107
86

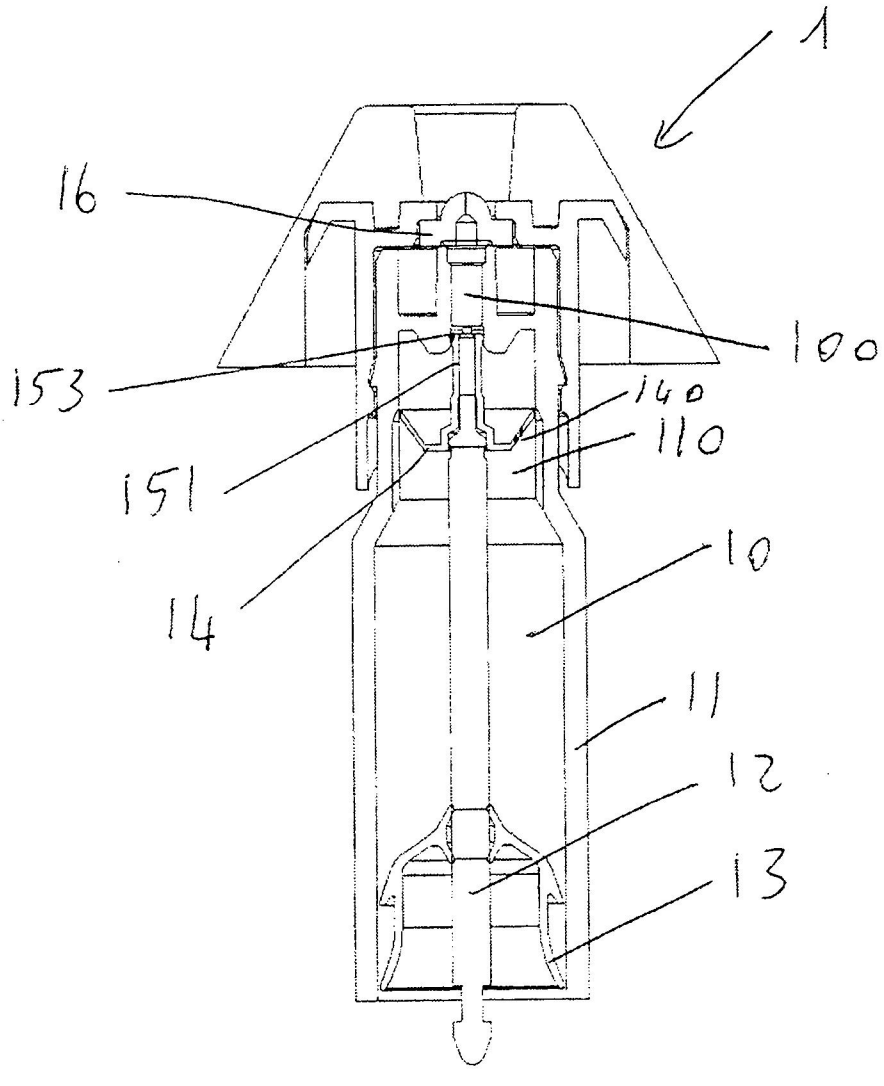


FIG 1

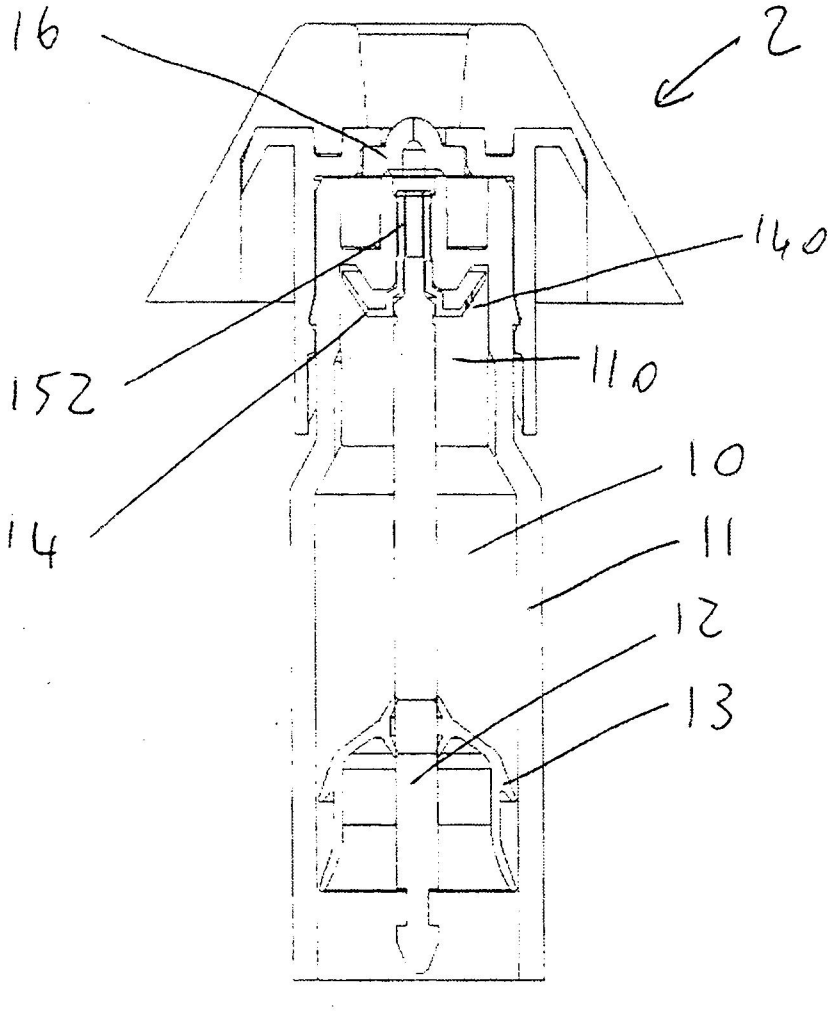


FIG 2

3x

Retiro Folios 111, 112 y 113
Tarjetas y Arte 12 x 12

Fig. 1

