

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

(21) **PI0618188-0 A2**

(22) Data de Depósito: 23/10/2006
(43) Data da Publicação: 23/08/2011
(RPI 2120)



(51) *Int.Cl.:*
A61M 15/00 2006.01
B05B 11/02 2006.01

(54) Título: **PROCESSO E DISPOSITIVO PARA MEDIÇÃO DE MEDICAMENTOS**

(30) Prioridade Unionista: 03/11/2005 DE 10 2005 052 898.8

(73) Titular(es): Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & CO. KG

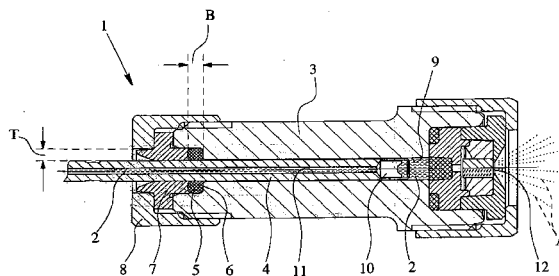
(72) Inventor(es): Christian Feiertag, Georg Boeck, Hans-Juergen Koelbel, Joachim Eicher, Johannes Geser, Matthias Hausmann

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006010177 de 23/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/051536 de 10/05/2007

(57) Resumo: PROCESSO E DISPOSITIVO PARA MEDIÇÃO DE MEDICAMENTOSA presente invenção refere-se a um processo e um dispositivo para medição de um medicamento, preferivelmente um líquido, são propostos. De modo a obter uma aperfeiçoada precisão de medição, um primeiro componente fabricado em bateladas, tal como um tubo de liberação, é combinado com um segundo componente, tal como um grupo ajustando, de um grupo ajustando, o grupo ajustando sendo selecionado como uma função de pelo menos uma magnitude significativa decisiva da respectiva batelada e sendo caracterizado por uma magnitude essencial do segundo componente de modo a obter um ótimo selo entre estes componentes.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PROCESSO E DISPOSITIVO PARA MEDIÇÃO DE MEDICAMENTOS".

A presente invenção refere-se a um processo de liberação de um medicamento, particularmente na forma de um aerossol, com aperfeiçoada precisão de medição e a um dispositivo para administração de um medicamento, particularmente na forma de um aerossol, com aperfeiçoada precisão de medição, de acordo com o preâmbulo da reivindicação 15.

Através do termo "medicamentos" também são pretendidos, de acordo com a invenção, em particular, formulações de medicamentos ou misturas de medicamentos. Preferivelmente o medicamento está em forma líquida, e pode ser uma suspensão, uma solução ou uma mistura das duas (uma assim chamada suslution). Ele também pode ser um pulverizado. A seguinte descrição da invenção é direcionada primariamente a um medicamento em forma líquida, e conseqüentemente ele é referido freqüentemente justo como um líquido. Entretanto, ela também se aplica da mesma maneira a outros medicamentos de acordo com a presente invenção e substâncias comparáveis.

EP 1 426 6 62 A1, que constitui o ponto de partida para a presente invenção, mostra um dispositivo para bombeamento e preferivelmente liberação de um líquido, particularmente um líquido farmacêutico. O dispositivo conhecido tem um tubo guia com um pistão que é ali longitudinalmente guiável ao longo de seu inteiro comprimento, assim como uma gaxeta de anel-O para provimento de um selo entre o tubo guia e o pistão. A gaxeta de anel-O é disposta em uma ranhura do tubo guia. Para obter um bom selo, o anel-O deve encher a ranhura para mais que 90%. Na prática, foi verificado que tolerâncias dos componentes individuais conduzem a um selo inadequado, particularmente contra ar, e portanto pode resultar e insuficiente precisão de medição. Medição precisa é, entretanto, essencial, precisamente quando administrando drogas ou semelhantes, como na presente invenção.

O objetivo da presente invenção é prover um processo e um dispositivo para aperfeiçoada precisão de medição para liberação e administração de medicamentos, particularmente em forma de aerossol.

O objetivo acima é obtido através de um processo de acordo com a reivindicação 1 ou um dispositivo de acordo com a reivindicação 15. Vantajosas modalidades são o objeto das sub-reivindicações.

De acordo com a invenção, no processo, um primeiro e um segundo componente são usados para a liberação, o primeiro componente sendo produzido em bateladas, com pelo menos uma magnitude significativa dos primeiros componentes de cada batelada sendo somente randomicamente determinada e a partir desta pelo menos uma magnitude significativa decisiva para todos os primeiros componentes da respectiva batelada é determinada, enquanto o segundo componente é dividido em grupos que diferem por pelo menos uma magnitude essencial dos segundos componentes, enquanto como uma função da pelo menos uma magnitude significativa decisiva um grupo se ajustando (apropriado) é selecionado, enquanto um primeiro componente de uma batelada é combinado preferivelmente e exclusivamente com um segundo componente de um grupo ajustando a esta batelada ou é incorporado ali. Através de seleção de um corresponde, grupo se ajustando de segundos componentes, é possível obter um aperfeiçoado selo entre os componentes combinados que são preferivelmente movidos um em relação ao outro de modo a liberar o medicamento. Desta maneira, aperfeiçoada precisão de medição é obtida.

O processo é particularmente apropriado para componentes muito pequenos produzidos, por exemplo, através de micro-engenharia ou tendo dimensões de somente 10 μm a cerca de 3 mm. Por exemplo, os primeiros componentes são moldados por injeção e formam selos conformados, preferivelmente de forma anular, especialmente anéis-O.

Como magnitudes significantes dos primeiros componentes, particularmente no caso de selos de forma anular tais como anéis-O, o volume e/ou compressibilidade são preferivelmente determinados.

Foi verificado que é suficiente determinar o valor médio e o desvio padrão, por exemplo, do volume e compressibilidade, como magnitudes significantes dos primeiros componentes. Este permite esforço relativamente pequeno.

Os segundos componentes preferivelmente compreendem um recesso, particularmente um ressalto ou ranhura, para acomodação de primeiro componente e formam, em particular, um tubo guia para um pistão do dispositivo. Preferivelmente, uma magnitude essencial para divisão de segundos componentes nos grupos é uma magnitude relacionado-se ao recesso, tal como a profundidade e/ou largura do recesso. Foi verificado que estas magnitudes ou dimensões são suficientes para o processo de divisão, de modo que somente esforço relativamente pequeno é requerido.

Preferivelmente a média e o desvio padrão, particularmente a profundidade e/ou largura do recesso, são novamente usadas como magnitudes essenciais para divisão nos grupos.

Os segundos componentes são preferivelmente deliberadamente fabricados com diferentes magnitudes essenciais, estas magnitudes diferindo por mais que a tolerância de fabricação, de modo a permitir diferentes grupos dos segundos componentes serem produzidos e mantidos preparados. Fabricação com diferentes magnitudes essenciais é preferivelmente realizada dependendo dos requisitos ou a probabilidade estatística.

Os segundos componentes são preferivelmente também produzidos em bateladas, mas particularmente com diferentes magnitudes essenciais, a magnitude essencial dos segundos componentes sendo somente randomicamente determinada em cada batelada e partir desta a magnitude essencial para todos os segundos componentes na respectiva batelada sendo determinada. Assim, medição individual dos segundos componentes pode ser evitada e desta maneira o esforço pode ser mantido baixo no todo.

Particularmente preferivelmente o dispositivo compreende, em adição aos primeiro e segundo componentes, pelo menos ainda um componente, particularmente um número de ainda componentes, tal como um pistão que é selado pelo primeiro componente, e um anel suporte para segurar axialmente o componente sobre o segundo componente. Se diferentes bateladas do primeiro e outros componentes são então combinadas, um desejado valor alvo pode ser obtido através de seleção de um grupo ajustando-se do segundo componente que é conseqüentemente "variável" pelo menos em

sua magnitude essencial. Para esta variação, uma medição da profundidade do recesso, isto é, o tubo guia, e/ou a largura (comprimento axial) do recesso, isto é, por exemplo, um anel suporte para segurar um selo como o primeiro componente no recesso, é particularmente apropriado.

- 5 Para permitir o grupo de ajuste ser selecionado quando o dispositivo tem pelo menos um outro componente em adição aos primeiro e segundo componentes, uma ou mais outras magnitudes significantes do outro componente ou componentes, particularmente o diâmetro do pistão e/ou o comprimento axialmente efetivo do anel suporte, é ou são determinados e
- 10 levados em conta como uma ou mais magnitudes ainda significantes em adição à magnitude significativa decisiva quando selecionando o grupo de ajuste.

- Como já explicado, o grupo se ajustando é selecionado de modo que a magnitude significativa decisiva junto com opcionalmente outras magnitudes significantes e a magnitude essencial no dispositivo acabado conduzam - pelo menos em média - a um específico valor desejado, particularmente um desejado nível cheio do recesso para um selo conformado. A seleção é feita, em particular, com assistência de computador levando em conta erro de propagação ou processos estatísticos.
- 15

- 20 Pelo termo "nível de enchimento" é pretendido, na presente invenção, em particular, o quociente do volume do selo instalado pelo volume do recesso.

- Pelo termo "selo conformado" são pretendidos na presente invenção ambos, selos planos e selos de anel-O e outros selos conformados, isto é, com diferentes formas de seção transversa. Preferivelmente os selos são construídos como um anel contínuo.
- 25

- O processo proposto foi descrito acima em termos gerais mas com referência a seu uso preferido com um dispositivo para bombeamento ou medição e preferivelmente expelindo um líquido ou medicamento. O processo proposto é genericamente aplicável a todos os tipos de dispositivos. O uso preferido é com dispositivos constituídos por micro-componentes, o individual dimensionamento ou medição de tais componentes pode representar
- 30

excessivo esforço ou pode ser totalmente impossível. A descrição que se segue é primariamente direcionada a um dispositivo proposto.

Um dispositivo de acordo com a invenção para administração de um medicamento, particularmente para bombeamento ou medição e preferi-
5 velmente expelindo um líquido, tem um tubo guia com um pistão que é ali longitudinalmente móvel, um selo conformado para formação de um selo entre o tubo guia e o pistão e um recesso para acomodar o selo conformado, o selo conformado de uma específica batelada de selos conformados sendo combinado com um tubo guia de um grupo específico se ajustando, o grupo
10 sendo selecionado de vários grupos de tubos guias, dependendo de pelo menos uma magnitude significativa decisiva da batelada, de modo a encher o recesso com o selo conformado para um desejado nível de enchimento. Assim, um específico nível de enchimento desejado que é provido pelo desejado selo e portanto aperfeiçoada precisão de medição podem ser obtidos
15 em uma maneira relativamente simples.

Quando escolhendo o grupo ajustando-se, as tolerâncias ou magnitudes de outros componentes, particularmente magnitudes significantes de bateladas de ainda componentes, tais como o diâmetro do pistão, o efetivo comprimento axial do anel suporte para suportar axialmente o selo
20 conformado ou os limites da ranhura ou semelhantes, também podem ser levados em consideração.

Outros aspectos, características, e vantagens da presente invenção tornar-se-ão aparentes a partir das reivindicações e a seguinte descrição de uma realização preferida com referência ao desenho. A Figura única mostra
25

uma seção esquemática através de um detalhe de um dispositivo proposto.

O dispositivo proposto 1 para administração ou liberação, mais particularmente para bombeamento ou medição, de um medicamento, preferivelmente um líquido 2, é desenhado especialmente para volumes de bomba especialmente pequenos para quantidades medidas. O volume de bomba na realização mostrada é de 1 μL a 1 mL, preferivelmente de 1 μL a 500 μL ,
30

mais particularmente 5 μL a 100 μL , mais preferivelmente 5 μL a 30 μL , e em particular cerca de 15 μL , por acionamento de pistão.

De modo a ser capaz de assegurar preciso transporte e medição do desejado volume, em particular mesmo em primeira atuação e após um
5 estendido período de não-utilização, é importante que nenhum ar seja capaz de penetrar no dispositivo 1, particularmente, enquanto ele não está sendo usado, na medida em que de outro modo a medição não pode mais ser realizada com a desejada precisão.

O dispositivo 1 tem um tubo guia 3 (segundo componente), um
10 pistão 4 que é guiado para ser longitudinalmente móvel ali (ainda componente) e um selo conformado 5 (primeiro componente) em um recesso 6 e opcionalmente um anel suporte 7 (ainda componente) para suportar o selo conformado 5.

O tubo guia 3 forma opcionalmente, junto com o anel suporte 7,
15 o recesso 5 que circunda de modo anular o pistão 4 e é desenhado em particular como uma ranhura, neste caso como uma ranhura anular. Na realização mostrada, o anel suporte 4 forma um lado axial ou limite do recesso 5, de modo que o tubo guia 3 essencialmente forma um ressalto anular e um limite externo radial para o recesso 5.

20 Se requerido, o recesso 5 também pode ser construído separadamente do tubo guia 3.

Na realização mostrada o pistão 4 tem uma seção transversa circular com um diâmetro de 0,25 mm a 4 mm, preferivelmente 0,5 mm a 3 mm, mais particularmente 0,75 mm a 2,25 mm.

25 O pistão 4 é preferivelmente fabricado de metal, particularmente aço inoxidável. Ele é construído em particular como um tubo ou capilar oco.

O pistão 4 é preferivelmente puxado e da mesma maneira tem uma tolerância relativamente pequena em termos de seu diâmetro.

O selo conformado 5 é preferivelmente de uma forma anular
30 contínua para corresponder ao recesso 6. Em particular, o selo conformado 5 é um anel-O com um seção transversa pelo menos substancialmente circular no estado não-instalado.

A seção transversa ou espessura de material do selo conformado não-instalado 5 é de 0,3 mm a 3 mm, preferivelmente 0,5 mm a 2 mm, particularmente 1 mm a 1,5 mm, na realização mostrada. O diâmetro interno corresponde substancialmente ao diâmetro do pistão.

- 5 O selo conformado 5 preferivelmente consiste em silício ou algum outro material elástico de borracha que é apropriado em particular para uso na indústria farmacêutica ou de alimento.

- No estado instalado - isto é, quando o dispositivo 1 é montado - o selo conformado 5 é pelo menos substancialmente acomodado no recesso 6. O anel suporte 7 suporta axialmente sobre o mesmo e fixa o selo conformado 5 axialmente no recesso 6. Em adição, o selo conformado 5 suporta radialmente contra o pistão 4 passando através de selo conformado 5, em uma maneira de adaptação próxima. O selo conformado 5 é prensado ou deformado no recesso 6. Partindo do estado não-instalado, o selo conformado 5 é substancialmente retangular em seção transversa ou tem pelo menos um lado de contato plano para contigüidade sobre o pistão 4.

- O "nível cheio" corresponde ao quociente do volume do selo conformado instalado 5 pelo volume do recesso 6. De modo a ser capaz de obter um bom selo e medição correspondentemente precisa com o dispositivo 1, o desejado nível cheio, isto é, o "nível cheio alvo" é em média preferivelmente 90%, mais particularmente pelo menos 95%, com uma tolerância de no máximo 5%, mais particularmente 4% ou menos.

- Na realização mostrada, o anel suporte 7 é preferivelmente ligado ao tubo de liberação 3 por um elemento de retenção semelhante a tampa 8 ou semelhante. Através de correspondentes superfícies de contato de face - extremidade ou axial é possível obter uma definida posição do anel suporte 7 e portanto uma definida largura B (comprimento axial) do recesso 6 para o selo conformado 5.

- Além disso, o volume do recesso 6 é decisivamente determinado pela profundidade T do recesso 6 no tubo de liberação 3, isto é, a extensão radial do recesso 6.

O pistão 4 delimita uma câmara de bomba 9 no tubo de libera-

ção 3. O pistão 4 é preferivelmente provido com uma válvula de não-retorno 10 que é montada em particular na extremidade do pistão 4 fazendo face à câmara de bomba 9.

5 O pistão 4 preferivelmente oco forma um canal de suprimento 11 para o líquido 2 na realização mostrada. O líquido 2 pode ser transportado, mais particularmente sugado, através de canal de suprimento 11 via a válvula de não-retorno ou entrada 10 na câmara de bomba 9, com um apropriado movimento axial.

10 Sobre o lado de compressão ou liberação o dispositivo 1 opcionalmente tem uma válvula de saída (não mostrada) e, por exemplo, um bocal 12 para liberação e opcionalmente atomização de líquido 2.

Os selos conformados 5 são produzidos em bateladas, isto é, em grupo. Em particular, uma batelada é produzida a partir de uma especificada quantidade de material de partida que é tão homogêneo quanto possível.

15 Os selos conformados 5 são preferivelmente produzidos através de moldagem de injeção, particularmente por meio de uma ferramenta de moldagem de injeção (não mostrada) tendo uma pluralidade de cavidades. Da mesma maneira, em cada processo de moldagem de injeção, uma pluralidade de selos conformados 5 é produzida.

20 Os selos conformados 5 podem variar de uma batelada para a seguinte, especialmente em termos de suas magnitudes significantes como o diâmetro do anel, seção transversa, volume, compressibilidade ou semelhantes. À parte das dimensões que são dependentes da ferramenta (diâmetro do anel, espessura, volume) variáveis que são determinadas pelo material ou as técnicas do processo, tal como a compressibilidade, podem variar.

25 Os selos conformados 5 são primeiros componentes de acordo com o processo proposto. As magnitudes significantes (em particular o volume e compressibilidade somente) dos selos conformados 5 são preferivelmente determinadas somente para alguns de todos os selos conformados 5 em uma batelada e a partir das mesmas magnitudes significantes decisivas, particularmente uma média e desvio padrão, são determinados, levando em

conta as várias influências de dimensões e tolerâncias relacionadas com ferramenta junto com outras dimensões, se aplicável, e levando em consideração funções de distribuição.

5 O tubo de liberação 3 é classificado de acordo com a proposta através de preferivelmente somente uma magnitude essencial, isto é, nesta realização baseado na profundidade T do recesso 6. Os tubos de liberação 3 constituem segundos componentes para os propósitos do processo proposto e são assim divididos em diferentes grupos nas bases de sua profundidade T. Em particular, tubos de liberação 3 são produzidos com diferentes profundidades T de modo a prover os grupos necessários de tubos de liberação 3. 10 Preferivelmente, os grupos diferem uns dos outros em sua profundidade T por mais que a tolerância de fabricação.

É proposto que um primeiro componente, isto é, um selo conformado 5, de uma batelada específica seja combinado ou colocado junto 15 com somente um segundo componente, isto é, um tubo de liberação 3, de um grupo que adapta-se ou ajusta-se à específica batelada. O grupo ajustando-se à específica batelada é selecionado como uma função de ou dependente de pelo menos uma magnitude significativa decisiva desta batelada, isto é, em particular como uma função de ou dependente do valor médio 20 e o desvio padrão do volume e compressibilidade dos selos conformados 5 nesta batelada, de modo que a magnitude essencial, isto é, em particular a profundidade T do recesso 6, do particular grupo conduza a um desejado valor alvo, neste caso o desejado nível cheio, ou um específico selo no dispositivo 1. A seleção é feita em particular levando em conta o erro de propagação e os grupos disponíveis. 25

Na realização mostrada, o dispositivo 1 tem ainda componentes, por exemplo, o pistão 4 e o anel suporte 7, as magnitudes ou as dimensões dos quais são cruciais para obtenção de desejado valor, isto é, o desejado nível de enchimento, do respectivo dispositivo 1. Da mesma maneira, as 30 magnitudes significantes dos ainda componentes, particularmente o diâmetro dos pistões 4 em uma batelada de pistões 4 e a largura B do recesso 6, mais precisamente as magnitudes do anel suporte 7 e tubo de liberação 3

que são cruciais, são preferivelmente determinadas através de tomada de amostras randômicas e a partir destas ainda magnitudes significantes, particularmente o valor médio e o desvio padrão. Estas ainda magnitudes significantes são preferivelmente também levadas em conta na seleção mencionada acima do grupo de tubos de liberação 3, de modo a obter o desejado valor alvo, isto é, o desejado nível de enchimento, e portanto o desejado selo e precisão de medição.

As magnitudes especificadas, tais como o volume, compressibilidade, profundidade, largura ou semelhantes, são meramente possíveis magnitudes significantes estabelecidas por meio de exemplo. Dependendo da construção e desenho do dispositivo 1, a fabricação dos componentes e especialmente as tolerâncias dos componentes, ainda e/ou diferentes magnitudes podem ser usadas como magnitudes significantes e/ou essenciais. Alternativamente ou adicionalmente, ao invés do nível cheio, outras magnitudes podem ser usadas como o valor alvo. Ao invés do tubo de liberação 3, outros componentes também podem ser combinados, como componentes "variáveis" - isto é, componentes com diferentes magnitudes essenciais divididos em grupos - com bateladas de outros componentes de modo a obter um valor alvo ou aperfeiçoada precisão de medição no dispositivo acabado 1.

De modo a liberar o líquido 2 ou medicamento, o primeiro e segundo componentes, isto é, em particular o tubo de liberação 3 e o selo conformado 5, são movidos um em relação ao outro, a proposta combinação dos componentes conduzindo a um ótimo selo entre os componentes e portanto a aperfeiçoada precisão de medição durante liberação ou aplicação.

Na realização mostrada, o dispositivo proposto 1 é construído em particular como um atomizador ou inalador. O líquido 2 é sugado na câmara de bomba 9 pelo pistão 4 quando ele se move axialmente de para frente e para trás alternadamente através de canal de alimentação 11 ou é colocado ali sob pressão e expelido através de bocal 12, e liberado ou administrado, preferivelmente atomizado, isto é, uma névoa espargida ou aerossol A é formada a partir do líquido 2, como indicado na Figura.

Particularmente preferivelmente, o dispositivo 1 é construído como um atomizador ou inalador, como mostrado em princípio no WO 91/14468 A1 e em uma específica realização no WO 97/12687 (figuras 6a, 6b) e nas figuras 1 e 2 do WO 2005/080001 A1. Mais preferivelmente, ele é
5 o atomizador ou inalador vendido por Boehringer Ingelheim GmbH sob a marca registrada "Respimat".

Entretanto, o dispositivo 1 pode, por exemplo, também ser usado como uma bomba de medição, particularmente para suprir precisamente medicamentos ou semelhantes, especialmente como descrito na EP 1 426 662 A1.

10 Em particular, o dispositivo 1 é um dispositivo médico. O líquido 2 é preferivelmente uma composição farmacêutica, como já explicado anteriormente, ou um medicamento, agente terapêutico, agente diagnóstico ou semelhante.

O dispositivo 1 também pode ser usado, em particular, para pro-
15 ver ou liberar um número de substâncias ativas ou medicamentos simultaneamente. Neste caso, o líquido 2 é, em particular, uma "suspensão". O princípio de uma "suspensão" é baseado na formulação de um número de substâncias ativas ao lado umas das outras em uma formulação na forma de uma solução e uma suspensão. Neste sentido, é feita referência a EP 1 087 750 A1, que é aqui in-
20 corporada como uma exposição suplementar.

Entretanto, o dispositivo 1 teoricamente também pode ser usado para propósitos cosméticos ou outros propósitos.

Ingredientes e/ou formulações preferidas do medicamento ou líquido 2 são listados a seguir.

25 Os compostos mencionados abaixo podem ser usados por si próprios ou combinados com outras substâncias ativas para uso no dispositivo de acordo com esta invenção. Estas incluem, em particular, beta miméticos, anticolinérgicos, corticosteróides, inibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inibidores de EGFR, agonistas de dopamina, agentes antialérgicos,
30 antagonistas de PAF, e inibidores de PI3-quinase, mas também combinações de duas ou mais substâncias ativas, isto é:

- beta miméticos com corticosteróides, inibidores de PDE4,

inibidores de EGFR ou antagonistas de LTD4,

- anticolinérgicos com beta miméticos, 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

- inibidores de EGFR com antagonistas de LTD4.

Exemplos de beta miméticos preferidos que 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, Sulfonterol, Terbutalina, Tiaramida, Tolubuterol, Zinterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248 e

3-(4-{6-[2-hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetilfenil) etil amino] hexilóxi} butil) benzil sulfonamida

5-[2-(5,6-dietil indan-2-il amino)-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-butil amino] etanol

1-[3-(4-metoxibenzilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butil amino] etanol

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

1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metóxi fenil)-2-metil-2-propil amino] etanol

1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propil amino] 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-isopropil amino butil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona

- 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-2-t-butil amino) etanol
- 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetiletilamino] etil}-4H-benzo
[1,4] oxazin-3-ona
- 1,1-dimetil etil amino] etil}-4H-benzo[1,4] oxazin-3-ona de etil éster de ácido
- 5 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-fenóxi acético)
- 1,1-dimetil etil amino] etil}-4H-benzo[1,4] oxazin-3-ona de ácido 6-hidróxi-8-
{1-hidróxi-2-[2-(4-fenoxiacético)
- 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetil fenil) etil amino]-1-hidroxietil}-6-hidróxi-4H-
benzo[1,4] oxazin-3-ona
- 10 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-hidroxifenil)-1,1-dimetil etil amino]etil}-4H-benzo
[1,4] oxazin-3-ona
- 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(4-isopropil fenil)-1,1-dimetil etil amino] etil}-4H-
benzo[1,4] oxazin-3-ona
- 8-{2-[2-(4-etil fenil)-1,1-dimetil etil amino]-1-hidróxi etil}-6-hidróxi-4H-
15 benzo[1,4] oxazin-3-ona
- 8-{2-[2-(4-etoxifenil)-1,1-dimetil etil amino]-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-diidro-2H-benzo[1,4] oxazin-8-
il) etil amino]-2-metil propil} fenóxi) butírico
- 20 8-{2-[2-(3,4-difluorfenil)-1,1-dimetiletilamino]-1-hidróxi etil}-6-hidróxi-4H-benzo
[1,4] oxazin-3-ona
- 1-(4-etoxicarbonil amino-3-ciano-5-fluorfenil)-2-(t-butil amino) etanol
- 2-hidróxi-5-(1-hidróxi-2-{2-[4-(2-hidróxi-2-fenil etil amino) fenil] etil amino} etil)
benzaldeído
- 25 N-[2-hidróxi-5-(1-hidróxi-2-{2-[4-(2-hidróxi-2-feniletilamino) fenil] etil amino}
etil) fenil] formamida
- 8-hidróxi-5-(1-hidróxi-2-{2-[4-(6-metoxibifenil-3-il amino) fenil] etil amino} etil)-
1H-quinolin-2-ona
- 8-hidróxi-5-[1-hidróxi-2-(6-fenetilaminohexilamino) etil]-1H-quinolin-2-ona
- 30 5-[2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metilpropóxi) fenil amino] fenil] etil amino)-1-hidroxi-
etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona
- [3-(4-{6-[2-hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetilfenil) etil amino] hexilóxi) butil)-5-

metil fenil] uréia

4-(2-{6-[2-(2,6-dicloro benzilóxi) etóxi] hexilamino}-1-hidróxi etil)-2-hidróxi metil fenol

3-(4-{6-[2-hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetilfenil) etil amino] hexilóxi} butil)

5 benzenossulfonamida

3-(3-{7-[2-hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetilfenil) etil amino] heptilóxi} propil)

benzeno sulfonamida

4-(2-{6-[4-(3-ciclopentanossulfonil fenil) butóxi] hexil amino}-1-hidróxi etil)-2-hidróxi metil fenol

10 N-adamantan-2-il-2-(3-{2-[2-hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetilfenil) etilamino] propil} fenil) acetamida

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

Exemplos de preferidos anticolinérgicos que podem ser mencionados incluem sais Tiotropium, preferido o sal brometo, sais Oxitropium, preferido o sal brometo, sais Flutropium, preferido o sal brometo, sais Ipratropium, preferido o sal brometo, sais Glicopirronium, preferido o sal brometo, sais Trosipium, preferido o sal cloreto, Tolterodin. Dos sais mencionados acima a parte farmacologicamente ativa é o cátion, possíveis anions são cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato, p-toluenossulfonato. Além disso

tropenol éster de metobrometo de ácido 2,2-difenil propiônico

escopinéster de metobrometo de ácido 2,2-difenil propiônico

escopinéster de metobrometo de ácido 2-flúor-2,2-difenil acético

30 tropenol éster de metobrometo de ácido 2-flúor-2,2-difenil acético

tropenol éster de metobrometo de ácido 3,3',4,4'-tetraflúor benzílico

scopino éster de metobrometo de ácido 3,3',4,4'-tetraflúor benzílico

- tropenol éster de metobrometo de ácido 4,4'-difluorbenzílico
 scopino éster de metobrometo de ácido 4,4'-difluorbenzílico
 tropenol éster de metobrometo de ácido 3,3'-difluorbenzílico
 scopino éster de metobrometo de ácido 3,3'-difluorbenzílico
- 5 tropenol éster de metobrometo de ácido 9-hidroxi fluoren-9-carbônico
 tropenol éster de metobrometo de ácido 9-fluorfluoren-9-carbônico
 escopino éster de metobrometo de ácido 9-hidróxi fluoren-9-carbônico
 escopino éster de metobrometo de ácido 9-flúor fluoren-9-carbônico
 tropenol éster de metobrometo de ácido 9-metil fluoren-9-carbônico
- 10 escopino éster de metobrometo de ácido 9-metil fluoren-9-carbônico
 ciclopropil tropino éster de metobrometo de ácido benzílico
 ciclopropil tropino éster de metobrometo de ácido 2,2-difenil propiônico
 ciclopropil tropino éster de metobrometo de ácido 9-hidróxi xanteno-9-carbônico
- 15 ciclopropil tropino éster de metobrometo de ácido 9-metil fluoreno-9-carbônico
 ciclopropil tropino éster de metobrometo de ácido 9-metil xanteno-9-carbônico
 ciclopropil tropino éster de metobrometo de ácido 9-hidróxi fluoreno-9-carbônico
- 20 metil éster ciclo propil tropino éster de metobrometo de ácido 4,4'-difluor benzílico
 tropenol éster de metobrometo de ácido 9-hidroxixanteno-9-carbônico
 scopino éster de metobrometo de ácido 9-hidroxixanteno-9-carbônico
- 25 tropenol éster de metobrometo de ácido 9-metilxanteno-9-carbônico
 scopino éster de metobrometo de ácido 9-metilxanteno-9-carbônico
 tropenol éster de metobrometo de ácido 9-etilxanteno-9-carbônico
 tropenol éster de metobrometo de ácido 9-difluormetil xanteno-9-carbônico
 escopino éster de metobrometo de ácido 9-hidroximetil xanteno-9-carbônico
- 30 Exemplos de corticosteróides preferidos que podem ser mencionados incluem Beclometasona, Betametasona, Budesonida, Butixocorte, Ciclesonida, Deflazacorte, Dexametasona, Etiprednol, Flunisolida, Fluticaso-

na, Loteprednol, Mometasona, Prednisolona, Prednisona, Rofleponida, Triamcinolona, RPR-106541, NS-126, ST-26 e

(S)-flúor metil éster de ácido 6,9-diflúor-17-[(2-furanil carbonil) óxi]-11-hidróxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiônico

- 5 (S)-(2-oxotetraidrofurano-3S-il) éster de ácido 6,9-diflúor-11-hidróxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxiandrosta-1,4-dieno-17-carbotiônico

cianometil éster de ácido 6 α , 9 α -diflúor-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil) óxi androsta-1,4-dieno-17 β -carboxílico
opcionalmente em forma racêmica, como enantiômeros, diastereômeros ou

- 10 como sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de sais e derivados preferidos são sais alcalinos, isto é, sais de sódio ou potássio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, dicloroacetatos, propionatos, diidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos ou furoatos.

- Exemplos de preferidos inibidores de PDE4 que podem ser
15 mencionados incluem Enprofilina, Teofilina, Roflumilaste, Ariflo (Cilomilaste), 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

- 20 - N-(3,5-dicloro-1-oxo piridin-4-il)-4-difluormetóxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida

- (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etóxi-1,2,3,4,4a,10b-hexaidro-8-metóxi-2-metil benzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropil benzamida

- (R)-(+)-1-(4-bromo benzil)-4-[(3-ciclo pentilóxi)-4-metóxi fenil]-2-
25 pirrolidona

- 3-(ciclo pentilóxi-4-metóxi fenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil isotioureído] benzil)-2-pirrolidona

- ácido cis-[4-ciano-4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil) ciclo hexan-1-carbônico]

- 30 - 2-carbometóxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluormetoxifenil) ciclo hexan-1-ona

- cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluormetoxifenil) ciclohe-

xan-1-ol]

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

5 - [4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil) pirrolidin-2-ilideno] acetato de (S)-(+)-etila

- 9-ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazol[3,4-c]-1,2,4-triazol[4,3-a] piridina

- 9-ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(t-butil)-9H-pirazol[3,4-c]-1,2,4-triazol[4,3-a] piridina

10 opcionalmente em forma racêmica, como enantiômeros, diastereômeros ou como sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. São preferidos sais selecionados do grupo consistindo em cloridrato, bromidrato, iodidrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometano sulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidrooxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato, e hidro-p-toluenossulfonato.

Exemplos de antagonistas de LTD4 preferidos que podem ser mencionados incluem Montelukaste, Pranlukaste, Zafirlukaste, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321 e

20 - ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluór-2-quinolinil) etenil) fenil-3-(2-(2-hidróxi-2-propil) fenil) tio) metilciclopropanoacético,

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

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

opcionalmente em forma racêmica, como enantiômeros, diastereômeros ou como sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. São preferidos sais selecionados do grupo consistindo em cloridrato, bromidrato, iodidrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometano sulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidrooxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato, e hidro-p-toluenossulfonato. Ainda e-

30

xemplos para sais opcionalmente preferidos e derivados são sais alcalinos, isto é, sais de sódio ou potássio, sulfo benzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogeno fosfatos, palmitatos, pivalatos ou furoatos.

- Exemplos de inibidores de EGFR preferidos que podem ser
- 5 mencionados incluem Cetuximabe, Trastuzumabe, ABX-EGF, Mab ICR-62 e
- 4-[(3-cloro-4-flúor fenil) amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-ciclopropilmetoxiquinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-flúor fenil) amino]-6-[[4-(n,N-dietil amino)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-ciclopropilmetoxiquinazolina
 - 10 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[[4-(N,N-dimetil amino)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-ciclopropilmetoxiquinazolina
 - 4-[(R)-(1-feniletil) amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-ciclopentiloxiquinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-ciclopropilmetoxiquinazolina
 - 15 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-[(S)-(tetraidrofurano-3-il) óxi] quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-ciclopropilmetoxiquinazolina
 - 20 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[2-(SS)-6-metil-2-oxomorfolin-4-il) etóxi]-7-metoxiquinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-([4-[N-(2-metoxietil)-N-metil amino]-1-oxo-2-buten-1-il] amino)-7-ciclopropilmetoxiquinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-ciclo pentiloxiquinazolina
 - 25 - 4-[(R)-(1-feniletil) amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxietil) amino)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-ciclopropilmetoxiquinazolina
 - 4-[(R)-(1-feniletil) amino]-6-([4-[N-(2-metoxietil)-N-etil amino]-1-oxo-2-buten-1-il] amino)-7-ciclopropilmetoxiquinazolina
 - 30 - 4-[(R)-(1-feniletil) amino]-6-([4-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]-1-oxo-2-buten-1-il] amino)-7-ciclopropilmetoxiquinazolina
 - 4-[(R)-(1-feniletil)amino]-6-([4-[N-(tetraidropiran-4-il)-N-metila-

- mino]-1-oxo-2-buten-1-il] amino)-7-ciclopropilmetoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[[4-(N,N-dimetil amino)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-((R)-tetraidro furan-3-ilóxi) quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[[4-(N,N-dimetil amino)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-((S)-tetraidro furan-3-ilóxi) quinazolina
- 5 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-([4-[N-(2-metoxietil)-N-metil amino]-1-oxo-2-buten-1-il] amino)-7ciclo pentilóxi quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil amino)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-ciclopentiloxiquinazolina
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[[4-(N,N-dimetil amino)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-((R)-(tetraidro furan-2-il) metóxi] quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[[4-(N,N-dimetil amino)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-((S)-(tetraidro furan-2-il) metóxi] quinazolina
 - 4-[(3-etinil fenil) amino]-6,7-bis-(2-metóxi etóxi) quinazolina
- 15 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-7-[3-(morfolin-4-il) propilóxi]-6-[(vinilcarbonil) amino] quinazolina
- 4-[(R)-(1-feniletil) amino]-6-(4-hidróxi fenil)-7H-pirrol[2,3-d] pirimidina
 - 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-etóxi quinolina
- 20 - 4-[[3-cloro-4-(3-fluorbenzilóxi) fenil] amino]-6-(5-[[2-metanosulfonil etil] amino] metil) furan-2-il) quinazolina
- 4-[(R)-(1-feniletil) amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-metóxi quinazolina
- 25 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il] amino]-7-[(tetraidro furan-2-il) metóxi] quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-([4-[N,N-bis-(2-metoxietil) amino]-1-oxo-2-buten-1-il] amino)-7-[(tetraidro furan-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
- 30 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo morfolin-4-il) etóxi]-7-metoxiquinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo morfolin-4-il) etóxi]-7-[(R)-(tetraidrofuran-2-il) metóxi] quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo morfolin-4-il) etóxi]-6-[(S)-tetraidrofuran-2-il) metóxi] quinazolina
- 5 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-{2-[4-(2-oxo morfolin-4-il) piperidin-1-il] etóxi}-7-metóxi quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[1-(t-butiloxicarbonil) piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi quinazolina
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(trans-4-aminociclohexan-1-ilóxi)-7-metóxi quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(trans-4-metanossulfonilamino ciclo hexan-1-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(tetraidropiran-3-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 15 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(1-metilpiperidin-4-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-{1-[(morfolin-4-il) carbonil] piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-{1-[(metoximetil) carbonil] piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi quinazolina
- 20 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(piperidin-3-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[1-(2-acetilaminoetil) piperidin-4-ilóxi]-7-metoxiquinazolina
- 25 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-etoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-((S)-tetraidrofuran-3-ilóxi)-7-hidroxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-metoxietóxi) quinazolina
- 30 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino) sulfonil amino] ciclo hexan-1-ilóxi}-7-metoxiquinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il) carbonilamino] ciclohexan-1-ilóxi}-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il) sulfonilamino] ciclohexan-1-ilóxi}-7-metoxiquinazolina
- 5 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-acetilaminoetóxi) quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-metanossulfonilaminoetóxi) quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-{1-(piperidin-1-il) carbonil] piperidin-4-ilóxi}-7-metoxiquinazolina
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(1-aminocarbonil metilpiperidin-4-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(cis-4-{N-[(tetraidro piran-4-il) carbonil]-N-metil amino} ciclo hexan-1-ilóxi)-7-metóxi quinazolina
- 15 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il) carbonil]-N-metilamino} ciclohexan-1-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il) sulfonil]-N-metilamino} ciclohexan-1-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(trans-4-etanossulfonilamino ciclohexan-1-ilóxi)-7-metóxi quinazolina
- 20 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(1-metanossulfonil piperidin-4-ilóxi)-7-etoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(1-metanossulfonil piperidin-4-ilóxi)-7-(2-metoxietóxi) quinazolina
- 25 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[1-(2-metoxiacetil) piperidin-4-ilóxi]-7-(2-metoxietóxi) quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(cis-4-acetilamino ciclohexan-1-ilóxi)-7-metóxi quinazolina
- 4-[(3-etinilfenil) amino]-6-[1-(t-butilóxi carbonil) piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi quinazolina
- 30 - 4-[(3-etinilfenil) amino]-6-(tetraidro piran-4-ilóxi)-7-metoxiquinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il) carbonil]-N-metil amino} ciclo hexan-1-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil piperazin-1-il) carbonil]-N-metil amino} ciclohexan-1-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 5 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il) carbonil amino] ciclohexan-1-ilóxi}-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-{1-[2-(2-oxo pirrolidin-1-il) etil] piperidin-4-ilóxi}-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil] piperidin-4-ilóxi}-7-(2-metoxietóxi) quinazolina
- 10 - 4-[(3-etinilfenil) amino]-6-(1-acetil piperidin-4-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-etinilfenil) amino]-6-(1-metilpiperidin-4-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 15 - 4-[(3-etinil fenil) amino]-6-(1-metanossulfonil piperidin-4-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(1-metilpiperidin-4-ilóxi)-7-(2-metoxietóxi) quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil piperidin-4-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 20 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(cis-4-metil amino ciclohexan-1-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-{cis-4[N-(2-metoxiacetil)-N-metil amino] ciclo hexan-1-ilóxi}-7-metoxiquinazolina
- 25 - 4-[(3-etinilfenil) amino]-6-(piperidin-4-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-etinilfenil) amino]-6-[1-(2-metóxi acetil) piperidin-4-ilóxi]-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-etinilfenil) amino]-6-{1-[(morfolin-4-il) carbonil] piperidin-4-ilóxi}-7-metoxiquinazolina
- 30 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil morfolin-4-il) carbonil] piperidin-4-ilóxi}-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-{1-[(2-metilmorfolin-4-il) car-

- bonil] piperidin-4-ilóxi}-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-azabicyclo [2.2.1] hept-5-il) carbonil] piperidin-4-ilóxi}-7-metoxiquinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietilamino) carbonil] piperidin-4-ilóxi}-7-metóxi quinazolina
- 5 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(1-etilpiperidin-4-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-{1-[(2-metoxietil) carbonil] piperidin-4-ilóxi}-7-metoxiquinazolina
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-{1-[(3-metoxipropil amino) carbonil] piperidin-4-ilóxi}-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[cis-4-(N-metanossulfonil-N-metil amino) ciclohexan-1-ilóxi]-7-metoxiquinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metilamino) ciclohexan-1-ilóxi]-7-metoxiquinazolina
- 15 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(trans-4-metilamino ciclohexan-1-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[trans-4-(N-metanossulfonil-N-metilamino) ciclohexan-1-ilóxi]-7-metoxiquinazolina
- 20 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(trans-4-dimetilaminociclohexan-1-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il) carbonil]-N-metil amino} ciclohexan-1-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxomorfolin-4-il) etóxi]-7-[(S)-(tetraidrofuran-2-il) metóxi] quinazolina
- 25 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(1-metanossulfonil piperidin-4-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil) amino]-6-(1-ciano piperidin-4-ilóxi)-7-metoxiquinazolina
- 30 opcionalmente em forma racêmica, como enantiômeros, diastereômeros ou como sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. São preferidos sais selecionados do grupo consistindo em cloridrato, bromi-

drato, iodidrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidrooxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato, e hidro-p-toluenossulfonato.

Exemplos de preferidos antagonistas dopamina que podem ser mencionados incluem Bromocriptina, Cabergolina, Alfa Diidroergocriptina, Lisurida, Pergolida, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurida e Viozana, opcionalmente em forma racêmica, como enantiômeros, diastereômeros ou como sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. São preferidos 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 agentes antialérgicos preferidos que podem ser mencionados incluem Epinastina, Cetirizina, Azelastina, Fexofenadina, Levocabastina, Loratadina, Mizolastina, Ketotifeno, Emedastina, Dimetindeno, Clemastina, Bamipina, Cexclorfeniramina, Feniramina, Doxilamina, Clorfenoxamina, Dimenhidrinato, Difenidramina, Prometazina, Ebastina, Desloratidina e Meclozina, opcionalmente em forma racêmica, como enantiômeros, diastereômeros ou como sais, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. São preferidos 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.

Além disso, macromoléculas inaláveis podem ser usadas como substâncias farmacologicamente ativas, como mostrado na EP 1 003 478 A1 ou CA 2297174 A1.

Além disso, o composto pode ser do grupo de derivados de ergotalcalóides, triptano, antagonistas de CGRP, inibidores de fosfodiesterase V, opcionalmente na forma de racematos, os enantiômeros, os diastereômeros e opcionalmente seus sais de adição ácida e hidratos farmacologicamente aceitáveis.

Como derivados alcalóides: diidroergotamina, ergotamina.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de liberação de um medicamento, particularmente na forma de um aerossol, com aperfeiçoada precisão de medição,

5 caracterizado pelo fato de que pelo menos um primeiro e segundo componentes são providos, os quais são colocados em ajuste selado um com o outro ou colocados um contra o outro,

 onde o primeiro componente é produzido em bateladas,

 onde pelo menos uma magnitude significativa dos primeiros componentes em cada batelada é determinada somente por amostragem
10 randômica,

 onde pelo menos uma magnitude significativa decisiva para todos os primeiros componentes da respectiva batelada é determinada a partir de pelo menos uma magnitude significativa,

 onde o segundo componente é dividido em grupos que diferem
15 por pelo menos uma magnitude essencial dos segundos componentes,

 onde dependendo da pelo menos uma magnitude significativa decisiva um grupo ajustando à respectiva magnitude significativa decisiva e, assim, à respectiva batelada é selecionado,

 onde um primeiro componente de uma batelada é combinado
20 com um segundo componente de um grupo ajustando a esta batelada, de modo a obter um ótimo selo entre estes dois componentes de modo a aperfeiçoar a precisão de medição, e estes dois componentes são movidos um em relação ao outro para o processo de liberação.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo
25 fato de que os primeiros componentes são moldados por injeção.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que os primeiros componentes são selos conformados (5), preferivelmente semelhantes a anulares, particularmente anéis-O.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a
30 3, caracterizado pelo fato de que uma dimensão relacionada a ferramenta, o volume e/ou a compressibilidade dos primeiros componentes é ou são determinados como magnitude ou magnitudes significantes.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o valor médio e o desvio padrão são detectados ou determinados como magnitudes significantes.

5 6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que os segundos componentes têm, cada, um recesso (6), particularmente um ressalto ou ranhura, para acomodação de primeiro componente e preferivelmente forma um tubo guia para um pistão (4).

10 7. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que uma dimensão relacionada com ferramenta, particularmente a profundidade e/ou largura, do recesso é usada como magnitude essencial para divisão nos grupos.

15 8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado em que o valor médio e o desvio padrão são usados como magnitudes essenciais para divisão nos grupos.

20 9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que os segundos componentes são produzidos com diferentes magnitudes essenciais, e em particular onde a diferença entre as magnitudes essenciais de diferentes grupos é maior que a tolerância de fabricação.

25 10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que os segundos componentes são produzidos em bateladas, a magnitude essencial dos segundos componentes em cada batelada sendo determinada somente por amostragem randômica e a partir desta a magnitude essencial para todos os segundos componentes da respectiva batelada é determinada para a divisão nos grupos.

30 11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o dispositivo (1) compreende, em adição aos primeiro e segundo componentes, pelo menos ainda um componente, particularmente um pistão (4), que é selado pelo primeiro componente, e/ou um anel suporte (7) para segurar axialmente o primeiro componente ao segundo componente.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que ainda um componente, particularmente o pistão (4), é produzido em bateladas e pelo menos uma magnitude significativa, tal como o diâmetro, é determinada somente através de amostragem randômica de cada batelada.

13. Processo de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma ou mais magnitudes significantes, particularmente dimensões relacionadas à ferramenta, de ainda componente ou componentes, particularmente o diâmetro do pistão (4) e/ou o comprimento axialmente efetivo do anel suporte (3), é ou são determinados e em consideração como ainda magnitudes significantes em adição à decisiva magnitude significativa quando selecionando o grupo de ajuste.

14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o grupo de ajuste é selecionado de modo que a magnitude significativa decisiva junto com opcionalmente pelo menos ainda uma magnitude significativa de ainda um componente e junto com a magnitude(s) essencial conduzem a um valor alvo, particularmente um desejado nível de enchimento de um recesso através de um selo e/ou gaxeta.

15. Dispositivo (1) para administração de um medicamento, particularmente na forma de um aerossol (A), com aperfeiçoada precisão de medição, o dispositivo (1) tendo um tubo guia (3), um pistão (4) guiado para ser ali longitudinalmente móvel, um selo conformado (5) para selagem entre o tubo guia (3) e pistão (4) e um recesso (6) para acomodação de selo conformado (5),

25 caracterizado pelo fato de,

que o selo conformado (5) de uma específica batelada de selos conformados (5) é combinado com um tubo guia (3) de um grupo de ajuste de tubos guias (3), onde o grupo é selecionado de vários grupos de tubos guias (3) dependendo de pelo menos uma magnitude significativa decisiva da batelada, de modo a encher o recesso (6) com o selo conformado (5) para um desejado nível de enchimento e pelo que obter um selo ótimo entre o selo conformado (5) e o tubo guia (3) de modo a aperfeiçoar a precisão de

medição.

16. Dispositivo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o recesso (6) é construído como uma ranhura ou ressalto e/ou é de construção anular.

5 17. Dispositivo de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que o recesso (6) é formado ou limitado pelo tubo guia (3).

18. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 17, caracterizado pelo fato de que o dispositivo (1) tem um anel suporte (7) para segurar axialmente o selo conformado (5) no recesso (6) e/ou para
10 delimitação de recesso (6).

19. Dispositivo de acordo com uma das reivindicações 15 a 18, caracterizado em que o selo conformado (5) é de construção anular, particularmente na forma de um anel-O.

20. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações
15 15 a 19, caracterizado pelo fato de que o selo conformado (5) é prensado no recesso (6) e/ou é elasticamente deformado pelo recesso (6) e o pistão (4).

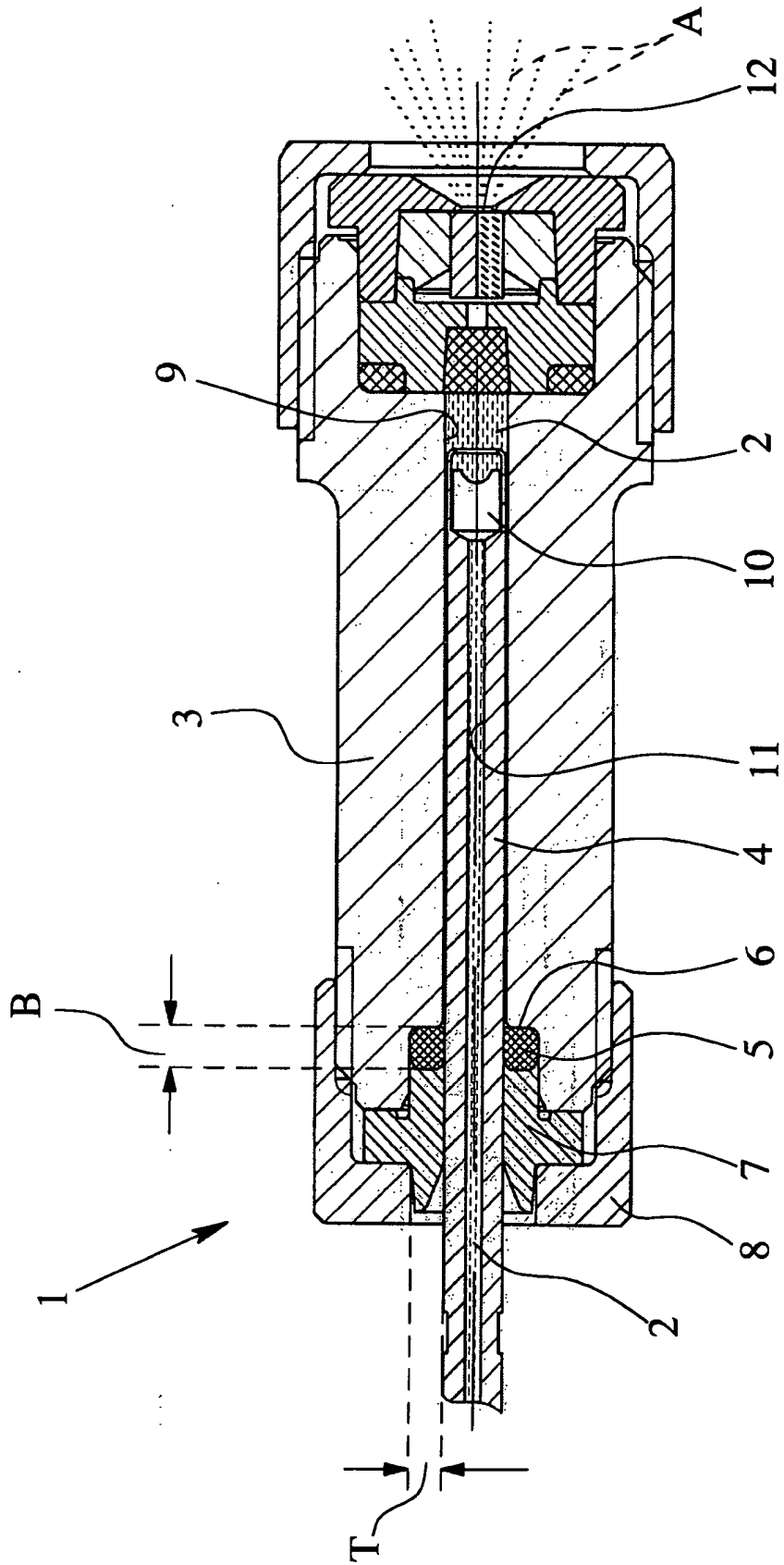
21. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 20, caracterizado pelo fato de que o diâmetro do pistão (4) é de 0,25 mm a 4 mm, preferivelmente 0,5 mm a 3 mm, mais particularmente 0,75 mm
20 a 2,25 mm.

22. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 21, caracterizado pelo fato de que o volume de bomba do dispositivo (1) é de 1 μ L a 1 mL, preferivelmente 1 μ L a 500 μ L, mais particularmente 5 μ L a 100 μ L, mais preferivelmente 5 μ L a 30 μ L, por acionamento do pistão.

23. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 22, caracterizado pelo fato de que o desejado nível de enchimento é em média pelo menos 90%, particularmente pelo menos 95%, com uma tolerância de não mais que 5%, em particular 4% ou menos.

24. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações
30 16 a 23, caracterizado pelo fato de que um dispositivo (1) é construído como um atomizador, inalador, injetor, gerador de pressão ou bomba de medição e/ou para terapia médica com aerossol.

1/1



RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSO E DISPOSITIVO PARA MEDIÇÃO DE MEDICAMENTOS".

5 A presente invenção refere-se a um processo e um dispositivo
para medição de um medicamento, preferivelmente um líquido, são propo-
tos. De modo a obter uma aperfeiçoada precisão de medição, um primeiro
componente fabricado em bateladas, tal como selo conformado, é combina-
do com um segundo componente, tal como um tubo de liberação, de um
grupo ajustando, o grupo ajustando sendo selecionado como uma função de
10 pelo menos uma magnitude significativa decisiva da respectiva batelada e
sendo caracterizado por uma magnitude essencial do segundo componente
de modo a obter um ótimo selo entre estes componentes.