



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0814536-9 B1



(22) Data do Depósito: 17/07/2008

(45) Data de Concessão: 08/10/2019

(54) Título: INALADOR PARA PÓ

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

(30) Prioridade Unionista: 02/08/2007 DE 10 2007 036 411.5; 20/07/2007 DE 10 2007 033 861.0.

(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

(72) Inventor(es): ROLF KUHN; PETER BURKHARD METZGER; TORSTEN KUEHN; HEINRICH KLADDERS; JOERN-ERIC SCHULZ.

(86) Pedido PCT: PCT EP2008059388 de 17/07/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/013218 de 29/01/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/01/2010

(57) Resumo: INALADOR PARA PÓ A presente invenção refere-se a um inalador que permite atuação melhorada e projetado para inalação de medicamentos em pó de cápsulas que, antes do uso, são inseridas em um suporte de cápsula disposto no inalador. Após inserir a cápsula no suporte de cápsula, o paciente pode pressionar um elemento de acionamento que pode ser colocado em movimento a partir de uma posição de repouso e que, com isso, engata com pelo menos uma agulha que pode perfurar o suporte de cápsula. Com o auxílio de pelo menos uma agulha, a cápsula é furada e o medicamento é liberado. De acordo com a invenção, o objetivo é alcançado por um inalador com um elemento de acionamento aperfeiçoado (7, 10).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"INALADOR PARA PÓ".

[001] A presente invenção refere-se a um inalador com uma operabilidade aperfeiçoada para inalação de medicamentos em pó de cápsulas que são inseridas em um suporte de cápsula disposto no inalador antes do uso. Após as cápsulas terem sido colocadas no suporte de cápsula, o paciente pode pressionar um membro de acionamento, o qual pode ser posto em movimento a partir de uma posição de repouso e, desse modo, interage com pelo menos um pino adaptado para ser empurrado para o suporte de cápsula. Usando o mínimo de um pino, a cápsula é perfurada e o medicamento é liberado.

[002] Um inalador deste tipo é descrito, por exemplo, na EP 0.703.800 B1 ou EP 0.911.047 A1. O inalador conhecido a partir das especificações acima mencionadas tem uma parte inferior em forma de prato e uma tampa igualmente em forma de prato que se ajusta à mesma, estas duas peças sendo capazes de serem viradas separadamente para uso, em torno de uma articulação proporcionada na porção de borda. Entre a parte inferior e a tampa, um bocal que também pode ser virado aberto e uma placa abaixo do mesmo com um suporte de cápsula proporcionado embaixo também atuam na articulação. Após os conjuntos individuais terem sido virados abertos, o paciente pode inserir uma cápsula cheia de fármaco no suporte de cápsula, articulação da placa e suporte de cápsula e o bocal na parte inferior e perfurar a cápsula através de um membro de acionamento impulsionado por mola que se projeta lateralmente a partir da parte inferior. O paciente sendo tratado, então, aspira a composição farmacêutica para suas vias aéreas por sucção no bocal.

[003] A invenção é para aperfeiçoar ainda mais os inaladores conhecidos com relação ao seu manuseio.

[004] Este objetivo é alcançado de acordo com a invenção com um

inalador em que o membro de acionamento é alargado e é construído de modo que o suporte do pino esteja situado acima do ponto de aplicação da força e abaixo da suspensão do botão de pressão.

[005] Isto resulta em uma redução genuína na força necessária pelo usuário para empurrar o pino ou pinos através da parede da cápsula. Em adição, há uma redução subjetiva na força para o usuário por conta da superfície alargada do botão de pressão em comparação com os dispositivos conhecidos da técnica anterior. Para um inalador da técnica anterior, o usuário tem que aplicar cerca de 35 Newtons a fim de perfurar a cápsula com o pino ou pinos usando o membro de acionamento. No inalador de acordo com invenção, 10 a 25 Newtons, de preferência 15 a 20 Newtons são necessários.

[006] A tampa tem um cordão que se estende internamente ou externamente, que não é visível externamente. Este cordão serve para fechar a tampa no botão, que está localizado na parte inferior do inalador.

[007] Para possibilitar que a tampa seja removida da parte inferior, o membro de acionamento compreende na sua parte superior um recesso que é inclinado de modo a formar uma superfície deslizante para o elemento de fechamento na forma de um plano oblíquo e para liberar a tampa da parte inferior no acionamento e, conseqüentemente, quando o membro de acionamento é avançado. O recesso no membro de acionamento pode variar de tamanho. O tamanho mínimo deve ser suficiente para possibilitar que a tampa seja liberada da parte inferior na forma de um relógio de bolso. O tamanho máximo depende da parte superior do membro de acionamento. O movimento de abertura real da tampa pode então ser realizado como antes, pelo paciente segurando a tampa e virando-a totalmente aberta.

[008] O bocal que pode ser virado pode ser proporcionado com um ou mais elementos auxiliares de sujeição que garantem a abertura

rápida e segura do bocal. Cada elemento auxiliar de sujeição pode ser disposto de modo que o contato com o bocal é fora da área que o paciente em necessidade do tratamento tem para colocar sua boca para sucção. A superfície de contato para abertura e a superfície de contato para sucção são claramente separadas entre si pela forma e desenho do bocal. De preferência, os elementos auxiliares de sujeição estão localizados à esquerda e à direita do botão e os dois elementos auxiliares de sujeição não convergem na região do botão. Isto dá ao bocal uma aparência oticamente e praticamente aperfeiçoada que permite manuseio intuitivo para o usuário e, ao mesmo tempo, condições ótimas de higiene melhoradas. Isto é particularmente importante na área em volta do bocal, visto que este componente é colocado na cavidade oral quando o inalador é usado.

[009] Em uma modalidade, para auxiliar o movimento de abertura, pelo menos um outro elemento de mola pode ser disposto entre a placa e a parte inferior, o qual é de dimensões adequadas para permitir que a tampa e/ou o bocal se encaixem abertos. Alternativamente, uma modalidade sem um elemento de mola também é possível.

[0010] O membro de acionamento é de particular importância no início de um ataque de asma. Graças à disposição eficaz do membro de acionamento combinada com a força reduzida necessária pelo paciente, o inalador é significativamente mais fácil de operar. Isto é particularmente valioso quando os pacientes sofrem de artrite ou doenças similares ou têm movimentos restritos em seus dedos por outras razões.

[0011] O membro de acionamento consiste em uma construção de duas peças, tendo uma parte interna e uma parte externa que se encaixam rapidamente entre si. A parte interna tem dois braços guia paralelos (vide abaixo). Quando o membro de acionamento é acionado, a parte externa pressiona ao longo de uma parte de um círculo sobre a

parte interna, que então se move de uma maneira linear para empurrar os pinos na cápsula.

[0012] O membro de acionamento é fixo à placa que pode ser trancada para a parte inferior. Isto pode ser feito, por exemplo, por meio de ganchos de encaixe rápido, ganchos de trancamento ou meios técnicos similares.

[0013] De preferência, o membro de acionamento é montado de maneira deslocável sobre a placa ou suporte de cápsula. A placa e/ou o suporte de cápsula, então, forma(m) um ponto de apoio para o membro de acionamento multifuncional, que desliza ao longo da placa na medida em que se move da posição de repouso para a posição funcional desejada e é, desse modo, guiado por meio de um trilho de guia, por exemplo.

[0014] Em uma modalidade, favorável, o membro de acionamento é impulsionado por mola. A força de restauração, que já está presente na posição de repouso, garante que, após o inalador ter sido utilizado, o membro de acionamento é retornado para a posição de repouso e, assim, o processo de inalação pode ser iniciado ou continuado.

[0015] De maneira vantajosa, o membro de acionamento compreende um corpo principal e dois braços guia paralelos engatados no mesmo. Os braços guia se projetam para dentro da parte inferior e, por meio de peças embutidas correspondentes, por exemplo, com luvas guia dispostas do lado de fora do suporte de cápsula, servem para guiar o membro de acionamento durante o movimento da posição de repouso para as respectivas posições funcionais e de volta à posição de repouso.

[0016] Os braços guia podem compreender duas paradas finais em sua extremidade remota do corpo principal, que se apoia nas luvas guia na posição de descanso. Dessa forma, o membro de acionamento é colocado sob tensão.

[0017] Os braços guia podem ser de qualquer tamanho e disposição desejados (por exemplo, convergentes ou divergentes). Em adição, mais do que dois braços guia podem ser proporcionados.

[0018] No geral, o membro de acionamento tem duas regiões de apoio; uma é para o lado de dentro do botão e a outra é para o lado de fora do botão.

[0019] Em uma modalidade preferida, o corpo principal do membro de acionamento pode ter uma superfície ranhurada. Esta superfície ranhurada pode ser na parte de cima ou na lateral. De preferência, a superfície ranhurada vai estar em uma depressão de sujeição proporcionada no membro de acionamento. A superfície de sujeição atua tanto como um elemento de desenho quanto como um meio para proporcionar ótima sujeição durante a atuação. Ela está localizada no corpo principal do membro de acionamento fora da região do inalador e, portanto, não entra em contato com a boca do paciente. Em adição, as superfícies ranhuradas podem ser menores em área do que toda a superfície do membro de acionamento, enquanto ainda garantir o uso seguro e rápido do inalador.

[0020] Vantajosamente, a superfície ranhurada superior na posição de repouso tem um recesso em sua região próxima à tampa para acomodar o elemento de fechamento da tampa. Dentro do recesso, a parede lateral direcionada para a superfície ranhurada lateral é inclinada de modo que o corpo principal seja empurrado para dentro, esta parede lateral forma uma superfície deslizante para o elemento de fechamento e, desse modo, o elemento de fechamento junto com a tampa é elevado da posição trancada.

[0021] De maneira vantajosa, a placa trancada para a parte inferior pode ser separada da parte inferior de modo que a placa possa ser articulada para fora da parte inferior. Esta função de pivô torna mais fácil a limpeza do inalador. O acoplamento entre a placa e a parte inferior

pode ser alcançado usando as abas de retenção anteriormente mencionadas.

[0022] Também é possível construir o inalador, de acordo com todas as modalidades, de modo que o membro de acionamento com o mínimo de um pino que pode penetrar no suporte de cápsula é preso à placa de tal forma que ele possa ser liberado da parte inferior e girado junto com a chapa trancada para a parte inferior. De preferência, o membro de acionamento é preso à placa de modo que as duas partes juntas formem uma unidade articulável.

[0023] Para auxiliar no entendimento da invenção, ela será agora descrita em maiores detalhes por referência à figura (figura 1) que segue, em que:

[0024] a figura 1: é uma vista explodida com o membro de acionamento e bocal com elemento auxiliar de sujeição.

[0025] A figura 1 mostra o inalador em uma vista explodida. Os conjuntos essenciais são a parte inferior 6 que acomoda a placa 3 e é coberta pela última, o bocal 2 que pode ser trancado para a parte inferior 6 através das saliências de retenção do alojamento de tela 12 e a tampa 1 que é formada para complementar a parte inferior 6.

[0026] Na posição fechada do inalador, o elemento de fechamento 14 sobre a tampa 1 engata na placa 3 e é mantida aí por meio de engate de atrito. Também é possível obter engate por intertravamento através da provisão de estruturas similares a cordões sobre o elemento de fechamento 14. Para que o elemento de fechamento 14 sobre a tampa 1 engate na placa 3, o membro de acionamento externo 7 compreende um recesso no qual o elemento de fechamento 14 é diminuído durante a operação de fechamento. O recesso é proporcionado com uma parede lateral inclinada e está localizado na área mais próxima da tampa.

[0027] O membro de acionamento consiste em um membro de acionamento externo 7 e um membro de acionamento interno 10. A fim

de abrir a tampa 1 antes de tudo o membro de acionamento externo 7 é movido ou pressionado na direção do inalador. O elemento de fechamento 14 na tampa 1 impacta com a parede lateral inclinada do recesso, que, visto que o elemento de fechamento 14 continua a avançar, atua como uma superfície deslizante e garante a liberação da tampa 1.

[0028] O recesso 16 conecta os membros de acionamento externo e interno 7, 10 por meio de uma suspensão na forma de um gancho de encaixe rápido, pino ou outro meio de suspensão, por exemplo.

[0029] O recesso 16 pode ser de forma redonda ou oval. A oval pode ser disposta em uma posição horizontal ou vertical ou em qualquer posição.

[0030] De preferência, o recesso 16 é um assim chamado orifício oblongo, isto é, um orifício alongado que permite ótima orientação do pino na direção axial, de modo que assegure a precisa perfuração da cápsula.

[0031] A parte inferior 6 é em forma de copo e acomoda todo o suporte de cápsula 5 disposto no lado inferior da placa 3. Entretanto, a fim de inserir a cápsula cheio de medicamento (não mostrada) no suporte de cápsula 5, o bocal 2 também deve ser virado para fora do caminho. Na modalidade de acordo com a figura 1, isto é feito através da atuação do membro de acionamento externo 7.

[0032] Nesta posição aberta da tampa 1 e bocal 2, a cápsula pode ser colocada no suporte de cápsula 5 através da placa 3. Então o bocal é girado de volta novamente e novamente fechado trancando as saliências de retenção do alojamento de tela 12 na placa 3. O alojamento de tela 12 contém a malha de peneira 13 em seu centro. A malha de peneira 13 é feita de materiais comerciais padrão, tal como metal ou plástico, por exemplo. No último caso, a tela pode ser feita por modelagem de injeção. Para liberar a substância ativa, o membro de

acionamento externo 7 é acionado. Sua construção é tal que o suporte do pino está localizado acima do ponto de aplicação da força e abaixo da suspensão do botão. No membro de acionamento interno 10, há pelo menos um pino, porém de preferência dois pinos paralelos, perpendicularmente deslocados 8, 11, se movendo continuamente na medida em que o membro de acionamento 7, 10 é empurrado na direção da cápsula (não mostrada) e a perfura. O processo de perfuração pode ser observado através de uma janela de inspeção (não mostrada).

[0033] No suporte de cápsula 5, há uma ou pelo menos duas passagens de pino tubulares que são alinhadas axialmente de acordo com a direção do movimento do pino ou pinos 8, 11. Por outro lado, elas asseguram que o pino ou pinos 8, 11 sejam corretamente destinados na cápsula (não mostrada) e, por outro lado, elas proporcionam orientação adicional do membro de acionamento 7, 10. Entretanto, a orientação essencial é feita pelos dois braços guia 15 lateralmente dispostos. Os braços guia 15 também têm a tarefa de segurar o membro de acionamento 7, 10 sob força de mola. Para este fim, os braços guia 15 são proporcionados em sua extremidade remota do corpo principal com paradas finais que se apoia nas luvas guia do suporte de cápsula 5 na posição de repouso do membro de acionamento 7, 10. As luvas guia estão localizadas do lado de fora do suporte de cápsula 5. Entre os braços guia 15 está disposta uma mola helicoidal 9 que se estende paralela ao pino ou pinos 8, 11 em sua direção axial, a mola helicoidal 9 sendo pareada ao comprimento dos braços guia 15 de modo que o membro de acionamento 7, 10 esteja sob tensão mesmo na posição de repouso.

[0034] Os conjuntos individuais compostos da parte inferior 6, placa 3, bocal 2 e tampa 1 são conectados por meio de recessos de dobradiça e um eixo 4 e são todos móveis ou articuláveis entre si em torno deste

eixo.

[0035] Os pinos usados podem ser quaisquer pinos conhecidos para o versado na técnica. Eles podem ser pinos sólidos ou ocos. De preferência, pinos sólidos são usados. Em particular, o pino superior (em frente ao bocal) pode ser um pino triangular com um ponto triangular. O pino inferior pode ser um pino padrão com um ponto padrão, tal como previsto na norma DIN alemã, por exemplo. De modo alternativo, o pino superior pode ser um pino padrão com um ponto padrão e o pino inferior pode ser um pino triangular com um ponto triangular. Como uma segunda alternativa, é possível usar dois pinos triangulares com pontos triangulares ou dois pinos padrão com pontos padrão.

[0036] As cápsulas usadas podem ser quaisquer das cápsulas conhecidas na técnica para inaladores de pó (tais como cápsulas de gelatina (dura), plástico ou metal). Uma cápsula de plástico, em particular, pode ser usada no inalador de acordo com a invenção, conforme descrito em WO 00/07572, EP 1.100.474.

[0037] O inalador pode ter uma janela de inspeção. Entretanto, isto não é essencial para que funcione da maneira destinada.

[0038] De modo similar, todos os componentes do inalador podem ser modificados por métodos conhecidos para o versado na técnica e de acordo com a disponibilidade de possibilidades em tecnologia de plásticos. Possíveis modificações incluem, por exemplo, reforço ou alteração da espessura da parede. Entretanto, estas possibilidades não são absolutamente essenciais para a operação do inalador.

[0039] O inalador também pode ser revestido em sua parte interna ou externa por métodos conhecidos na técnica. Ele pode ser usado para a inalação de todos os tipos de medicamentos em pó que sejam terapeuticamente aconselháveis administrar por inalação.

[0040] Os compostos listados abaixo podem ser usados no

dispositivo de acordo com a invenção sozinhos ou em combinação. Nos compostos mencionados abaixo, **W** é uma substância farmacologicamente ativa e é selecionada (por exemplo) dentre os betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inibidores de PDE4, antagonistas do LTD4, inibidores de EGFR, agonistas de dopamina, anti-histamínicos H1, antagonistas de PAF e inibidores de PI3 quinase. Além disso, combinações duplas ou triplas de **W** podem ser combinadas e usadas no dispositivo de acordo com a invenção. Combinações de **W** podem ser, por exemplo:

[0041] - **W** denota um betamimético, combinado com um anticolinérgico, corticosteroide, inibidor de PDE4, inibidor de EGFR ou antagonista do LTD4,

[0042] - **W** denota um anticolinérgico, combinado com um betamimético, corticosteroide, inibidor de PDE4, inibidor de EGFR ou antagonista do LTD4,

[0043] - **W** denota um corticosteroide, combinado com um inibidor de PDE4, inibidor de EGFR ou antagonista do LTD4,

[0044] - **W** denota um inibidor de PDE4, combinado com um inibidor de EGFR ou antagonista do LTD4,

[0045] - **W** denota um inibidor de EGFR, combinado com um antagonista do LTD4.

[0046] Os compostos usados como batamiméticos são de preferência compostos selecionados dentre 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, sulfonterol, 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

5- [2- (5.6-dietil-indan-2-ilamino) -1-hidróxi-etil] -8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona

4-hidróxi-7- [2- {[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

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

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

1- (4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)- 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-acetato de etila)- 1,1-dimetil-etilamino]- etil}- 4H-benzo [1,4] oxazin-3-ona

6-hidróxi-8- {1-hidróxi-2- [2- (ácido 4-fenóxi-acético)- 1,1-dimetil-etilamino]- etil}- 4H-benzo [1,4] oxazin-3-ona

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

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

Ácido 4- (4- {2- [2-hidróxi-2- (6-hidróxi-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-benzo [1,4] oxazin-8-il)- etilamino]- 2-metil-propil}- fenóxi)- 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

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

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]- ureia

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)- benzilsulfonamida

3- (3- {7- [2-hidróxi-2- (4-hidróxi-3-hidroximetil-fenil)-

etilamino]- heptilóxi]- propil)- benzilsulfonamida

4- (2- {6- [4- (3-ciclopentanossulfonil-fenil)-butóxi]-
hexilamino}- 1-hidróxi-etil)- 2-hidroximetil-fenol

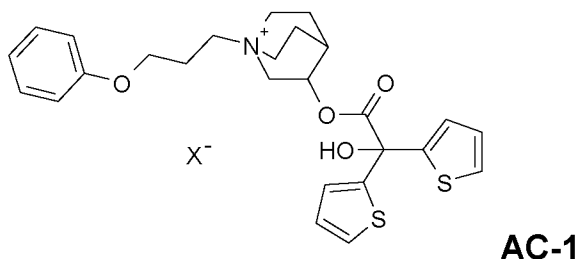
N-Adamantan-2-il-2- (3- {2- [2-hidróxi-2- (4-hidróxi-3-
hidroximetil-fenil) -etilamino]- propil]- fenil) -acetamida

opcionalmente na forma de racematos, enantiômeros, diastereômeros dos mesmos e opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. De acordo com a invenção, os sais de adição de ácido dos betamiméticos são preferivelmente selecionados dentre cloridrato, bromidrato, iodrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidroxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato.

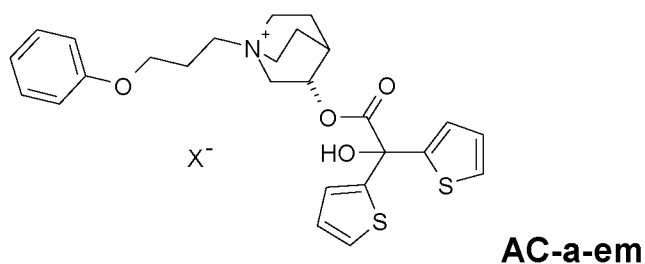
[0047] Os anticolinérgicos usados são preferivelmente compostos selecionados dentre os sais de tiotrópio, de preferência o sal de brometo, sais de oxitrópio, de preferência o sal de brometo, sais de flutrópio, de preferência o sal de brometo, sais de ipratrópio, de preferência o sal de brometo, sais de glicopirrônio, de preferência o sal de brometo, sais de tróspio, de preferência o sal de cloreto, tolterodina. Nos sais acima mencionados, os cátions são os constituintes farmacologicamente ativos. Como ânions, os sais acima mencionados podem preferivelmente conter o cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato ou p-toluenossulfonato, embora cloreto, brometo, iodeto, sulfato, metanossulfonato ou p-toluenossulfonato sejam preferidos como contraíons. De todos os sais, os cloros, brometos, iodetos e metanossulfonatos são particularmente preferidos.

[0048] Outros anticolinérgicos preferidos são selecionados dentre

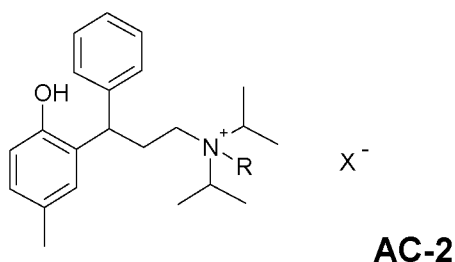
os sais da fórmula **AC-1**:



em que X^- denota um ânion com uma única carga negativa, de preferência um ânion selecionado dentre o fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato e p-toluenossulfonato, de preferência um ânion com uma única carga negativa, particularmente preferivelmente um ânion selecionado dentre o fluoreto, cloreto, brometo, metanossulfonato e p-toluenossulfonato, particularmente preferivelmente brometo, opcionalmente na forma de racematos, enantiômeros ou hidratos dos mesmos. De particular importância são aquelas combinações farmacêuticas que contêm os enantiômeros da fórmula AC-1-em:

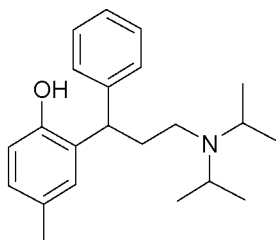


em que X^- pode ter os significados acima mencionados. Outros anticolinérgicos preferidos são selecionados a partir dos sais da fórmula **AC-2**:



em que R denota ou metila ou etila e em que X^- pode ter os significados

acima mencionados. Em uma modalidade alternativa, o composto da fórmula **AC-2** também pode estar presente na forma da base livre **AC-2-base**.



AC-2-base

[0049] Outros compostos específicos são:

- tropenol 2,2-difenilpropionato metobrometo,
- escopina 2,2-difenilpropionato metobrometo,
- escopina 2-flúor-2,2-difenilacetato metobrometo,
- tropenol 2-flúor-2,2-difenilacetato metobrometo;
- tropenol 3,3',4,4'-tetrafluorobenzilato metobrometo,
- escopina 3,3',4,4'-tetrafluorobenzilato metobrometo,
- tropenol 4,4'-difluorobenzilato metobrometo,
- escopina 4,4'-difluorobenzilato metobrometo,
- tropenol 3,3'-difluorobenzilato metobrometo,
- escopina 3,3'- difluorobenzilato metobrometo;
- tropenol 9-hidróxi-fluoreno-9-carboxilato metobrometo;
- tropenol 9-flúor-fluoreno-9-carboxilato metobrometo;
- escopina 9-hidróxi-fluoreno-9-carboxilato metobrometo;
- escopina 9-flúor-fluoreno-9-carboxilato metobrometo;
- tropenol 9-metil-fluoreno-9-carboxilato metobrometo;
- escopina 9-metil-fluoreno-9-carboxilato metobrometo;
- ciclopropiltropina benzilato metobrometo;
- ciclopropiltropina 2,2-difenilpropionato metobrometo;

- ciclopropiltropina 9-hidróxi-xanteno-9-carboxilato metobrometo;

- ciclopropiltropina 9-metil-fluoreno-9-carboxilato metobrometo;

- ciclopropiltropina 9-metil-xanteno-9-carboxilato metobrometo;

- ciclopropiltropina 9-hidróxi-fluoreno-9-carboxilato metobrometo;

- ciclopropiltropina metil 4,4'-difluorobenzilato metobrometo.

- tropenol 9-hidróxi-xanteno-9-carboxilato metobrometo;

- escopina 9-hidróxi-xanteno-9-carboxilato metobrometo;

- tropenol 9-metil-xanteno-9-carboxilato -metobrometo;

- escopina 9-metil-xanteno-9-carboxilato -metobrometo;

- tropenol 9-etil-xanteno-9-carboxilato metobrometo;

- tropenol 9-difluorometil-xanteno-9-carboxilato metobrometo;

- escopina 9-hidroximetil-xanteno-9-carboxilato metobrometo.

[0050] Os compostos acima mencionados também podem ser usados como sais dentro do escopo da presente invenção, em que em vez de metilbrometo, os sais meto-X são usados, em que X pode ter os significados dados anteriormente para X⁻.

[0051] Como corticosteroides, é preferível usar compostos selecionados dentre beclometasona, betametasona, budenosida, butixocort, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, etiprednol, flunisolida, fluticasona, loteprednol, mometasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, triamcinolona, RPR-106541, NS-126, ST-26 e

- (S)-fluorometil 6,9-difluór-17-[(2-furanilcarbonil)óxi]-11-hidróxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato

- (S)-(2-oxo-tetra-hidro-furan-3S-il) 6,9-difluór-11-hidróxi-16-

metil-3-oxo-17-propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato,
 - cianometil 6á,9á-diflúor-11β-hidróxi-16á-metil-3-oxo-17á-
 (2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17β-
 carboxilato

opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros dos mesmos e opcionalmente na forma dos sais de derivados dos mesmos, os solvatos e/ou hidratos dos mesmos. Qualquer referência a esteroides inclui uma referência a quaisquer sais ou derivados, hidratos ou solvatos dos mesmos que podem existir. Exemplos de sais e derivados possíveis dos esteroides podem ser: sais de metal alcalino, tais como, por exemplo, sais de sódio ou potássio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, dicloroacetatos, propionatos, dihidrogeno fosfatos, palmitatos, pivalatos ou furoatos.

Inibidores de PDE4 que podem ser usados são preferivelmente compostos selecionados dentre enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofimilast, pumafentrina, lirimilast, arofilina, atizoram, 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-hexa-hidro-8-metóxi-2-metilbenzo [s] [1,6] naftiridin-6-il]- N,N-di-isopropilbenzamida

(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

ácido cis [4-ciano-4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil) ciclohexano-1-carboxílico]

2-carbometóxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil) ciclo-hexan-1-ona

cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil) ciclo-hexan-1-ol]

acetato de (R)- (+) -etil [4- (3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil) pirrolidin-2-ilideno]

acetato de (S)- (-) –etil [4- (3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil) pirrolidin-2-ilideno]

9-ciclopentil-5,6-di-hidro-7-etil-3- (2-tienil)- 9*H*-pirazolo [3.4-c] -1,2,4-triazolo [4.3-a] piridina

9-ciclopentil-5,6-di-hidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9*H*-pirazolo [3.4-c]- 1,2,4-triazolo [4.3-a] piridina

opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros dos mesmos e opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido, solvatos e/ou hidratos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. De acordo com a invenção, os sais de adição de ácido dos inibidores de PDE4 são preferivelmente selecionados dentre o cloridrato, bromidrato, iodrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidroxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato.

[0052] Os antagonistas de LTD4 usados são preferivelmente compostos selecionados dentre montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321 e

- ácido 1- (((R)- (3- (2- (6,7-diflúor-2-quinolinil) etenil) fenil)-3- (2- (2- hidróxi-2-propil) fenil) tio) metilciclopropano-acético,

- ácido 1- (((1(R)- 3 (3- (2- (2,3-diclorotieno [3,2-b] piridin-5-il)- (E)- etenil) fenil)-3-(2-(1-hidróxi-1-metiletil) fenil) propil) tio) metil) ciclopropanoacético

- ácido [2- [[2- (4-terc-butil-2-tiazolil)- 5-benzofuranil] oximetil] fenil] acético

opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros dos mesmos e opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido, solvatos e/ou hidratos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. De acordo com a invenção, estes sais de adição de ácido são preferivelmente selecionados dentre o cloridrato, bromidrato, iodrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidroalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato. Por sais ou derivados que os antagonistas de LTD4 podem opcionalmente ser capazes de formar devem ser entendidos, por exemplo, sais de metal alcalino, tais como, por exemplo, sais de sódio ou potássio, sais de metal alcalino-terroso, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, proprionatos, di-hidrogeno fosfatos, palmitatos, pivalatos ou furoatos.

[0053] Inibidores de EGFR que podem ser usados são preferivelmente compostos selecionados dentre cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 e

4- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino] -6- {[4- (morfolin-4-il) -1-oxo-2-buten-1-il] amino} -7-ciclopropilmetóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-fluorofenil) amino] -6- {[4- (N,N-dietilamino) -1-oxo-2-buten-1-il] amino} -7-ciclopropilmetóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-fluorofenil) 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

4- [(3- cloro-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- cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {[4- ((R)- 6-metil-2-oxo-

morfolin-4-il)- 1-oxo-2-buten-1-il] amino}- 7- [(S)- (tetra-hidrofuran-3-il) óxi]- quinazolina

4- [(3- cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {[4- ((R)- 2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)- 1-oxo-2-buten-1-il] amino}- 7-ciclopropilmetóxi-quinazolina

4- [(3- cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- [2- ((S)- 6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)- etóxi]- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3- cloro-4-fluorofenil) amino]- 6- ({4- [N- (2-metóxi-etil)- N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-fluorofenil) 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

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- (tetra-hidropiran-4-il)- N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-fluorofenil) amino]- 6- {[4- (N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il] amino}- 7- ((R)- tetra-hidrofuran-3-ilóxi)- quinazolina

4- [(3-cloro-4-fluorofenil) amino]- 6- {[4- (N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il] amino}- 7- ((S)- tetra-hidrofuran-3-ilóxi)- quinazolina

4- [(3-cloro-4-fluorofenil) amino]- 6- ({4- [N- (2-metóxi-etil)- N-metil-amino]- 1-oxo-2-buten-1-il} amino)- 7-ciclopentilóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-fluorofenil) amino]- 6- {[4- (N-ciclopropil-N-metil-amino)- 1-oxo-2-buten-1-il] amino}- 7-ciclopentilóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-fluorofenil) amino]- 6- {[4- (N,N-dimetilamino)-

1-oxo-2-buten-1-il] amino}- 7- [(R)- (tetra-hidrofuran-2-il) metóxi]-quinazolina

4- [(3-cloro-4-fluorofenil) amino] -6- {[4- (N,N-dimetilamino) -1-oxo-2-buten-1-il] amino}- 7-[(S)- (tetra-hidrofuran-2-il) metóxi]-quinazolina

4-[(3-etinil-fenil) amino]- 6.7-bis- (2-metóxi-etóxi)-quinazolina

4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]- 7- [3- (morfolin-4-il)-propilóxi]- 6- [(vinilcarbonil) amino]- quinazolina

4- [(R)- (1-fenil-etil) amino]- 6- (4-hidróxi-fenil)- 7H-pirrólo [2,3-d] pirimidina

3-ciano-4- [(3-cloro-4-fluorofenil) amino]- 6- {[4- (N,N-dimetilamino)- 1-oxo-2-buten-1-il] amino}- 7-etóxi-quinolina

4- {[3-cloro-4- (3-flúor-benzilóxi)- fenil] amino}- 6- (5- {[2-metanossulfonil-etil) amino] metil}-furan-2-il) quinazolina

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-quinazolina

4- [(3-cloro-4-fluorofenil) amino]- 6- {[4-(morfolin-4-il)- 1-oxo-2-buten-1-il] amino}- 7- [(tetra-hidrofuran-2-il) metóxi]- quinazolina

4- [(3-cloro-4-fluorofenil) amino]- 6- ({4- [N,N-bis- (2-metóxi-etil)-amino]- 1-oxo-2-buten-1-il} amino)-7-[(tetra-hidrofuran-2-il) metóxi]-quinazolina

4- [(3-etinil-fenil) amino]- 6- {[4-(5.5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)- 1-oxo-2-buten-1-il] amino}-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- [2- (2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)- etóxi]- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino] -6- [2- (2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)- etóxi]- 7- [(R)- (tetra-hidrofuran-2-il) metóxi]- quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 7- [2- (2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)- etóxi]- 6- [(S)- (tetra-hidrofuran-2-il) metóxi]- quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {2- [4- (2-oxo-morfolin-4-il)- piperidin-1-il]- etóxi}- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- [1- (terc.-butiloxicarbonil)- piperidin-4-ilóxi]- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (trans-4-amino-ciclo-hexan-1-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4-[(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (trans-4-metanossulfonilamino-ciclo-hexan-1-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3- cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (tetra-hidropiran-3-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (1- metil-piperidin-4-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {1- [(morfolin-4-il) carbonil]- piperidin-4-ilóxi}- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {1- [(metoximetil) carbonil]- piperidin-4-ilóxi}- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (piperidin-3-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- [1- (2- acetilamino-etil)- piperidin-4-ilóxi]- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3- cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (tetra-hidropiran-4-ilóxi) - 7-etóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- ((S)- tetra-hidrofuran-3-ilóxi)- 7-hidróxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (tetra-hidropiran-4-ilóxi)- 7- (2-metóxi-etóxi)-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {trans-4- [(dimetilamino) sulfonilamino]- ciclo-hexan-1-ilóxi}- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {trans-4- [(morfolin-4-il) carbonilamino]- ciclo-hexan-1-ilóxi}- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {trans-4- [(morfolin-4-il) sulfonilamino]- ciclo-hexan-1-ilóxi}- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (tetra-hidropiran-4-ilóxi)- 7- (2-acetilamino-etóxi)- quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (tetra-hidropiran-4-ilóxi)- 7- (2-metanossulfonilamino-etóxi)- quinazolina

4- [(3- cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {1- [(piperidin-1-il) carbonil]- piperidin-4-ilóxi}- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (cis-4- {N- [(tetra-hidropiran-4-il) carbonil]- N-metil-amino}- ciclo-hexan-1-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (cis-4- {N- [(morfolin-4-il) carbonil]- N-metil-amino}- ciclo-hexan-1-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (cis-4- {N- [(morfolin-4-il) sulfonil]- N-metil-amino}- ciclo-hexan-1-ilóxi)- 7-metóxi- quinazolina

4-[(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (trans-4-etanossulfonilamino-ciclo-hexan-1-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)- 7-etóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)- 7- (2- metóxi-etóxi)- quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- [1- (2-metóxi-acetil)-piperidin-4-ilóxi]- 7- (2-metóxi-etóxi)- quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (cis-4-acetilamino-ciclo-hexan-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- (tetra-hidropiran-4-ilóxi)- 7-

metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6-(cis- 4- {N- [(piperidin-1-il) carbonil]- N-metil-amino}- ciclo-hexan-1-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (cis-4- {N- [(4-metil-piperazin-1-il) carbonil]- N-metil-amino}- ciclo-hexan-1-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {cis-4- [(morfolin-4-il) carbonilamino]- ciclo-hexan-1-ilóxi}- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {1- [2- (2-oxopirrolidin-1-il) etil]- piperidin-4-ilóxi}- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-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

4- [(3-etinil-fenil) amino]- 6- (1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (1-metil-piperidin-4-ilóxi)- 7 (2-metóxi-etóxi)-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (cis-4-metilamino-ciclo-hexan-1-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {cis-4- [N- (2-metóxi-acetil) -N-metil-amino]- ciclo-hexan-1-ilóxi}- 7-metóxi-quinazolina

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

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {1- [(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il) carbonil]- piperidin-4-ilóxi}- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {1- [(2-metil-morfolin-4-il) carbonil]- piperidin-4-ilóxi}- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {1- [(S,S)- (2-oxa-5-aza-biciclo [2,2,1] hept-5-il) carbonil]- piperidin-4-ilóxi}- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {1- [(N-metil-N-2-metoxietil-amino) carbonil]- piperidin-4-ilóxi}- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (1-etil-piperidin-4-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {1- [(2-metoxietil) carbonil]- piperidin-4-ilóxi}- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- {1- [(3-metoxipropil-amino)- carbonil]- piperidin-4-ilóxi}- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- [cis-4- (N-metanossulfonil-N-metil-amino)- ciclo-hexan-1-ilóxi]- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- [cis-4- (N-acetil-N-metil-amino)- ciclo-hexan-1-ilóxi]- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (trans-4-metilamino-ciclo-hexan-1-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- [trans-4- (N-metanossulfonil-N-metil-amino) -ciclo-hexan-1-ilóxi]- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (trans-4-dimetilamino-ciclo-hexan-1-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (trans-4- {N- [(morfolin-4-il) carbonil]- N-metil-amino}- ciclo-hexan-1-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- [2- (2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)- etóxi]-7- [(S)- (tetra-hidrofuran-2-il) metóxi]- quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)- 7-metóxi-quinazolina

4- [(3-cloro-4-flúor-fenil) amino]- 6- (1-ciano-piperidin-4-ilóxi) -7-metóxi-quinazolina

opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros, diastereômeros dos mesmos e opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido, solvatos e/ou hidratos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. De acordo com a invenção, estes sais de adição de ácido são preferivelmente selecionados dentre o cloridrato, bromidrato, iodrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidroxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato.

[0054] Os agonistas de dopamina usados são preferivelmente compostos selecionados dentre bromocriptina, cabergolina, alfa-di-hidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurid e viozan, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros, diastereômeros dos mesmos e opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. De acordo com a invenção, estes sais de adição de ácido são preferivelmente selecionados dentre o cloridrato, bromidrato, iodrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidroxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato.

[0055] Anti-histamínicos H1 que podem ser usados são de preferência compostos selecionados dentre epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina,

ketotifen, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorofenoxamina, dimenidrinato, difenidramina, prometazina, ebastina, desloratidina e meclozina, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros, diastereômeros dos mesmos e opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. De acordo com a invenção, estes sais de adição de ácido são preferivelmente selecionados dentre o cloridrato, bromidrato, iodrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidroxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato.

[0056] As substâncias, formulações de substância ou misturas de substâncias farmacologicamente ativas usadas podem ser quaisquer compostos inaláveis, incluindo, por exemplo, macromoléculas inaláveis, como descrito em EP 1 003 478. De preferência, substâncias, formulações de substância ou misturas de substância que são usadas por inalação podem ser usadas para tratar queixas respiratórias.

[0057] Em adição, os compostos podem vir do grupo dos derivados alcaloides do ergot, os triptanos, os inibidores de CGRP, os inibidores da fosfodiesterase V, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros dos mesmos, opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido, solvatos e/ou hidratos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[0058] Exemplos de derivados alcaloides do ergot são dihidroergotamina e ergotamina.

Lista de números de referência

1 tampa

2 bocal

3 placa

- 4 eixo único
- 5 suporte de cápsula
- 6 parte inferior
- 7 membros de acionamento externo
- 8 pino
- 9 mola helicoidal
- 10 membro de acionamento interno
- 11 pino
- 12 alojamento de tela
- 13 malha de peneira
- 14 elemento de fechamento
- 15 braço(s) guia
- 16 recesso

REIVINDICAÇÕES

1. Inalador para inalar medicamentos em pó de cápsulas compreendendo

- uma parte inferior (6)
- uma placa (3) que pode ser trancada para a parte inferior (6), por meio do que a parte inferior (6) pode ser fechada, e um suporte de cápsula (5) que pode ser baixado na parte inferior (6) para segurar cápsulas,

- um bocal (2) que pode ser trancado para a placa (3), e
- um membro de acionamento que pode ser colocado em movimento a partir de uma posição de repouso e interage com pelo menos um pino (8, 11) que está localizado em um suporte de pino, que pode ser empurrado para dentro do suporte de cápsula (5),

caracterizado pelo fato de que

o membro de acionamento é em duas peças, consistindo em um membro de acionamento externo (7) e um membro de acionamento interno (10), o membro de acionamento externo (7) é maior do que o membro de acionamento interno (10), e

o membro de acionamento externo (7) é suspenso da placa (3) em um ponto de suspensão,

o pelo menos um pino (8, 11) está localizado no membro de acionamento interno (10), e

na atuação sobre parte de um círculo, o membro de acionamento externo (7) pressiona o membro de acionamento interno (10), como resultado do qual o membro de acionamento interno (10) se move em um movimento linear para empurrar o pelo menos um pino (8, 11) em uma cápsula inserida no suporte de cápsula (5).

2. Inalador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que 10 a 25 Newtons, de preferência 15 a 20 Newtons, devem ser aplicados a fim de perfurar uma cápsula no suporte de

cápsula (5) movendo o membro de acionamento externo (7).

3. Inalador de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o membro de acionamento é montado de modo deslocável sobre a placa (3) e/ou sobre o suporte de cápsula (5).

4. Inalador de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que o membro de acionamento (7, 10) é impulsionado por mola.

5. Inalador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o membro de acionamento interno (10) está preso ao membro de acionamento externo (7) e o membro de acionamento interno contém os braços guia (15) e os suportes de pino.

6. Inalador de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o membro de acionamento externos (7) é ranhurado e compreende pelo menos uma superfície ranhurada lateral.

7. Inalador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende uma tampa (1) que cobre o bocal (2) em uma posição de fechamento e tranca, por meio de um elemento de fechamento (14), e o membro de acionamento externo (7) tem, em seu lado superior, um recesso que é inclinado de modo que forma uma superfície deslizante para o elemento de fechamento (14) na forma de um plano oblíquo.

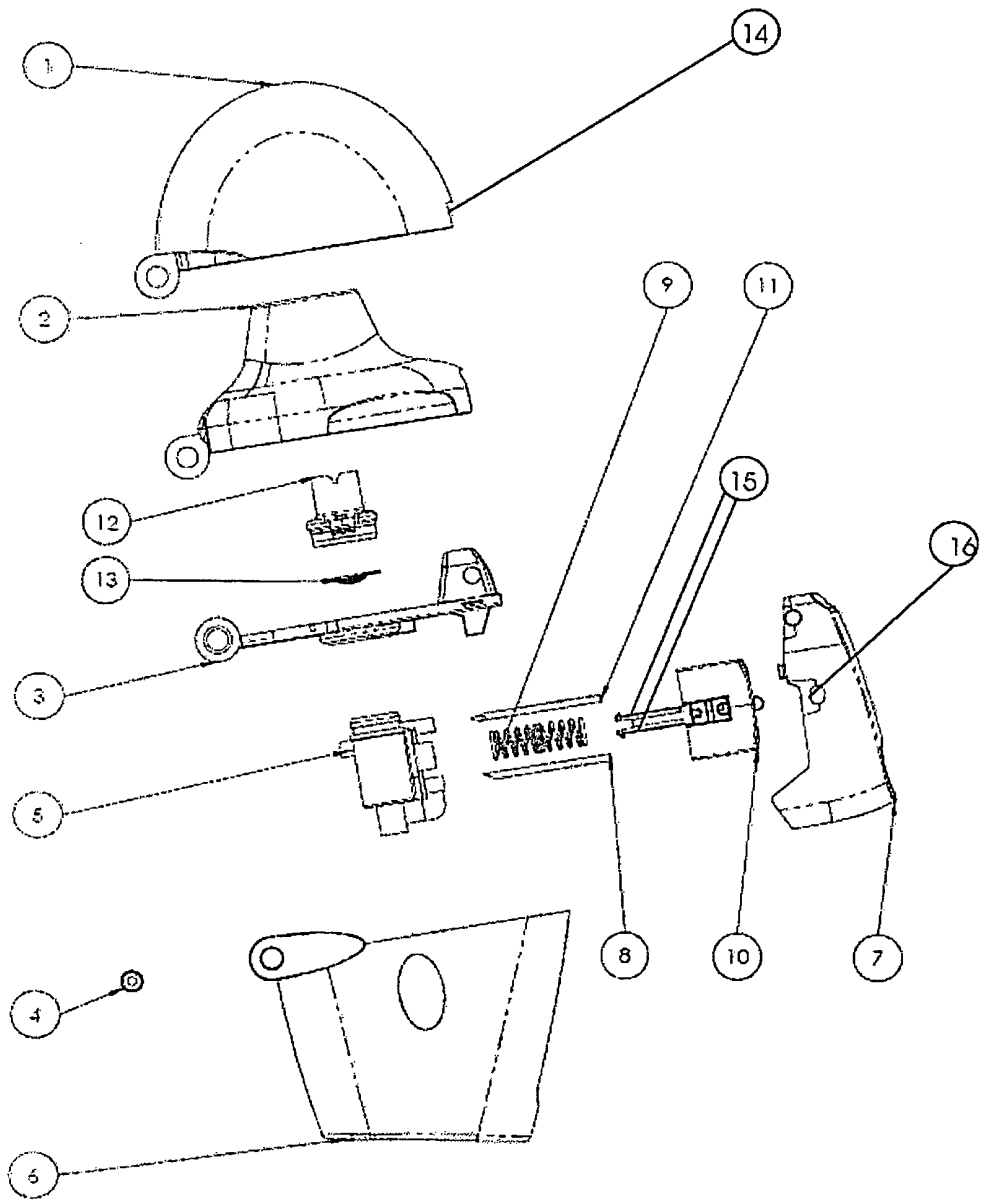
8. Inalador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a perfuração de uma cápsula no suporte de cápsula (5) é realizada por dois pinos paralelos, perpendicularmente deslocados (8, 11) que são movidos pela atuação do membro de acionamento externo (7) e perfuram a cápsula.

9. Inalador de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o pino ou pinos (8, 11) são passados através de passagens de pino tubulares.

10. Inalador de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que os pinos (8, 11) são, cada um, passados através de um braço guia lateralmente montado (15).

11. Inalador de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o braço ou (os) braços guia lateralmente montados(s) (15) mantém(êm) o membro de acionamento (7, 10) sob tensão.

12. Inalador de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o suporte de cápsula (5) do inalador contém uma cápsula.



5

Fig. 1