



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

(11) BR 112016019649-0 B1



(22) Data do Depósito: 23/02/2015

(45) Data de Concessão: 07/12/2021

(54) Título: DISPOSITIVO DE INALAÇÃO

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

(30) Prioridade Unionista: 25/02/2014 IN 663/MUM/2014.

(73) Titular(es): LUPIN LIMITED.

(72) Inventor(es): VISHWAJIT BHIDE; RAGHURAM AMPERAYANI PATTABHI; ROHINI PIMPLE; BISHU CHOUBEY.

(86) Pedido PCT: PCT IB2015051350 de 23/02/2015

(87) Publicação PCT: WO 2015/128789 de 03/09/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 25/08/2016

(57) Resumo: DISPOSITIVO DE INALAÇÃO. A presente invenção refere-se a um dispositivo de inalação que compreende: um alojamento (2), uma placa de base (4) cobrindo o alojamento (2), um suporte de medicamento (10) integrado com a placa de base (4), um bocal (3) se prolongando através da placa de base (4), uma tampa (1) cobrindo o bocal (3), pelo menos um elemento de perfuração (11), um membro atuador (5), uma mola (12), e é caracterizado pelo fato de que o dispositivo de inalação é um sistema de duas articulações (6, 8), em que a placa de base (4) é unida à articulação (6); o bocal (3) e a tampa (1) são unidos à articulação (8).

DISPOSITIVO DE INALAÇÃO

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção refere-se a um dispositivo de inalação para a inalação de composições farmacêuticas em pó contidas em cápsulas que são inseridas em um suporte de medicamento do dispositivo de inalação.

Antecedentes da invenção

[0002] O invento de dispositivos de inalação pavimentou um caminho livre de problemas para o tratamento e gestão de doenças respiratórias. Hoje, dispositivos de inalação de pó seco desempenham um papel importante no campo da liberação de fármacos alvo para as vias aéreas dos pulmões afetados. Os inaladores de pó seco (DPIs) têm estado disponíveis desde 1967 e a Aventis foi a primeira a desenvolver DPI pelo nome de SPINHALER para a liberação de cromoglicato de sódio. Desde então, foram observados muitos aprimoramentos na concepção e uso de dispositivos de inalação.

[0003] Em geral, os dispositivos de inalação em pó são utilizados para a inalação quer em doses únicas ou múltiplas de medicamento em pó a partir de cápsulas. Os dispositivos são configurados para terem suportes de medicamentos que mantêm as cápsulas contendo o medicamento em pó. Um mecanismo de perfuração fornecido com o dispositivo perfura a cápsula e permite que o medicamento seja disperso no ar aspirado pelo usuário durante o processo de inalação. A cápsula esvaziada permanece no dispositivo que é então descartada antes do uso subsequente do dispositivo.

[0004] O documento US 3.807.400 descreve alguns aprimoramentos nos dispositivos de inalação de com câmara de turbilhonamento, dispositivos que podem ser considerados na sua operação essencial *per se* conhecida e são destinados a dispersar o conteúdo de uma cápsula cheia com uma composição de medicamento em pó. O dispositivo de acordo com a esta invenção fornece um bocal que é uma estrutura telescópica e dois dispositivos de perfuração que são colocados em um membro rotativo de acordo com uma posição oposta diametral e são acionados pelo membro, a estrutura telescópica quando estendida formando a câmara de turbilhonamento, o manto do último membro do mencionado sendo formado com um ressalto capaz de dar uma série de operações de perfuração para ambos os dispositivos de perfuração.

[0005] O documento US 8.006.695 descreve um dispositivo de inalação para a inalação de um medicamento a partir de uma cápsula perfurável que compreende um alojamento para receber uma cápsula de medicamento; meios de fechamento para fechar o alojamento, os ditos meios de fechamento sendo móveis em relação ao alojamento; meios de perfuração adequados para perfurar uma cápsula de medicamento; em que o movimento dos meios de fechamento em relação ao alojamento provoca o movimento dos meios de perfuração. A invenção também fornece um suporte para uma cápsula de medicamento cujo suporte compreende uma câmara adequada para receber uma cápsula de medicamento; e meios para a geração de turbulência no fluxo de fluido através da câmara de modo que, em uso, o fluxo de fluido turbulento causa vibração de uma cápsula recebida pela câmara, de modo a auxiliar na liberação do medicamento contido no interior da cápsula.

[0006] O documento US 7.694.676 descreve um inalador para a inalação de composições farmacêuticas em pó a partir de cápsulas que inclui: uma parte inferior; uma placa que pode ser engatada com a parte inferior e com a qual a parte inferior pode ser fechada; um suporte de cápsula para receber as cápsulas, este suporte sendo adaptado para ser rebaixado para dentro da parte inferior; um bocal passível ser engatado à placa; uma tampa que cobre o bocal em uma posição fechada e engatá-la por meio de um elemento de fechamento, a parte inferior, a placa, o bocal e a tampa sendo articulados entre si por meio de uma única articulação.

[0007] O documento US 8.022.082 descreve um inalador que compreende: um alojamento contendo duas janelas, uma plataforma na qual existem portas de entrada de ar e que é provida de uma tela fixada por um alojamento de tela, uma câmara de inalação conectada à plataforma em que há um botão de pressão fornecido com dois pinos afiados e contador móvel para uma mola, um bocal que é conectado ao alojamento, o pavimento e uma tampa por meio de um eixo para permitir ser invertida aberta ou fechada, e os três orifícios com diâmetros abaixo de 1 mm na região central em torno da câmara de cápsula e por baixo do alojamento de tela e da tela.

[0008] O documento US 7.252.087 descreve um inalador que utiliza um membro atuador multifuncional. O membro atuador multifuncional, tal como descrito no documento US

'087, em uma primeira posição funcional, permite que um elemento de fechamento seja desengatado a partir de uma parte inferior do alojamento e, em uma segunda posição funcional, permite que um bocal seja articulado longe da parte inferior do alojamento.

[0009] O documento US 7.284.553 divulga um inalador de pó que opera sobre o princípio de Bernoulli. O documento descreve um inalador com uma câmara da cápsula incluindo elementos protuberantes em ambas a superfície interior da câmara da cápsula ou na superfície exterior da cápsula.

[00010] Embora o estado da técnica tenha discutido muitos tipos diferentes de inaladores para a liberação de medicamento, uma necessidade permanece no estado da técnica para a concepção e o desenvolvimento de inaladores aprimorados para a liberação de inalante em pó com base nos fatores que influenciam a aderência ao tratamento, tais como fármaco a ser administrado, a facilidade de manipulação e a preferência do paciente. A presente invenção tem, portanto, por objetivo tratar adequadamente estas e outras necessidades existentes no estado da técnica, aprimorando os inaladores conhecidos ainda mais em termos de sua manipulação.

[00011] A presente invenção refere-se, assim, a dispositivos de inalação aprimorados com dois sistema de articulação destinados a dispersar o conteúdo da composição farmacêutica em pó.

[00012] No uso normal do inalador de pó seco o paciente abre a tampa, em seguida, o bocal e insere a cápsula contendo a composição farmacêutica em pó. O paciente então pressiona o membro atuador que leva à perfuração da cápsula contendo a composição farmacêutica em pó. Os elementos de perfuração anexos ao membro atuador perfuram a cápsula a partir de um lado permitindo que a composição farmacêutica em pó contida na cápsula saia quando o paciente inala através do bocal.

[00013] A concepção de "duas articulações" no inalador da presente invenção emprega duas articulações separadas. Uma articulação é para a tampa e o bocal e a segunda é para a placa de base. Exige-se que o paciente abria a placa de base apenas como e quando necessário. O uso de segunda e distinta articulação evita a abertura acidental da placa de base, impedindo assim a contaminação do medicamento. Além disso, o membro atuador não protuberante faz a manutenção e armazenagem do dispositivo muito

conveniente.

[00014] Além disso, a forma do inalador, que é rodada ao longo do topo e de um lado é configurada a um ângulo de tal forma que o paciente é capaz de ter uma aderência apropriada no dispositivo e o considera muito conveniente para acionar o dispositivo sem perder o controle sobre a manutenção do dispositivo.

Objetos da Invenção

[00015] Um objeto da presente invenção é o de superar os inconvenientes do estado da técnica.

[00016] Um outro objeto da presente invenção consiste em fornecer um dispositivo de inalação com dois sistemas de articulação (6, 8).

[00017] Ainda, um outro objeto da presente invenção consiste em fornecer um dispositivo de inalação com dois sistemas de articulação, em que o bocal (3) e a tampa (1) são unidos a uma única articulação (8).

[00018] Ainda, um outro objeto da presente invenção consiste em fornecer um dispositivo de inalação com dois sistemas de articulação, em que a placa de base (4) é articulada separadamente do bocal e da tampa para articulação (6).

[00019] Ainda, um outro objeto da presente invenção é fornecer um inalador utilizando uma placa de base (4) desprovida de quaisquer orifícios.

[00020] Ainda, um outro objeto da presente invenção é o de fornecer um inalador, em que o auxiliar de trava (9) está disposto distal ao membro atuador (5).

Descrição Resumida da Invenção

[00021] Assim, de acordo com um aspecto da presente invenção, é fornecido um dispositivo de inalação que compreende: um alojamento (2), uma placa de base (4) cobrindo o alojamento (2), um suporte de medicamento (10) integrado com a placa de base (4), um bocal (3) se prolongando através da placa de base (4), uma tampa (1) cobrindo o bocal (3), pelo menos um elemento de perfuração (11), um membro atuador (5), uma mola (12), e que é caracterizado pelo fato de que o dispositivo de inalação é um sistema de duas articulações (6, 8), em que a placa de base (4) é unida à articulação (6); o bocal (3) e a tampa (1) são unidos à articulação (8).

Breve Descrição dos Desenhos

[00022] A Figura 1 ilustra os componentes essenciais do inalador de acordo com a presente invenção, em que o alojamento (2) que acomoda a placa de base (4) e é coberto por este último, o bocal (3) com o auxiliar de trava (9). A placa de base (4) é unida à articulação (6) e o bocal (3) e a tampa (1) são articulados em conjunto distintamente a partir da placa de base para a articulação (8). O auxiliar de trava (9) está disposto distal ao membro atuador (5).

[00023] A Figura 2 ilustra a vista superior do suporte de medicamento (10) montado no lado inferior da placa de base (4).

[00024] A Figura 3 ilustra a vista fechada do bocal (3) se prolongando através da placa de base (4) que é integrada com o suporte de medicamento (10). As duas articulações (6, 8) estão claramente marcadas.

[00025] A Figura 4 ilustra a vista seccional parcial radial do inalador que descreve a tampa (1), o bocal (3), os elementos de perfuração (11), o membro de atuação (5), a mola (12), o suporte de medicamento (10), as janelas de inspeção (7) e o bocal e a tampa unidos à articulação (8).

[00026] A Figura 5 ilustra a perspectiva lateral do inalador em uma posição totalmente fechada.

[00027] A Figura 6 ilustra a vista superior da placa de base do inalador (4) desprovida de quaisquer orifícios.

[00028] A Figura 7 ilustra o inalador com o sistema de duas articulações distinto (6, 8).

[00029] A Figura 8 ilustra o gráfico para a raiz quadrada da queda de pressão em relação à taxa de fluxo no inalador da presente invenção que descreve uma resistência relativamente alta ao fluxo de ar.

Descrição Detalhada da Invenção

[00030] O seguinte apresenta um resumo simplificado da presente invenção a fim de fornecer uma compreensão básica de alguns aspectos da presente invenção. Este resumo não é um amplo panorama da presente invenção. Não se destina a identificar elementos chave/críticos da presente invenção ou a delinear o escopo da presente invenção. O seu único objetivo é apresentar alguns conceitos da presente invenção em uma forma simplificada como um prelúdio para uma descrição mais detalhada da presente invenção

apresentada mais tarde.

[00031] De acordo com a presente invenção um inalador para a inalação de composições farmacêuticas em pó é fornecido a partir de cápsulas que são inseridas em um suporte de medicamento fornecido no inalador antes do uso. De acordo com a presente invenção, após a cápsula ter sido inserida no suporte de medicamento do dispositivo, o paciente pode pressionar um membro atuador que pode ser movido a partir de uma posição de repouso, cooperando assim com pelo menos um elemento de perfuração que pode entrar no suporte de medicamento. A cápsula é perfurada pelo menos por um elemento de perfuração e a composição farmacêutica é liberada.

[00032] Outros aspectos, vantagens e características mais salientes da presente invenção serão evidentes para os técnicos no assunto a partir da descrição detalhada que se segue que, tomada em conjunto com os desenhos anexos, descreve realizações exemplares da presente invenção.

[00033] O inalador de acordo com a presente invenção, como mostrado nas Figuras 1, 2, 3 e 4, compreende essencialmente um alojamento (2) que acomoda a placa de base (4) e é coberto por esta última, o bocal (3) com o auxiliar de trava (9); a dita placa de base (4) é unida à articulação (6) e ao bocal (3) e a tampa (1) é articulada em conjunto distintamente a partir da placa de base para a articulação (8); O auxiliar de trava (9) está disposto distal ao membro atuador (5). A janela de inspeção (7) permite, ainda, inspecionar os elementos internos do dispositivo. Um suporte de medicamento (10) é montado no lado inferior da placa de base (4). Um ou mais elementos de perfuração (11) para perfurar as cápsulas são unidos a partir do interior do membro atuador (5) e uma mola (12) também é configurada para unir o membro atuador; caracterizado pelo fato de o atuador, quando pressionado a partir do exterior, o elemento de mola (12) se torna comprimido e permite que os elementos de perfuração (11) se movam linearmente e perfurem a cápsula, de tal modo que o medicamento no interior da cápsula é liberado e o elemento de mola retrai posteriormente.

[00034] Os termos e as palavras utilizadas na descrição a seguir e nas reivindicações não estão limitados aos significados bibliográficos, mas, meramente utilizados pelo inventor para permitir uma compreensão clara e consistente da presente invenção.

[00035] A tampa (1) oferece proteção aos componentes do dispositivo, impedindo a entrada de poeira ou quaisquer outras partículas estranhas.

[00036] O bocal (3) é o componente através do qual o paciente inala a composição farmacêutica em pó.

[00037] A placa de base (4) assegura que o suporte de medicamento (10) seja mantido de forma segura e permaneça sempre alinhado com o bocal (3) de um fluxo suave do medicamento.

[00038] O membro atuador (5) é responsável pelo bloqueio e desbloqueio da tampa (1) e mantém os elementos de perfuração (11) na posição apropriada. Quando o membro atuador (5) é movido para frente, ele garante a perfuração adequada da cápsula, de tal forma que a composição farmacêutica em pó esteja disponível para inalação pelo paciente.

[00039] A articulação (6) é responsável por manter a placa de base (4) em uma posição apropriada, de tal modo que o suporte de medicamento (10) esteja sempre alinhado com o bocal (3).

[00040] A janela de inspeção (7) fornece uma vista do suporte de medicamento (10) e permite que o paciente confirme a presença de cápsula no suporte de medicamento (10).

[00041] A articulação (8) é responsável pelo movimento apropriado da tampa (1) e pelo bocal (3).

[00042] A auxiliar de trava (9) sobre o bocal oferece uma articulação para o paciente abrir o bocal, de modo que a cápsula contendo a composição farmacêutica em pó pode ser colocada no suporte de medicamento (10).

[00043] Em uma realização da presente invenção, o inalador é operado da seguinte maneira.

- (a) A tampa (1) é aberta pressionando o membro atuador (5);
- (b) a tampa (1) é puxada para cima e para fora da base para expor o bocal (3);
- (c) O bocal (3) é aberto puxando o auxiliar de trava (9) localizado em ambos os lados do bocal (3);
- (d) A cápsula é colocada no suporte de medicamento (10) do inalador da presente invenção;
- (e) O bocal (3) é fechado firmemente. A tampa (1) é mantida aberta;

- (f) O inalador da presente invenção é mantido em uma posição tal que o bocal (3) está voltado apontando para cima;
- (g) O membro atuador (5) é pressionado para mover o elemento de perfuração (11) para perfurar as cápsulas.
- (h) A composição farmacêutica em pó é inalada a partir da cápsula.

[00044] O dispositivo pode ser feito a partir de qualquer material adequado. De preferência, o dispositivo é feito de plástico, por exemplo, ABS (acrilonitrilo butadieno estireno), PC (policarbonato), PA (poliacetal) ou PS (poliestireno), ou misturas dos mesmos, ou de um material antiestático, tal como delrin ou aço inoxidável.

[00045] O inalador de acordo com a invenção permite que a composição farmacêutica seja liberada de forma mais confiável em comparação com os dispositivos conhecidos no estado da técnica.

[00046] As vantagens da presente inalador são tal como se segue.

1. O paciente é requerido para abrir a placa de base apenas como e quando necessário. O uso de segunda e distinta articulação impede a abertura acidental da placa de base, evitando assim a contaminação do medicamento.

2. Além disso, o membro atuador não protuberante torna a manipulação do dispositivo de armazenamento e do dispositivo, muito conveniente.

3. Além disso, o formato do inalador, que é arredondado ao longo do topo e de um lado, é configurado com um ângulo de tal forma que a paciente é capaz de ter uma articulação apropriada no dispositivo e verifica-se como sendo muito conveniente para acionar o dispositivo sem perder o controle sobre a manutenção do dispositivo.

[00047] Um dispositivo de inalação com dois sistemas de articulação utilizando uma placa de base desprovida de quaisquer orifícios foi medido para ter uma resistência ao fluxo de cerca de 0,07 L/min⁻¹ resultando em uma taxa de fluxo de cerca de 40 L/min⁻¹ com uma queda de pressão de cerca de 4 kPa através do inalador.

[00048] A resistência ao fluxo pode ser calculada utilizando a fórmula: $R = P^{0,5}/Q$ em que Q é a taxa de fluxo (L/min), P é a queda de pressão (kPa) através do inalador e R é a resistência de fluxo [kPa^{0,5}/(L/min)].

[00049] No sistema, as quedas de pressão de inalação de entre 2 kPa e 6 kPa produzidas

resultantes de taxas de fluxo de cerca de entre 25 e 55 litros por minuto.

[00050] A presente invenção refere-se ao uso de um dispositivo de inalação, tal como descrito acima, para a administração de uma composição farmacêutica em pó que é adequada para o tratamento de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica por inalação.

[00051] A queda de pressão em função da curva de taxa de fluxo depende da construção do inalador.

[00052] O inalador de acordo com a presente invenção foi testado para medir a sua resistência ao fluxo, que é uma característica importante dos inaladores.

[00053] De acordo com o princípio de Bernoulli, em que a raiz quadrada da queda de pressão é representada graficamente em relação à taxa de fluxo, a resistência do inalador é o declive da porção linear da curva. Um gráfico exemplar pode ser visto na Figura 8 para um dispositivo de inalação de acordo com a presente invenção. O gráfico representado na Figura 8 indica uma resistência relativamente alta ao fluxo de ar, a curva aumentando rapidamente com a taxa de fluxo.

[00054] O inalador de acordo com a presente invenção pode incluir características de concepção fornecidas pelo reconhecimento de que os diferentes fármacos em pó têm diferentes características. Assim, para eficiência da liberação aumentada, os parâmetros de fluxo do inalador devem vantajosamente ser ajustados para o fármaco específico a ser liberado. Estes ajustes podem ser feitos ajustando o fluxo de ar. O fluxo de ar pode ser controlado por perfuração do orifício de fornecimento de ar adicional ou por aumento e diminuição do tamanho da abertura do orifício de fornecimento de ar.

[00055] De preferência, a composição farmacêutica em pó contida no interior da cápsula é um medicamento em pó seco. O termo "cápsula" se destina a ser entendido em sentido amplo e inclui qualquer recipiente adequado para composições farmacêuticas em pó. A cápsula pode ser formada a partir de qualquer material adequado, incluindo gelatina, HPMC ou plástico.

[00056] Em uma realização, a presente invenção fornece a composição farmacêutica que inclui produtos farmacêuticos em pó que podem ser administrados por inalação. Particularmente preferidos neste contexto são as composições farmacêuticas selecionadas dentre os anticolinérgicos, beta-2-agonistas, esteroides, inibidores de PDE IV, antagonistas

de LTD4 e inibidores de EGFR-quinase.

[00057] Anticolinérgicos para uso são de preferência selecionados dentre o brometo de tiotrópio, brometo de oxitrópio, brometo de flutrópio, brometo de ipratrópio, sais de glicopirrônio, cloreto de tróspio, tolterodina, metobrometo de 2,2-difenilpropionato de tropenol, metobrometo de 2,2-difenilpropionato de escopina, metobrometo de 2-fluoro-2,2-difenilacetato de escopina, metobrometo de 2-fluoro-2,2-difenilacetato de tropenol, metobrometo de 3,3',4,4'-tetrafluorobenzilato de tropenol, metobrometo de 3,3',4,4'-tetrafluorobenzilato de escopina, metobrometo de 4,4'-difluorobenzilato de tropenol, metobrometo de 4,4'-difluorobenzilato de escopina, metobrometo de 3,3'-difluorobenzilato de tropenol, metobrometo de 3,3'-difluorobenzilato de escopina, metobrometo de 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato de tropenol, metobrometo de 9-fluoro-fluoreno-9-carboxilato de tropenol, metobrometo de 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato de escopina, metobrometo de 9-fluoro-fluoreno-9-carboxilato de escopina, metobrometo de 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de tropenol, metobrometo de 9-metil-9-fluoreno-carboxilato de escopina, metobrometo de ciclopropiltropina benzilato, metobrometo de 2,2-difenilpropionato de ciclopropiltropina, metobrometo de 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metobrometo de 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metobrometo de 9-metil-xanteno-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metobrometo de 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato de ciclopropiltropina, metobrometo de metil 4,4'-difluorobenzilato de ciclopropiltropina, metobrometo de 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de tropenol, metobrometo de 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de escopina, metobrometo de 9-metil-xanteno-9-carboxilato de tropenol, metobrometo de 9-metil-xanteno-9-carboxilato de escopina, metobrometo 9-etil-xanteno-9-carboxilato de tropenol, metabrometo de 9-difluorometil-xanteno-9-carboxilato de tropenol e metobrometo de 9-hidroximetil-xanteno-9-carboxilato, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros e opcionalmente na forma dos solvatos e/ou hidratos dos mesmos.

[00058] Os beta-2 agonistas utilizados são, de preferência, selecionados dentre o albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina,

salmeterol, salmefamol, soterenot, sulfonterol, tiaramida, terbutalina, tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexil-oxi}-butil)-benzenossulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidróxi-7-[2-{[2-{[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil}etil]-amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamin-o]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 e 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)-etanol, 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.

[00059] Os esteroides utilizados são, de preferência, selecionados dentre prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, RPR-106541, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, ST-126, dexametasona, (S)-fluorometil-6a,9a-difluoro-17a-[(2-furanilcarbonil)óxi]-11p-hidroxi-16a-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17p-carbotionato, (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il)-6a,9a-difluoro-11p-hidroxi-16a-metil-3-oxo-17a-propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17p-carbotionato e etiprednol-dicloroacetato (BNP-166), opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros e opcionalmente na forma dos seus sais e derivados, os seus solvatos e/ou hidratos dos mesmos.

[00060] Os inibidores de PDE IV utilizados são, de preferência, selecionados dentre enprofyllina, teofilina, roflumilaste, zriflo (cilomilaste), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-dicloro-1l-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, NCS-613, pumafentina, (-)p-[(4aR*,10bS*)-9-etóxi-

1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metóxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, (R)-(+)-1-(4-bromobenzil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona, 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]benzil)-2-pirrolidona, cis[ácido 4-ciano-4-(4-metoxifenil-3-ciclopentiloxi)ciclohexano-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-enil-4-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol], (R)-(+)-etil[4-(4-metoxifenil-3-ciclopentiloxi)pirrolidin-2-ilideno]acetato, (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno]acetato, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, arofillina, atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina e 9-ciclopentil-5,6-diidro-7-etil-3-(terc-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazol[4,3-a]piridina opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros dos mesmos e opcionalmente na forma dos sais de adição farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, solvatos e/ou hidratos dos mesmos.

[00061] Os antagonistas de LTD4 utilizados são, de preferência, selecionados dentre o montelukaste, ácido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluoro-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)ciclopropano-acético, pranlucaste, zafirlucaste, ácido [2-[[2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 e L-733321, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros dos mesmos, opcionalmente na forma dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, bem como opcionalmente na forma dos sais e derivados dos mesmos, os solvatos e/ou hidratos dos mesmos.

[00062] Inibidores de EGFR-quinase utilizados são, de preferência, selecionados dentre o cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-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)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-

[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopentiloxi-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)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-quinazolina-(2-metoxi-etoxi), 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrolo[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-[(R)-(1-fenil-acetato)amino]-6-{{4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil) amino]-6-{{4-(morfolin-4-il)-l-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-[(tetra-hidrofuran-2-il)metoxi]-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-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-metanesulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetra-hidropiran-3-iloxi)-quinazolina-7-metoxi-, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piper-IDIN-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-(tetra-hidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclo-hexan-1-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropirano-iloxi-4)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-

[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclo-hexan-1-il-oxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil) amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metóxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-Y-loxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[carbonil]-piperidin-4-iloxi-(O-metoxietil-amin-N-metil-N-2)}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(amino N-metanossulfonil-N-metil)-ciclo-hexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanossulfonil-N-met-il-amino)-ciclo-hexan-l-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-iloxi-dimetilamino-ciclo-hexan-L)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil) amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetra-hidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanossulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, e 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros dos mesmos, opcionalmente na forma dos sais de adição farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, os seus solvatos e/ou hidratos dos mesmos.

[00063] Exemplos de sais de adição de ácido com ácidos farmacologicamente aceitáveis cujos compostos podem ser capazes de formar incluem sais selecionados de entre cloridrato, bromidrato, iodidrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato, preferencialmente cloridrato, bromidrato, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanossulfonato.

[00064] As composições farmacêuticas em pó podem conter as substâncias ativas acima

mencionadas, bem como os sais, ésteres ou combinações destas substâncias ativas, sais e ésteres.

[00065] Embora a presente invenção tenha sido descrita no presente com referência a realizações particulares, deve ser entendido que estas realizações são meramente ilustrativas dos princípios e aplicações da presente invenção. Deve, por conseguinte, ser entendido que várias modificações podem ser feitas às realizações ilustrativas e que outros arranjos podem ser concebidos sem se afastar do espírito e do escopo da presente invenção.

Reivindicações

1. DISPOSITIVO DE INALAÇÃO que compreende:

- um alojamento (2),
- a placa de base (4) cobrindo o alojamento (2),
- um suporte de medicamento (10) integrado com a placa de base (4),
- um bocal (3) se prolongando através da placa de base (4),
- uma tampa (1) que cobre o bocal (3),
- pelo menos um elemento de perfuração (11),
- um membro atuador (5),
- uma mola (12),

e que é **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo de inalação é um sistema de duas articulações (6, 8) em que

- a placa de base (4) está unida à articulação (6);
- o bocal (3) e a tampa (1) são unidos à articulação (8);
- a placa de base (4) é articulada separadamente a partir do bocal (3) e da tampa (1).

2. DISPOSITIVO DE INALAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que os elementos de perfuração (11) são unidos a partir do interior do membro atuador (5).

3. DISPOSITIVO DE INALAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a mola (12) é configurada para unir o membro atuador (5).

4. DISPOSITIVO DE INALAÇÃO, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que, a fim de assistir a perfuração, o membro atuador (5) quando pressionado faz com que o elemento de mola (12) se torne comprimido, o que permite que os elementos de perfuração (11) se movam linearmente.

5. DISPOSITIVO DE INALAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo compreende ainda um auxiliar de trava (9) no bocal (3) que dispõe de uma trava para abrir o bocal (3).

6. DISPOSITIVO DE INALAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que o dispositivo compreende ainda uma janela de inspeção (7) para ver ao longo do dispositivo de inalação.

7. DISPOSITIVO DE INALAÇÃO, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que o auxiliar de trava (9) está disposto distal ao membro atuador (5).

8. DISPOSITIVO DE INALAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o suporte de medicamento (10) é montado no lado inferior da placa de base (4).

9. DISPOSITIVO DE INALAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a placa de base é desprovida de quaisquer orifícios.

10. DISPOSITIVO DE INALAÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o suporte de medicamento (10) é concebido para conter uma cápsula com a composição farmacêutica em pó.

11. DISPOSITIVO DE INALAÇÃO, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que a composição farmacêutica em pó é adequada para o tratamento de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica por inalação.

12. DISPOSITIVO DE INALAÇÃO, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que a composição farmacêutica em pó contida no interior da cápsula é um medicamento em pó seco.

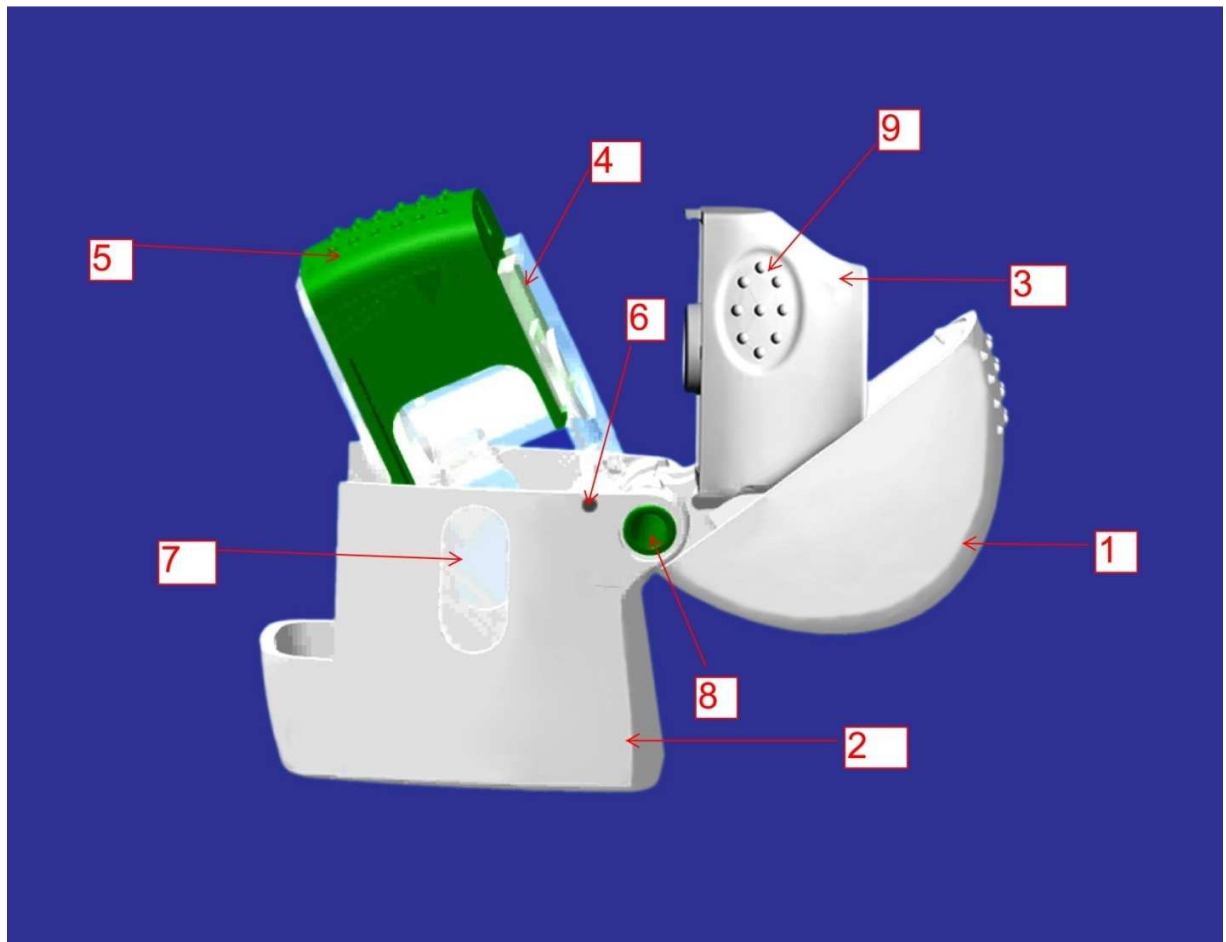


Figura 1

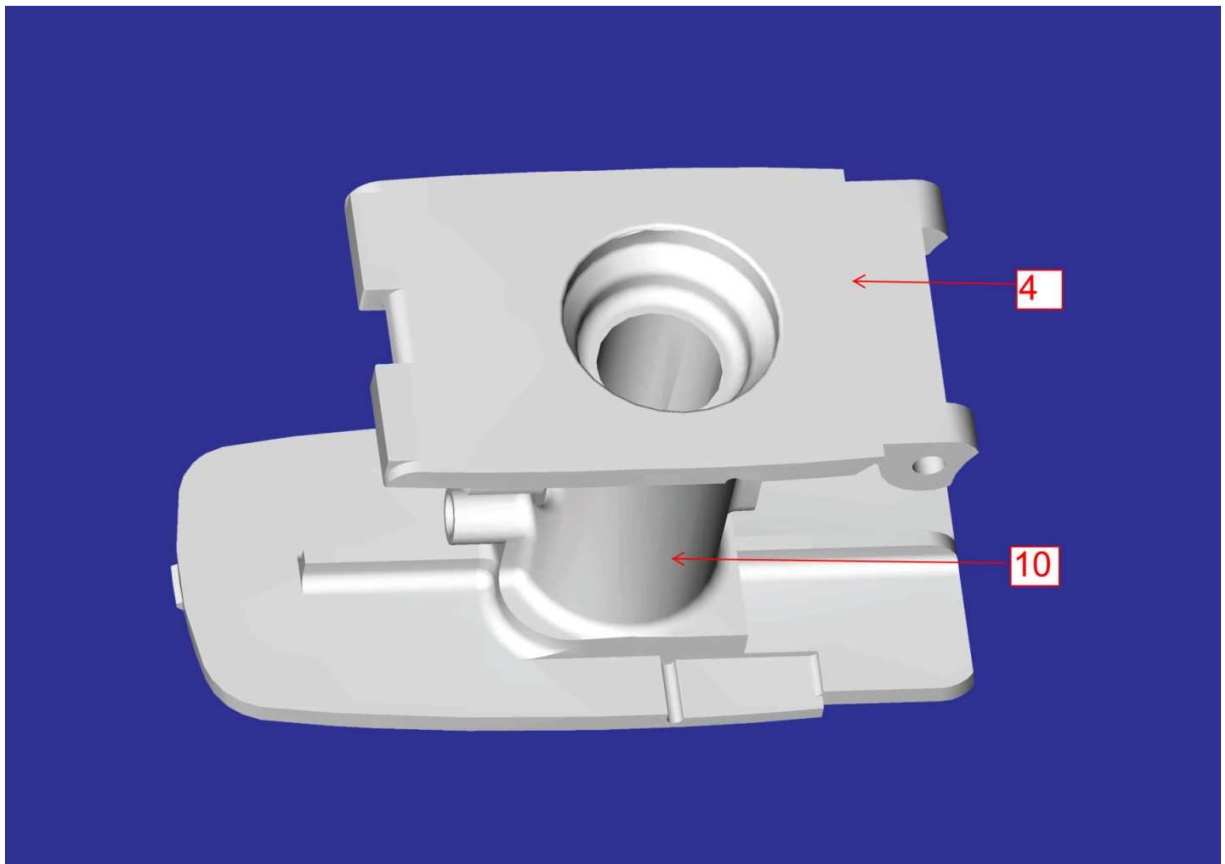


Figura 2

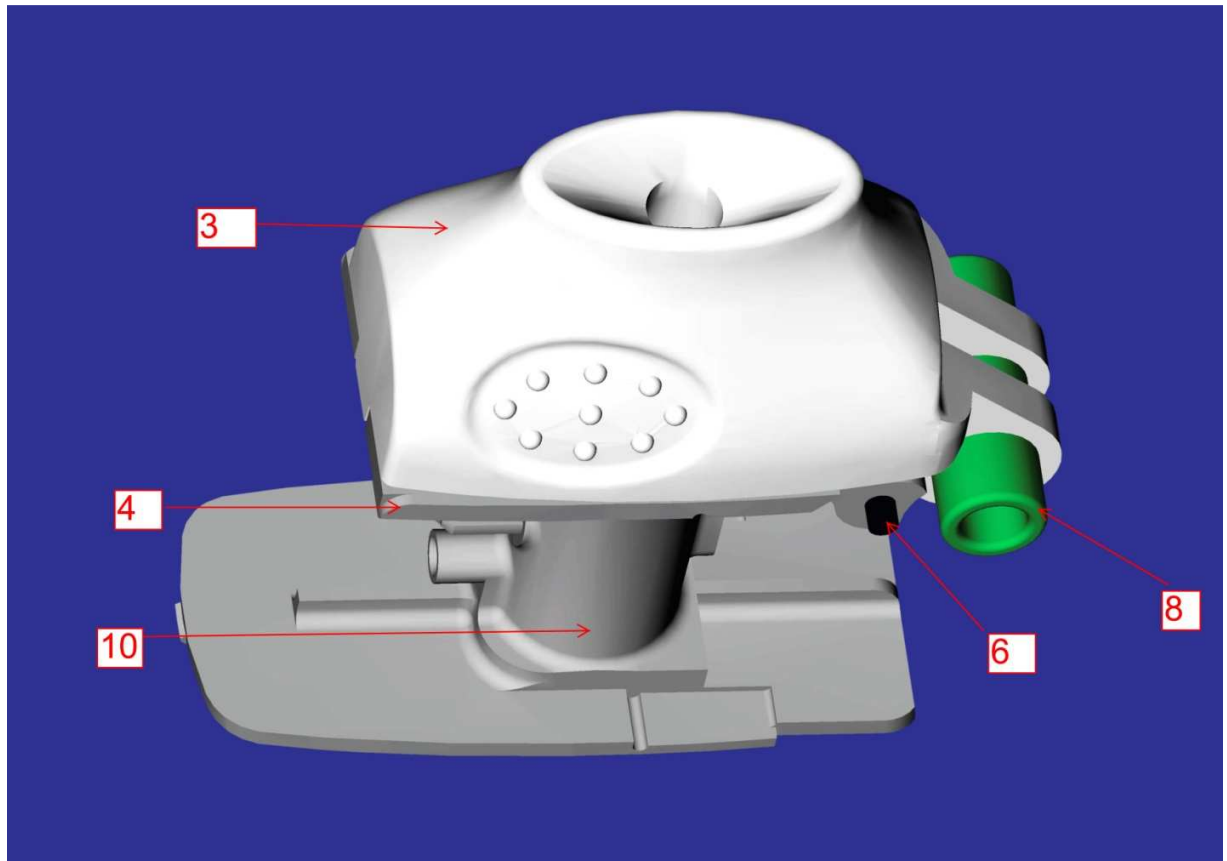


Figura 3

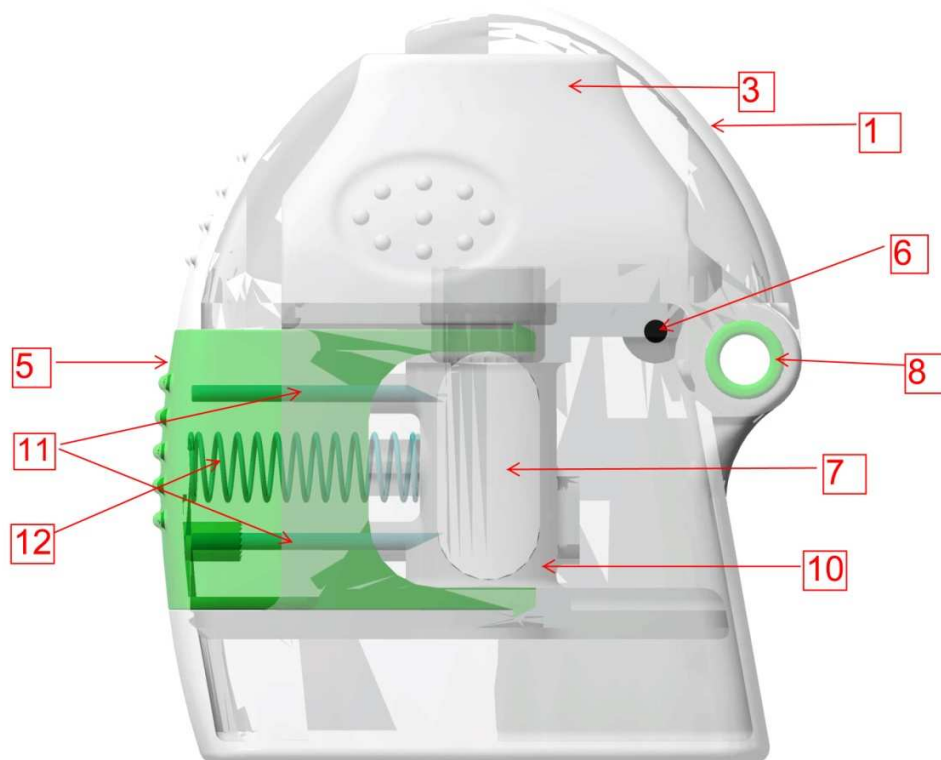
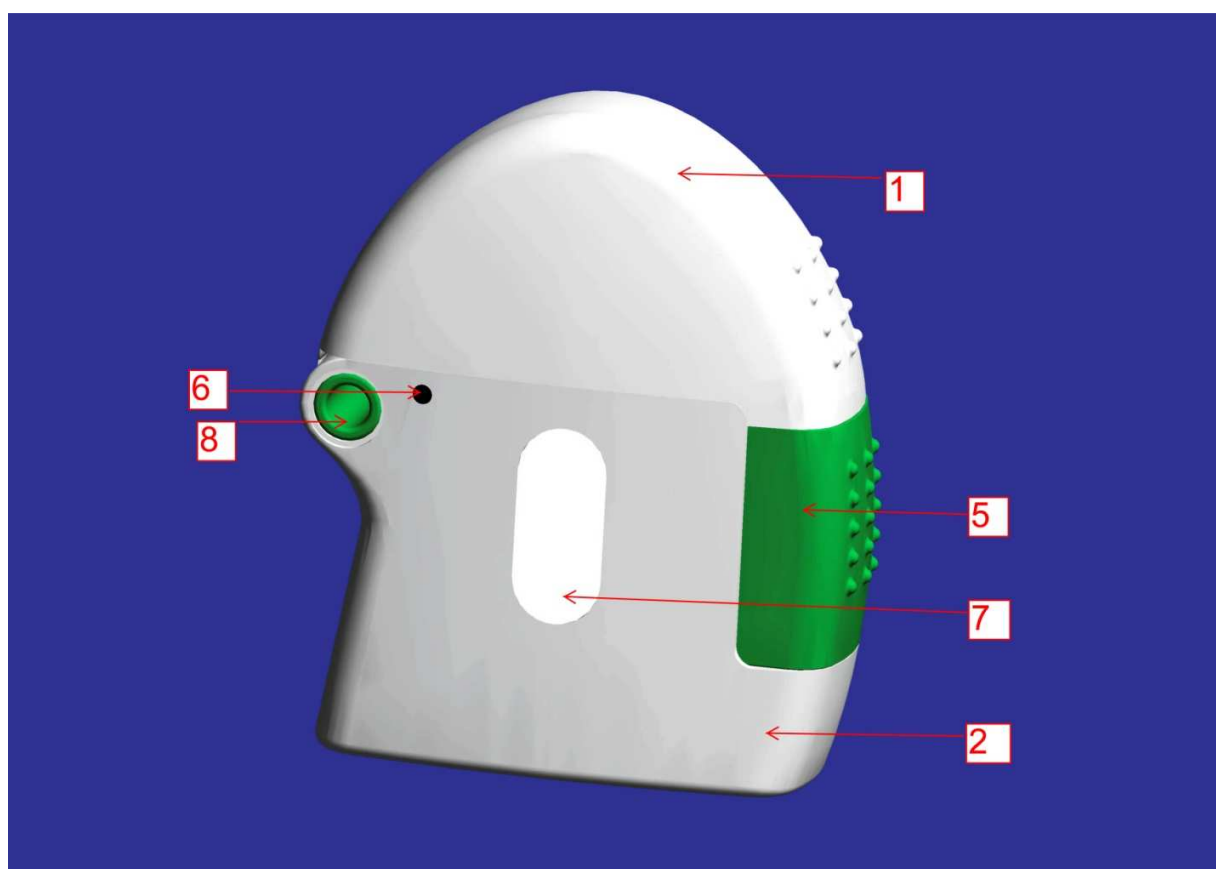


Figura 4

**Figura 5**

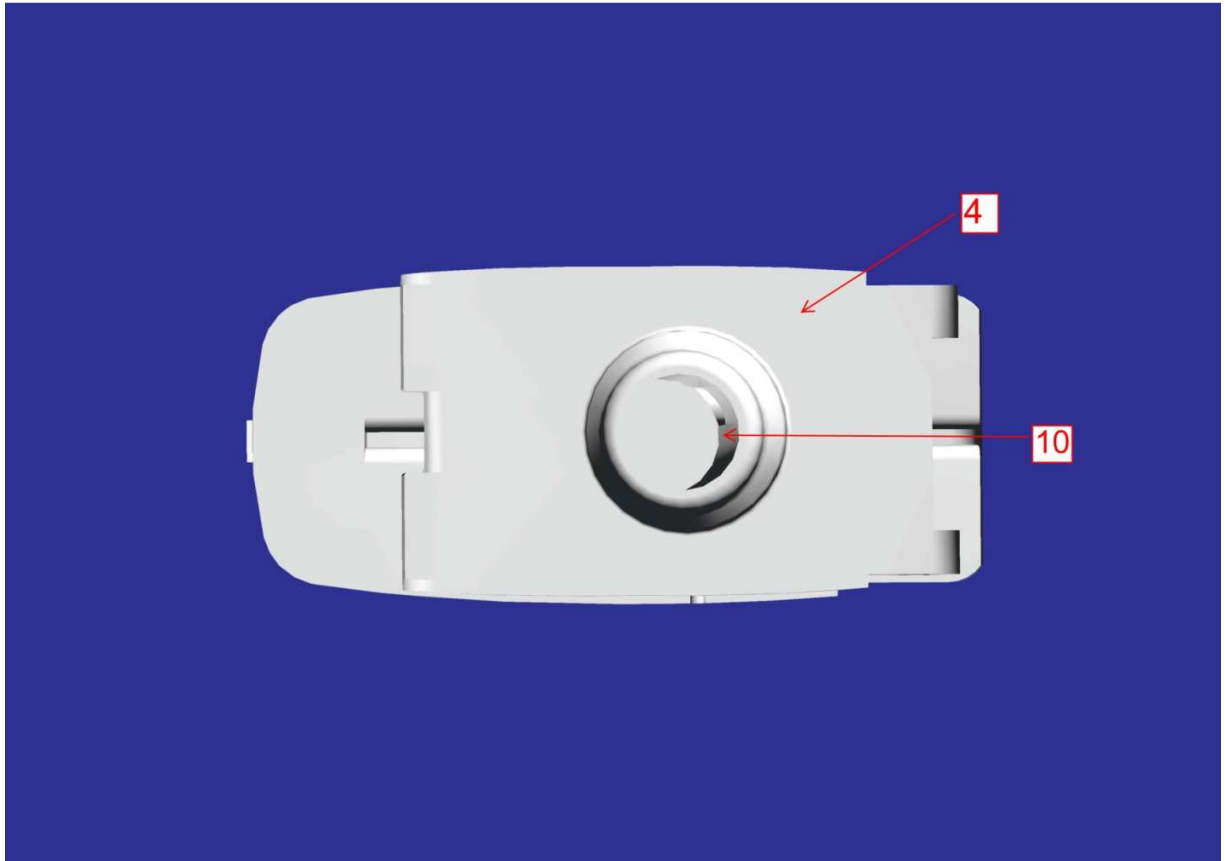


Figura 6

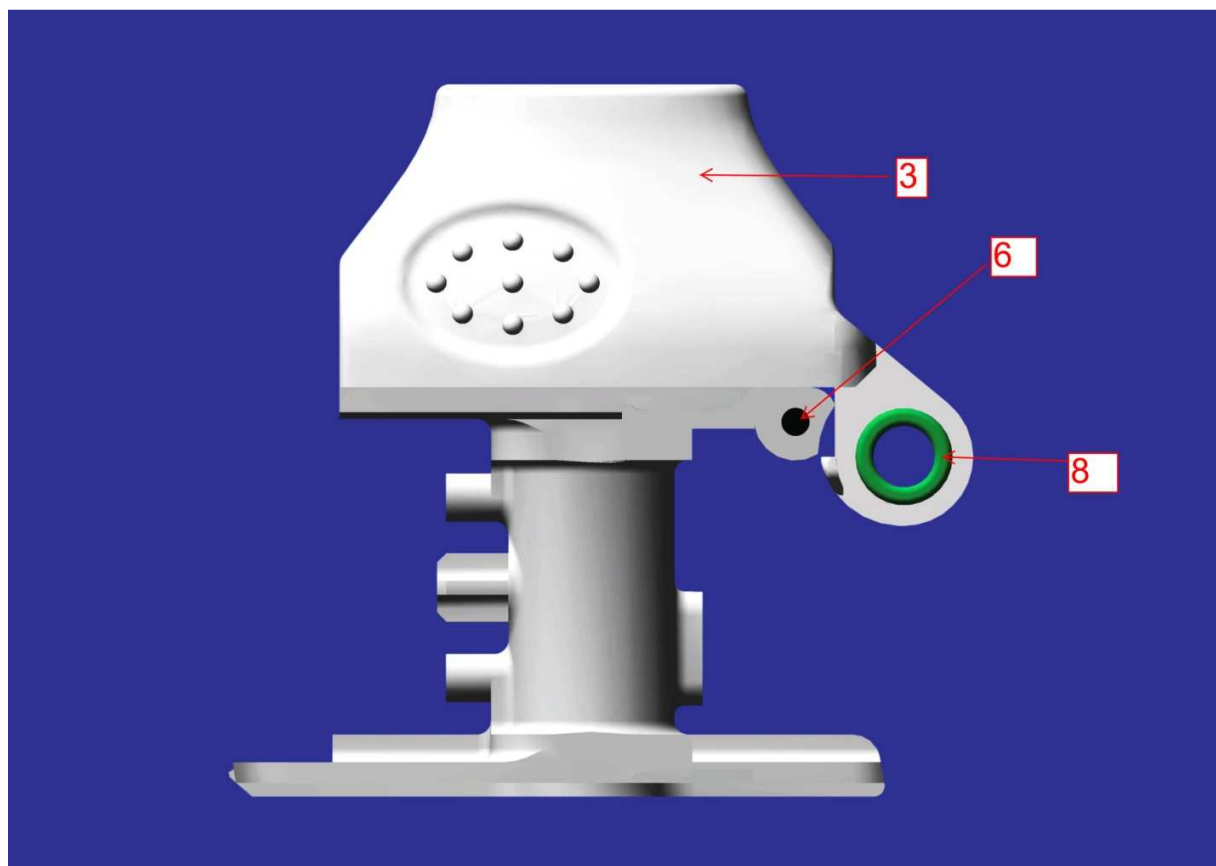
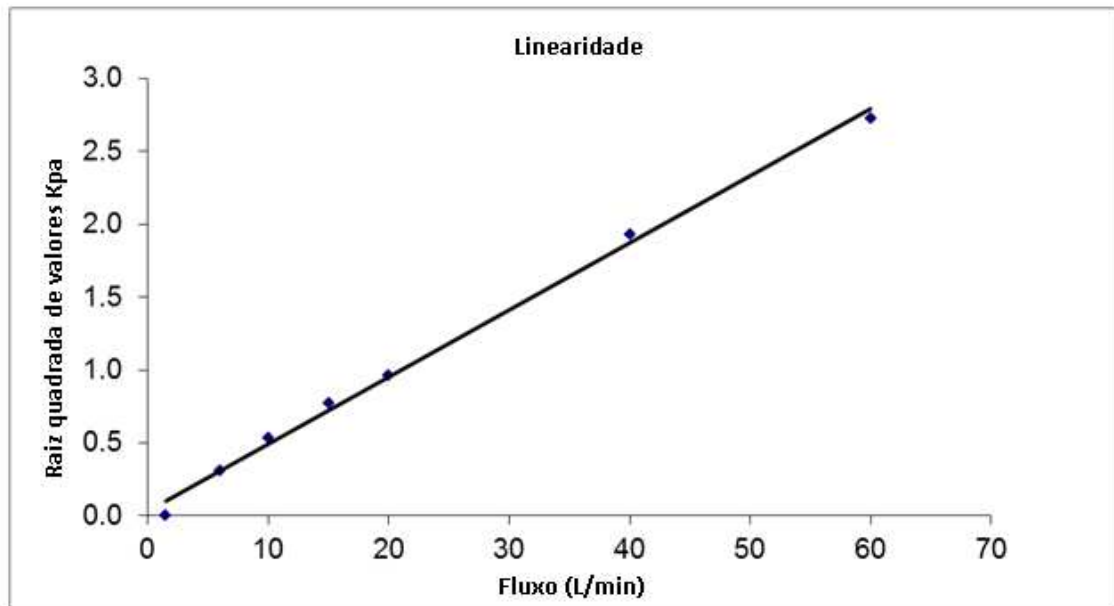


Figura 7

**Figura 8**