

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0619769-8 A2**



(22) Data de Depósito: 23/10/2006
(43) Data da Publicação: 18/10/2011
(RPI 2128)

(51) *Int.Cl.:*
A61M 15/00

(54) Título: DISPOSITIVO DE APLICAÇÃO,
DISPOSITIVO DE ARMAZENAGEM E MÉTODO PARA
APLICAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO

(30) Prioridade Unionista: 02/12/2005 EP 05 026286.4,
17/01/2006 EP 06 000866.1

(73) Titular(es): Boehringer Ingelheim International GMBH

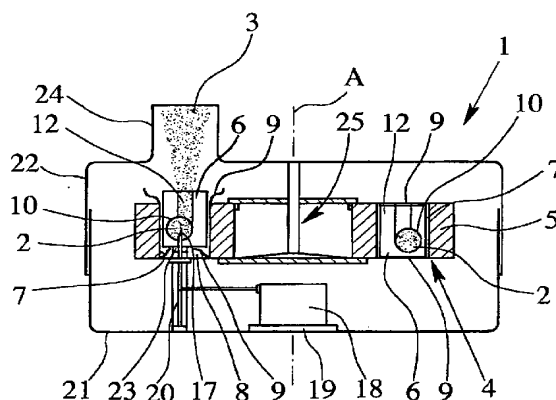
(72) Inventor(es): Marc Rohrschneider, Matthias Vehdelmann,
Stephen Terence Dunne

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006010197 de
23/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/062721de
07/06/2007

(57) Resumo: DISPOSITIVO DE APLICAÇÃO, DISPOSITIVO DE ARMAZENAGEM E MÉTODO PARA APLICAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO. A presente invenção refere-se a um dispositivo de aplicação (1), um dispositivo de armazenagem (4) e um método para aplicação de uma formulação médica. Múltiplas doses da formulação são armazenadas em um veículo possuindo múltiplas inserções (6), cada inserção contendo uma única dose. De preferência, cada inserção compreende pelo menos um duto ou bico (12) para aplicação da respectiva dose. Cada inserção é localizada em uma cavidade separada (7) e selada no veículo (5). As cavidades podem ser individualmente abertas para aplicação da respectiva dose da respectiva inserção.





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DISPOSITIVO DE APLICAÇÃO, DISPOSITIVO DE ARMAZENAGEM E MÉTODO PARA APLICAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO**".

A presente invenção refere-se a um dispositivo de aplicação para aplicação de uma formulação médica de preferência, em particular con-
tendo ou consistindo em um fármaco ou mistura de fármacos, de acordo com o preâmbulo da reivindicação 1, a um dispositivo de armazenagem para uma formulação médica de preferência, em particular contendo ou consis-
tindo em um fármaco ou mistura de fármacos, de acordo com o preâmbulo da reivindicação 30, e a um método para aplicação de uma formulação médi-
ca de preferência, em particular contendo ou consistindo em um fármaco ou
mistura de fármacos, de acordo com o preâmbulo da reivindicação 50.

Fármacos liberados por meio de dispositivos de aplicação, em particular inaladores, são pretendidos para alvejar idealmente sítios especí-
ficos no sistema pulmonar. Estes sítios incluem as passagens nasais, a gar-
ganta, e vários locais dentro dos pulmões, tais como os brônquios, bronquí-
olos e regiões alveolares. A capacidade de liberar fármacos a uma área alvo
depende entre outras coisas dos tamanhos aerodinâmicos das partículas ou
gotas. Tal como atualmente acreditado estar entendido, partículas possuín-
do um diâmetro aerodinâmico de menos do que 2 μm são consideradas se-
rem potencialmente ideais para deposição na região alveolar do pulmão.
Partículas que possuam um diâmetro aerodinâmico entre 2 e aproximada-
mente 5 μm podem ser mais adequadas para liberação para o bronquíolo ou
regiões de brônquios. Partículas com uma faixa de tamanho aerodinâmico
maior do que 6 μm , e mais preferivelmente 10 μm , são tipicamente adequa-
das para liberação à região laríngea, garganta ou passagens nasais.

Na maior parte dos casos, é desejado obter uma fração inalável elevada e uma eficiência de liberação elevada, isto é, a fração da dose inici-
al de fármaco que alcança a região desejada, em particular no pulmão. Isto
depende de vários fatores, em particular das características da pluma de
spray gerada, tais como velocidade de propagação da pluma, tamanho de
partícula e sua distribuição, fração de partículas pequenas, fração de gás e

similares. Em uma presente invenção, as características de pluma de *spray* desejada incluem de preferência um tamanho de partícula pequeno, uma fração elevada de partículas de fármaco com um diâmetro de 6 μm ou menos, uma velocidade de baixa propagação e/ou uma longa duração de geração de *spray* e possível inalação.

A presente invenção refere-se à aplicação de uma formulação médica de preferência. O termo "formulação" refere-se em particular a pó, mas pode incluir ou referir-se a líquido também. Conseqüentemente, as "partículas" finas podem ser ou sólidas ou líquidas. O termo "líquido" deve ser entendido de preferência em um amplo sentido abrangendo entre outras coisas soluções, suspensões, susluções, misturas destes e similares. Mais particularmente, uma presente invenção refere-se à aplicação de formulações para inalação, tais como formulações médicas contendo ou consistindo em pelo menos um fármaco.

No seguinte, a descrição focará principalmente em formulações de pó. No entanto, o mesmo aplica-se para formulações líquidas.

Em particular, a presente invenção envolve-se com inaladores de pó seco para a liberação de fármacos aos pulmões. Muitos inaladores de pó seco estão no mercado ou foram propostos. Há dois tipos principais, isto é os passivos e os ativos. Em inaladores passivos, toda a energia requerida para desaglomeração do pó e transferência do pó aos pulmões é fornecida pela respiração de um usuário, respectivamente o paciente. Em inaladores ativo há uma fonte adicional de energia para ajudar a desaglomerar o pó.

A maior parte de inaladores de pó é do tipo passivo onde o pó é inalado pelo paciente sem a ajuda de uma fonte de energia adicional. O problema com inaladores passivos é que a fração inalável, ou a proporção de pó que atualmente entra nos pulmões, é largamente dependente da respiração do paciente. A desaglomeração do pó e em conseqüência a fração inalável é uma função da taxa de fluxo de ar inalado por meio do dispositivo e, por esse motivo, varia grandemente de paciente para paciente.

Inaladores de pó seco são subdivididos em dispositivos ou inaladores de dose única e múltiplas doses. Inaladores de múltiplas doses são

também subdivididos em tipos pré-dosados onde as doses são armazenadas individualmente e em inaladores de dosagem onde cada dose de pó é medida no dispositivo.

5 Inaladores pré-dosados de múltiplas doses possuem a vantagem de que as doses únicas são medidas sob condições estritas de fábrica e o pó pode muito facilmente ser isolado da atmosfera. Em muitas aplicações o pó de fármaco ativo é misturado com um veículo tal como lactose que tende a absorver umidade da atmosfera o que os faz aglutinar-se e dificulta que se desaglomerem.

10 A presente invenção refere-se em particular a um dispositivo de aplicação de múltiplas doses pré-dosadas em pó por gás (de preferência ar) ativo para aplicação de uma formulação contendo ou consistindo em um fármaco, tal como um inalador de pó seco.

15 US 4.627.432 A descreve um dispositivo para administração de medicamentos a pacientes, isto é um inalador. O inalador compreende uma embalagem de empolas do tipo disco possuindo uma pluralidade de bolsas de empola dispostas em um círculo. Cada bolsa de empola contém uma dose do pó. Um êmbolo pode abrir uma bolsa de empola. Quando uma empola é aberta, o medicamento pode ser retirado por um paciente por inalação por meio de um bocal.

20 É difícil esvaziar a respectiva bolsa de empola completamente durante uma operação de aplicação. Esvaziamento incompleto resulta em eficiência de liberação diminuída. Um pouco de pó pode ser perdido no inalador e não aplicado porque as soluções conhecidas requerem trilhas relativamente longas para o pó até que o pó alcance um bico e seja realmente aplicado. Isto pode também reduzir a eficiência de liberação. Além disso, a desaglomeração do pó é difícil e o pó pode bloquear um bico de saída que é usado para aplicação de múltiplas doses uma após a outra.

25 O objetivo da presente invenção é fornecer um dispositivo de aplicação melhorado, dispositivo de armazenagem e método para aplicação de uma formulação médica de preferência, em particular em que uma eficiência de liberação elevada, um bom selamento e/ou as características de

30

pluma de *spray* desejadas podem ser obtidos.

O objetivo acima é obtido por um dispositivo de aplicação de acordo com a reivindicação 1, por um dispositivo de armazenagem de acordo com a reivindicação 30 ou por um método de acordo com a reivindicação 50.

5 Modalidades preferidas são dependentes das sub-reivindicações.

Um aspecto da presente invenção é fornecer um veículo com múltiplas inserções, em que cada inserção contém uma dose da formulação que será aplicada. Desta forma, é possível selar o veículo de uma maneira otimizada, isto é muito eficazmente. Além disso, as inserções podem arma-
10 zenar a formulação de uma maneira otimizada de modo que liberação fácil, eficaz e completa da respectiva dose da formulação possa ser obtida.

De acordo com uma modalidade preferida, as inserções podem ser respectivamente usadas para abrir um selamento associado, em particular por pressionamento da respectiva inserção por meio do selamento asso-
15 ciado do veículo ou pelo menos parcialmente de uma cavidade do veículo contendo a respectiva inserção.

De acordo com outra modalidade, cada inserção compreende pelo menos um duto ou bico para aplicação da respectiva dose da formulação e geração do *spray* desejado com finas partículas.

20 Aspectos, vantagens e características adicionais da presente invenção serão aparentes das reivindicações e seguinte descrição detalhada de modalidades preferidas. Nos desenhos mostram:

a figura 1 uma visão seccional esquemática de um dispositivo de aplicação com um dispositivo de armazenagem de acordo com uma modali-
25 dade da presente invenção durante aplicação;

a figura 2 uma visão de topo do dispositivo de armazenagem com múltiplas inserções;

a figura 3 uma visão seccional esquemática de uma inserção;

a figura 4 outra visão seccional esquemática da inserção;

30 a figura 5 uma visão seccional longitudinal esquemática de um duto com um bico;

a figura 6 uma visão seccional esquemática similar a figura 4 com

um elemento de penetração inserido;

a figura 7a a 7c visões de perfil de dutos da inserção com diferentes perfis;

a figura 8 uma visão seccional esquemática de outra inserção;

5 a figura 9 uma visão seccional esquemática de uma inserção adicional;

a figura 10 uma visão seccional esquemática de uma inserção todavia adicional;

10 a figura 11 uma visão seccional esquemática de um dispositivo de aplicação com um dispositivo de armazenagem de acordo com outra modalidade durante aplicação; e

a figura 12 uma visão esquemática de outro dispositivo de armazenagem.

15 Na figura, os mesmos sinais de referência são usados para os mesmos ou similares componentes, em que as mesmas características, aspectos ou vantagens ou similares são ou podem ser realizados ou obtidos mesmo que uma descrição repetida seja omitida. Além disso, as características e aspectos das diferentes modalidades podem ser combinadas de qualquer maneira desejada e/ou usadas para outros dispositivos de aplicação ou métodos para aplicação de formulações médicas em particular para inalação.

20 A figura 1 mostra em uma visão seccional esquemática – para propósitos de ilustração não em escala – de um dispositivo de aplicação 1 de acordo com a presente invenção. O dispositivo de aplicação 1 é um dispositivo ativo, em particular powered por gás. De preferência, o dispositivo de aplicação 1 é um inalador oral ou nasal de preferência, em particular um inalador de pó seco, para um usuário, respectivamente o paciente (não mostrado).

25 O dispositivo de aplicação 1 pode ser usado para aplicação de qualquer formulação 2 tal como definido na parte introdutória da descrição. Em particular, uma formulação médica 2 ou uma formulação 2 para inalação será usada. A formulação 2 de preferência contém ou consiste em pelo me-

nos um fármaco. Quando a formulação 2 é aplicada, um *spray* 3 é gerado tal como indicado na figura 1. O *spray* 3 inclui finas partículas (sólidas e/ou líquidas) e de preferência possui as características de pluma de *spray* desejadas.

5 A formulação 2 pode ser um líquido, em particular uma solução, uma suspensão ou qualquer mistura destes, isto é uma suslução assim chamada. De preferência, quando diferentes fármacos são aplicados simultaneamente, uma suslução pode ser usada. O princípio da suslução é baseado pelo fato de que diferentes fármacos podem ser combinados em uma
10 formulação simultaneamente como uma solução e como uma suspensão. A esse respeito, referência é feita a EP 1 087 750 A1 que é incorporada aqui como descrição adicional a esse respeito.

 De preferência, a formulação é um pó. O pó pode ser um fármaco puro ou uma mistura de pelo menos dois fármacos. Além disso, o pó
15 pode conter pelo menos um outro material, em particular um veículo de fármaco tal como lactose. No seguinte, a descrição foca em pó como formulação 2. No entanto, isto aplica-se de uma maneira similar se uma formulação líquida 2 é usada.

 De preferência o diâmetro médio das partículas de pó é cerca
20 de 2 a 7 μm , em particular 6 μm ou menos. Isto aplica-se em particular se o pó não contém qualquer veículo de fármaco tal como lactose.

 Se o pó contém um veículo de fármaco, tal como lactose, e pelo menos um fármaco, o pó 2 pode possuir um tamanho de partícula de 20 a 300 μm , em particular cerca de 30 a 60 μm . No entanto, a desaglomeração,
25 que será descrita mais tarde em mais detalhe, pode resultar até neste caso em um *spray* 3 com um tamanho de partícula menor, por exemplo de cerca de 10 μm ou menos. Em particular, o fármaco pode ser separado do veículo de fármaco durante desaglomeração de modo que primariamente o fármaco será inalado devido a seu pequeno tamanho de partícula de cerca de 2 a 6
30 μm e o veículo de fármaco maior será tragado quando usando o dispositivo de aplicação como um inalador. Alternativamente ou adicionalmente, a ruptura ou abertura do veículo de fármaco é possível durante desaglomeração.

Os diâmetros mencionados acima e abaixo podem ser entendidos como diâmetros aerodinâmicos médios de massa e/ou podem aplicar-se ao tamanho de partícula ou uma fração das partículas do *spray* 3.

O dispositivo de aplicação 1 é adaptado para receber ou compreender um dispositivo de armazenagem 4 para armazenagem de doses múltiplas e pré-dosadas de preferência da formulação 2. O dispositivo de armazenagem 4 pode ser integrado no dispositivo de aplicação 1 ou formar parte do dispositivo de aplicação 1. Alternativamente, o dispositivo de armazenagem 4 pode ser uma parte separada que pode ser inserida ou conectada com o dispositivo de aplicação 1 e opcionalmente substituída.

O dispositivo de armazenagem 4 compreende um veículo 5 com pelo menos uma inserção 6, de preferência múltiplas inserções 6. Em particular, o veículo 5 pode compreender 20 a 100, de preferência 30 a 60 inserções 6. Cada inserção 6 contém de preferência uma dose pré-dosada da formulação 2. No entanto, cada inserção 6 pode também conter mais do que a formulação 2, isto é formulação 2 diferente. Adicional ou alternativamente, diferentes inserções 6 podem conter diferentes formulações. Em uma presente invenção, "diferente" quer dizer em particular que as formulações 2 diferem em pelo menos uma da composição, do fármaco, da dose ou quantidade, da concentração, e consistência da formulação 2, por exemplo líquida ou seca ou pó 5.

O veículo 5 compreende múltiplas cavidades 7 para recebimento das inserções 6. Em particular, cada inserção 6 é localizada em uma cavidade separada 7.

As cavidades 7 são separadas uma da outra e, em particular, seladas uma contra a outra.

Na presente modalidade, cada cavidade 7 compreende duas aberturas opostas de preferência 8. Antes do uso, as aberturas 8 são cobertas por respectivos selamentos 9 que são de preferência formados por folhas em lados opostos do veículo 5, em particular folhas metálicas, folhas plásticas, arranjos de multicamada e similares.

A figura 2 mostra o dispositivo de armazenagem 4 com o veícu-

lo 5, em que o selamento de topo 9 e algumas inserções 6 são omitidos. Nesta modalidade, o veículo 5 é do tipo anel e as cavidades 7 estendem-se pelo menos substancialmente em direção axial. As cavidades 7 são distribuídas ao redor do perímetro de, ou ao longo do veículo 5, de preferência igualmente espaçadas às cavidades adjacentes 7.

O veículo 5 pode ser um elemento moldado, um anel, uma tira, um cartucho, uma empola ou um recipiente. De preferência, o veículo 5 é rígido ou pelo menos essencialmente duro.

De preferência, o veículo 5 é feito de folha, plásticos, cerâmicas e/ou material de compósito, em particular de termoplásticos ou elastômeros termoplásticos e para selamentos de elastômeros ou silicone.

Cada cavidade 7 de preferência forma um guia para a inserção associada 6, em particular de modo que a inserção 6 possa ser movida em pelo menos uma direção pelo menos parcialmente para fora da cavidade 7.

A figura 1 mostra uma situação, em que a inserção 6 no lado esquerdo já foi empurrada pelo menos parcialmente para fora de sua cavidade associada 7 e/ou por meio de um respectivo selamento 9 de sua cavidade associada 7 para abertura do selamento 9. A inserção 6 mostrada no lado direito da figura 1 está ainda dentro de sua cavidade fechada e selada 7.

Cada inserção 6 é de preferência produzida separadamente do veículo 5 e, em seguida, inserida em sua respectiva cavidade 7.

De preferência, cada inserção 6 é feita de folha, plásticos, cerâmicas e/ou material de compósito, em particular de termoplásticos ou elastômeros termoplásticos e para selamentos de elastômeros ou silicone.

De acordo com uma modalidade preferida, o veículo 5 e/ou as inserções 6 são feitas de pelo menos um dos seguintes materiais ou qualquer mistura ou combinação destes:

ABS (copolímero acrilonitril-butadieno-estireno); SAN (copolímero estireno-acrilonitril); PBT (tereftalato de polibutileno); PC (policarbonato); CA (acetato celulósico); EVA (copolímero de vinilacetato de etileno); PA (poliamida); PE (polietileno); PP (polipropileno); PMMA (polimetilmetacrilato); POM (polioximetileno, poliacetal); PPS (sulfeto de polifenileno); PS (poliesti-

reno); PBTP (tereftalato de polibutileno); TPU (poliuretano termoplástico); combinação de PC e PBTP; combinação de PC e ABS; LCP (polímeros de cristal líquido); PHCS (polipirrol ou politiofeno); PPA (poliftalamida); PSU (polisulfona); PTFE (politetrafluoretileno); PUR (poliuretano); SB (copolímero de estireno-butadieno); PIB (poliisobutileno); PAN (peroxiacilnitrato); PET (tereftalato de polietileno); AMMA (copolímero de acrilonitril-metimetacrilato); PAR (poliarilato); PEEK (polieteretercetona).

Cada inserção 6 pode formar uma unidade de tipo bloco de preferência e ser rígida. Alternativamente, as inserções 6 podem ser flexíveis. Em particular, cada inserção 6 pode ser uma unidade unitária ou consiste em múltiplos elementos. Cada inserção 6 pode ser um elemento moldado, um cartucho, uma bolha, uma cápsula, um recipiente e similares.

No seguinte, uma construção preferida de uma inserção 6 é explicada. De preferência, todas as inserções 6 são idênticas. No entanto, é também possível que as (todas ou algumas) inserções 6 sejam diferentes. Por exemplo, dois ou mais grupos de diferentes inserções 6 podem ser fornecidos. É possível que um grupo possua uma dose diferente ou formulação diferente 2 do outro grupo. Por exemplo, as inserções 6 dos diferentes grupos podem ser dispostas alternadamente um após o outro de modo que um paciente ou usuário possa usar por exemplo a cada manhã uma inserção 6 de um grupo e a cada noite uma inserção 6 do outro grupo.

Cada inserção 6 compreende uma cavidade de armazenagem 10 para uma dose única da formulação 2. A visão seccional esquemática de acordo com a figura 3 e visão seccional esquemática de acordo com a figura 4 ao longo da linha IV-IV da figura 3 mostram uma modalidade preferida da inserção 6. A inserção 6 compreende uma câmara de armazenagem 10 para a formulação 2. Na presente modalidade, a câmara de armazenagem 10 é de preferência formada em um membro de base moldado 11 da inserção 6.

A inserção 6 / membro de base 11 também compreende um duto 12 ou similares para descarga da formulação 2 durante a operação de aplicação. A formulação 2 é aplicada por meio do duto 12 durante a opera-

ção de aplicação, em particular para desaglomeração do pó e/ou formação do *spray* 3.

5 O duto 12 pode compreender um bico (restrição) 13 de preferência na saída, tal como mostrado na visão seccional longitudinal esquemática de acordo com a figura 5. Alternativamente, o bico 13 ou qualquer outro arranjo de bico adequado pode ser usado no lugar de ou em qualquer outra combinação com duto 12.

10 De preferência, o duto 12 / bico 13 é formado pelo membro de base 11, em particular por uma reentrância, ranhura ou similares no membro de base 11 e por um membro de cobertura associado 14 tal como mostrado na figura 4. Em particular, o duto 12 forma um canal da câmara de armazenagem 10 para uma saída 15 da inserção 6 para descarga da formulação 2 como *spray* 3 tal como mostrado na figura 1.

15 A inserção 6 compreende de preferência uma entrada para fornecimento de gás pressurizado na câmara de armazenagem 10 para forçar a formulação 2 por meio do duto 12 / bico 13 e para aplicar a formulação 2 como *spray* 3. Na presente modalidade, a entrada é de preferência projetada como uma reentrância de tipo tubo ou buraco cego 16 formado no membro de base 11. De preferência, a reentrância 16 não é diretamente conectada à
20 câmara de armazenagem 10, mas separada por uma parede intermediária. Esta parede pode ser penetrada por exemplo por um elemento de penetração 17 tal como uma agulha tal como mostrado esquematicamente na figura 6 ou por qualquer outra abertura adequada e/ou mecanismo de fornecimento, em particular quando a respectiva inserção 6 é conectada a um forneci-
25 mento de gás tal como explicado no seguinte. Em uma presente invenção, a expressão "elemento de penetração 17" de preferência abrange também todos os outros tipos adequados de métodos para abertura do veículo 5, uma cavidade 7 e/ou uma inserção 6 e/ou para fornecimento direta ou indiretamente de gás a uma inserção 6 ou sua respectiva câmara de armaze-
30 nagem 10.

O dispositivo de aplicação 1 usa gás pressurizado para forçar a formulação 2 por meio do duto 12 / bico 13 a desaglomerar o pó e/ou para

gerar o *spray* 3 com finas partículas. De preferência, o dispositivo de aplicação 1 compreende um mecanismo para fornecimento de gás pressurizado, na presente modalidade uma bomba de ar 18 a qual pode de preferência ser acionada ou operada manualmente tal como indicado por alavanca ou acionador 19. Em particular, a bomba de ar 18 compreende ou é formada por um fole. Mas, ela pode ser também um arranjo de pistão-cilindro. No lugar da bomba de ar 18, o mecanismo para fornecimento de gás pressurizado pode ser por exemplo uma cápsula, recipiente ou similares contendo gás pressurizado ou liquefeito para prover de energia o dispositivo de aplicação 1, isto é aplicação da formulação 2 tal como desejado.

A bomba de ar 18 pode fornecer uma pressão de gás de menos do que 300 kPa, em particular cerca de 50 a 200 kPa. Isto é, de preferência suficiente para operação do dispositivo de aplicação 1. Se gás liquefeito ou um recipiente com gás pressurizado é usado, as pressões de gás podiam variar de 100 kPa a cerca de 700 kPa. Em seguida, a pressão pode ser reduzida ou controlada à faixa de pressão preferida antes de fornecimento do gás ao dispositivo de armazenagem 4, em particular à câmara de armazenagem 10 da respectiva inserção 6.

De preferência, todos os valores de pressão mencionados na presente descrição são pressões de gauge, isto é diferenças de pressão. Todos os valores de pressão referem-se à pressão em uma armazenagem de gás tal como um recipiente com gás pressurizado ou liquefeito ou fornecida por bomba de ar 18 ou referem-se às pressões agindo na câmara 10 e/ou no duto 12.

A figura 1 mostra que o dispositivo de aplicação 1 compreende um mecanismo 20 para conexão das inserções 6 individualmente ao fornecimento de gás, em particular à bomba de ar 18. O mecanismo 20 compreende de preferência o elemento de penetração 17 ou qualquer outro elemento de conexão adequado. Na presente modalidade, o mecanismo 20 é associado a um primeiro membro de alojamento (inferior) 21 do dispositivo de aplicação 1. O dispositivo de aplicação 1 compreende também um segundo membro de alojamento (superior) 22 o qual pode suportar o dispositi-

vo de armazenagem 4 / veículo 5.

De acordo com uma modalidade, os primeiro e segundo membros de alojamento 21, 22 podem ser movidos relativamente um ao outro, em particular em direção axial com respeito ao eixo rotacional do veículo 5 ou paralelos à orientação das cavidades 7. Este movimento relativo permite o mecanismo 20, em particular seu elemento de penetração 17, conectar-se a ou penetrar a respectiva inserção 6 adjacente ao mecanismo 20.

Em particular, o movimento relativo resulta em uma primeira fase pelo fato de que o elemento de penetração 17 penetra o selamento 9 e, em seguida, é inserido na reentrância 16 e por meio da parede terminal na câmara de armazenagem 10 e, desta forma, conecta a respectiva inserção 6 ao fornecimento de gás. Na próxima fase, isto é, durante o movimento adicional, um ombro ou contigüidade 23 (melhor mostrado esquematicamente na figura 6) está em contato com a inserção 6 de modo que a inserção 6 seja empurrada por meio da outra abertura 8 e por meio do respectivo selamento 9 pelo menos parcialmente para fora de sua cavidade 7. Esta situação final é mostrada na figura 1.

O movimento relativo dos primeiro e segundo membros de alojamento 21, 22 pode também acionar a bomba de ar 18 ou abrir qualquer outra armazenagem de gás. Na presente modalidade, a bomba de ar 18 pode ser acionada separadamente por meio do acionador 19.

Para aplicação, o gás é fornecido sob pressão à câmara de armazenagem 10 por meio do elemento de penetração 17 ou qualquer outro elemento de fornecimento adequado.

O gás (ar) gera um fluxo respectivo na câmara de armazenagem 10 para forçar a dose completa por meio do duto 12.

O pó será descarregado – em particular forçado por meio do duto 12 – com uma pressão de gás comparativamente baixa (de preferência menos do que 300 kPa, em particular cerca de 50 a 200 kPa). Esta pressão de gás baixa que é significativamente menor do que as pressões de gás nos dispositivos de aplicação anteriores permite uma velocidade de descarga respectivamente baixa e, por esse motivo, um *spray* baixo 3 com velocidade

de propagação lenta.

De preferência, a câmara de armazenagem 10 forma uma câmara de mistura para mistura do gás com o pó. A câmara 10 é de preferência projetada de modo que o gás possa gerar redemoinhos ou rodamosinhos para melhor mistura do pó com o gás. De preferência, a câmara 10 é substancialmente circular em perfil, em particular cilíndrica. No entanto, outras formas são também possíveis.

Além disso, a câmara 10 é formada sem bordas pontudas, cantos e similares, mas possui um contorno liso de modo que o gás possa varrer todas as superfícies de câmara para prevenir acúmulo de pó nas referidas superfícies e assegurar ou permitir descarga completa do pó. Em particular, a entrada de gás formada pelo elemento de penetração 17 ou qualquer outro elemento de fornecimento é localizada oposta à saída, isto é duto 12 e/ou bico 13, em relação à direção axial ou de saída.

O dispositivo de armazenagem 4 pode compreender apenas uma inserção 6 com uma câmara de armazenagem 10 para uma dose única ou com múltiplas câmaras de armazenagem 10 com diferentes formulações 2, neste caso o dispositivo de armazenagem 4 é para dose única ou uso apenas, mas compreende de preferência múltiplas inserções 6 e, desta forma, contêm múltiplas doses da formulação 2, que podem ser aplicadas sucessivamente.

Durante a operação de aplicação, o *spray* 3 é de preferência diretamente gerado pela respectiva inserção 6 ou seu duto 12 / bico 13 e emitido em uma bocal 24 do dispositivo de aplicação 1 tal como mostrado na figura 1 para inalação por um paciente ou usuário (não mostrado).

Depois de aplicação de uma dose ou para aplicação da próxima dose, o elemento de penetração 17 será retirado da inserção conectada 6, em particular devido a um movimento relativo oposto do primeiro e segundo membros de alojamento 21 e 22. Durante este movimento oposto ou por uma ativação separada ou durante o movimento para conexão da próxima inserção 6 ao fornecimento de gás, o veículo 5 será indexado por uma etapa adicional ou à próxima inserção 6, em particular girado por meio de um me-

canismo de indexação ou transporte (não mostrado). Este mecanismo é de preferência operado pelo movimento relativo dos primeiro e segundo membros de alojamento 21, 22 ou por ativação de um outro acionador, por abertura de uma tampa do dispositivo de aplicação 1 e similares.

5 Na presente modalidade, o veículo 5 é de preferência girável ao redor do eixo "A" mostrado na figura 1 e sustentado por um respectivo cabo 25, de preferência conectado ao segundo membro de alojamento 21. Em particular, o dispositivo de aplicação 1 pode ser aberto e o dispositivo de armazenagem 4 / veículo 5 pode ser inserido ou substituído.

10 Deve ser notado que os primeiro e segundo membro de alojamento 21, 22 podem ser pivotados relativamente um ao outro alternativamente ou adicionalmente ao movimento axial relativo descrito acima. Em seguida, o mecanismo 20 pode ser adaptado respectivamente a fim de fornecer a função desejada, em particular a conexão axial e deslocamento da
15 respectiva inserção 6.

Deve ser notado que as inserções 6 são de preferência abertas, isto é, não seladas. Ao invés, experimentos mostraram que selamento do veículo 5 / da cavidade 7 é suficiente. O duto 12 / bico 13 é de preferência tão pequeno que a formulação 2 não é descarregada, mesmo com selamen-
20 to aberto 9 e durante forte agitação do dispositivo de aplicação 1 / dispositivo de armazenagem 4.

Além disso, as inserções 6 e cavidades 7 são de preferência adaptadas uma a outra de modo que os selamentos 9 contactem as faces terminais das inserções 6 e, desta forma, cubram as saídas 15. Isto podem
25 também prevenir que qualquer formulação 2 discipe por meio do duto 12 / saída 15 antes da aplicação desejada.

Deve ser notado que os perfis das inserções 6 e as cavidades 7 são de preferência poligonais, em particular retangulares, a fim de evitar que as inserções 6 possam pivotar dentro das cavidades 7. No entanto, se as
30 inserções 6 são rotacionalmente simétricas com respeito à reentrância 16 ou qualquer outra conexão / entrada para fornecimento de gás e com respeito a sua saída 15, as inserções 6 podem também estar cilindricamente e/ou po-

de girar dentro das cavidades 7. Isto pode facilitar inserção das inserções 6 nas cavidades 7 durante produção.

De acordo com um aspecto preferido, o duto 12 possui um perfil plano (interior). As figura 7a a 7c mostram perfis potenciais do duto 12. A
5 figura 7a mostra um perfil substancialmente retangular. A figura 7b mostra um perfil plano com dois lados lineares opostos conectados por duas porções curvadas. A figura 7c mostra um perfil oval ou elíptico.

Um perfil é considerado ser plano quando a relação do maior lado d1 para o menor lado d2 do perfil é pelo menos 2,0. De preferência, a
10 relação é entre 3 a 50 e em particular cerca de 5 a 70. É mostrado que os perfis mostrados na figura 7 não estão em escala.

O maior lado d1 é de preferência entre 0,5 a 5 mm, em particular 1 a 3 mm. Mais preferivelmente, a relação do maior lado d1 para o tamanho de partícula fino (desejado) (diâmetro médio de massa das partículas de
15 pó ou partículas de fármaco do *spray* 3) é menor do que 500, de preferência menor do que 300, em particular cerca de 30 a 300.

O menor lado d2 é de preferência entre 0,05 a 0,5 mm, em particular cerca de 0,07 a 0,25 mm. Mais preferivelmente, a relação do menor lado d2 para o tamanho de partícula fina (desejado) de média de massa (diâmetro médio de massa das partículas de pó / partículas de fármaco do *s-*
20 *pray* 3) é menor do que 50, de preferência menor do que 30, em particular cerca de 3 a 20.

O comprimento do duto 12 quer dizer o comprimento com o perfil plano. Desta forma, o duto 12 pode possuir um comprimento maior, isto é
25 porções adicionais com outra forma de perfil e/ou com uma área de perfil maior de modo que a influência destas outras porções é baixa na mistura de gás e pó em comparação à porção do duto 12 com o perfil plano. No entanto, a área de perfil e/ou a forma do perfil plano pode variar sobre o comprimento do duto 12 (a porção com o perfil plano). Desta forma, é possível que
30 a área de perfil do duto 12 afine-se da entrada para a saída ou vice versa.

Mais preferivelmente, o duto 12 compreende pelo menos uma porção de perfil plano com área de perfil constante, isto é diâmetro e/ou

forma constante.

O comprimento do duto 12 – isto é a porção com perfil plano – pode ser na faixa de 3 mm a 80 mm, em particular 5 a 15 mm. De preferência, o comprimento de duto é adaptado ao diâmetro hidráulico médio do duto 12 de modo que a relação do comprimento do duto 12 para o diâmetro hidráulico médio é pelo menos 5, em particular cerca de 10, de preferência 20 a 60, ou mais, em que o diâmetro hidráulico é definido como a relação de quatro das áreas de perfil sobre o perímetro do duto.

O diâmetro das câmaras circulares ou cilíndricas ou cônicas de preferência 10 depende do volume ou massa da respectiva dose da formulação 2. Uma dose única pode possuir por exemplo 1 a 2 mg (fármaco puro sem veículo) ou 2 a 10 mg (combinação de fármaco com veículo, em particular lactose). No primeiro caso, a faixa do diâmetro é de preferência 1,5 a 2,5 mm. No segundo caso, a faixa do diâmetro é de preferência entre 2 e 5 mm. De preferência, o perfil do duto 12 varia de uma maneira similar. Por exemplo, o menor lado d2 é cerca de 0,07 a 0,1 mm no primeiro caso e cerca de 0,15 a 0,25 mm no segundo caso. O maior (interior) lado d1 não depende tão fortemente do pó ou tamanho de partícula de *spray*. De preferência, ele esta na faixa de cerca de 1 a 2 mm no primeiro caso e 1 a 3 mm no segundo caso.

O diâmetro hidráulico médio do duto 12 é de preferência menor do que 1 mm, em particular 0,1 mm a 0,6 mm.

De preferência, o duto 12 é moldado e/ou formado por uma ranhura plana com uma cobertura.

De acordo com outra modalidade, o dispositivo de aplicação 1 pode compreender um duto 12 / bico 13 comum para aplicação da dose da formulação 2 de uma inserção 6 depois da outra. Neste caso, a inserção 6 pode ser prensada com sua saída 15 contra este duto 12 / bico 13 comum (não mostrado) que pode ser disposto por exemplo acima da inserção elevada 6 mostrada na figura 1, isto é dentro de ou abaixo do bocal 24.

Cada inserção pode compreender múltiplos dutos 12 para aplicação simultaneamente de uma dose, em particular para aumento do fluxo

de massa total ou produção de modo que uma dose desejada possa ser descarregada ou aplicada em um tempo suficientemente curto tal como desejado e/ou requerido.

5 A figura 8 mostra outra modalidade da inserção 6 em uma visão seccional similar a figura 3. Neste ponto, a inserção 6 compreende dois dutos 12 associados ou conectados à mesma câmara de armazenagem 10.

A figura 9 mostra em uma visão seccional esquemática outra inserção 6 com um mecanismo para diminuição da velocidade que forma um mecanismo de invasão por jato múltiplo 18. O mecanismo 18 forma múltiplos – pelo menos dois – jatos P que invadem, isto é atingem um ao outro tal como indicado na figura 9. Nesta modalidade, o duto 12 divide-se em duas seções 12a e 12b que são projetadas de modo que as aberturas ou saídas 15 estejam inclinadas uma para a outra de modo que os jatos P ejetando das porções 12a e 12b estejam inclinados um para o outro e invadam.

10 15 Por exemplo, um divisor de fluxo 27 ou qualquer mecanismo de orientação pode ser localizado na trilha de fluxo para formar as duas seções 12a e 12b pelo menos do duto 12 tal como mostrado na figura 9.

Deve ser adicionado que os perfis das seções de duto 12a e 12b são de preferência não planos, mas podem possuir qualquer forma de perfil adequada.

20

O ângulo de invasão α entre os jatos P é entre 30° a 180°, de preferência pelo menos 90° para pó, em particular cerca de 90° a 150°. A invasão dos jatos P resulta em uma diminuição da velocidade do *spray* 3 e/ou em uma desaglomeração do pó ou formação de pequenas gotas e/ou em separação de partículas de fármaco de um veículo e/ou em melhor focagem do *spray* 3. Estes efeitos dependem do ângulo de invasão α . Um ângulo de invasão α maior tende a resultar em melhores efeitos. Em contraste a jatos líquidos, um ângulo de invasão α de 90° e mais é possível e preferido para pó. Estes ângulos também aplicam-se para as seguintes modalidades.

25

O duto 12 é de preferência pelo menos tangencialmente conectada à câmara de armazenagem 10 na modalidade mostrada na figura 9. De preferência, o duto 12 é conectado em um terminal axial da câmara cilíndrica.

30

ca 10 de preferência, e a entrada de gás é conectada ao outro terminal axial da câmara 10. Em particular, a entrada de gás é conectada também tangencialmente à câmara de armazenagem 10, de modo que redemoinhos são gerados quando entrando o gás com uma descarga sustentando a direção de redemoinho da mistura de gás e formulação 2 por meio do duto 12 que conecta-se tangencialmente à direção rotacional do redemoinho.

Deve ser notado, que a presente invenção, em particular o dispositivo de aplicação 1 e/ou o dispositivo de armazenagem 4, pode ser usado para aplicação de um fármaco, uma combinação de fármacos ou pelo menos dois ou três fármacos separados. No último caso, os fármacos separados são armazenados em câmaras de armazenagem separadas 10 e, durante a operação de aplicação, os fármacos são misturados ou em uma câmara de mistura comum ou em suas respectivas câmaras de armazenagem 10 com o gás. Além disso, os fármacos separados podem ser descarregados por meio de um bico 13 de duto comum 12 ou por meio de bicos 13 de dutos 12 separados. No último caso, os fármacos separados serão misturados depois de saída dos dutos 12 / bicos 13 separados ou no bocal 24 ou em qualquer outra câmara de mistura (adicional) adequada. É também possível misturar os fármacos separados por invasão de jatos dos fármacos separados. Para aplicação dos fármacos separados, é preferido usar um fornecimento de gás comum ou mecanismo para pressurização de gás tal como uma bomba de ar 18.

A figura 10 mostra em uma visão seccional esquemática outra modalidade da inserção 6. Duas diferentes formulações 2' e 2'' são contidas em câmaras de armazenagem separadas 10' e 10'', respectivamente. Gás pode ser fornecido por meio de uma entrada / reentrância comum 16 às câmaras 10' e 10'', respectivamente. As formulações 2' e 2'' podem ser aplicadas e desaglomeradas por meio de dutos separados 12' e 12'' ou bicos separados (não mostrados) e similares. Os jatos P das formulações separadas e diferentes 2' e 2'' ejetando dos dutos separados 12' e 12'' são de preferência invadidos para mistura das formulações separadas 2' e 2'' justamente quando formando o *spray* 3 (não mostrado). O mecanismo de invasão por

jato 26 mistura as formulações separadas 2' e 2'', mas pode também servir para diminuir a velocidade de propagação do *spray* 3 e/ou suportar desaglomeração de formulações de pó 2' e 2'' ou de separação dos respectivos fármacos de veículos.

5 As modalidades de acordo com a figura 9 e 10 são também adequadas para invasão mais do que dois jatos P. Por exemplo, é possível possuir arranjos similares nos planos de perfil perpendiculares ao plano de desenho resultando em quatro direções de saída e jatos P dispostos na superfície de um cone. No entanto, outros múltiplos arranjos com efeitos similares são possíveis.

10 De acordo com outra modalidade (não mostrada), o duto 12 pode também ser usado como um reservatório (câmara de armazenagem 10) para a formulação 2. Neste caso, a câmara de armazenagem 10 separada não é requerida. Em seguida, o duto 12 é projetado para permitir suficiente
15 mistura do gás com a formulação 2 e suficiente desaglomeração da formulação de pó 2.

 De preferência, o *spray* 3 possui uma velocidade média (tirada 20 cm da saída 15 ou bocal 24) de menos do que 2 m/s, em particular menos do que 1 m/s. De preferência, a duração média do *spray* 3 é pelo menos
20 0,2 ou 0,3 s, em particular cerca de 0,5 a 25.

 A figura 11 mostra outra modalidade do dispositivo de aplicação 1. No seguinte, apenas diferenças serão enfatizadas. A explicação anterior, em particular a descrição com respeito à modalidade de acordo com a figura 1, aplica-se em adição ou de uma maneira similar.

25 Na modalidade de acordo com a figura 11, as cavidades 7 são orientadas em direção tangencial ou radial do veículo 5. Conseqüentemente, as inserções 6 podem ser individualmente movidas em direção tangencial ou radial, em particular externamente, a fim de abrir o selamento exterior 9 respectivo para aplicação da respectiva dose da formulação 2 tal como indicado na figura 11. Deste modo, o mecanismo 20 opera em uma direção radial para conexão das inserções 6 individualmente a um fornecimento de
30 gás e para pressionamento das inserções 6 individualmente pelo menos

parcialmente para fora da respectiva cavidade 7 e/ou por meio do respectivo selamento 9. Este movimento radial permite um projeto muito compacto do dispositivo de aplicação 1, em particular em direção axial.

De preferência, o bocal 24 e a direção de aplicação nivelam-se em direção radial ou tangencial tal como mostrado na figura 11.

De preferência, o dispositivo de aplicação 1 compreende uma alavanca ou maçaneta (não mostrada) para ativação manual a fim de indexar o veículo 5 a uma etapa adicional, isto é à próxima inserção 6, e/ou operar o mecanismo 20, de preferência conectar a respectiva inserção 6 ao fornecimento de gás ou mover / empurrar a respectiva inserção 6 e abrir o respectivo selamento para aplicação da respectiva dose da formulação 2.

Deve ser notado que todos os dispositivos de aplicação 1 descritos acima operam de preferência apenas mecanicamente.

A figura 12 mostra outra modalidade do dispositivo de armazenagem 4 / veículo 5. Neste ponto, o veículo 5 é tipo uma faixa ou tira, isto é de preferência essencialmente linear ou linear. Isto facilita produção do veículo 5 porque laminação dos selamentos 9 nos lados lineares opostos do veículo 5 é simples. Em particular, os selamentos 9, tais como folha, são laminados ao veículo 5, por exemplo por selamento quente e similares.

Nas modalidades anteriores, o veículo 5 é de preferência rígido. Na presente modalidade, o veículo 5 é de preferência flexível e pode ser curvado a um arranjo de tipo anel de preferência e conectado – por exemplo por colagem – com seus terminais a um cinto fechado ou uma alça.

As inserções 6 são de preferência rígidas, em particular se formadas por elementos moldados e similares. No entanto, as inserções 6 podem ser alternativamente flexíveis, em particular se formadas por blisters e similares.

A seta P indica o movimento possível de uma das inserções 6 para abertura do respectivo selamento 9.

De acordo com outra modalidade (não mostrada), as inserções 6 podem ser formadas como cápsulas ou similares sem qualquer duto 12, bico 13 e similares. Ao invés, cada inserção 6 é conectada individualmente a

um fornecimento de gás e a uma arranjo de saída comum, tal como um duto 12, bico 13 ou similares para aplicação da respectiva dose da formulação 2.

De acordo com outra modalidade, um empacotamento secundário pode ser usado para empacotamento e proteção do dispositivo de armazenagem 4 / veículo 5, em particular para propósitos de armazenagem antes de inserção do dispositivo de armazenagem 4 / veículo 5 no dispositivo de aplicação 1. Adicionalmente o dispositivo inteiro 1 incluindo dispositivo de armazenagem 4 / veículo 5 pode ser armazenado em uma embalagem à prova de vapor de água secundária.

De acordo com uma modalidade adicional, o dispositivo de aplicação 1 pode ser ativado por respiração, em particular onde a formulação 2 é apenas liberada depois que a taxa de inalação do paciente ou do usuário alcance um nível predeterminado, de preferência pelo uso de um mecanismo sensível a pressão, tal como um ruptura de elemento, membrana ou válvula, ou qualquer outro mecanismo.

No seguinte, dois exemplos são descritos os quais mostram o efeito das preferidas inserções 6 com dutos 12.

Exemplo 1: uma combinação de 90,0 % em peso de lactose 200, de 9,7 % em peso de lactose fina, e de 0,3 % em peso de Tiotrópio foi usada. O diâmetro de partícula médio de lactose 200 foi cerca de 45 μm , de lactose fina cerca de 4 μm e de Tiotrópio cerca de 4 μm . Cerca de 5,5 mg da combinação foram posicionados como pó na armazenagem 10 a qual tinha uma forma substancialmente cilíndrica com um diâmetro de 3 mm e um comprimento axial de 3 mm. 5 ml de ar comprimido foram fornecidos na câmara 10 com uma pressão gauge de cerca de 100 kPa. O pó foi aplicado por meio de duto 12 de perfil substancialmente retangular possuindo um lado menor de cerca de 0,18 mm e um lado maior de cerca de 1,5 mm. O duto 12 dividido em duas seções de duto 12a e 12b (em particular tal como mostrado na figura 9), em que cada seção tinha um perfil substancialmente retangular com um lado menor de cerca de 0,18 mm e o lado maior de cerca de 0,75 mm. O comprimento total do duto 12 incluindo as seções 12a, 12b era cerca de 8 mm. O resultado foi que 100 % da massa medida, isto é todo

o pó em câmara 10, foi aplicado. Aproximadamente 50% do Tiotrópio foi medido como fração fina em um Anderson Cascade Impactor em tanto 30 quanto 60 l/min.

Exemplo 2: cerca de 1,5 mg de Fenoterol com um diâmetro de partícula médio de 4 µm foram posicionados como pó na câmara de armazenagem 10 a qual tinha uma forma substancialmente cilíndrica com um diâmetro de 2 mm e um comprimento axial de 2 mm. 5 ml de ar comprimido foram fornecidos por meio do entrada de gás possuindo um orifício de entrada de 0,5 mm na câmara 10 com uma pressão gauge de cerca de 150 kPa. O pó foi aplicado por meio de um duto 12 de perfil substancialmente retangular possuindo um lado menor de 0,075 mm e um lado maior de 1,5 mm. O duto 12 dividido em duas seções de duto 12a e 12b (em particular tal como mostrado na figura 9), em que cada seção tinha um perfil substancialmente retangular com um lado menor de cerca de 0,075 mm e o lado maior de cerca de 0,75 mm. O comprimento total do canal incluindo as seções 12a, 12b era cerca de 8 mm. O resultado foi que 100 % da massa medida, isto é todo o pó em câmara 10, foi aplicado. Aproximadamente 45% do Fenoterol foi medido como fração fina em um Anderson Cascade Impactor em tanto 30 quanto 60 l/min.

A formulação pode conter ou consistir em substâncias ou misturas de substâncias farmacologicamente ativas adicionais, de preferência selecionadas daqueles grupos:

Os compostos mencionados abaixo podem ser usados sozinhos ou combinados com outras substâncias ativas para uso no dispositivo de acordo com esta invenção. Estes incluem, em particular, betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteróides, inibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inibidores de EGFR, agonistas de dopamina, agentes antialérgicos, antagonistas de PAF e inibidores de PI3-cinase, mas também combinações de duas ou três substâncias ativas, isto é:

- Betamiméticos com corticosteróides, inibidores de PDE4, inibidores de EGFR ou antagonistas de LTD4,
- Anticolinérgicos com betamiméticos, corticosteróides, inibidores de PDE4,

inibidores de EGFR ou antagonistas de LTD4,

- Corticosteróides com inibidores de PDE4, inibidores de EGFR ou antagonistas de LTD4

- Inibidores de PDE4 com inibidores de EGFR ou antagonistas de LTD4

5 - Inibidores de EGFR com antagonistas de LTD4.

Exemplos de betamiméticos preferidos os quais podem ser mencionados incluem Albuterol, Arformoterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalina, Ibuterol, Isoetarina, Isoprenalina, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrina, Metaproterenol, Orciprenalina, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrina, Salmefamol, Salmeterol, Soterenol, Sulphonterol, Terbutalina, Tiaramida, Tolubuterol, Zinterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248 e

- 3-(4-{6-[2-Hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexilóxi}-butil)-benzil-sulfonamida

15 - 5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona

- 4-Hidróxi-7-[2-{[3-(2-feniletóxi)propil]sulfonil}etil]-amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona

- 1-(2-flúor-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol

- 1-[3-(4-metoxibenzil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol

20

- 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol

- 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol

25

- 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol

- 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol

- 5-Hidróxi-8-(1-hidróxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona

30

- 1-(4-Amino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-2-*terc*-butilamino)etanol

- 6-Hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-metóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

- 6-Hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-fenóxi-ácido acético etiléster)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-Hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-fenóxi-ácido acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 5 - 8-{2-[1,1-Dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-Hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-hidróxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-Hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 10 - 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 8-{2-[2-(4-Etóxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 15 - 4-(4-{2-[2-Hidróxi-2-(6-hidróxi-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenóxi)-ácido butírico
- 8-{2-[2-(3,4-Difluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidróxi-etil}-6-hidróxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 1-(4-Etóxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(*terc*-butilamino)etanol
- 20 - 2-Hidróxi-5-(1-hidróxi-2-{2-[4-(2-hidróxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-benzaldeído
- N-[2-Hidróxi-5-(1-hidróxi-2-{2-[4-(2-hidróxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida
- 8-Hidróxi-5-(1-hidróxi-2-{2-[4-(6-metóxi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-1H-quinolin-2-ona
- 25 - 8-Hidróxi-5-[1-hidróxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona
- 5-[2-(2-{4-[4-(2-Amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona
- [3-(4-{6-[2-Hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexilóxi}-butil)-5-metil-fenil]-uréia
- 30 - 4-(2-{6-[2-(2,6-Dicloro-benzilóxi)-etóxi]-hexilamino}-1-hidróxi-etil)-2-hidroximetil-fenol

- 3-(4-{6-[2-Hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexilóxi}-butil)-benzenossulfonamida
- 3-(3-{7-[2-Hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-heptilóxi}-propil)-benzenossulfonamida
- 5 - 4-(2-{6-[4-(3-Ciclopentanossulfonil-fenil)-butóxi]-hexilamino}-1-hidróxi-etil)-2-hidroximetil-fenol
- N-Adamantan-2-il-2-(3-{2-[2-hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida

Opcionalmente em forma racêmica, como enantiômeros, diastereômeros ou como sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou hidratos. Preferidos são sais selecionados do grupo consistindo em cloridrato, bromidrato, iodidrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidrooxalato, hidrosucinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato.

15 Exemplos de anticolinérgicos preferidos os quais podem ser mencionados incluem sais de Tiotrópio, preferido o sal de brometo, sais de Oxitrópio, preferido o sal de brometo, sais Flutrópio, preferido o sal de brometo, sais de Ipratrópio, preferido o sal de brometo, sais de Glicopirrônio, preferido o sal de brometo, sais de Tróspio, preferido o sal de cloreto, Tolterodina. Dos sais acima mencionados, a parte farmacologicamente ativa é o cátion, possíveis ânions são cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato ou p-toluenossulfonato. Além disso

- Metobrometo de tropenoléster de ácido de 2,2-difenilpropion
- 25 - Metobrometo de escopinaéster de ácido de 2,2-sifenilpropion
- Metobrometo de escopinaéster de ácido 2-flúor-2,2-difenilacético
- Metobrometo de tropenoléster de ácido 2-flúor-2,2-difenilacético
- Metobrometo de tropenoléster de ácido de 3,3',4,4'-tetrafluorbenzila
- Metobrometo de escopinaéster de ácido de 3,3',4,4'-tetrafluorbenzila
- 30 - Metobrometo de tropenoléster de ácido de 4,4'-difluorbenzila
- Metobrometo de escopinaéster de ácido de 4,4'-difluorbenzila
- Metobrometo de tropenoléster de ácido de 3,3'-difluorbenzila

- Metobrometo de escopinaéster de ácido de 3,3'-difluorbenzila
- Metobrometo de tropenoléster de ácido de 9-hidróxi-fluoren-9-carbono
- Metobrometo de tropenoléster de ácido de 9-flúor-fluoren-9-carbono
- Metobrometo de escopinaéster de ácido de 9-hidróxi-fluoren-9-carbono
- 5 - Metobrometo de escopinaéster de ácido de 9-flúor-fluoren-9-carbono
- Metobrometo de tropenoléster de ácido de 9-metil-fluoren-9-carbono
- Metobrometo de escopinaéster de ácido de 9-metil-fluoren-9-carbono
- Metobrometo de ciclopropiltropinaéster de ácido de benzila
- Metobrometo de ciclopropiltropinaéster de ácido de 2,2-difenilpropion
- 10 - Metobrometo de ciclopropiltropinaéster de ácido de 9-hidróxi-xanten-9-carbono
- Metobrometo de ciclopropiltropinaéster de ácido de 9-metil-fluoren-9-carbono
- Metobrometo de ciclopropiltropinaéster de ácido de 9-metil-xanten-9-carbono
- 15 - Metobrometo de ciclopropiltropinaéster de ácido de 9-hidróxi-fluoren-9-carbono
- Metobrometo de metilésterciclopropiltropinaéster de ácido de 4,4'-difluorbenzila
- 20 - Metobrometo de tropenoléster de ácido de 9-hidróxi-xanten-9-carbono
- Metobrometo de escopinaéster de ácido de 9-hidróxi-xanten-9-carbono
- Metobrometo de tropenoléster de ácido de 9-metil-xanten-9-carbono
- Metobrometo de escopinaéster de ácido de 9-metil-xanten-9-carbono
- 9-etil-xanten-9-carbono ácido Metobrometo de tropenoléster
- 25 - Metobrometo de tropenoléster de ácido de 9-difluormetil-xanten-9-carbono
- Metobrometo de escopinaéster de ácido de 9-hidroximetil-xanten-9-carbono.

Exemplos de corticosteróides preferidos que podem ser mencionados incluem Beclometasona, Betametasona, Budesonida, Butixocorte, Ciclesonida, Deflazacorte, Dexametasona, Etiprednol, Flunisolida, Fluticasona, Loteprednol, Mometasona, Prednisolona, Prednisona, Rofleponida, Tri-

amcinolona, RPR-106541, NS-126, ST-26 e

- (S)-Fluorometiléster de ácido de 6,9-difluór-17-[(2-furanilcarbonil) óxi]-11-hidróxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotion
- (S)-(2-Oxo-tetraidro-furan-3S-il)éster de ácido de 6,9-difluór-11-hidróxi-16-metil-3-oxo-17-propionilóxi-androsta-1,4-dien-17-carbotion,
- Éster de cianometila de ácido 6 α ,9 α -difluór-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tertametilciclo-propilcarbonil)óxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carboxílico

Opcionalmente em forma racêmica, como enantiômeros, diastereômeros ou como sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou hidratos. Exemplos para sais e derivados preferidos são sais de álcali, isto é sais de sódio ou potássio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, dicloroacetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos ou furoatos.

Exemplos de inibidores de PDE4 preferidos os quais podem ser mencionados incluem Enprofilina, Teofilina, Roflumilaste, Ariflo (Cilomilast), Tofimilaste, Pumafentrina, Lirimilaste, Arofilina, Atizorame, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325,366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370 e

- N-(3,5-Dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometóxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida
- (-)p-[(4aR*,10bS*)-9-Etóxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metóxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida
- (R)-(+)-1-(4-Bromobenzil)-4-[(3-ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona
- 3-(Ciclopentilóxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureído]benzil)-2-pirrolidona
- cis[ácido]4-ciano-4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)cicloexan-1-carbônino
- 2-carbometóxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil)cicloexan-1-ona
- cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil)cicloexan-1-ol]
- [4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de (R)-(+)-etila

- [4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de (S)-(-)-etila
- 9-Ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(2-tienil)-9*H*-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina
- 9-Ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9*H*-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina.

Opcionalmente em forma racêmica, como enantiômeros, diastereômeros ou como sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou hidratos. Preferidos são sais selecionados do grupo consistindo em cloridrato, bromidrato, iodidrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-*p*-toluenossulfonato.

Exemplos de preferidos antagonistas de LTD4 os quais podem ser mencionados incluem Montelucaste, Pranlucaste, Zafirlucaste, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321 e

- Ácido acético de de 1-(((*R*)-(3-(2-(6,7-difluór-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidróxi-2-propil)fenil)tio)-metilciclopropano,
- Ácido acético de 1-(((1(*R*)-3(3-(2-(2,3-dicloro-tieno[3,2-*b*]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidróxi-1-metiletil)fenil)-propil)tio)metil)ciclopropano
- Ácido acético de [2-[[2-(4-*terc*-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil].

Opcionalmente em forma racêmica, como enantiômeros, diastereômeros ou como sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou hidratos. Preferidos são sais selecionados do grupo consistindo em cloridrato, bromidrato, iodidrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-*p*-toluenossulfonato. Exemplos adicionais para sais e derivados opcionalmente preferidos são sais de álcali, isto é sais de sódio ou potássio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos ou furoatos.

Exemplos de inibidores de EGFR preferidos os quais podem ser

mencionados incluem Cetuximabe, Trastuzumabe, ABX-EGF, Mab ICR-62 e

- 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina
- 5 - 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopentilóxi-quinazolina
- 10 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina
- 15 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-metóxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-([4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina
- 20 - 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentilóxi-quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metóxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(2-metóxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina
- 25 - 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(tetraidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina
- 30 - 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-

- il]amino}-7-((S)-tetraidrofurán-3-ilóxi)-quinazolína
- 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-({4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentilóxi-quinazolína
 - 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-
 - 5 buten-1-il]amino}-7-ciclopentilóxi-quinazolína
 - 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(R)-(tetraidrofurán-2-il)metoxi]-quinazolína
 - 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetraidrofurán-2-il)metoxi]-quinazolína
 - 10 - 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metóxi-etóxi)-quinazolína
 - 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinil-carbonil)amino]-quinazolína
 - 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidróxi-fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidína
 - 3-ciano-4-[(3-clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-
 - 15 buten-1-il]amino}-7-etóxi-quinolína
 - 4-[[3-Clor-4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]amino]-6-(5-[[2-metansulfonil-etil]amino]metil)-furan-2-il]quinazolína
 - 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metóxi-quinazolína
 - 20 - 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-[(tetraidrofurán-2-il)metoxi]-quinazolína
 - 4-[(3-Clor-4-fluorfenil)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-metóxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(tetraidrofurán-2-il)metoxi]-quinazolína
 - 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-
 - 25 buten-1-il]amino}-quinazolína
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-metóxi-quinazolína
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-[(R)-(tetraidrofurán-2-il)metoxi]-quinazolína
 - 30 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-6-[(S)-(tetraidrofurán-2-il)metoxi]-quinazolína
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-

- etóxi}-7-metóxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-(terc-butiloxicarbonil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 5 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-3-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 10 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina
 - 15 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(piperidin-3-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-etóxi-quinazolina
 - 20 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-((S)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-7-hidróxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina
 - 25 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina
 - 30 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-acetilamino-etóxi)-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-

- metansulfonilamino-etóxi)-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 5 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetraidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 10 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-etóxi-quinazolina
 - 15 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-4-ilóxi]-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina
 - 20 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-[1-(terc-butiloxicarbonil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 25 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina
 - 30 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina

- 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina
- 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
- 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
- 5 - 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7(2-metóxi-etóxi)-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-ilóxi)-7-
- 10 metóxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metóxi-acetil)-N-metil-amino]-cicloexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina
- 15 - 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
- 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metóxi-acetil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina
- 4-[(3-Etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina
- 20 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-
- 25 5-il)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
- 30 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-

- piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina
- 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-cicloexan-1-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-cicloexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-[(S)-(tetraidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina
 - 4-[(3-Clor-4-flúor-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina.

Opcionalmente em forma racêmica, como enantiômeros, diastereômeros ou como sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou hidratos. Preferidos são sais selecionados do grupo consistindo em cloridrato, bromidrato, iodidrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidrooxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato.

Exemplos de antagonistas de dopamina preferidos os quais podem ser mencionados incluem Bromocriptina, Cabergolina, Alfa-Diidroergocriptina, Lisurida, Pergolida, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurida e Viozano, opcionalmente em forma racêmica, como enantiômeros, diastereômeros ou como sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou hidratos. Preferidos são sais selecionados do grupo consistindo em cloridrato, bromidrato, iodidrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato,

hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato.

- Exemplos de agentes antialérgicos preferidos os quais podem ser mencionados incluem Epinastina, Cetirizina, Azelastina, Fexofenadina, Levocabastina, Loratadina, Mizolastina, Cetotifeno, Emedastina, Dimetindeno, Clemastina, Bamipina, Cexclorfeniramina, Feniramina, Doxilamina, Clorfenoxamina, Dimenidrinato, Difenidramina, Prometazina, Ebastina, Desloratidina e Meclozina, opcionalmente em forma racêmica, como enantiômeros, diastereômeros ou como sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou hidratos. Preferidos são sais selecionados do grupo consistindo em cloridrato, bromidrato, iodidrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato.

Além do mais, macromoléculas inaláveis podem ser usadas como substâncias farmacologicamente ativas, tal como descrito em EP 1 003 478 A1 ou CA 2297174 A1.

- Além do mais, o composto pode ser do grupo de derivados de ergotalcalóides, triptano, antagonistas de CGRP, inibidores de fosfodiesterase-V, opcionalmente na forma dos racematos, dos enantiômeros, dos diastereômeros e opcionalmente dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitável e dos hidratos destes.

Como derivados de alcalóides: diidroergotamina, ergotamina.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo de aplicação (1) para aplicação de uma formulação médica de preferência (2), em particular contendo ou consistindo em um fármaco, como um *spray* (3) incluindo partículas finas, em que o dispositivo
- 5 de aplicação (1) é adaptado para receber ou compreender um dispositivo de armazenagem (4) com doses separadas e pré-dosadas múltiplas de preferência da formulação (2), caracterizado pelo fato de que o dispositivo de armazenagem (4) compreende um veículo (5) com múltiplas inserções (6) de preferência, cada inserção (6) contendo um dose única da formulação (2).
- 10 2. Dispositivo de aplicação de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a formulação (2) é um líquido, em particular uma solução, suspensão ou suslução.
3. Dispositivo de aplicação de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a formulação (2) é um pó.
- 15 4. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o veículo (5) compreende múltiplas cavidades (7), cada cavidade (7) contendo uma das inserções (6).
5. Dispositivo de aplicação de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que as cavidades (7) são separadas uma da outra, em particular seladas uma contra a outra.
- 20 6. Dispositivo de aplicação de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que cada cavidade (7) é selada, em particular por uma folha plástica e/ou metálica de preferência.
- 25 7. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações 4 a 6, caracterizado pelo fato de que cada cavidade (7) possui duas aberturas opostas (8).
8. Dispositivo de aplicação de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que cada inserção (6) pode ser conectada por meio de
- 30 uma abertura (8) para fornecimento de gás pressurizado e pode aplicar a respectiva dose por meio da outra abertura (8) ou pode ser empurrada pelo menos parcialmente para fora da cavidade (7) por meio da outra abertura (8).

9. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações 4 a 8, caracterizado pelo fato de que cada inserção (6) pode ser movida ou empurrada pelo menos parcialmente para fora de sua cavidade associada (7).

5 10. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações 4 a 9, caracterizado pelo fato de que cada inserção (6) pode ser empurrada por meio de um respectivo selamento (9) da cavidade associada (7) para abertura do selamento (9).

10 11. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o veículo (5) é um elemento moldado, um anel, uma tira, um cartucho, uma empola ou um recipiente.

15 12. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o veículo (5) é rígido ou flexível.

 13. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o veículo (5) é flexível e forma um cinto de tipo anel de preferência.

20 14. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o veículo (5) forma de preferência guias duras para as inserções (6).

25 15. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que cada inserção (6) é um elemento moldado, um cartucho, um blisters, uma cápsula ou um recipiente.

 16. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que cada inserção (6) é rígida ou flexível.

30 17. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que cada inserção (6) compreende uma cavidade de armazenagem (10) contendo a respectiva dose.

18. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que cada inserção (6) compreende pelo menos um duto (12) ou bico (13) para aplicação da respectiva dose.

5 19. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de aplicação (1) compreende um duto (12), bico (13) e/ou bocal (24) comum.

20. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que cada inserção (6)
10 compreende um mecanismo de invasão por jato (26) para invasão pelo menos dois jatos (P) para desaglomerar a formulação (2), para gerar pequenas partículas no *spray* (3), para diminuir a velocidade de propagação do *spray* (3) e/ou misturar diferentes formulações (2).

21. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das
15 reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que as inserções (6) contêm pelo menos duas ou três formulações (2) diferentes, em que as formulações (2) podem ser misturadas de preferência apenas durante a operação de aplicação.

22. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das
20 reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de aplicação (1) compreende um mecanismo de abertura e/ou fornecimento, em particular um elemento de penetração (17), tal como uma agulha, para abertura ou penetração das inserções (6) individualmente e/ou fornecimento de gás pressurizado à respectiva inserção (6) para aplicar a respectiva dose.

23. Dispositivo de aplicação de acordo com a reivindicação 22,
25 caracterizado pelo fato de que o mecanismo de abertura e/ou fornecimento compreende uma abutment (23) para pressionamento da inserção (6) pelo menos parcialmente para fora do veículo (5) e/ou por meio de um selamento associado (9).

24. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das
30 reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de aplicação (1) compreende mecanismo para fornecimento de gás pressuriza-

do, em particular ar, para aplicação da formulação (2), de preferência em que o dispositivo de aplicação (1) compreende uma bomba de ar (18) manualmente operada de preferência como mecanismo para fornecimento de gás pressurizado.

5 25. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de aplicação (1) é projetado de modo que o veículo (5) pode ser movido ou indexado, em particular girado, gradativamente de uma inserção (6) para a próxima inserção (6).

10 26. Dispositivo de aplicação de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que as inserções (6) são rotacionáveis ou móveis em uma direção em ou para fora do veículo (5), a direção sendo radial, tangencial, axial ou transversal ao movimento ou indexação de direção do veículo (5).

15 27. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de armazenagem (4) é substituível.

20 28. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de aplicação (1) é um inalador oral de preferência, em particular um inalador de pó seco.

25 29. Dispositivo de aplicação de acordo com quaisquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de aplicação (1) ou dispositivo de armazenagem (4) compreende a formulação (2) contendo pelo menos um de uma anticolinérgico, um beta-simpatomimético, um esteróide, um inibidor de PDEIV, um antagonista de LTD4, um inibidor de EGFR-cinase, e antialérgico.

30 30. Dispositivo de armazenagem (4) para uma formulação médica de preferência (2), em particular contendo ou consistindo em um fármaco, de preferência para um dispositivo de aplicação (1) de acordo com quaisquer uma das reivindicações precedentes, o dispositivo de armazenagem (4) compreendendo doses separadas e pré-dosadas múltiplas da for-

mulação (2), caracterizado pelo fato de que o dispositivo de armazenagem (4) compreende um veículo (5) com múltiplas inserções (6), cada inserção (6) contendo uma das doses da formulação (2).

31. Dispositivo de armazenagem de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que a formulação (2) é um líquido, em particular uma solução, suspensão ou suslução.

32. Dispositivo de armazenagem de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que a formulação (2) é um pó.

33. Dispositivo de armazenagem de acordo com quaisquer uma das reivindicações 30 a 32, caracterizado pelo fato de que o veículo (5) compreende múltiplas cavidades (7), cada cavidade (7) contendo uma das inserções (6).

34. Dispositivo de armazenagem de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que as cavidades (7) são separadas uma da outra, em particular seladas uma contra a outra.

35. Dispositivo de armazenagem de acordo com a reivindicação 33 ou 34, caracterizado pelo fato de que cada cavidade (7) é selada, em particular por uma folha metálica ou plástica de preferência.

36. Dispositivo de armazenagem de acordo com quaisquer uma das reivindicações 33 a 35, caracterizado pelo fato de que cada cavidade (7) possui duas aberturas opostas (8).

37. Dispositivo de armazenagem de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que cada inserção (6) pode ser conectada por meio de uma abertura (8) para fornecimento de gás pressurizado e pode aplicar a respectiva dose por meio da outra abertura (8) ou pode ser empurrada pelo menos parcialmente para fora da cavidade (7) por meio da outra abertura (8).

38. Dispositivo de armazenagem de acordo com quaisquer uma das reivindicações 33 a 37, caracterizado pelo fato de que cada inserção (6) pode ser empurrada por meio de um respectivo selamento (9) da cavidade associada (7) para abertura do selamento (9).

39. Dispositivo de armazenagem de acordo com quaisquer uma

das reivindicações 30 a 38, caracterizado pelo fato de que cada inserção (6) pode ser movida ou empurrada pelo menos parcialmente para fora do veículo (5), em particular em uma direção radial, tangencial, axial ou transversal à direção longitudinal ou extensão circular do veículo (5) ou à uma fileira das inserções (6).

40. Dispositivo de armazenagem de acordo com quaisquer uma das reivindicações 30 a 39, caracterizado pelo fato de que o veículo (5) é um elemento moldado, um anel, uma tira, um cartucho, uma empola ou um recipiente.

41. Dispositivo de armazenagem de acordo com quaisquer uma das reivindicações 30 a 40, caracterizado pelo fato de que o veículo (5) é rígido ou flexível.

42. Dispositivo de armazenagem de acordo com quaisquer uma das reivindicações 30 a 41, caracterizado pelo fato de que o veículo (5) é flexível e forma um cinto de tipo anel de preferência, e/ou que o veículo (5) forma de preferência guias duras para as inserções (6).

43. Dispositivo de armazenagem de acordo com quaisquer uma das reivindicações 30 a 42, caracterizado pelo fato de que cada inserção (6) é um elemento moldado, um cartucho, uma bolha, uma cápsula ou um recipiente.

44. Dispositivo de armazenagem de acordo com quaisquer uma das reivindicações 30 a 43, caracterizado pelo fato de que cada inserção (6) é rígida ou flexível.

45. Dispositivo de armazenagem de acordo com quaisquer uma das reivindicações 30 a 44, caracterizado pelo fato de que cada inserção (6) compreende uma cavidade de armazenagem (10) contendo a respectiva dose.

46. Dispositivo de armazenagem de acordo com quaisquer uma das reivindicações 30 a 45, caracterizado pelo fato de que cada inserção (6) compreende pelo menos um duto (12) ou bico (13).

47. Dispositivo de armazenagem de acordo com quaisquer uma das reivindicações 30 a 46, caracterizado pelo fato de que cada inserção (6)

compreende um mecanismo de invasão por jato (26) para invasão pelo menos dois jatos (P) to desaglomerar a formulação (2), para gerar pequenas partículas no *spray* (3), para diminuir a velocidade de propagação do *spray* (3) e/ou para misturar diferentes formulações (2).

5 48. Dispositivo de armazenagem de acordo com quaisquer uma das reivindicações 30 a 47, caracterizado pelo fato de que o dispositivo de armazenagem (4) ou pelo menos uma inserção (6) compreende a formulação (2) contendo pelo menos um de um anticolinérgico, um beta-simpatomimético, um esteróide, um inibidor de PDEIV, um antagonista de
10 LTD4, um inibidor de EGFR-cinase, e antialérgico.

 49. Dispositivo de armazenagem de acordo com quaisquer uma das reivindicações 30 a 48, caracterizado pelo fato de que as inserções (6) contêm pelo menos duas ou três formulações (2) diferentes, em que as formulações (2) podem ser misturadas de preferência apenas durante a opera-
15 ção de aplicação.

 50. Método para aplicação de uma formulação médica de preferência (2), em particular contendo ou consistindo em um fármaco, como um *spray* (3) incluindo partículas finas de um dispositivo de armazenagem (4) compreendendo doses separadas e pré-dosadas múltiplas da formulação
20 (2), caracterizado pelo fato de que as doses são armazenadas em múltiplas inserções (6) em um veículo (5), cada inserção (6) contendo uma das doses da formulação (2) e sendo localizada em uma cavidade (7) separada e selada do veículo (5), e que as cavidades (7) são individualmente abertas para aplicação da respectiva dose da respectiva inserção (6).

25 51. Método de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que as cavidades (7) são seladas por um ou dois selamentos (9) comuns.

 52. Método de acordo com a reivindicação 50 ou 51, caracterizado pelo fato de que cada cavidade (7) é aberta por pressionamento da respectiva inserção (6) pelo menos parcialmente para fora da cavidade (7) e/ou
30 por meio de um respectivo selamento (9).

 53. Método de acordo com quaisquer uma das reivindicações 50

a 52, caracterizado pelo fato de que as inserções (6) são individualmente conectadas a um fornecimento de gás pressurizado, em particular por penetração da respectiva inserção (6) por mecanismo de um elemento de penetração (17).

5 54. Método de acordo com as reivindicações 52 e 53, caracterizado pelo fato de que a respectiva inserção (6) é empurrada para fora pelo menos parcialmente por meio do elemento de penetração (17), em particular por meio de uma abutment (23) no elemento de penetração (17).

10 55. Método de acordo com a reivindicação 53 ou 54, caracterizado pelo fato de que o elemento de penetração (17) é empurrado por meio de um selamento (9) da respectiva cavidade (7) e/ou inserção (6) para conectar a respectiva inserção (6) ao fornecimento de gás pressurizado.

15 56. Método de acordo com quaisquer uma das reivindicações 50 a 55, caracterizado pelo fato de que as doses são individualmente submetidas a uma pressão de gás para aplicação.

57. Método de acordo com a reivindicação 56, caracterizado pelo fato de que ar é pressurizado e usado como gás, em particular em que ar é pressurizado por operação manualmente de uma bomba de ar (18).

20 58. Método de acordo com quaisquer uma das reivindicações 50 a 57, caracterizado pelo fato de que cada dose é aplicada por meio de um duto (12) ou bico (13) da respectiva inserção (6).

59. Método de acordo com quaisquer uma das reivindicações 50 a 58, caracterizado pelo fato de que a formulação (2) é um líquido, em particular uma solução, suspensão ou suslução, ou é um pó.

25 60. Método de acordo com quaisquer uma das reivindicações 50 a 59, caracterizado pelo fato de que a formulação (2) contém pelo menos um de um anticolinérgico, um beta-simpatomimético, uma esteróide, um inibidor de PDEIV, um antagonista de LTD4, um inibidor de EGFR-cinase, e antialérgico.

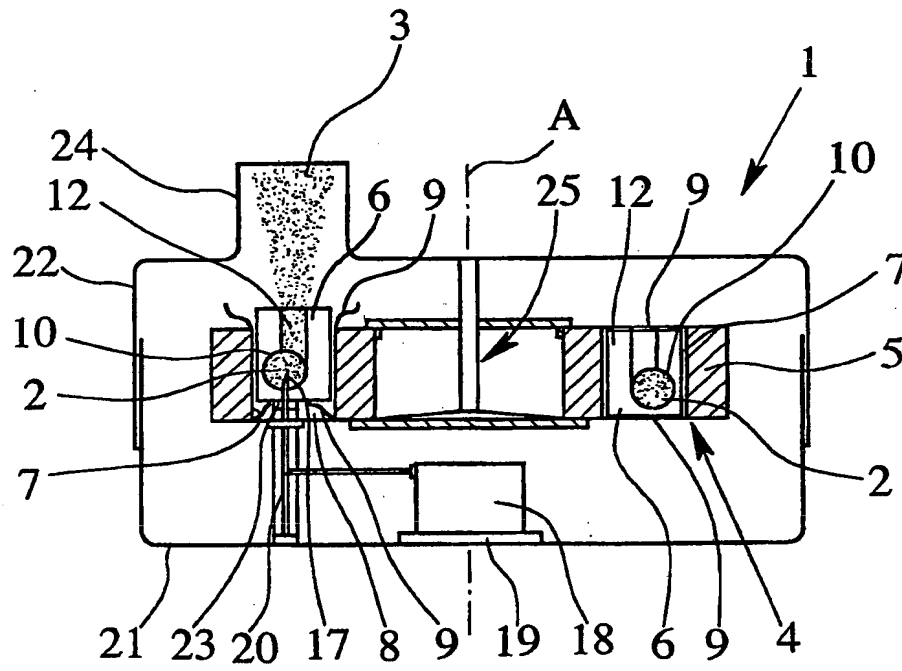


Fig. 1

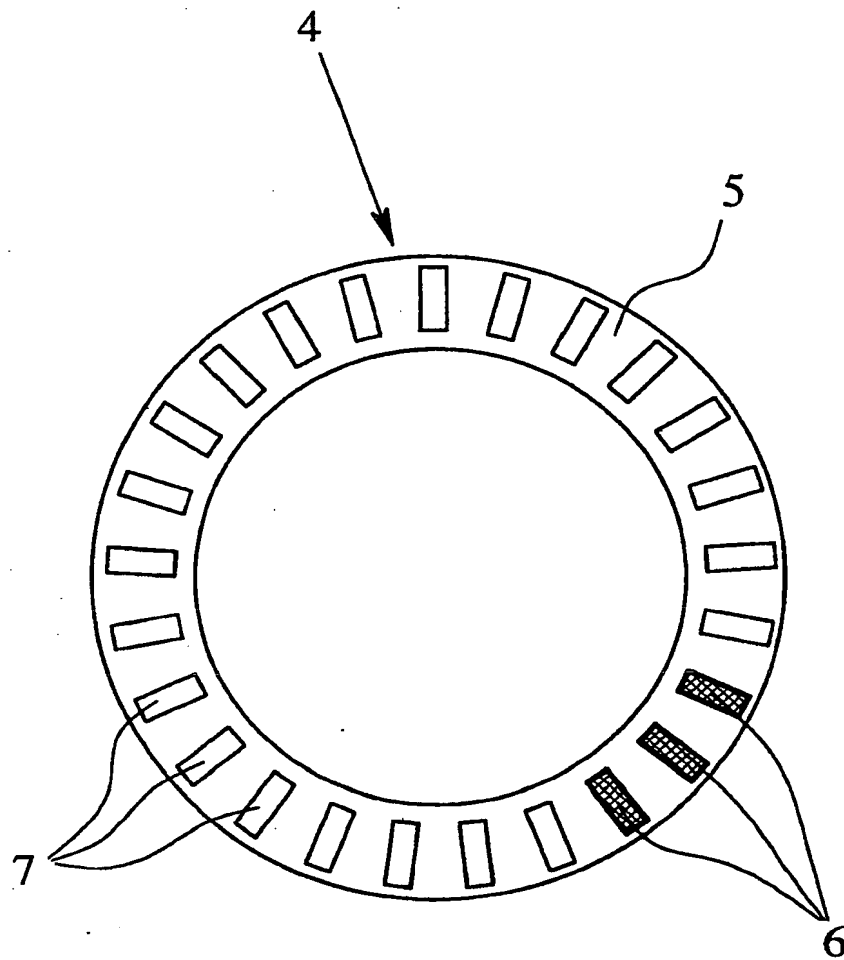


Fig. 2

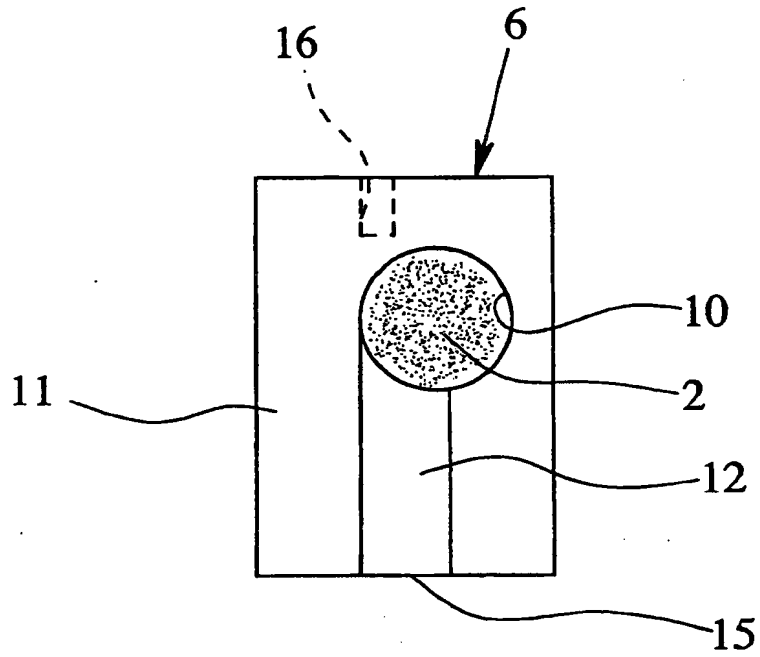


Fig. 3

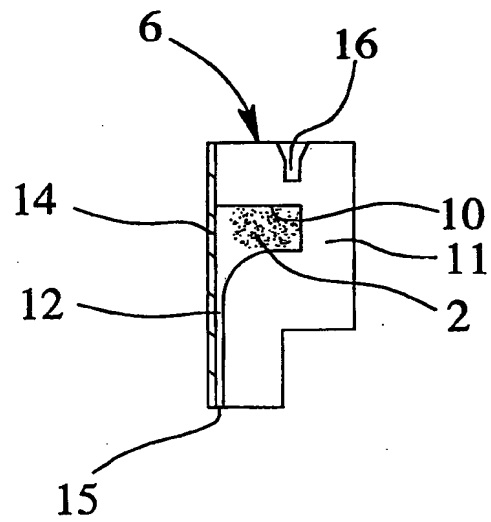


Fig. 4

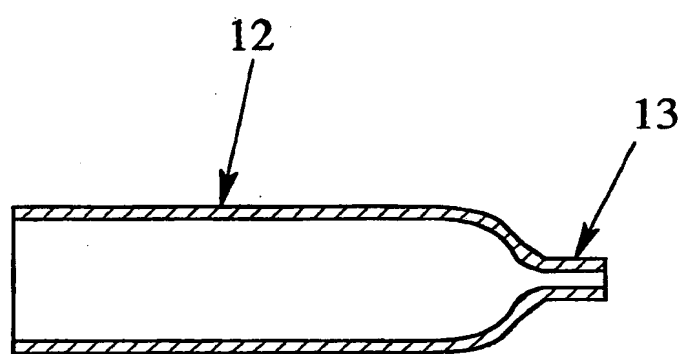


Fig. 5

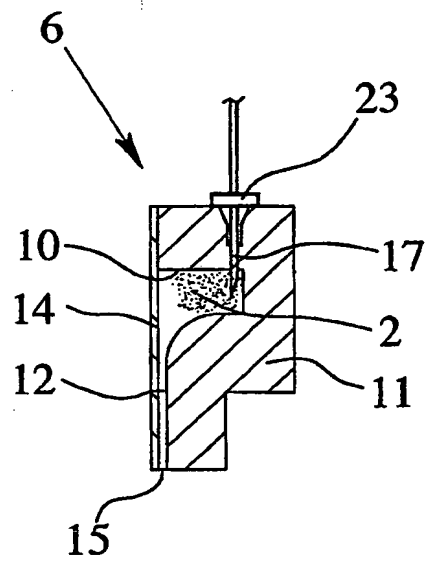


Fig. 6

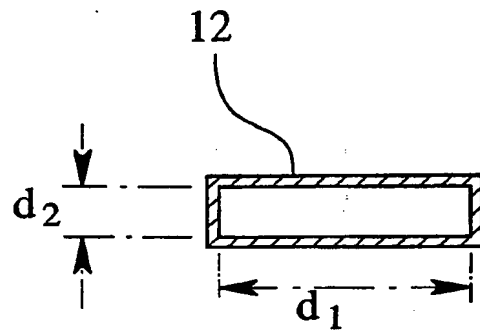


Fig. 7a

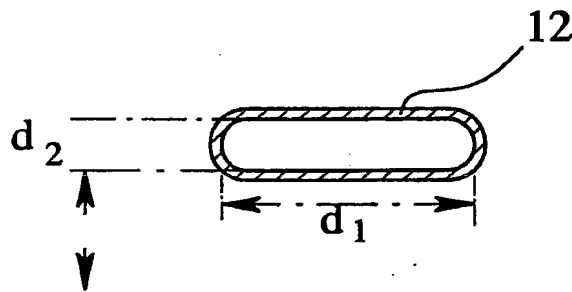


Fig. 7b

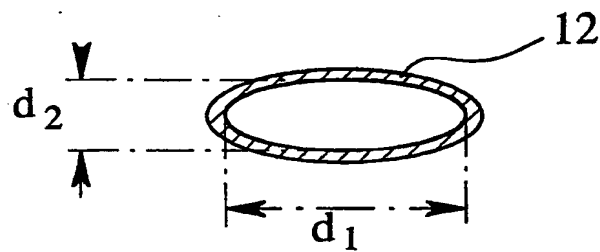


Fig. 7c

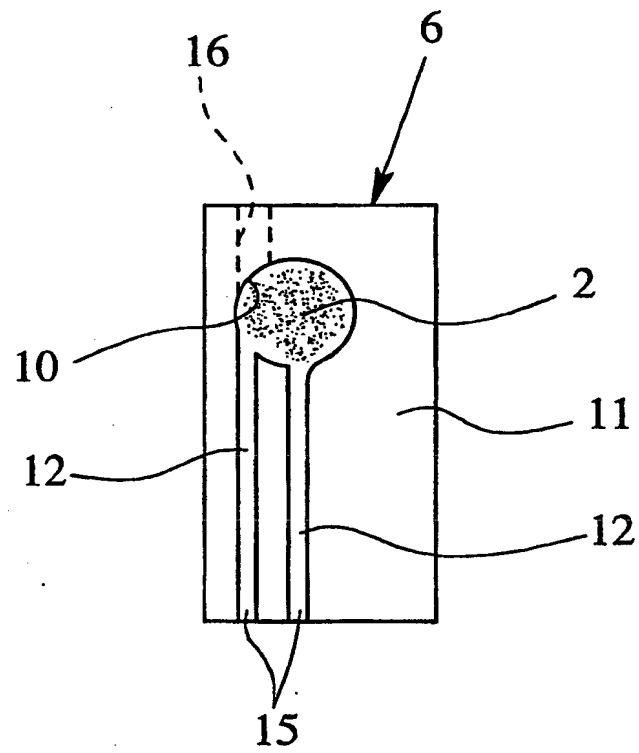
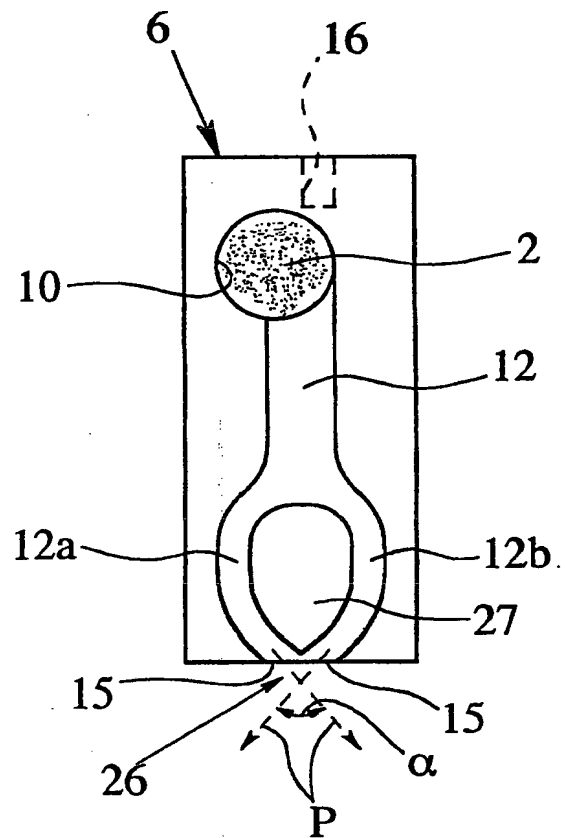


Fig. 8

**Fig. 9**

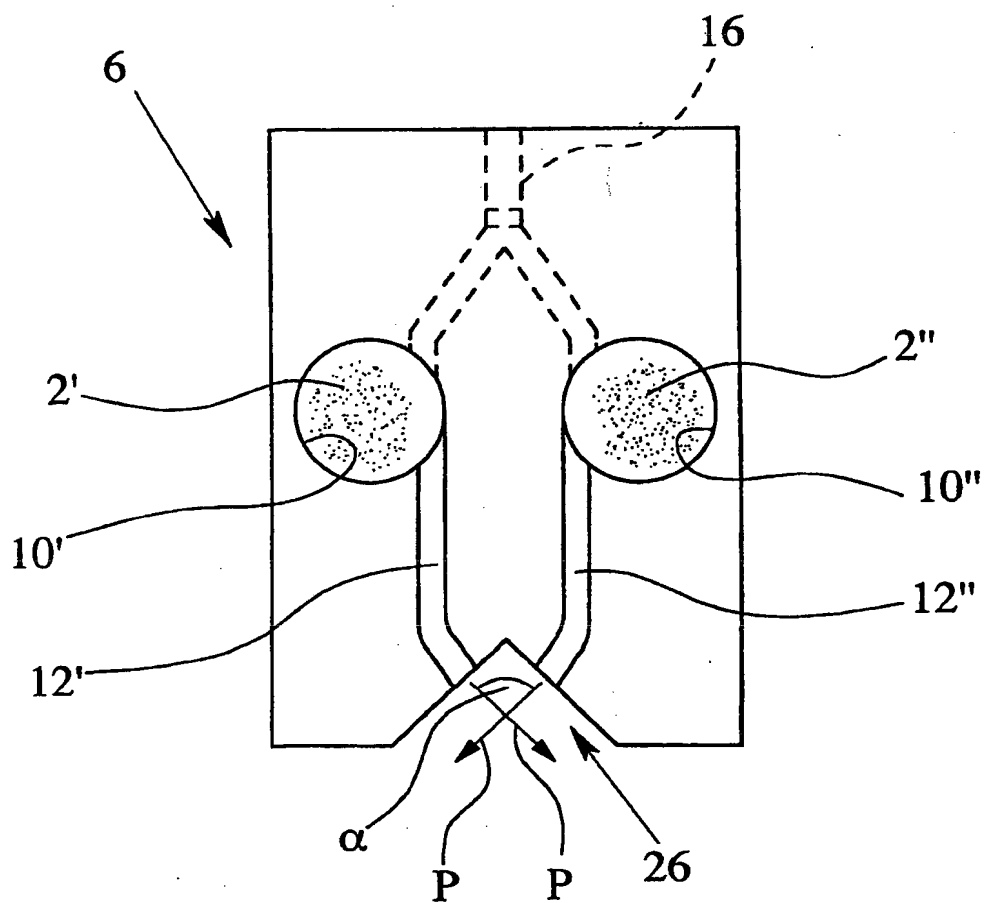


Fig. 10

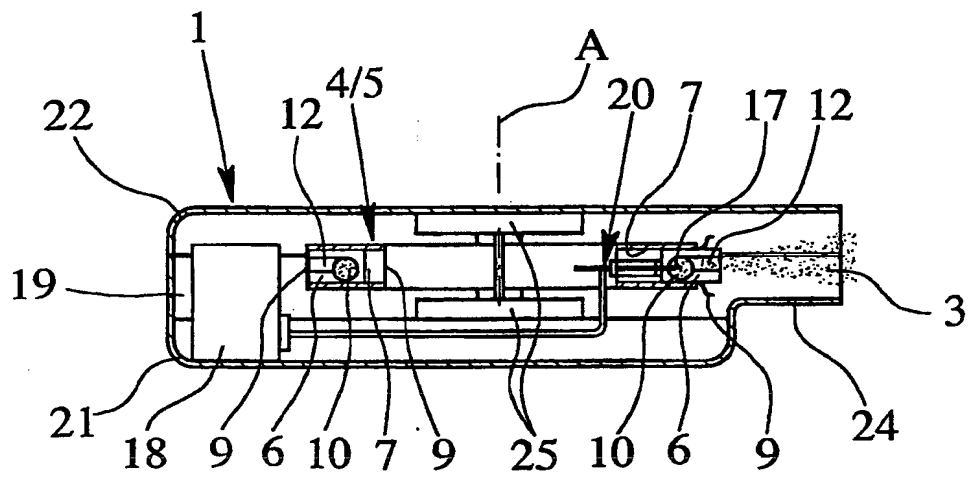


Fig. 11

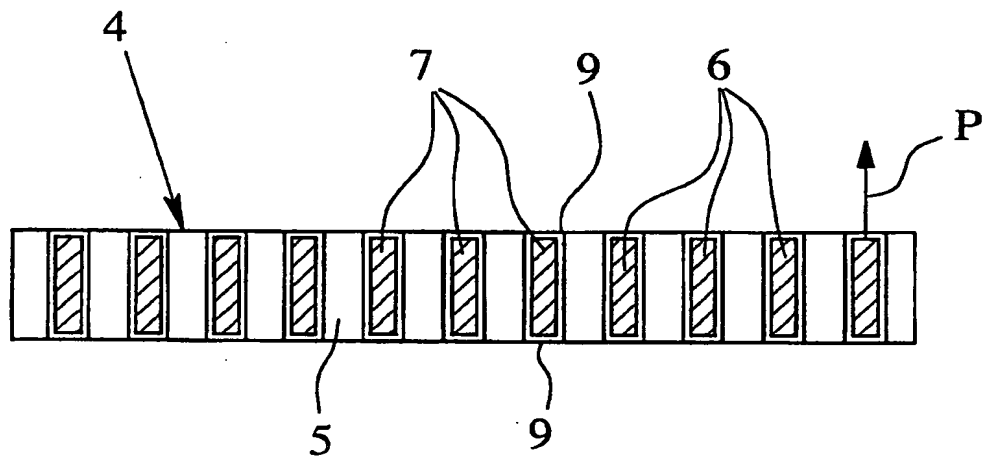


Fig. 12

PI 0619769-8

RESUMO

Patente de Invenção: **"DISPOSITIVO DE APLICAÇÃO, DISPOSITIVO DE ARMAZENAGEM E MÉTODO PARA APLICAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO".**

A presente invenção refere-se a im dispositivo de aplicação (1),
5 um dispositivo de armazenagem (4) e um método para aplicação de uma
formulação médica. Múltiplas doses da formulação são armazenadas em um
veículo possuindo múltiplas inserções (6), cada inserção contendo uma úni-
ca dose. De preferência, cada inserção compreende pelo menos um duto ou
bico (12) para aplicação da respectiva dose. Cada inserção é localizada em
10 uma cavidade separada (7) e selada no veículo (5). As cavidades podem ser
individualmente abertas para aplicação da respectiva dose da respectiva
inserção.