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

(11) PI 0814736-1 B1

(22) Data do Depósito: 31/07/2008

(45) Data de Concessão: 24/04/2019

(54) Título: INALADOR

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

(30) Prioridade Unionista: 01/08/2007 EP 07113624.6.

(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; VECTURA DELIVERY DEVICES LIMITED.

(72) Inventor(es): HERBERT WACHTEL; MATTHEW NEIL SARKAR; IVAN MILIVOJEVIC; QUENTIN HARMER.

(86) Pedido PCT: PCT EP2008060078 de 31/07/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/016238 de 05/02/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 01/02/2010

(57) Resumo: INALADOR Em um inalador para administrar um medicamento em pó na forma de uma substância inalável, formulação ou mistura de substância, uma cavidade de bolha a ser aberta, por elementos perfurantes (11) é montada na parte inferior (1) de um alojamento (2), que é composto de uma parte superior (6), designada como bocal e com um canal de inalação (16) e da parte inferior (1), que compreende uma entrada de ar estranho (9). O canal de inalação (16) da parte superior (6) do alojamento tem uma unidade (15) para dispersar o medicamento em pó, a dita unidade (15) sendo conectada aos elementos perfurantes (11), em que a parte superior (6) do alojamento pode ser movida em relação à parte inferior (1) do alojamento de modo a abrir a cavidade de bolha.

“INALADOR”

[001] A invenção diz respeito a um inalador para a administração de um medicamento pulverulento na forma de uma substância inalável, formulação de substância ou mistura de substância a partir de uma cavidade de bolha que é para ser aberta por elementos perfurantes e é montada em uma parte do alojamento inferior de um alojamento que é composto de um parte do alojamento superior, que está na forma de um bocal e tem um canal de inalação e uma parte do alojamento inferior, que tem uma abertura de entrada de ar.

[002] A EP 0 911 047 A1 divulga um inalador para a inalação de medicamentos pulverulentos a partir de cápsulas, inalador este que compreende uma parte inferior tendo duas janelas e uma placa em que existem prendedores de cápsula e aberturas de entrada de ar. Uma câmara de inalação é ainda conectada à placa, na qual é fornecida uma ponta que é equipada com duas agulhas afiadas e é movível contra uma mola. Um tubo de boca é conectado a uma parte superior do inalador e uma tampa é conectada em uma maneira de articulada à parte inferior da placa e à parte superior. Este inalador tem uma construção complexa e é intencionado para uso múltiplo.

[003] EP 0 835 148 B1 descreve ainda um inalador para a administração de medicamentos de uma embalagem bolha de forma tira, uma cavidade de bolha sendo esvaziada por meio de um auxiliar de compressão. O “inalador substancialmente compreende um alojamento alongado que consiste de pelo menos duas partes de alojamento que são pivotavelmente conectadas entre si por via de uma articulação. Um recesso como um suporte para receber a tira de bolha é formado em uma das partes do alojamento. O alojamento tem um bocal em um lado estreito e no lado estreito oposto ao bocal, o mesmo tem uma abertura de entrada de ar que é conectada ao bocal por via de um canal de ar. O canal de ar é designado para receber o medicamento da cavidade de bolha, o medicamento sendo liberado por um êmbolo acionado por pressão

associado com o alojamento, o êmbolo acionado por pressão, quando pressionado pelo usuário do inalador, faz com que a película de cobertura da cavidade de bolha seja rasgada, no que o medicamento permanece na cavidade da bolha ou cai em um canal de pó do canal de ar. Este inalador é intencionado para uso múltiplo devido à sua construção.

[004] De modo a inalar o medicamento eficazmente, o paciente deve levar o bocal do inalador em contato com a mucosa oral (lábios, boca/faringe). Isto é descoberto ser um problema em que a mucosa oral em todas as pessoas contém um número variavelmente grande de bactérias diferentes e outros microorganismos, que podem ser patogênicos. Consequentemente, o bocal do inalador torna-se contaminado quando usado. Os pacientes e consequentemente os usuários de inaladores, são encorajados a limpar o bocal depois do uso do inalador, mas a operação de limpeza é realizada com consistência variável dependendo do método pessoal do paciente, da sua idade e da severidade da sua doença. Além disso, o lado de dentro do alojamento do inalador também tem que ser limpo, em particular de modo a remover resíduos de medicamento, porque tais resíduos podem levar a problemas regulatórios se eles se tornam descolados em intervalos irregulares e são descarregados com a dose real.

[005] A DE 693 19 100 T2 divulga um inalador descartável que deve ser ativado pela respiração e que compreende um alojamento tubular, tendo duas partes formando um duto de ar que é aberto em ambas as extremidades, um extremidade formando uma entrada de ar e a outra extremidade formando uma saída de ar. O alojamento tem um compartimento para armazenar um pó farmacêutico para a inalação e é fornecido com uma porção estreita adjacente ao compartimento de modo a obter um fluxo de ar turbulento na porção estreita na inalação, pelo que o pó é levantado do compartimento e misturado com a corrente de ar. O compartimento está na forma de uma indentação adjacente à entrada de ar e comunica com o ar ambiente por via de um furo

passante na sua base. A indentação e o furo passante são cobertos em uma maneira estanque ao ar com uma película de selagem, sendo possível remover a película pelo lado de fora.

[006] É um objetivo da invenção fornecer um inalador do tipo mencionado no princípio que seja fácil para um paciente manusear enquanto se tem uma construção simples e barata.

[007] De acordo com a invenção, o objetivo é alcançado em que o canal de inalação da parte de alojamento superior tem uma unidade para dispensar o medicamento pulverulento que é conectada aos elementos perfuráveis, a parte de alojamento superior sendo deslocável em relação à parte de alojamento inferior de modo a abrir a cavidade da bolha.

[008] O inalador é vantajoso em que o mesmo pode ser produzido de modo barato para uso único usando um número pequeno de partes individuais e compreende apenas componentes que são absolutamente necessários. A unidade para a dispersão é produzida em peça única com a parte de alojamento superior pelo processo de moldagem por injeção ou é conectada fixa e permanentemente ao canal de inalação por soldagem, união adesiva, pressão ou outras técnicas de união conhecidas. A unidade para a dispersão garante que as partículas do medicamento são finamente distribuídas e em uma maneira inalável no ar aspirado pelo usuário. Devido ao seu projeto como um inalador de uso único, o seu manuseio é simplificado porque a limpeza regular não é necessária e os resíduos de medicamento, em particular no canal de inalação e/ou na unidade para dispersão, não podem prejudicar a liberação do medicamento. A parte de alojamento superior e consequentemente também o bocal, podem estar na forma de um tubo simples sem um projeto ergonômico e, como a parte de alojamento inferior, pode ser fabricada de um material plástico. Os materiais plásticos são preferivelmente polímeros, produtos de condensação termoplática, poliadutos, materiais naturais ou borrachas modificadas ou misturas destes materiais plásticos.

Preferência particular é dada às poliolefinas, polímeros de cloreto de vinila, polímeros de estireno, poliacetais, poliamidas, poliésteres termoplásticos e éteres de poliarila ou misturas destes materiais plásticos. Os exemplos destes plásticos são polietileno; cloreto de polivinila, polioximetileno, poliacetal, acrilonitrila/butadieno/ estireno, (ABS), acrilonitrila/estireno/éster acrílico (ASA), poliamidas, policarbonato, tereftalato de polietileno), poli(tereftalato de butileno) ou poli(éter de fenileno). Tais materiais plásticos podem ser obtidos, por exemplo, da Ensinger na Alemanha, Nufringen.

[009] Os inaladores são conhecidos sob as marcas HandiHaler® Spinhaler®, Rotahaler®, Aerolizer®, Flowcaps®, Turbospin®, AIR DPI®, Orbital®, Directhaler® e/ou são descritos na DE 33 45 722, EP 0 591 136, DE 43 18 455, WO 91/02558, FR-A-2 146 202, US-A-4069819, EP 666085, EP869079, US 3.991.761, WO 99/45987, WO 2005167, Bell, J. Pharm. Sci., 60, 1559 (1971); Cox. Brit. Med. J. 2, 634 (1969). São conhecidos, como inaladores de pó de dose única ou de dose múltipla, em particular, Spinhaler®, Rotahaler®, Aerolizer®; Inhalator®, HandiHaler®, Diskhaler®, Diskus®, Accuhaler®, Aerohaler®, Eclipse®, Turbohaler®, Turbuhaler®, Easyhaler®, Novolizer®, Clickhaler®, Pulvinal®, Novolizer®, SkyeHaler®, Xcelovair®, Pulvina®, Taifun®, MAG.-haler®, Twisthaler® e Jethaler®,

[0010] Os compostos mencionados abaixo podem ser usados no dispositivo de acordo com a invenção por si só ou em combinação. Nos compostos mencionados abaixo, **W** é um ingrediente farmacologicamente ativo e é selecionado (por exemplo) do grupo que consiste de betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteróides, inibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inibidores de EGFR, agonistas de dopamina; H1-antiistaminas, antagonistas de PAF e inibidores da PI3 cinase. As combinações duplas ou triplas de **W** podem ser ainda combinadas e usadas no dispositivo de acordo com a invenção. As combinações de **W** mencionadas por via de exemplo seriam:

- **W** representa um betamimético combinado com um

anticolinérgico, corticosteróide, inibidor de PDE4, inibidor de EGFR ou antagonista de LTD4,

- **W** representa um anticolinérgico combinado com um betamimético, corticosteróide, inibidor de PDE4, inibidor de EGFR ou antagonista de LTD4,

- **W** representa um corticosteróide combinado com um inibidor de PDE4, inibidor de EGFR ou antagonista de LTD4,

- **W** representa um inibidor de PDE4 combinado com um inibidor de EGFR ou antagonista de LTD4,

- **W** representa um inibidor de EGFR combinado com um antagonista de LTD4.

[0011] Como betamiméticos são preferivelmente usados compostos selecionados do grupo que consiste de albuterol, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina; levosalbutamol, mabuterol, meluadrina; metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproteiol; rimiterol, ritodrina, salmefamol, salmeterol, soterenol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tolubuterol, zinterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248 e

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

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

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

- 1-(2-fluoro-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-butilamino]etanol

- 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-

dimetil-aminofenil)-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-butilóxi-fenil)-2-metil-2-propilamino]etanol

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

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

- 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino)etanol

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

- 6-hidróxi-8-{1-hidróxi-2-[2-(éster etílico do ácido 4-fenóxi-acético) 1,1-dimetiletilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona

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

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

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

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

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

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

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

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

- 1-(4-etóxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)-etanol

- 2-hidróxi-5-(1-hidróxi-2-{2-[4-(2-hidróxi-2-fenil-etil-amino)-fenil]-etilamino}etil)-benzaldeído

- N-[2-hidróxi-5-(1-hidróxi-2-{2-[4-(2-hidróxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}etil)fenil]formamida

- 8-hidróxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(6-metóxi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etil-amino}-etil)-1H-quinolin-2-ona

- 8-hidróxi-5-[1-hidróxi-2-(6-feniletilamino-hexilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona

- 5-[2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propóxi)-fenilamino]fenil}-etilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona

- [3-(4-{6-[2-hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexilóxi}-butil)-5-metil-fenil]-uréia

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

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

- 3-(3-{7-[2-hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-heptilóxi}-propil)-benzilsulfonamida

- 4-(2-{6-[4-(3-ciclopentanossulfonil-fenil)-butóxi]-hexil-amino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol

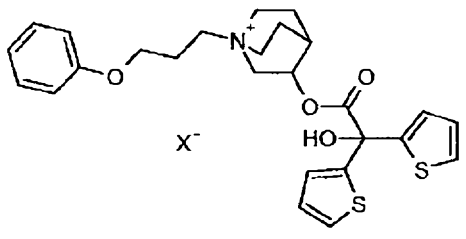
- N-adamantan-2-il-2-(3-{2-[2-hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida,

opcionalmente na forma de seus racematos, enantiômeros, diastereoisômeros e opcionalmente na forma de seus sais de adição de ácido, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. Preferência é dada de

acordo com a invenção aos sais de adição de ácido dos betamiméticos selecionados do grupo que consiste de cloridreto, bromidreto, iodidreto, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometano-sulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidrooxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato.

[0012] Como anticolinérgicos são preferivelmente usados compostos selecionados do grupo que consiste de sais de tiotrópio, preferivelmente o sal de brometo, sais de oxitrópio, preferivelmente o sal de brometo, sal de flutrópio, preferivelmente o sal de brometo, sais de ipratrópio, preferivelmente o sal de brometo, sais de glicopirrônio, preferivelmente o sal de brometo, sais de tróspio, preferivelmente o sal de cloreto, tolterodina. Nos sais mencionados acima, os cátions representam o constituinte farmacologicamente ativo. Os sais mencionados acima podem preferivelmente conter como ânions cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato ou p-toluenossulfonato, com cloreto, brometo, iodeto, sulfato, metanossulfonato ou p-toluenossulfonato sendo preferidos como contra-íons. De todos os sais, os cloretos, brometos, iodetos e metano-sulfonatos são particularmente preferidos.

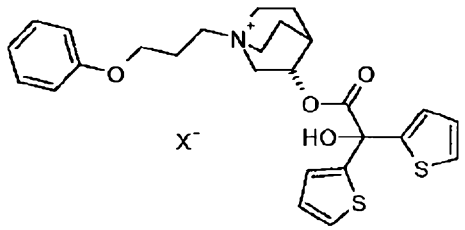
[0013] Os anticolinérgicos que são provavelmente preferidos são selecionados dos sais da fórmula AC-1



AC-1

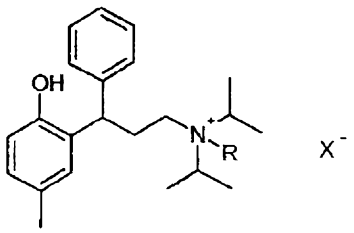
em que X^- representa um ânion negativamente carregado, preferivelmente um ânion selecionado do.grupo que consiste, de fluoreto, cloreto, brometo, iodeto, sulfato, fosfato, metanossulfonato, nitrato, maleato,

acetato, citrato, fumarato, tartarato, oxalato, succinato, benzoato e p-tolueno-sulfonato, preferivelmente um ânion sozinho negativamente carregado, de modo particularmente preferível um ânion selecionado do grupo que consiste de fluoreto, cloreto, brometo, metanossulfonato e p-toluenossulfonato, de modo especialmente preferível brometo, opcionalmente na forma de seus racematos, enantiômeros ou hidratos. As combinações de medicamento que contém os enantiômeros da fórmula AC-1-en



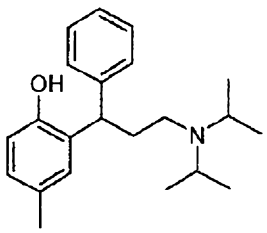
AC-1-en

em que X^- pode ter os significados mencionados acima, são de importância particular. Outros anticolinérgicos preferidos são selecionados dos sais da fórmula AC-2



AC-2

em que R pode representar metila ou etila e em que X pode ter os significados mencionados acima. Em uma forma de realização alternativa, o composto da fórmula AC-2 também pode estar na forma da base livre AC-2-base



AC-2-base

Outros compostos mencionados são

- metobrometo do éster de tropenol do ácido 2,2-difenilpropiônico

- metobrometo do éster de escopina do ácido 2,2-difenilpropiônico

- metobrometo do éster de escopina do ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético - metobrometo do éster de tropenol do ácido 2-fluoro-2,2'-difenilacético - metobrometo do éster de tropenol do ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobenzílico.

- metobrometo do éster de tropenol do ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobenzílico

- metobrometo do éster de tropenol do ácido 4,4'-difluorobenzílico

- metobrometo do éster de escopina do ácido 4,4'-difluorobenzílico

- metobrometo do éster de tropenol do ácido 3,3'-difluorobenzílico

- metobrometo do éster de escopina do ácido 3,3'-difluorobenzílico

- metobrometo do éster de tropenol do ácido 9-hidróxi-fluoreno-9-carboxílico

- metobrometo do éster de tropenol do ácido 9-fluoro-fluoreno-9-carboxílico

- metobrometo do éster de escopina do ácido 9-hidróxi-fluoreno-9-carboxílico

- metobrometo do éster de escopina do ácido 9-fluoro-fluoreno-9-carboxílico

- metobrometo do éster de tropenol do ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico

- metobrometo do éster de escopina do ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico

- metobrometo do éster de ciclopropiltropina do ácido benzílico

- metobrometo do éster de ciclopropiltropina do ácido 2,2-difenilpropiônico

- metobrometo do éster de ciclopropiltropina do ácido 9-hidróxi-xanteno-9-carboxílico

- metobrometo do éster de ciclopropiltropina do ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico

- metobrometo do éster de ciclopropiltropina do ácido 9-metil-xanteno-9-carboxílico

- metobrometo do éster de ciclopropiltropina do ácido 9-hidróxi-fluoreno-9-carboxílico

- metobrometo do éster de ciclopropiltropina do éster metílico do ácido 4,4'-difluorobenzílico

- metobrometo do éster de tropenol do ácido 9-hidróxi-xanteno-9-carboxílico

- metobrometo do éster de escopina do ácido 9-hidróxi-xanteno-9-carboxílico

- metobrometo do éster de tropenol do ácido 9-metil-xanteno-9'-carboxílico

- metobrometo do éster de escopina do ácido 9-metil-xanteno-9-carboxílico

- metobrometo do éster de tropenol do ácido 9-etil-xanteno-9-carboxílico

- metobrometo do éster de tropenol do ácido 9-difluorometil-xanteno-9-carboxílico

- metobrometo do éster de escopina do ácido 9-hidroximetil-

xanteno-carboxílico

[0014] Os compostos mencionados acima também podem ser usados dentro do escopo da presente invenção na forma de sais em que os sais meto-X são usados ao invés de metobrometo,, em que X pode ter os significados mencionados acima para X^-.

[0015] Como corticosteróides são preferivelmente usados: compostos selecionados do grupo que consiste de beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, etiprednol, flunisolida, fluticasona, loteprednol, mometasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, triacinolona, RPR-106541, NS-126, ST-26 e

- Éster (S)-fluorometílico do ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)-óxi]-11-hidróxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-l7-carbotiônico

- éster (S)-(2-oxotetraidro-furan-3S-ílico) do ácido 6,9-difluoro-11-hidróxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxiandrosta-1,4-dieno-17-carbotiônico,

- éster cianometílico do ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidróxi-16α-metil-3-oxo-17α-(2,2,3,3-tetraetil-ciclopropilcarbonil) óxi-androsta-l,4-dieno-17β-carboxílico

opcionalmente na forma de seus racematos, enantiômeros ou diastereoisômeros e opcionalmente na forma de seus sais e derivados, seus solvatos e/ou hidratos. Qualquer referência aos esteróides inclui uma referência a qualquer um dos sais ou derivados, hidratos ou solvatos destes que possam existir. Os exemplos de sais e derivados possíveis dos esteróides podem ser: sais alcalinos, tais como, por exemplo, sais de sódio ou potássio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, dicloroacetatos, propionatos, diidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos ou furoatos.

[0016] Como inibidores de PDE4 são preferivelmente usados compostos selecionados do grupo que consiste de emprofilina, teofilina,

roflumilast, ariflo (cilomilast), tofimilast, pumafentrin, lirimilast, arofilin, atizoram, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325, 366, D-4396 (Sch-351591), E-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, C1-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370 e

- N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometóxi-3-ciclopropil-metoxibenzamida

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

- (R)-(-)-1-(4-bromobenzil)-4-[(3-ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona

- 3-(ciclopentilóxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotio-ureído]benzil)-2-pirrolidona

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

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

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

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

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

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

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

opcionalmente na forma de seus racematos, enantiômeros, diastereoisômeros e opcionalmente na forma de seus sais de adição de ácido,

solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. Preferência é dada de acordo com a invenção aos sais de adição de ácido dos inibidores de PDE4 selecionados do grupo que consiste de cloridreto, bromidreto, iodidreto, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometano-sulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidrooxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato.

[0017] Como antagonistas de LTD4 são preferivelmente usados compostos selecionados do grupo que consiste de montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321 e

- ácido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-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

- ácido [2-[[2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]óxi-metil]fenil]-acético,

opcionalmente na forma de seus racematos, enantiômeros, diastereoisômeros e opcionalmente na forma de seus sais de adição de ácido, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. De acordo com a invenção, estes sais de adição de ácido são preferivelmente selecionados do grupo que consiste de cloridreto, bromidreto, iodidreto, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidrooxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-tolueno-sulfonato. Os sais ou derivados para a formação dos quais os antagonistas de LTD4 são opcionalmente capazes são entendidos como sendo, por exemplo: sais alcalinos, tais como, por exemplo, sais de sódio ou potássio, sais alcalino terrosos, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, diidrogeno fosfatos, palmitatos,

pivalatos ou furoatos.

[0018] Como inibidores de EGFR são preferivelmente usados compostos selecionados do grupo que consiste de cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 e

- 4-([3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino}-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina.
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino}-7-ciclopropilmetoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino}-7-ciclopropilmetoxiquinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il] amino}-7-ciclopentilóxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il] amino}-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetraidrofuran-3-il)óxi]quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-({R)-2-metóxi-metil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etóxi]-7-metóxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-fluorofenil)amino]-6-{[4-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopentilóxi-quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{[4-{N,N-bis-(2-metóxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-etóxi-etil)-N-etil-

amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina

- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metóxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropil-metóxi-quinazolina

- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(tetraidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetóxi-quinazolina

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

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

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

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

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

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

- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metóxi-etóxi)-quinazolina

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

- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidróxi-fenil)-7H-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-{[3-cloro-4-(3-fluoro-benzilóxi)-fenil]amino}-6-(5-{[(2-metano-sulfoniletil)amino]metil}furan-2-il)-quinazolina

- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-metoxiquinazolina

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

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

- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-quinazolina

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

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

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

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

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(terc-butiloxi-carbonil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina

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

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

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-3-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metilpiperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina

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

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

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

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilaminoetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metóxi-quinazolina

- 4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-etóxi-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetraidro-furan-3-ilóxi)-7-hidróxi-quinazolina

- 4-[{3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-metoxietóxi)-quinazolina - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino) sulfonil-amino]-ciclo-hexan-1-ilóxi}-7-metóxi-quinazolina

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

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

- 4-((3-cloro-4-fluoro-fenil)amino)-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-acetil-aminoetóxi)-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi)-7-(2-metanossulfonilamino-etóxi)-quinazolina

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

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

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

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

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-

il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclo-hexan-1-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina

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

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

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

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

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

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

- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetraidropiran-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina

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

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

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

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

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

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

- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-7-

metóxi-quinazolina

- 4-(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanossulfonilpiperidin-4-ilóxi)-7-metóxi-quinazolina

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

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

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

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

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

- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-ilóxi]-7-metóxi-quinazolina

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

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

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

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

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietilamino) carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metoxiquinazolina

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

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

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-ilóxi}-7-metoxiquinazolina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

opcionalmente na forma de seus racematos, enantiômeros, diastereoisômeros e opcionalmente na forma de seus sais de adição de ácido, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. De acordo com a invenção, estes sais de adição de ácido são preferivelmente selecionados do grupo que consiste de cloridreto, bromidreto, iodidreto, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidrooxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato.

[0019] Como agonistas de dopamina são preferivelmente usados

compostos selecionados do grupo que consiste debromocriptina, cabergolina, alfa-diidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida e viozan, opcionalmente na forma de seus racematos, enantiômeros, diastereoisômeros e opcionalmente na forma de seus sais de adição de ácido, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. De acordo com a invenção, estes sais de adição de ácido são preferivelmente selecionados do grupo que consiste de cloridreto, bromidreto, iodidreto, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidro-citrato, hidrofumarato, hidrotartarato, hidrooxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenossulfonato.

[0020] Como anti-histaminas H1 são preferivelmente usados compostos selecionados do grupo que consiste de epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratidina, mizolastina, cetotifen, emedastine, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina e meclozina, opcionalmente na forma de seus racematos, enantiômeros, diastereoisômeros e opcionalmente na forma de seus sais de adição de ácido, solvatos ou hidratos farmacologicamente aceitáveis. De acordo com a invenção, estes sais de adição de ácido são preferivelmente selecionados do grupo que consiste de cloridreto, bromidreto, iodidreto, hidrossulfato, hidrofosfato, hidrometanossulfonato; hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato; hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrossuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-tolueno-sulfonato.

[0021] Qualquer compostos inaláveis, tal como, por exemplo, também macromoléculas inaláveis, como divulgado na EP 1 003 478, são usados como substâncias farmaceuticamente ativas, formulações de substância ou misturas de substância. Preferência é dada ao uso de substâncias, formulações de substância ou misturas de substância para o tratamento de doenças respiratórias que são usados no campo da inalação.

[0022] O composto pode originar ainda do grupo dos derivados do alcalóide ergot, triptanos, inibidores de CGRP, inibidores da fosfodiesterase V, opcionalmente na forma de seus racematos, enantiômeros ou diastereoisômeros, opcionalmente na forma de seus sais de adição de ácido, sais, solvatos e/ou hidratos farmacologicamente aceitáveis.

[0023] Como derivados do alcalóide ergot: diidroergotamina, ergotamina

[0024] Os elementos perfurantes são preferivelmente dispostos a uma distância da cavidade de bolha em uma posição travada em pelo menos uma primeira conexão de grampo entre a parte de alojamento superior e a parte de alojamento inferior e, em uma posição definida por pelo menos uma segunda conexão de grampo, eles se projetam para dentro da cavidade de bolha aberta. Devido à primeira conexão de grampo, a parte de alojamento superior é mantida com firmeza em uma tal posição em relação à parte de alojamento inferior que a abertura não intencional da cavidade de bolha é evitada e, devido à segunda conexão de grampo, o manuseio simples do inalador na inalação é garantida por que a parte de alojamento superior, na posição na qual a cavidade de bolha é aberta e o inalador é usado como especificado para a inalação do medicamento, é fixamente mantida na parte de alojamento inferior.

[0025] Em uma forma de realização, cada elemento perfurante tem uma ponta triangular, um elemento perfurante sendo disposto na região do canal de inalação e um elemento perfurante sendo arranjado deslocado lateralmente a este. Os elementos perfurantes, que estão substancialmente na forma de pontas de faca, abrem a cavidade de bolha em uma tal maneira que, na inalação; uma corrente de ar entra na cavidade através de uma abertura e carrega o medicamento pulverulento através da outra abertura no canal de inalação e, daí para o paciente. Por causa da forma dos elementos perfurantes, a força a ser aplicada pelo usuário do inalador de modo a perfurar a película

de cobertura da cavidade da bolha é comparativamente pequena e a taxa de descarga do medicamento a ser inalado é garantida.

[0026] Quando o inalador deva ser usado apenas uma vez, não é absolutamente necessário para os elementos perfurantes ter uma vida de útil longa, isto quer dizer ser adequado para abrir um grande número de cavidades de bolha. Os elementos perfurantes são, portanto, vantajosamente fabricados de um material plástico. Os elementos perfurantes, por exemplo, podem ser produzidos a partir de um produto semi-acabado ou, preferivelmente, eles podem ser fabricados em uma peça com a unidade para a dispersão, por exemplo pelo processo de moldagem por injeção.

[0027] Em uma forma de realização alternativa os elementos perfurantes são fabricados de metal. O metal pode ser um chamado aço inoxidável, que é usado no campo médico e permite que os elementos perfurantes sejam fabricados mais finos e mais agudos quando comparados com um material plástico, como um resultado do qual mesmo uma película de revestimento relativamente estável que cobre a cavidade da bolha pode ser perfurada.

[0028] Os elementos perfurantes são preferivelmente puncionados de uma placa fabricada de metal e são curvadas em um ângulo agudo em relação à placa de modo que eles apontem na direção da cavidade de bolha. A placa com os dois elementos perfurantes é fácil de manusear e ajustar. Além disso, a geometria dos elementos perfurantes, em conjunção com a sua posição em relação à película de cobertura da cavidade de bolha, garante aberturas de fluxo relativamente grandes através da qual quase todo o medicamento é descarregado da cavidade. A placa é vantajosamente conectada em uma trava positiva e/ou maneira travada por atrito à unidade para dispersão. A placa pode estar por exemplo, na forma de um inserto e pode ser conectada à unidade em uma operação de moldagem por injeção. Entretanto, também é possível fornecer a placa com dois furos que estão a uma distância um do

outro e através dos quais passam pinos plásticos da unidade para soldagem. Naturalmente, também é possível para a placa ser grampeada ou adesivamente unida à unidade.

[0029] A parte de alojamento inferior vantajosamente tem duas projeções de grampo opostas, e as aberturas de grampo correspondentes são deixadas na parte de alojamento superior em planos diferentes. Em cooperação com as projeções de grampo, as aberturas de grampo determinam a posição da parte de alojamento inferior em relação à parte de alojamento superior tanto no estado de liberação do inalador, no qual a cavidade de bolha está fechada e no estado de uso, em que a cavidade de bolha está aberta, aberta pelos elementos perfurantes. As aberturas de grampo e as projeções de grampo são simples de produzir sem um desembolso de custo adicional e o usuário tem uma lembrança tátil e visualmente detectável da posição da parte de alojamento superior em relação à parede de alojamento inferior e consequentemente da condição do inalador. Além disso, as conexões de grampo podem ser de um tal tamanho que, por um lado, o deslocamento não intencional da parte de alojamento superior em relação à parte de alojamento inferior e a abertura associada da cavidade de bolha, é impedido e, por outro lado, a cavidade de bolha pode ser aberta com a aplicação de uma força aceitável. De modo a reduzir a força requerida para deslocar a parte de alojamento superior em relação à parte de alojamento inferior, as projeções de grampo são dispostas nas extremidades livres de braços de travamento opostos. De modo a facilitar a abertura da cavidade de bolha, as aberturas de grampo estão na forma de fendas no plano em que a cavidade de bolha é aberta. Na posição em que as projeções de grampo atingem as aberturas de grampo iguais a fendas, as pontas dos elementos perfurantes penetram a película de cobertura da cavidade de bolha. Conforme a parte de alojamento superior e a parte de alojamento inferior são pressionados entre si dentro da faixa determinada pelas fendas, outra perfuração acompanhada pela abertura

da cavidade de bolha ocorre com a aplicação de uma força relativamente pequena.

[0030] A parte de alojamento superior é preferivelmente montada para ser deslocável em relação à parte de alojamento inferior. A montagem deslocável é simples de produzir e não é suscetível a mau funcionamento. Um meio anti-rotação pode ser opcionalmente fornecido, que facilita ajuste e manuseio.

[0031] De acordo com um outro desenvolvimento, a parte de alojamento superior tem uma seção transversal cilíndrica ou elíptica em que a parte do alojamento inferior, que é cilíndrica ou elíptica na seção transversal, é montada e as extremidades conicamente na direção de uma abertura de saída de ar, a abertura de entrada de ar sendo formada na face da extremidade livre da parte de alojamento inferior. A forma cônica da parte de alojamento superior cilíndrica ou elíptica garante que os lábios do usuário do inalador repousem firmemente sobre a parte de alojamento superior que serve como o bocal, por meio do qual uma corrente de ar principal é aspirada através do inalador na inalação. A abertura de saída de ar na face de extremidade livre da parte de alojamento inferior não interfere com o manuseio do inalador na inalação porque o alojamento pode ser segurado na periferia. Além disso, as geometrias comparativamente simples da parte de alojamento superior e da parte de alojamento inferior podem ser produzidas com um gasto baixo.

[0032] De acordo com um outro desenvolvimento alternativo, a parte de alojamento superior e a parte de alojamento inferior tem cada uma seção transversal na forma de prato, a parte de alojamento inferior sendo montada na parte de alojamento superior. Consequentemente, o alojamento composto da parte de alojamento superior e da parte de alojamento inferior é substancialmente cilíndrico. A forma de prato, que é simples de produzir, também garante que os lábios repousem de modo comparativamente firme, sobre a parte de alojamento inferior.

[0033] De modo a dispensar embalagem adicional para o medicamento, a cavidade de bolha contendo o medicamento pulverulento é preferivelmente disposta no suporte do alojamento pelo fabricante. A cavidade de bolha para receber o medicamento tem mostrado ser de valor à medida que a mesma fornece proteção eficaz de influências ambientais.

[0034] De modo a proteger o medicamento a ser inalado e o inalador de influências ambientais, o inalador é fornecido com uma embalagem externa estanque ao ar, em particular um recipiente de película. Uma tal embalagem externa é comercialmente disponível. Alternativamente ou além disso, o bocal e/ou a abertura de entrada de ar são firmemente fechados por uma tampa removível. Como um resultado destas medidas, o lado de dentro do inalador com o medicamento é protegido em particular de influências que danifiquem o medicamento, tais como, por exemplo, umidade, com um gasto mínimo em termos de embalagem.

[0035] Em uma outra forma de realização da invenção, o medicamento, é armazenado na cavidade de bolha, visualizada na direção de fluxo, a montante da unidade para dispensar o medicamento pulverulento e passa através de um furo central da unidade no canal de inalação do bocal, a unidade tendo pelo menos uma abertura de influxo radial que se comunica com um furo de fluxo que leva para dentro do canal de inalação. Na inalação, o ar flui através de uma abertura na cavidade de bolha e carrega o medicamento através da outra abertura na cavidade de bolha para dentro do furo central da unidade para dispensar o medicamento. O ar que flui para dentro da unidade através da abertura de influxo radial serve para arrastar o medicamento em torvelinho, acompanhado pela distribuição fina das partículas de pó do medicamento no orifício de furo. No outro caminho de fluxo, as partículas de pó passam dentro do canal de inalação, que é formado na parte de alojamento superior do inalador e daí para dentro dos pulmões do usuário do inalador. De modo a garantir uma alta taxa de liberação do

medicamento, o furo central da unidade é disposto em alinhamento com um dos elementos perfurantes.

[0036] De modo a produzir uma alta velocidade de fluxo, o furo central é circundado por um espaço anular através do qual o ar flui e dentro do qual a abertura de influxo leva à parede externa do furo de fluxo sobreposta a uma parede interna do espaço anular.

[0037] De modo a produzir um fluxo direcional na inalação, que produza tantas de várias partículas de pó pequenas quanto possível, duas aberturas de influxo diametralmente opostas são fornecidas, a largura das quais é levemente maior do que o diâmetro da parede interna. Em uma forma de realização alternativa, são fornecidas pelo menos duas aberturas de influxo mutualmente deslocadas que leva para dentro de canais de fluxo nos lados opostos da unidade que se comunicam entre si. Os fluxos ciclônicos mutuamente opostos são assim obtidos. A parede interna preferivelmente tem aberturas axiais para a conexão do fluxo do furo com o furo de fluxo. Também é possível para a unidade ter no seu furo de fluxo uma placa defletora para o medicamento. Alternativamente, a placa defletora é presa a um anel de centralização inserido na unidade. Todas estas medidas para guiar o fluxo de ar na inalação servem para produzir um pó tão fino quanto possível pelo rompimento das partículas de medicamento grandes.

[0038] Será entendido que as características que foram mencionadas acima e devem ser ainda explicadas mais abaixo podem ser usadas não apenas na combinação indicada em cada caso, mas também em combinações diferentes. O escopo da invenção é definido apenas pelas reivindicações.

[0039] A invenção é explicada em detalhes mais abaixo por meio de algumas formas de realização exemplares com referência aos desenhos anexos, em que:

Fig. 1. mostra uma vista frontal de um inalador de acordo com a invenção,

Fig. 2 mostra uma vista secional do inalador de acordo com a Fig. 1 de acordo com a linha II-II,

Fig. 3 mostra uma vista secional do inalador de acordo com a Fig. 1 de acordo com a linha III-III,

Fig. 4 mostra uma vista secional do inalador de acordo com a Fig. 1 de acordo com linha IV-IV,

Fig. 5 mostra uma vista lateral do inalador de acordo com a Fig. 1,

Fig. 6 mostra uma vista secional do inalador de acordo com a Fig. 5 de acordo com a linha VI-VI,

Fig. 7 mostra uma vista lateral ampliada da representação do detalhe VII de acordo com a Fig. 6,

Fig. 8 mostra uma vista secional do detalhe de acordo com a Fig. 7 de acordo com a linha VIII-VIII,

Fig. 9 mostra uma vista secional do detalhe de acordo com a Fig. 7 de acordo com a linha IX-IX,

Fig. 10 mostra uma vista secional do detalhe de acordo com a Fig. 7 de acordo com a linha X-X,

Fig. 11 mostra uma vista lateral ampliada da representação do detalhe VII de acordo com a Fig. 6 em uma forma de realização alternativa,

Fig. 12 mostra uma vista secional do detalhe de acordo com a Fig. 11 de acordo com a linha XII-XII,

Fig. 13 mostra uma vista secional do detalhe de acordo com a Fig. 11 de acordo com a linha XIII-XIII,

Fig. 14 mostra uma vista secional do detalhe de acordo com a Fig. 11 de acordo com a linha XIV-XIV,

Fig. 15 mostra uma vista lateral ampliada da representação do detalhe VII de acordo com a Fig. 6 em uma segunda forma de realização

alternativa,

Fig. 16 mostra uma vista secional do detalhe de acordo com a Fig. 15 de acordo com a linha XVI-XVI,

Fig. 17 mostra uma vista secional do detalhe de acordo com a Fig. 15 de acordo com a linha XVII-XVII,

Fig. 18 mostra uma vista secional do detalhe de acordo com a Fig. 15 de acordo com a linha XVII-XVIII,

Fig. 19 mostra uma vista lateral ampliada da representação do detalhe VII de acordo com a Fig. 6 em uma terceira forma alternativa,

Fig. 20 mostra uma vista transversal do detalhe de acordo com a Fig. 19 de acordo com a linha XX-XX,

Fig. 21 mostra uma vista transversal do detalhe de acordo com a Fig. 19 de acordo com a linha XXI-XXI,

Fig. 22 mostra uma vista transversal do detalhe de acordo com a Fig. 19 de acordo com a linha XXII-XXII,

Fig. 23 mostra uma vista lateral ampliada da representação do detalhe VII de acordo com a Fig. 6 em uma quarta forma de realização alternativa,

Fig. 24 mostra uma vista transversal do detalhe de acordo com a Fig. 23 de acordo com a linha XXIV-XXIV,

Fig. 25 mostra uma vista secional do detalhe de acordo com a Fig. 23 de acordo com a linha XXV-XXV, e

Fig. 26 mostra uma vista transversal do detalhe de acordo com a Fig. 25 de acordo com a linha XXVI-XXVI.

[0040] O inalador é usado para administrar um medicamento pulverulento a partir de uma cavidade de bolha que é disposta pelo Fabricante em um suporte 3 que está na forma de prato na seção transversal e está fixamente associado com uma parte de alojamento inferior 1 de um alojamento 2. A parte de alojamento inferior 1 é fornecida com duas

projeções de grampo opostas 4 que são dispostas em extremidades livres de braços de bloqueio 7 e são deixados nas aberturas de grampo 5 correspondentes em planos diferentes de uma parte de alojamento superior 6 na forma de um bocal. A parte de alojamento inferior 1 tem ainda no seu fundo 8 as aberturas de entrada de ar 9 através das quais, na inalação, ar flui dos arredores para o lado interno do alojamento 2. Quando o inalador está no estado de liberação, no qual a cavidade de bolha é acomodada fechada no alojamento 2, as projeções de grampo 4 engatam nas aberturas de grampo 5 adjacentes ao fundo da parte de alojamento inferior 1 e formam as primeiras conexões de grampo 10, elementos perfurantes 11 para a abertura da cavidade bolha estando em uma distância da cavidade de bolha quando a parte de alojamento inferior 1 está na sua posição em relação à parte de alojamento superior 6. De modo a abrir a cavidade de bolha, a parte de alojamento inferior 1 é deslocada em relação à parte de alojamento superior 6, as projeções de grampo 4 engrenam nas aberturas de grampo na forma de fenda 5 adjacentes à extremidade superior da parte de alojamento superior 6 e formando as conexões de grampo secundário. Por causa das primeiras conexões de grampo 10 e as conexões de grampo secundárias, o usuário do inalador tem tanto uma lembrança visual quanto táctil da condição da cavidade de bolha. De modo a evitar que a parte de alojamento superior 6 seja torcida em relação à parte de alojamento inferior 1, ela tem uma seção transversal elíptica, a parte de alojamento superior 6 afunilando na direção para a sua extremidade superior de modo a formar uma superfície de contato ergonomicamente vantajosa para os lábios de um usuário do inalador.

[0041] Os elementos perfurantes 11 foram puncionados de uma placa 12 de metal, a uma distância um do outro e são curvos em um ângulo agudo em relação à placa 24 de modo que eles apontem na direção do suporte 3 para a cavidade de bolha. De modo a produzir uma abertura relativamente grande em uma película de cobertura da cavidade de bolha enquanto se aplica uma

força comparativamente pequena, cada elemento perfurante tem uma ponta triangular. A placa 12 é fornecida com furos centralizantes 13 em que engatam pinos centralizantes 14 de uma unidade 15 para dispensar o medicamento pulverulento, pinos de centralização 14 estes que firmemente seguram a placa 12 depois da aplicação de pressão no estado ativado. A placa 12 é assim disposta que um elemento perfurante 11 é disposto na região de um canal de inalação 16 da parte de alojamento superior e um elemento perfurante 11 como disposto lateralmente deslocado a este. A unidade 15, que deve ser fabricada separadamente, é fixamente inserida no canal de inalação 16 do bocal.

[0042] O medicamento armazenado na cavidade de bolha, visualizada na direção de fluxo, a montante da unidade 15 para dispersar o medicamento pulverulento passa na inalação através de um furo central 17 da unidade 15 para dentro do bocal do canal de inalação 16, que amplia na direção para uma abertura de saída de ar 18, o furo central 17 estando localizado acima do elemento perfurante 11 associado com o canal de inalação 16 da parte de alojamento superior 6.

[0043] De acordo com as Figuras 7 a 10 a unidade 15 tem em cada lado duas aberturas de influxo 19 para o ar dos arredores, aberturas de influxo 19 estas que são cada uma disposta fora de centro e são mutuamente deslocadas e levam tangencialmente para dentro de um furo de fluxo 20 que se comunica com o canal de inalação 16 e representa quase uma extensão do furo central 17. Devido ao arranjo das aberturas de influxo 19, um fluxo turbulento como ciclone é produzido no furo de fluxo 20 na aspiração; este fluxo turbulento, junto com o ar que flui através do furo central 17, que está carregado com o medicamento, garante que as partículas de pó do medicamento sejam finamente distribuídas.

[0044] Também na unidade 15 de acordo com as Figuras 11 a 14 são fornecidos em cada lado as duas aberturas de influxo 19 para o ar dos

arredores, aberturas de influxo estas que são cada uma disposta fora de centro na unidade 15 e são mutuamente deslocadas e levam tangencialmente ao furo de fluxo 20 que se comunica com o canal de inalação 16, o furo central 17 estando na forma de uma abertura na forma de segmento 21 com os cantos arredondados 22.

[0045] A unidade 15 de acordo com as Figuras 15 a 18 é equipada, com a placa defletora 23 que se estende conicamente acima do furo central 17, coaxialmente no furo de fluxo 20, a ponta 24 da placa defletora cônica 23 aponta na direção voltada para o suporte 3 para a cavidade de bolha contendo o medicamento e a placa defletora 23 tendo um diâmetro menor do que o furo de fluxo 20 de modo que um espaço anular 24 tendo uma parede interna 25 seja formado entre o furo central 17 e o furo de fluxo 20, através deste espaço anular 24, o ar aspirado flui, uma parede externa 26 do furo de fluxo 20 que se sobrepõem à parede interna 25 do espaço anular 24 e a placa defletora 23. A placa defletora 23 é conectada à parede interna 25 pelos entrelaçamentos 27, as aberturas periféricas 28 sendo formadas para a conexão de fluxo do furo central 17 ao furo de fluxo 20. DE modo a criar turbulência adicional no fluxo de ar carregado com o medicamento, as duas aberturas de influxo 19 são diametralmente dispostas de em oposição na unidade 15 e têm uma largura que é levemente maior do que o diâmetro da parede interna 25.

[0046] Na unidade 15 de acordo com as Figuras 19 a 22, as duas aberturas de influxo 19 para o ar dos arredores, que são cada uma disposta fora do centro na unidade 15 e também são mutuamente deslocadas, são deixadas em cada lado e leva, tangencialmente primeiro no espaço anular 24 e depois, perpendicularmente a este, para dentro do furo de fluxo 20. Como explicado mais acima; a placa defletora 23, que liga em ponte o furo central 17, é cônico na forma e está disposto coaxialmente tanto em relação ao furo central 17 quanto ao furo de fluxo 20.

[0047] Na unidade 15 de acordo com as Figuras 23 a 26, as duas

aberturas de influxo 19 para o ar dos arredores que são cada um dispostos fora do centro na unidade 15 e também estão mutuamente descentralizados, são deixados em cada lado e levam tangencialmente para dentro do furo de fluxo 20 ligado em ponte pela placa defletora 23. A placa defletora plana 23 é conectada por intermédio dos entrelaçamentos 27 a um anel de centralização 29 inserido na unidade 15. O diâmetro externo da placa defletora 23 é maior do que o diâmetro do furo de fluxo 20 na região do anel de centralização 29.

[0048] Um teste padrão foi realizado para comparar um dispositivo de inalação tendo um elemento perfurante com um dispositivo de inalação tendo um elemento perfurante e uma placa defletora. Uma formulação padrão contendo BIBW 2948 foi usada como a substância de teste. O teste serviu para estudar a liberação do pó. Os seguintes resultados foram encontrados.

[0049] Dosagem: 30 mg da formulação de teste a 25 % (7,5 mg de ingrediente ativo)

Teste	1	2
Dispositivo de Inalação	Padrão com elemento perfurante sem placa defletora	Padrão com elemento perfurante e com placa defletora
$FPD_{(4kPa)}$ < µm/mg (Vk / %)	1,5 (23,7)	1,9 (8,9)
MMAD/µm (GSD)	4,2 (1,9)	3,9 (1,9)
$FPD_{(1\ kpa)}$/ $FPD_{(4\ kpa)}$	0,27	0,56
$FPF_{(4\ kPa)}$ / %	20,5	24,7

REIVINDICAÇÕES

1. Inalador para a administração de um medicamento pulverulento na forma de uma substância inalável, formulação de substância ou mistura de substância a partir de uma cavidade de bolha que deve ser aberta por elementos perfurantes (11) e é montada em uma parte de alojamento inferior (1) de um alojamento (2) que é composto de uma parte de alojamento superior (6), que está na forma de um bocal e tem um canal de inalação (16) e a parte de alojamento inferior (1), que tem uma abertura de entrada de ar (9), em que o canal de inalação (16) da parte de alojamento superior (6) tem uma unidade (15) para dispensar o medicamento pulverulento, em que a unidade (15) é conectada aos elementos perfurantes (11), a parte de alojamento superior (6) sendo deslocável em relação à parte do alojamento inferior (1) de modo a abrir a cavidade de bolha, em que

o medicamento é armazenado na cavidade de bolha, visualizada na direção de fluxo, a montante da unidade (15) para dispensar o medicamento pulverulento, de modo que na inalação, o medicamento passa através de um furo central (17) da unidade (15) para dentro do canal de inalação (16) do bocal, caracterizado pelo fato de que

a unidade (15) tendo pelo menos duas aberturas de influxo tangenciais mutuamente deslocadas (19) que comunicam com um furo de fluxo (20) que leva para dentro do canal de inalação (16), de modo que um fluxo turbulento como ciclone é produzido no furo de fluxo (20) e em que a unidade (15) é fabricada separadamente do canal de inalação (16) do bocal e depois fixamente inserida dentro desse.

2. Inalador, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os elementos perfurantes (11) são dispostos em uma distância da cavidade de bolha em uma posição travada por pelo menos uma primeira conexão de grampo (10) entre a parte de alojamento superior (1) e a parte de alojamento inferior (6) e, em uma posição definida por pelo menos uma

segunda conexão de grampo, eles se projetam na cavidade de bolha aberta.

3. Inalador, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que cada elemento perfurante (11) tem uma ponta triangular, um elemento perfurante (11) sendo disposto na região do canal de inalação (16) e um elemento perfurante (11) sendo disposto lateralmente deslocado a este.

4. Inalador, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que os elementos perfurantes (11) são fabricados de um material plástico:

5. Inalador, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que os elementos perfurantes (11) são produzidos em uma peça com a unidade (15) para a dispersão.

6. Inalador, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que os elementos perfurantes (11) são fabricados de metal.

7. Inalador, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que os elementos perfurantes (11) são puncionados a partir de uma placa (12) fabricada de metal e são curvados em um ângulo agudo em relação à placa (12) de modo que eles apontem na direção da cavidade de bolha.

8. Inalador, de acordo com a reivindicação 7 caracterizado pelo fato de que a placa (12) é conectada em uma maneira de trava positiva e/ou travada por atrito à unidade (15) para dispersão.

9. Inalador, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a parte do alojamento inferior (1) tem duas projeções de grampo opostas (4) e correspondendo a aberturas de grampo (5) são deixadas na parte de alojamento superior (6) em planos diferentes.

10. Inalador, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que as projeções de grampo (4) são dispostas em extremidades

livres de braços de travamento opostos (7).

11. Inalador, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que as aberturas de grampo (5) no plano em que a cavidade de bolha é aberta estão na forma de fendas.

12. Inalador, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a parte de alojamento superior (6) é montada para ser deslocável em relação à parte de alojamento inferior (1).

13. Inalador, de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 12, caracterizado pelo fato de que um meio anti-rotação é disposto entre a parte de alojamento superior (6) e a parte de alojamento inferior (1).

14. Inalador, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que a parte de alojamento superior (6) tem uma seção transversal cilíndrica ou elíptica em que a parte de alojamento inferior (1), que é cilíndrica ou elíptica na seção transversal, é montada e estende-se conicamente, na direção de uma abertura de saída de ar (18), a abertura de entrada de ar (9) sendo formada na face de extremidade livre da parte de alojamento inferior (1).

15. Inalador, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que a parte de alojamento superior e a parte de alojamento inferior são cada uma na forma de prato na seção transversal, a parte de alojamento inferior sendo montada na parte de alojamento superior.

16. Inalador, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a cavidade de bolha contendo o medicamento pulverulento é disposta pelo fabricante no suporte (3) do alojamento (2).

17. Inalador, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o inalador é fornecido com uma embalagem externa estanque ao ar, em particular um recipiente de película.

18. Inalador, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o furo central (17) da unidade (15) é disposto em

alinhamento com um dos elementos perfurantes (11).

19. Inalador, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o furo central (17) é circundado por um espaço anular (24) através do qual o ar flui e no qual a abertura de influxo (19) leva, à parede externa (26) do furo de fluxo (20) sobrepondo uma parede interna (25) do espaço anular (24).

20. Inalador, de acordo com a reivindicação 1 ou 19, caracterizado pelo fato de que duas aberturas de influxo diametralmente opostas (19) são fornecidas, a largura da qual é levemente maior do que o diâmetro da parede interna (25).

21. Inalador, de acordo com a reivindicação 1 ou 19, caracterizado pelo fato de que são fornecidas pelo menos duas aberturas de influxo mutuamente deslocadas (19) que leva para dentro de canais de fluxo em lados opostos da unidade (15) que se comunicam entre si.

22. Inalador, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, caracterizado pelo fato de que a parede interna (25) tem aberturas axiais, (21) para a conexão de fluxo do furo (17) com o furo de fluxo (20).

23. Inalador, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 19 a 22, caracterizado pelo fato de que a unidade (15) tem no seu furo de fluxo (20) uma placa defletora (23) para o medicamento.

24. Inalador, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a placa defletora (23) é presa a um anel de centralização (29) inserido na unidade.

25. Inalador, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de que é para o uso único.

Fig. 1

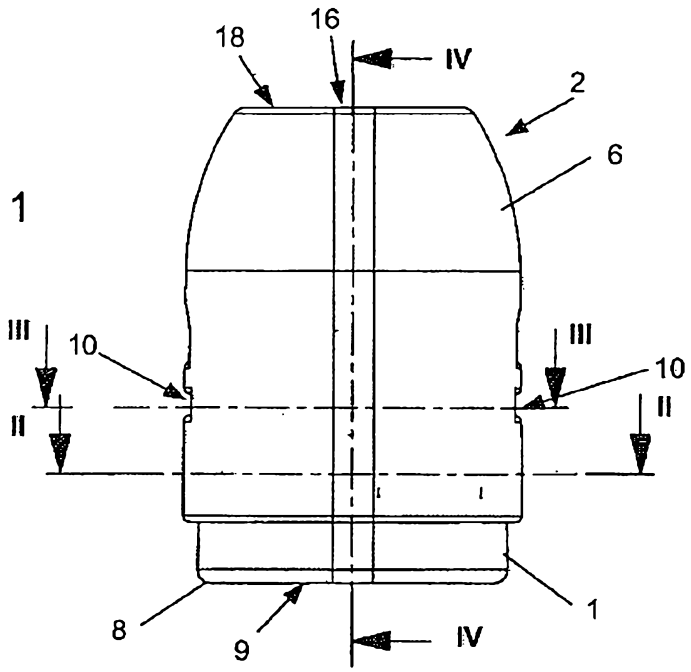


Fig. 2

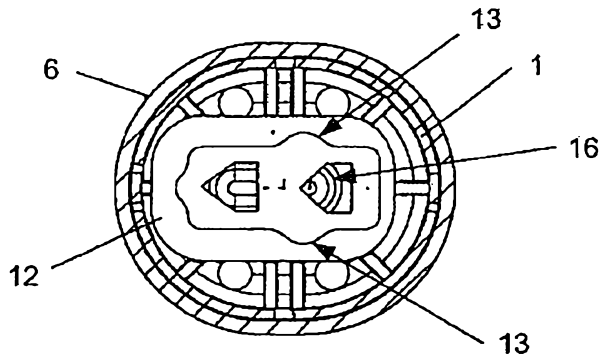
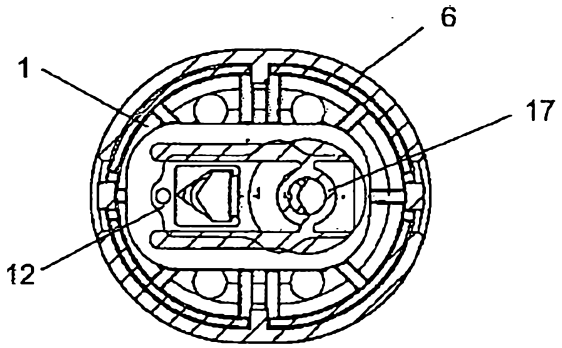


Fig. 3



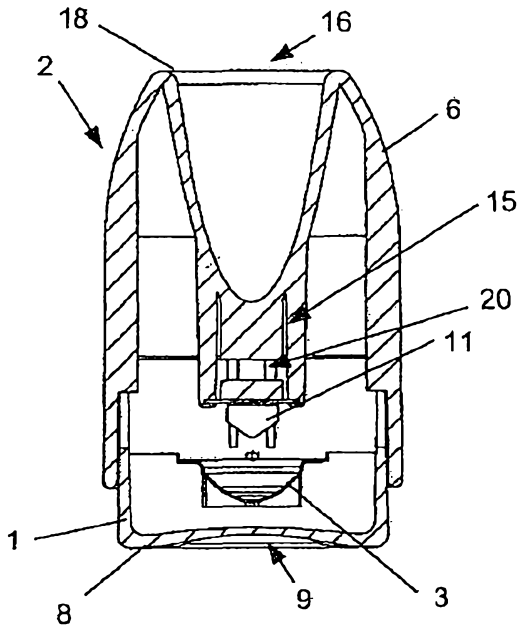


Fig. 4

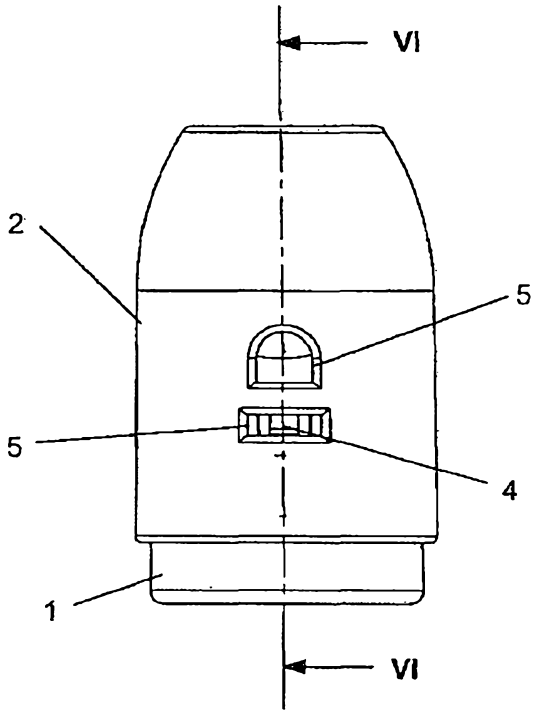


Fig. 5

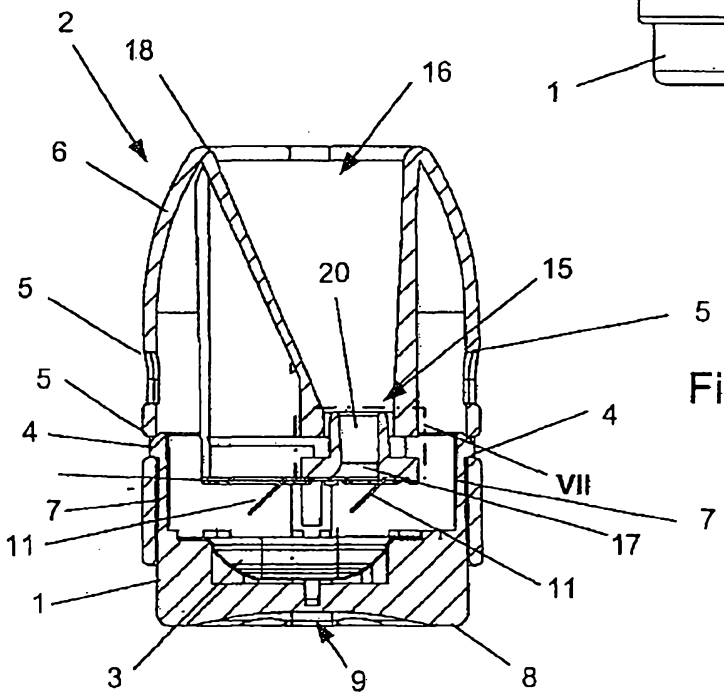


Fig. 6

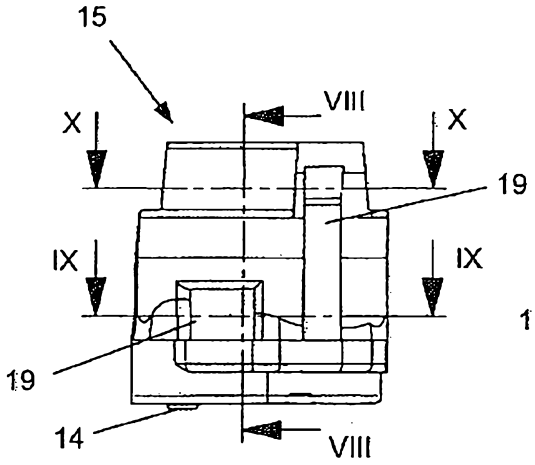


Fig. 7

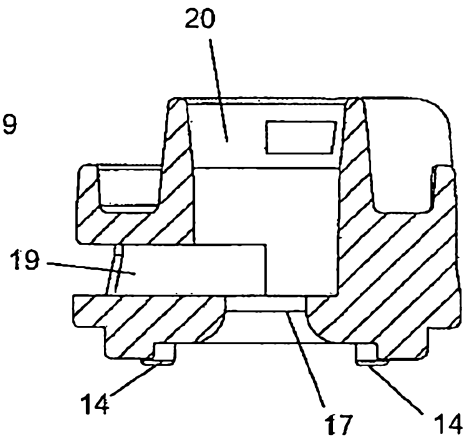


Fig. 8

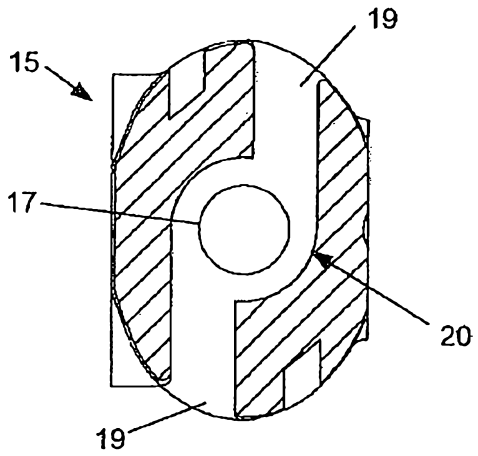


Fig. 9

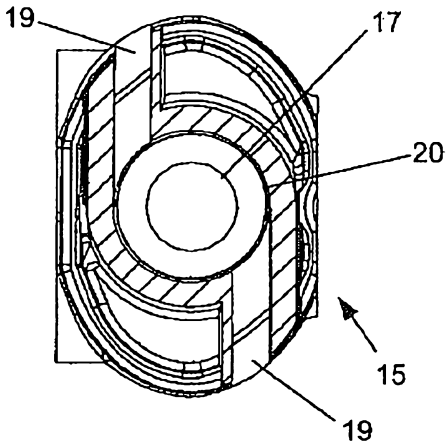


Fig. 10

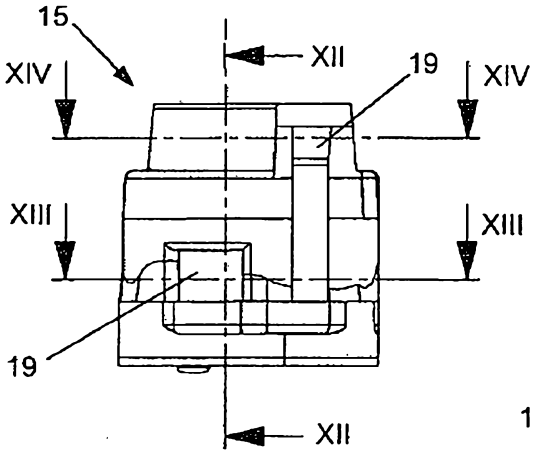


Fig. 11

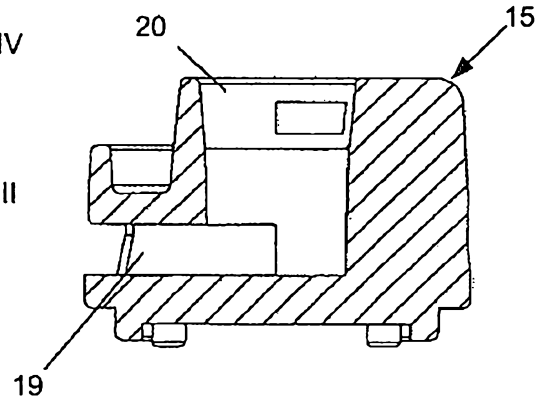


Fig. 12

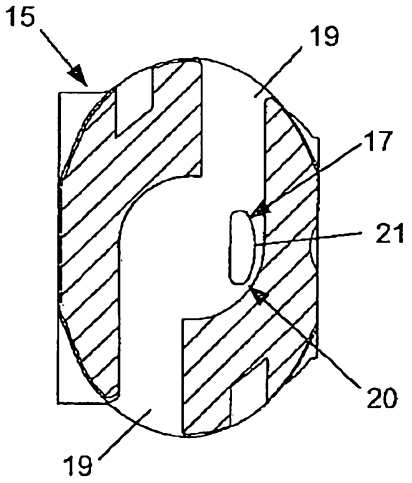


Fig. 13

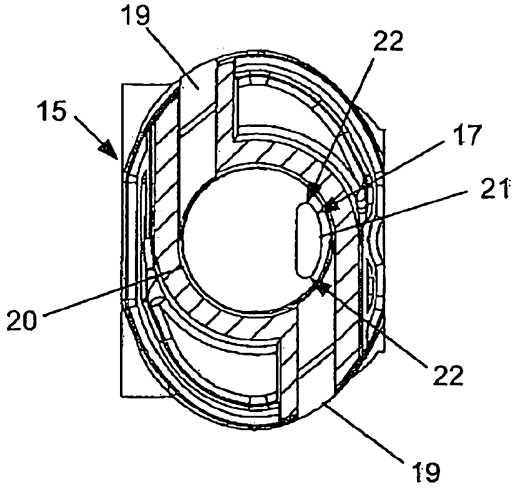


Fig. 14

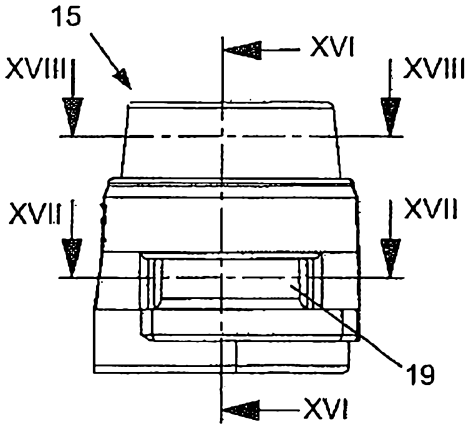


Fig. 15

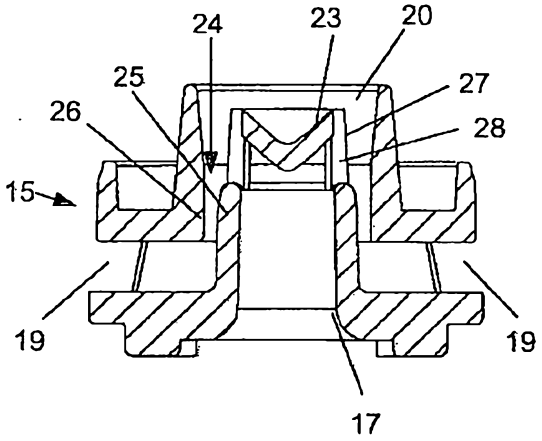


Fig. 16

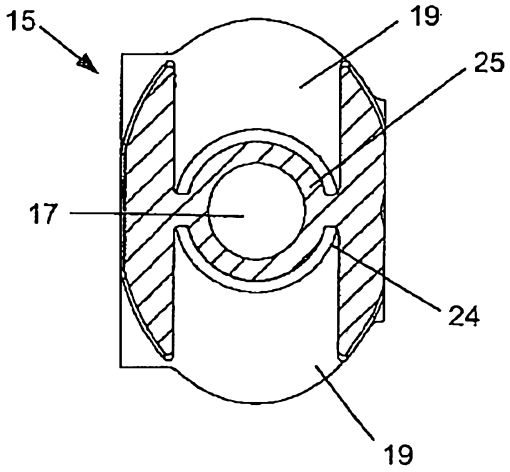


Fig. 17

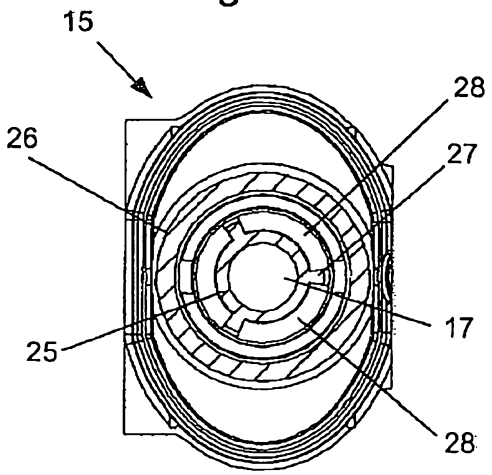


Fig. 18

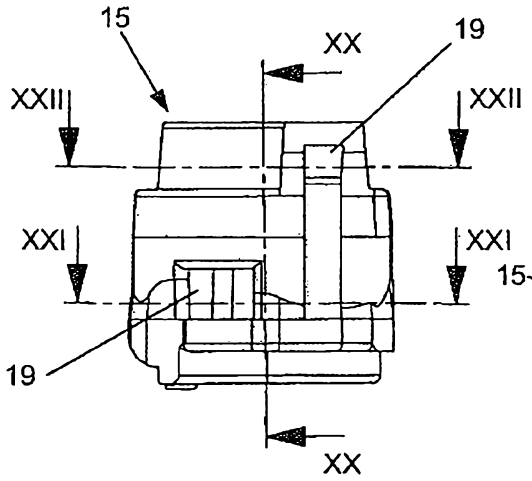


Fig. 19

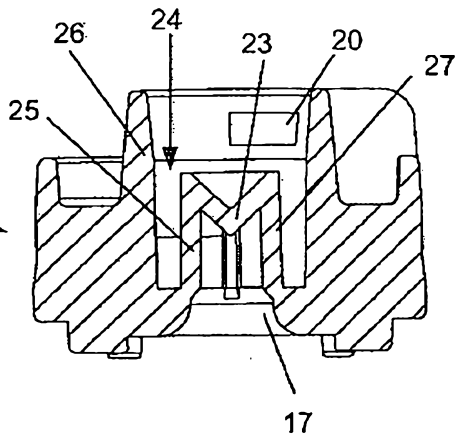


Fig. 20

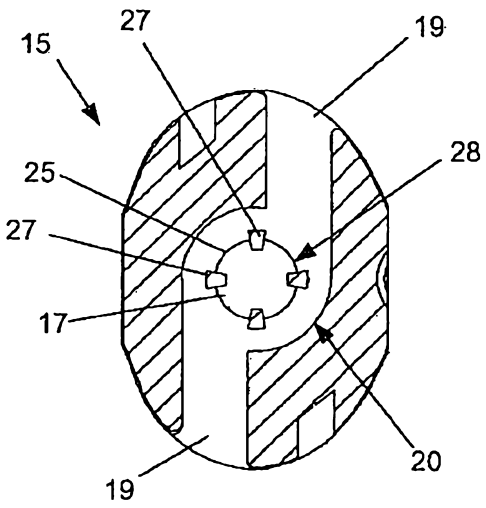


Fig. 21

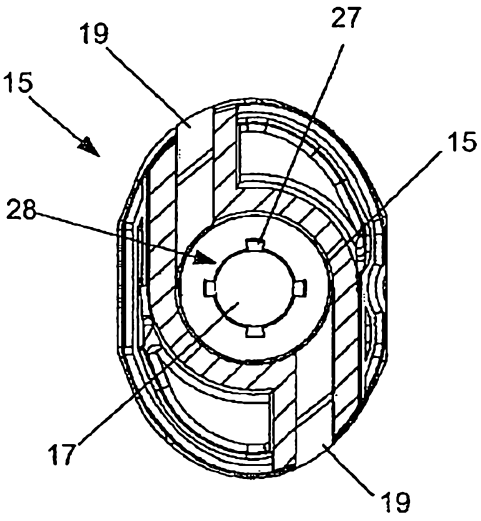


Fig. 22

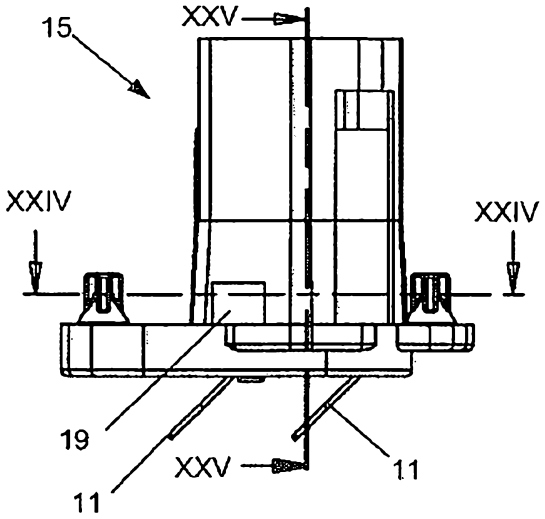


Fig. 23

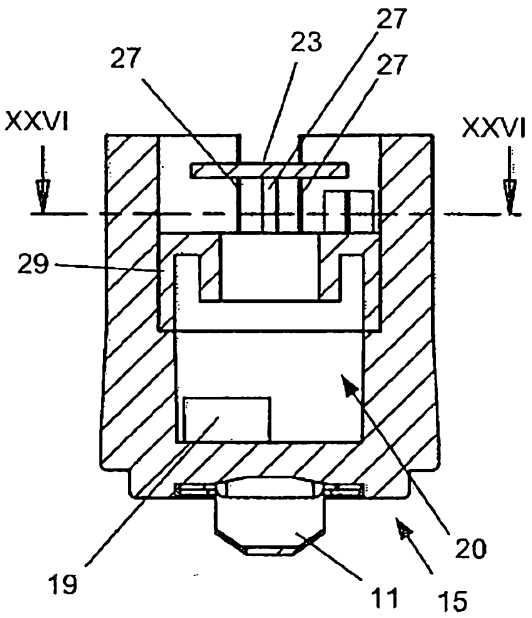


Fig. 25

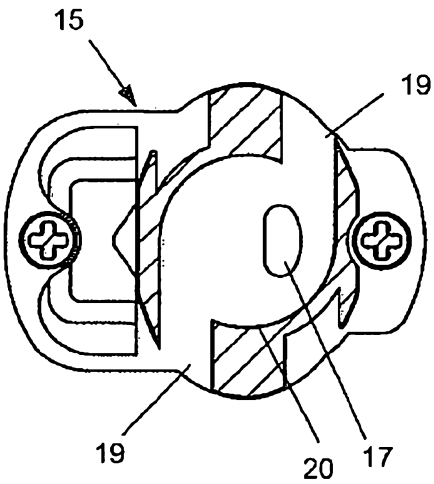


Fig. 24

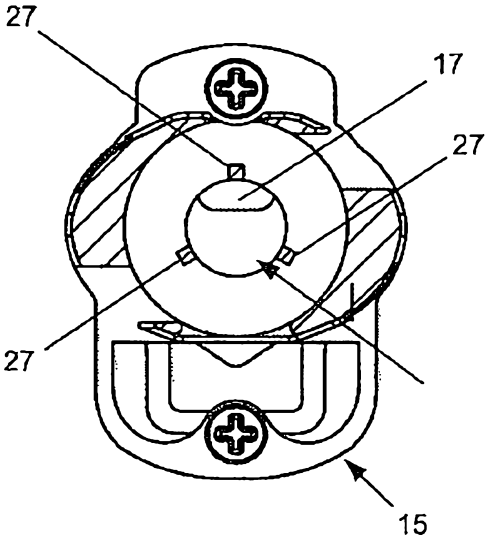


Fig. 26