



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

(11) PI 0906369-2 B1



(22) Data do Depósito: 22/01/2009

(45) Data de Concessão: 21/05/2019

(54) Título: INALADOR

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

(30) Prioridade Unionista: 24/01/2008 EP 08100881.5.

(73) Titular(es): VECTURA DELIVERY DEVICES LIMITED.

(72) Inventor(es): GRAHAM GIBBINS; BEN TYERS; ANDREAS MARK MELINIOTIS.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009050730 de 22/01/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/092768 de 30/07/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/07/2010

(57) Resumo: INALADOR Um inalador (1) é divulgado. O mesmo compreende um alojamento (2) para receber uma tira (3) tendo uma superfície (3a) e uma pluralidade de bolsas tipo bolha (5) dependendo da dita superfície. Cada bolsa tipo bolha contém uma dose de medicamento para a inalação por um usuário. O inalador tem um mecanismo acionador da tira de bolha (7) que inclui um membro acionador da tira de bolha (27) formado para contatar a tira ao longo de uma linha definida pela dobra (30) entre uma bolsa tipo bolha e a dita superfície, para acionar a dita tira.

“INALADOR”

Descrição

A presente invenção diz respeito a um dispositivo de inalação para a liberação oral ou nasal de medicamento na forma de pó. Mais
5 especificamente, a invenção diz respeito a um inalador tendo um alojamento para receber uma tira de bolha tendo uma pluralidade de bolsas de bolha espaçada ao longo do comprimento da tira, cada bolsa de bolha tendo uma cobertura perfurável e contendo uma dose de medicamento para a inalação por um usuário. A invenção também diz respeito a um inalador contendo uma
10 tira de bolha cada uma tendo uma cobertura perfurável e contendo uma dose de medicamento para a inalação por um usuário do dispositivo de acordo com a invenção.

A liberação oral ou nasal de um medicamento usando um dispositivo de inalação é um método particularmente atraente de
15 administração de medicamento visto que estes dispositivos são relativamente fáceis para um paciente usar discretamente e em público. Assim como a liberação de medicamento para tratar doenças locais das vias aéreas e outros problemas respiratórios, eles também foram mais recentemente usados para liberar medicamentos para a corrente sanguínea por intermédio dos pulmões,
20 evitando deste modo a necessidade quanto às injeções hipodérmicas.

É comum para as formulações de pó seco serem pré-empacotadas em doses individuais, usualmente na forma de cápsulas ou embalagens bolhas cada um contendo uma dose única do pó que foi acurada e
25 consistentemente medida. Uma bolha é no geral formada a frio a partir de um laminado de folha metálica dúctil ou um material plástico e inclui um tampa perfurável ou retirável que é permanentemente selada por calor em torno da periferia da bolha durante a fabricação e depois que a dose foi introduzida dentro da bolha. Uma embalagem tipo bolha de folha metálica é preferida em relação às cápsulas visto que cada dose é protegida do ingresso de água e

penetração de gases tais como oxigênio além de ser protegida da luz e Radiação de UV todos os quais podem ter um efeito nocivo sobre as características de liberação do inalador se uma dose se torna exposta a estes. Portanto, uma bolha oferece excelente proteção ambiental para cada dose de medicamento individual.

Dispositivos de inalação que recebem um pacote de bolha que compreende várias embalagens bolhas cada uma das quais contém uma dose pré-medida e individualmente empacotada do medicamento a ser liberada são conhecidos. A atuação do dispositivo faz com que um mecanismo quebre ou rompa uma bolha, tal como perfurando-a ou retirando fora a cobertura, de modo que quando o paciente inala, ar é puxado através da bolha arrastando a dose nela que é depois transportada da bolha através do dispositivo e através das vias aéreas do paciente para baixo nos pulmões. Ar ou gás ou outros propelentes pressurizados também podem ser usados para carregar a dose para fora da bolha. Alternativamente, o mecanismo que perfura ou abre a bolha pode puxar ou ejetar a dose para fora da bolha em um receptáculo a partir do qual a dose pode ser subsequentemente inalada.

É vantajoso para o inalador ser capaz de conter várias doses para possibilitar que o mesmo seja usado repetidamente em um período de tempo sem a necessidade para abrir e/ou inserir uma bolha dentro do dispositivo cada vez que o mesmo é usado. Portanto, muitos dispositivos convencionais inclui meios para armazenar uma tira de bolha tendo várias bolsas de bolha espaçadas ao longo do comprimento da tira, cada bolsa de bolha contendo uma dose de medicamento individual. Tais dispositivos também incluem um mecanismo de indexação para acionar a tira de modo a mover uma bolsa de bolha vazia para fora do mecanismo de abertura de modo que uma nova seja movida em alinhamento com o mecanismo de abertura de modo que a mesma esteja em posição pronta para ser aberta para a inalação de seus conteúdos.

Um inalador do tipo descrito acima é conhecido do pedido internacional co-pendente do próprio Requerente nº PCT/GB2004/ 004416 depositado de 18 de outubro de 2004 e reivindicando prioridade da GB0324358.1 depositada em 17 de outubro de 2003. Este pedido internacional foi publicado como W02005/037353 A1.

De acordo com uma forma de realização descrita e reivindicada na WO 2005/037353 A1, e ilustrada nas Figuras 1a e 1b dos desenhos anexos, um inalador 1 tem um alojamento 2 contendo uma tira 3 tendo uma pluralidade de embalagens bolha à prova de umidade individualmente espaçadas 4 cada contendo uma dose de medicamento em pó pré-medida para a inalação enrolada dentro do alojamento 2. Cada bolha 4 da tira 3 compreende uma bolsa 5 tendo um parede 5a e uma tampa perfurável plana 6 permanentemente selada por calor à bolsa 5 para selar hermeticamente a dose dentro. A tira 3 é preferivelmente fabricada de laminado de folha metálica, tal como alumínio, e material plástico. Embora a parede 5a das bolsas 5 possam ser hemisféricas na forma, elas frequentemente tomam a forma de uma metade de uma cápsula que essencialmente tem uma porção central tubular com extremidades hemisféricamente formadas. A “cápsula” é dividida em duas ao longo do seu eixo maior de modo a fornecer a bolsa de bolha na metade da cápsula resultante ou “hemicápsula” formada 5 com um topo plano, aberto ao qual o material de tampo perfurável 6 é aplicado depois que uma dose foi depositada na bolsa 5. Uma porção de uma tira de bolha 3 mostrando uma seção transversal através de uma bolsa de bolha 5 e uma vista plana mostrando duas bolsas de bolha tendo esta forma mais alongada ao invés de arredondada é mostrada nas Figuras 4a e 4b.

O inalador conhecido da WO 2005/037353 A1 compreende uma indexação ou mecanismo acionador da tira de bolha 7 tendo uma alavanca atuadora 8 que move a tira 3 em uma chassi que se situa a bolha 9 para alinhar sucessivamente cada bolsa de bolha 5 com um elemento

perfurável de bolha 10, quando o acionador 8 é pivotado em uma direção indicada pela seta “A” na Figura 1b. A bolsa de bolha 5c (ver a Figura 2) que foi alinhada com o elemento perfurável de bolha 10 é perfurada na batida de retorno do acionador 8 (na direção indicada pela seta “B” na Figura 1b) pelos
5 elementos perfurantes 10 no acionador 8 de modo que, quando um usuário inala através de um bocal 12, um fluxo de ar é gerado dentro da bolsa de bolha 5 para arrastar a dose contida dentro e carregá-la para fora da bolsa de bolha 5 via o bocal 12 e para dentro das vias aéreas do usuário.

Será avaliado que o mecanismo de indexação 7 é requerido
10 fornecer precisão posicional boa e repetível conforme a tira de bolha 3 é indexada através do inalador 1 de modo que cada bolsa de bolha 5 da tira 3 seja alinhada com o elemento perfurável de bolha 10, uma depois da outra. O mecanismo de indexação 7 também deve ser capaz de transmitir forças de acionamento relativamente altas para acionar a tira 3 para superar resistência
15 dentro do inalador 1 que é causada, por exemplo, pelo movimento ou desenrolar de uma tira enrolada longa, possivelmente de modo apertado 3 e por causa da necessidade para superar forças de atrito que podem aumentar como um resultado de alguma dose de pó residual dentro do inalador 1 que não foi inalada mas escapou de bolsas de bolha abertas 5 e que cobre a tira 3
20 ou componentes do mecanismo de indexação 7.

Nas formas de realização divulgadas na WO 2005/037353 A1, o mecanismo de indexação 7 inclui uma roda de indexação 13 montada para rotação em torno de um eixo marcado “A” e tendo quatro raios 14 com porções de cabeça ampliadas 15. Esta roda de tração convencional é mais
25 claramente ilustrada na Figura 3. Cada porção de cabeça ampliada 15 tem uma face condutora plana 16 e uma face de fuga plana 17. A tira de bolha 3 passa em torno da roda de indexação 13 e as bolsas de bolha individuais 5 são mantidas entre raios adjacentes 14. Conforme a roda de tração 13 gira (em uma direção anti-horária como mostrado nas Figuras 1 e 2 mas horária nas

Figuras 3A e 3B), a tira 3 é indexada para frente, em uma direção indicada pela seta marcada “C” conforme a face condutora plana 16 da porção de cabeça 12 contata e empurra contra a superfície curva 5a da bolsa de bolha 5 que é posicionada entre raios adjacentes 14. A interação da roda de tração e da bolha sendo acionada portanto controla a posição final da bolha seguinte a ser perfurada, isto é, a precisão da sua posição indexada real para a sua nominal.

Será avaliado que a parede 5a da bolsa de bolha 5 é formada a partir de um material de parede relativamente fina macia e flexível tal como alumínio laminado de folha metálica com PVC e camadas de náilon, e foi descoberto que, conforme as forças acionadoras aumentam, as bolsas de bolha 5 podem ser deformadas ou danificadas como um resultado da pressão aplicada a elas pela face condutora plana 16. Também é comum para as bolsas de bolha individuais 5 na mesma tira 3 exibir alguma variação no tamanho e forma devido às tolerâncias de fabricação que também podem fazer com que uma bolsa de bolha 5 salte fora do engrenamento com a roda de indexação 13 ou altere o ponto de contato do raio 14 contra a bolsa de bolha 5 resultando em uma redução na capacidade para se obter precisão posicional repetitível.

Também é conhecido da técnica anterior fornecer um dispositivo de inalação com um mecanismo de indexação que inclui um tambor com bolha formando concavidades ou recessos ao invés de uma roda de raios. Entretanto, o tambor deve ser fabricado com tolerâncias muito precisas para garantir um bom ajuste entre o recesso e a bolsa de bolha. Além disso, por causa da tolerância inevitável em ambos, os pontos reais de contato do recesso com a bolsa de bolha não podem ser determinados com alguma certeza e podem mudar de bolsa de bolha para bolsa de bolha. Se existem poucos pontos de contato para certas embalagens bolhas, as forças pode se tornar altamente concentradas em uma área de superfície pequena de uma bolsa de bolha e podem ser suficientes para fazer com que a bolsa de bolha se

dobre ou deforme. A precisão posicional também permanece um problema conforme as forças acionadoras aumentam.

5 Também é conhecido da técnica anterior fornecer um mecanismo de indexação que inclua uma roda dentada que é configurada para engrenar com uma série de furos ou fendas de tração que se estendem ao longo do comprimento da tira. Embora isto possibilite forças de acionamento relativamente altas a serem transmitidas à tira, a tira é mais complicada para fabricar, visto que a mesma requer que os furos ou fendas de tração sejam perfuradas ou de outro modo cortadas da tira. Se o material perfurado não é
10 totalmente removido da tira o mesmo pode se tornar descolado durante a indexação e a inalação subsequente que causaria uma obstrução mecânica perigosa ou outras complicações se inalado junto com uma dose. Além disso, como a característica de indexação controla a posição final da bolha seguinte a ser perfurada, a indexação deste modo em uma característica outra que não a
15 bolha representa uma tolerância adicional na posição de indexação. Isto deve ser minimizado garantindo-se que as tolerâncias entre o furo e a bolsa de bolha sejam precisamente controladas, de outro modo a tira pode tornar-se mal alinhada conforme é indexada através do inalador. Finalmente, é importante garantir que os furos de tração sejam espaçados pelo menos uma
20 distância mínima das bolsas de bolha de outro modo a capacidade da tira para impedir o ingresso de umidade dentro da bolsa de bolha pode ser comprometida.

A presente invenção procura superar ou pelo menos substancialmente aliviar os problemas descritos acima e fornece um
25 mecanismo de indexação que diretamente movimenta as embalagens bolhas sem colocar carga indevida sobre a bolsa de bolha.

De acordo com a presente invenção, é fornecido um inalador que compreende um alojamento para receber uma tira tendo uma superfície e uma pluralidade de bolsas de bolha dependendo da dita superfície, cada bolsa

de bolha contendo uma dose de medicamento para a inalação por um usuário e, um mecanismo acionador da tira de bolha que inclui um membro acionador da tira de bolha formada para contatar a tira ao longo de uma linha definida pela dobra entre uma bolsa de bolha e a dita superfície, para acionar a dita tira.

Em uma forma de realização mais preferida, o membro acionador da tira de bolha é configurado para direcionar um componente maior de força em uma direção ao longo da superfície da tira em relação a um componente de força direcionado contra uma bolsa de bolha.

Visto que a força é aplicada à tira ao longo de uma linha definida pela dobra entre uma bolsa de bolha e a superfície da tira isto é, à “raiz” da bolsa de bolha, um componente muito maior da força estende-se ao longo do comprimento da tira ao invés de contra a superfície curva de uma bolsa de bolha individual com que um membro acionador da técnica anterior entra em contato.

O mecanismo que aciona a bolha preferivelmente inclui um braço e o membro acionador da tira de bolha é disposto em uma extremidade do dito braço.

Em uma forma de realização preferida, o membro acionador da tira de bolha tem uma borda de contato da tira de bolha para contatar a tira ao longo da dita linha definida pela dobra entre uma bolsa de bolha e a dita superfície.

A borda pode ter um raio de até 0,2 mm, com o menor raio possível sendo preferido.

Em uma forma de realização, o membro acionador da tira de bolha compreende uma ponta aumentada na extremidade do braço que afunila a partir do braço até a borda de contato da tira de bolha.

Vantajosamente, o membro acionador da tira de bolha e o braço são configurados de modo que o único contato do mecanismo acionador

com a tira de bolha é com a borda de contato da tira de bolha.

Em uma forma de realização, a cabeça pode ser arqueada na forma tal que a borda de contato da tira de bolha contate uma linha curvada definida pela dobra entre uma bolsa de bolha hemisféricamente formada e a superfície da tira. Será avaliado que se a cabeça é arqueada na forma, então o
5 braço também pode ter uma forma similar, embora isto não seja essencial.

Também será avaliado que as bolsas de bolha podem tomar muitas formas ou forma diferentes. O que é importante é que o perfil da cabeça seja tal que a sua borda de contato da tira de bolha se iguale à forma
10 da dobra ou raiz entre as bolsas de bolha e a superfície da tira, independente de se esta dobra é curvada, parcialmente curvada ou reta ou uma combinação destas.

Preferivelmente, o membro acionador da tira de bolha tem bordas de contato condutora e de fuga das tiras de bolha em lados opostos de um eixo que se estende em uma direção radial através dos ditos braço e
15 membro acionador da tira de bolha de modo que a borda de contato condutora da tira de bolha contate a tira ao longo da dita linha definida pela dobra entre uma bolsa de bolha e a dita superfície quando o membro acionador é rotacionado em uma direção e de modo que a borda de contato de fuga da tira
20 de bolha contate a tira ao longo da dita linha definida pela dobra entre uma bolsa de bolha adjacente e a dita superfície, quando o membro acionador é rotacionado na direção oposta. Esta capacidade de acionamento reverso é útil, por exemplo, se o dispositivo precisa ser capaz de recuperar-se da indexação parcial onde o usuário retornaria a alavanca depois apenas da operação
25 incompleta, caso este em que a tira precisa ser retornada para a sua posição de partida.

Uma vista lateral do membro acionador da tira de bolha é substancialmente triangular ou parte triangular na forma, o ápice do triângulo apontando em uma direção radialmente para dentro ao longo do comprimento

do braço.

O membro acionador da tira de bolha pode ter uma face de extremidade substancialmente plana ou côncava que se estende entre a dita borda de contato das tiras de bolha. A face de extremidade substancialmente plana ou côncava formada pode estender-se em um plano que se situa substancialmente em ângulos retos em relação a um plano do braço.

Em uma forma de realização preferida, a distância entre as ditas bordas condutora e de fuga da borda de contato das tiras de bolha em uma direção ao longo da face de extremidade é selecionada de modo a ser substancialmente a mesma como a distância entre a dobra das cavidades da bolha adjacentes de uma tira de bolha a ser indexada.

Em uma outra forma de realização, o passo da roda de tração é selecionado de modo a ser maior do que o passo da tira de bolha. Neste caso, o passo da roda de tração é o comprimento da corda mais a largura da ponta ($W1 + W2$).

O mecanismo acionador pode ser configurado para mover sequencialmente uma bolha em alinhamento com o membro de abertura de bolha.

Em uma forma de realização preferida, o inalador compreende um bocal e uma tampa para cobrir o bocal, o mecanismo acionador sendo operável em resposta ao movimento da tampa por um usuário.

O inalador pode alternativamente compreender um acionador e o mecanismo acionador pode ser operável em resposta ao movimento do acionador por um usuário.

Em uma forma de realização preferida, o mecanismo acionador é um mecanismo rotativo e assim inclui uma roda de tração. Caso este em que, a roda de tração idealmente compreende uma pluralidade de raios, cada raio formando um braço do mecanismo que aciona a bolha. Também será avaliado que o mecanismo acionador pode tomar outra forma

tal como linear, ao invés de rotativa.

Preferivelmente, a roda de tração é rotacionável para mover o braço de modo que o membro acionador da tira de bolha contate uma tira ao longo de uma linha definida pela dobra entre uma bolsa de bolha e a dita superfície da tira, para acionar a dita tira.

Em uma forma de realização, o inalador compreende uma tira de bolha tendo uma superfície e uma pluralidade de bolsas de bolha dependendo da dita superfície, cada bolsa de bolha contendo uma dose de medicamento para a inalação por um usuário, contida dentro do dito alojamento.

Cada bolsa de bolha pode ter uma parte da região central cilíndrica e uma parte das regiões de extremidade hemisférica. Neste caso, a borda de contato da tira de bolha pode ser formada de modo a ter uma seção reta central com seções de extremidade curvada ou, pode apenas ser reta, caso este em que a mesma apenas contata a seção reta central formada a partir da parte de seção central cilíndrica da bolsa de bolha. Entretanto, será avaliado que a bolsa de bolha pode tomar qualquer forma e a borda de contato da tira de bolha pode ser formada para adaptar.

Em uma forma de realização preferida, a distância entre as dobras de cavidades da bolha adjacentes é substancialmente a mesma como a distância entre as bordas condutoras e de fuga da borda de contato das tiras de bolha.

Em uma outra forma de realização preferida, o passo da tira de bolha é selecionado de modo que o mesmo seja menor do que o passo da roda de tração.

As formas de realização da invenção serão agora descritas, apenas por via de exemplo, com referência às Figuras 5 e 6 dos desenhos anexos, em que:- as FIGURAS 1 e 2 são vistas laterais de um dispositivo de inalação convencional para mostrar como uma tira é acionada para mover

sequencialmente embalagens bolhas em alinhamento com um elemento perfurável de bolha pelo movimento de um acionador da posição mostrada na Figura 1 para a posição mostrada na Figura 2 que aciona uma roda de indexação. Um elemento perfurante no acionador perfura a cobertura de uma bolha alinhada quando o acionador é retornado para a sua posição normal, como mostrado na Figura 1;

A FIGURA 3a mostra uma vista da roda de indexação convencional usada no dispositivo de inalação mostrado nas Figuras 1 e 2;

A FIGURA 3b mostra uma vista ampliada parcial da roda de indexação mostrada na Figura 3a;

A FIGURA 4a mostra uma vista plana de fundo de uma seção de tira de bolha mostrando duas bolsas de bolha e a Figura 4b mostra uma seção transversal através de uma das bolsas de bolha mostradas na Figura 4a, tomada ao longo da linha X-X;

A FIGURA 5a mostra uma vista parcial ampliada de uma roda de indexação de acordo com uma forma de realização da presente invenção;

A FIGURA 5b mostra uma vista ampliada parcial da roda de indexação mostrada na Figura 5a;

A FIGURA 6 mostra uma curva de torque/deformação da bolha quando tanto um mecanismo acionador convencional quanto, um mecanismo acionador modificado de acordo com a presente invenção, é usado, para demonstrar como um torque de acionamento muito maior e deste modo uma força maior podem ser aplicados à tira usando o membro acionado de bolha da presente invenção antes que a deformação da bolsa de bolha ocorra.

A FIGURA 7 mostra uma roda de tração com uma tira de bolha que se estende em torno da mesma para enfatizar a importância da geometria relativa da tira de bolha e da roda de tração, a tira passando por cima da roda que está girando em uma direção horária;

A FIGURA 8 mostra uma roda de tração com uma tira de bolha que se estende em torno da mesma em que o passo da roda de tração é igual ao passo da bolha, a roda de tração girando em uma direção horária;

5 A FIGURA 9 mostra uma roda de tração com uma tira de bolha que se estende em torno da mesma em que o passo da roda de tração é maior do que o passo da a bolha, a roda de tração girando em uma direção horária; e

10 A FIGURA 10 é um gráfico para mostrar a relação entre os valores de passo da roda e bolha e o torque transmissível para várias espessuras de folha metálica de bolha.

O dispositivo de inalação convencional mostrado nas Figuras 1 e 2 já foi descrito em detalhes acima e assim nenhuma referência adicional será feita aqui.

15 Referindo-se primeiro às Figuras 3a e 3b, é mostrada uma via ampliada da roda de tração da tira de bolha 13 formando parte do mecanismo de indexação 7 do dispositivo mostrado nas Figuras 1 e 2.

20 Como pode ser observado a partir das Figuras 3a e 3b, a roda de indexação da bolha convencional 13 tem quatro raios 14 com porções de cabeça ampliadas 15 tendo uma face condutora plana 16 que contata a parede curva 5a de uma bolsa de bolha 5 para acionar a tira 3, e suavemente inclinando as faces de extremidade superiores 20 que convergem a um ápice 21.

25 A tira 3 passa em torno da roda de tração 13 e as bolsas de bolha individuais 5 são mantidas entre os raios adjacentes 14. Conforme a roda de tração 13 gira, a tira 3 é indexada para frente, em uma direção indicada pela seta marcada "B" conforme a face condutora plana 16 da porção de cabeça 15 de um raio 14 contata e empurra contra a superfície curva 5a a bolsa de bolha 5 que é posicionada entre raios adjacentes 11. Consequentemente, a carga é totalmente aplicada à parede curva 5a da bolsa

de bolha 5, sobre a área de contato da face condutora plana 16 com a parede curva da bolsa de bolha 5a, que pode resultar em deformação ou empeno da parede da bolsa de bolha 5a, especialmente quando cargas de acionamento relativamente altas são requeridas para superar o atrito ou outra resistência.

5 Referindo-se agora às Figura 5a e 5b, é mostrada uma roda de tração 25, de acordo com uma forma de realização da presente invenção. A roda de tração 25 tem a mesma forma geral como a roda de tração convencional 13 descrita acima, exceto que a porção de cabeça ou membro acionador da tira de bolha 27 de cada raio 26 tem uma forma diferente de modo que a mesma contate uma parte diferente da tira 3.

10 O membro acionador da tira de bolha 27 tem uma borda condutora 29 com uma face de não contato 28 que é angulosa de modo que a mesma não entre em contato com a superfície da parede curva 5a da bolsa de bolha 5. Ao invés, a região de contato com a tira de bolha 3 é ao longo de uma

15 linha ou borda 29 na ponta mais externa da face de não contato 28, a face de não contato 28 por si só não contata a tira 3 ou a bolsa 5. A borda 29 contata a tira de bolha 3 na dobra 30 ou junção entre a superfície da parte de baixo 3a da tira de bolha 3 e a bolsa de bolha 5 dependendo desta superfície 3a, ao invés de contatar a superfície de parede curva 5a da bolsa de bolha 5 fora da

20 superfície 3a. A face de não contato 28 eficazmente afunila ou estreita em direção à borda 29 devido ao ângulo da face de não contato 28. A borda 29 pode ter um raio de menos do que 0,2 mm para adaptar dentro da dobra entre a bolsa de bolha 5 e a superfície 5a, embora não tão pronunciado de modo a cortar a bolha. A carga à tira é portanto aplicada através da raiz da bolsa de

25 bolha entre a parede de bolha 5a e a superfície da tira 3a, esta sendo uma parte muito mais forte da tira 3 do que a parede 5a.

Embora a roda de tração 25 possa ser configurada para transportar a tira 3 em apenas uma direção, caso este em que a face de não contato 28 e a borda 29 necessita apenas ser formado de modo que a borda 29

contate uma tira de bolha 3 conforme a roda de tração 25 gira em uma direção, também será avaliado que a roda de tração 25 também pode ser usada para acionar intercambiavelmente a tira na direção, por exemplo, para retornar a tira 3 à sua posição original em um “curso de cancelamento” em que uma

5 bolsa de bolha 5 não é aberta. Portanto, além da face de não contato 28 e borda 29, também pode haver uma face de não contato de fuga 31 e a borda associada 32. A borda 32 engrenará então a tira 3 na dobra 30 formada entre a bolsa de bolha 5 e a superfície 3a da bolsa de bolha imediatamente por detrás da bolsa de bolha 5 que foi engrenada pela borda 29 da face de não contato 28

10 durante a rotação na direção normal para indexar a tira 3, quando a roda de tração 25 gira na direção oposta. Cada raio 26 do membro acionador 25 pode ser simétrico em torno de um eixo que se estende em uma direção radial ao longo do comprimento do raio 26 e através do membro acionador da tira de bolha 27.

15 A presente invenção é intencionada primariamente para o uso com tiras de bolha 3 em que as bolsas de bolha 5 são assim formadas de modo que a dobra 30 entre a bolsa de bolha 5 e a superfície 3a da tira 3 tenha uma porção reta, no geral indicada por “S” na Figura 4a, que se estende entre duas porções curvas em cada extremidade. O membro de acionamento de bolha 27

20 pode depois contatar a tira de bolha 3 ao longo da dita porção reta da dobra 30 entre as extremidades curvas na região marcada “S”.

Entretanto, também é considerado que a invenção também pode ser usada com uma tira de bolha 3 em que as bolsas de bolha 5 são hemisfericamente formadas. neste caso, cada raio 26 e membro acionado de

25 bolha 27 pode ter uma forma curva ou arqueada de modo a se igualar com a forma curva da dobra 30 entre a bolsa de bolha hemisfericamente formada e a superfície da tira 3. Como mencionado acima, as bolsas de bolha 5 podem tomar formas diferentes e o raio 26 e/ou o membro acionado de bolha 27 podem ser correspondentemente formados de modo a fazer contato em linha

com a raiz ou ruga 30 entre a bolsa de bolha 5 e a superfície da tira de bolha 3.

Embora referência seja feita a uma roda de tração 25 que gira para acionar a tira de bolha 3, será avaliado que o mecanismo acionador pode 5 tomar outra forma e inclui componentes recíprocos ou deslizantes, isto é, um mecanismo linear ao invés de rotativo. Apenas a porção que realmente contata a tira de bolha 3 ou, mais especificamente, a dobra entre a bolsa de bolha 5 e a superfície 3a da tira de bolha 3 precisa ter a forma e/ou configuração de modo a fornecer contato da borda do membro de acionamento de bolha com a 10 dobra.

Foi descoberto por experimentação que aplicando-se carga à tira 3 fazendo-se contato de linha com a dobra ou junção 30 entre a bolsa 5 e a superfície 5a da tira 3, a carga, ou pelo menos um componente maior da carga, são distribuídos ao longo do plano da tira 3 como oposto a um 15 componente maior da carga sendo concentrado em uma área de contato na parede 5a da bolsa 5. Portanto, a tira 3 pode suportar forças acionadoras muito mais altas sem empenar, deformar ou danificar a bolsa de bolha 5. Esta melhora é demonstrada com referência à Figura 6 dos desenhos que ilustra um gráfico para comparar o torque acionador contra a deformação quando carga é 20 aplicada a uma tira 3 usando um mecanismo acionador convencional (linha “A”), como oposto ao mecanismo acionador da presente invenção (linha “B”) em que carga é aplicada à tira 3 na junção 30 entre a bolsa de bolha 5 e a superfície 3a. Como pode ser observado a partir do gráfico, muito mais deformação da bolsa de bolha 5 é evidente com o mecanismo convencional do 25 que com o novo mecanismo ao mesmo nível de torque. De fato, os gráficos mostram mais do que o dobro da deformação da bolha para o mecanismo convencional do que comparado ao novo mecanismo em um torque na região de 100 Nmm.

Será avaliado que o mecanismo acionador da tira de bolha

pode ser utilizado com muitos tipos diferentes de dispositivo de inalação contendo uma tira de embalagens bolhas que são acionadas através do dispositivo. Em particular, o mesmo pode ser usado com o dispositivo conhecido do Pedido mais antigo do próprio Requerente agora publicado como WO 2005/037353 A1. Uma vantagem particular quando usado em um dispositivo tal como aquele divulgado neste documento é que o mesmo fornece uma resistência maior para “vencer a dificuldade”, isto é, onde o usuário tenta puxar a tira que surge do alojamento. Também é aplicável a um tipo totalmente integrado de dispositivo onde as embalagens bolhas usadas são retidas e enroladas dentro do alojamento, por exemplo, em um elemento de enrolamento em espiral conhecido do pedido EP mais antigo do próprio Requerente N° 07111998.6. Neste caso, o mecanismo acionador da invenção fornece torque de acionamento adicional para acionar a tira no dispositivo ou mecanismo de enrolamento da tira usada.

Também foi estabelecido que pela seleção cuidadosa da geometria da ponta da roda, a variabilidade na posição da tira final quando a indexação da tira é reduzida e consistência na posição da tira quando a indexação reverte durante um “curso de cancelamento” é melhorada. Além disso, a forma da roda de tração pode ser cuidadosamente controlada de modo a maximizar o torque de acionamento disponível para a tira de bolha.

Referindo-se inicialmente à Figura 7, foi descoberto que pela redução da depuração entre a ponta da roda de tração e as raízes das embalagens bolhas, nos pontos A e B na Figura 7, as embalagens bolhas enrolam-se firmemente em torno da ponta da roda de tração, minimizando deste modo qualquer retrocesso (movimento da roda de indexação enquanto a tira permanece estacionária) quando a direção da rotação da roda de tração é revertida.

Um sistema sem nenhum retrocesso permite que as embalagens bolhas sejam posicionadas no mesmo lugar quando acionadas

para frente ou para trás. Uma largura de ponta de roda nominal, $W2$ (ver a Figura 7), igual à distância entre as embalagens bolhas, $B2$, tem sido provada funcionar eficazmente.

Também foi determinado que o passo da roda de tração a saber, o comprimento da corda mais a largura da ponta ($W1 + W2$) em relação ao passo da tira de bolha a saber, a largura da bolha mais a separação da bolha ($B1 + B2$), é crítica até o nível de torque de acionamento disponível antes que a deformação plástica da cavidade da bolha ocorra.

Quando da consideração de uma única cavidade da bolha, a força requerida da roda de tração para deformar a cavidade da bolha aumenta conforme a deflexão da parede da bolha aumenta, até que tal deflexão faz com que a parede da cavidade da bolha atinja o seu limite de deformação plástica. Quando as embalagens bolhas estão sendo indexadas por uma roda de tração de passo igual ao das embalagens bolhas, isto é, $W1 = B1$ e $W2 = B2$, uma quantidade pequena de deflexão da bolha acionada (no ponto D na Figura 8) leva a uma situação onde a deflexão da bolha, ou a deformação plástica de bolha da bolha seguinte a ser indexada, o ponto A, ocorre, e consequentemente esta deflexão propaga-se para a bolha seguinte a ser acionada pela roda de tração, levando à deformação acumulativa e eventual falha do sistema de acionamento.

Para evitar o problema mencionado acima, o passo da roda ($W1 + W2$) é aumentado em relação ao passo da bolha ($B1 + B2$) e um sistema de acionamento capaz de indexar uma carga maior sem propagação de amassamento à cavidade da bolha é obtido. Se a deflexão da bolha em um ponto D ocorre (ver a Figura 9), a ponta da roda condutora da palheta seguinte, ponto A, contatará a bolha em um ponto mais próximo da raiz da bolha, minimizando deste modo o amassamento ou deformação da cavidade da bolha. Este efeito pode ser observado no gráfico da Figura 10 e que mostra que para uma roda de tração ter um passo maior do que as embalagens bolhas

em 0,8 mm, uma força de acionamento de 13N pode ser obtida com folha de alumínio de 45 μm , ao passo que com uma diferença no passo de apenas 0,1 mm, uma força de acionamento de apenas 2,5N pode ser obtida com a mesma folha.

5 Será avaliado que as bolsas de bolha são o componente mais fraco no sistema de acionamento. Portanto, a espessura da camada de laminado de alumínio, e consequentemente a resistência das embalagens bolhas, tem uma relação direta com a resistência do sistema de acionamento, como mostrado na Figura 10. O gráfico mostra que aumentando-se a
10 espessura do laminado, a capacidade do acionador para indexar uma carga maior é aumentada.

Muitas modificações e variações da invenção que caem dentro dos termos das reivindicações que seguem estarão evidentes a aqueles habilitados na técnica e a descrição precedente deve ser considerada apenas
15 como uma descrição das formas de realização preferidas da invenção.

Uma variedade de medicamentos podem ser administrados sozinhos usando-se os inaladores da invenção. Os agente ativos ou medicamentos específicos que podem ser usados incluem, mas não são limitados a, agentes de uma ou mais das seguintes classes listadas abaixo.

20 1) Agonistas adrenérgicos tais como, por exemplo, anfetamina, apraclonidina, bitolterol, clonidina, colterol, dobutamina, dopamina, efedrina, epinefrina, etilnorepinefrina, fenoterol, formoterol, guanabenz, guanfacina, hidroxianfetamina, isoetarina, isoproterenol, isotarina, mefeterina, metaraminol, metanfetamina, metoxamina, metpentermina, metildopa,
25 metilfenidato, metaproterenol, metaraminol, mitodrina, nafazolina, norepinefrina, oximetazolina, pemolina, fenilefrina, feniletilamina, fenilpropanolamina, pirbuterol, prenalterol, procaterol, propilhexedrina, pseudo-efedrina, ritodrina, salbutamol, salmeterol, terbutalina, tertraidrozolina, tramazolina, tiramina e xilometazolina.

2) Antagonistas adrenérgicos tais como, por exemplo, acebutolol, alfuzosin, atenolol, betaxolol, bisoprolol, bopindolol, bucindolol, bunazosin, butirofenonas, carteolol, carvedilol, celiprolol, clorpromazina, doxazosin, alcalóides de ergot, esmolol, haloperidol, indoramin, cetanserina, labetalol, levobunolol, medroxalol, metipranolol, metoprolol, nebivolol, nadolol, naftopidil, oxprenolol, penbutolol, fenotiazinas, fenoxibenzamina, fentolamina, pindolol, prazosin, propafenona, propranolol, sotalol, tansulosin, terazosin, timolol, tolazolina, trimazosin, urapidil e ioimbina.

3) Bloqueadores de neurônio adrenérgico tais como, por exemplo, betanidina, debrisoquina, guabexan, guanadrel, guanazodina, guanetidina, guanoclor e guanoxan.

4) Medicamentos para o tratamento de dependência, tais como, por exemplo, buprenorfina.

5) Medicamentos para o tratamento de alcoolismo, tais como, por exemplo, disulfiram, naloxona e naltrexona.

6) Medicamentos para controle da doença de Alzheimer, que inclui inibidores da acetilcolinesterase tais como, por exemplo, donepezil, galantamina, rivastigmina e tacrina.

7) Anestésicos tais como, por exemplo ametoína, benzocaína, bupivacaína, hidrocloridato, cetamina, lignocaína, metilprednisolona, prilocaína, proximetacina, ropivacaína e tirotricina.

8) Inibidores da enzima que converte angiotensina tais como, por exemplo, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, cloridrato de imidapril, lisinopril, cloridrato de moexipril, perindopril, quinapril, ramipril e trandolapril.

9) Bloqueadores do receptor de Angiotensina II, tais como, por exemplo, candesartan, cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, medoxomil, olmesartan, telmisartan e valsartan.

10) Antiarrítmicos tais como, por exemplo, adenosina,

amidodarona, disopiramida, acetato de flecainida, cloridreto de lidocaína, mexiletina, procainamida, propafenona e quinidina.

11) Agentes antibióticos e antibacterianos (que incluem as beta-lactamas, fluoroquinolonas, cetolidas, macrolídeos, sulfonamidas e tetraciclina) tais como, por exemplo, aclarrubicina, amoxicilina, anfotericina, azitromicina, aztreonam, clorexidina, claritromicina, clindamicina, colistimetato, dactinomicina, dirritromicina, doripenem, eritromicina, fusafungina, gentamicina, metronidazol, mupirocina, natamicina, neomicina, nistatina, oleandomicina, pentamidina, pimaricina, probenecid, roxitromicina, sulfadiazina e triclosan.

12) Agentes anti-coagulação tais como, por exemplo, abciximab, acenocoumarol, alteplase, aspirina, bemiparin, bivalirudin, certoparin, clopidogrel, dalteparin, danaparoid, dipiridamol, enoxaparin, epoprostenol, eptifibatida, fondaparina, heparina (que inclui heparina de peso molecular baixo), heparina cálcica, lepirudin, fenindiona, reteplase, estreptocinase, tenecteplase, tinzaparina, tirofiban e vafarina.

13) Anticonvulsivos tais como, por exemplo, análogos de GABA que incluem tiagabina e vigabatrina; barbituratos que incluem pentobarbital; benzodiazepinas que incluem alprazolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, diazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, oxazepam e zolazepam; hidantoínas que incluem fenitoína; feniltiazinas que incluem lamotrigina; e anticonvulsivos mistos que incluem acetazolamida, carbamazepina, etostudmida, fosfenitoína, gabapentina, levetiracetam, oxcarbazepina, piracetam, pregabalina, primidona, valproato de sódio, topiramato, ácido valpróico e zonisamida.

14) Antidepressivos tais como, por exemplo, antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos que incluem aminaprina, amitriptilina (amitriptilina tricíclica e tetracíclica), amoxapina, butriptilina, cianopramina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dosulepina, dotiepina,

doxepina, imipramina, iprindol, levoprottilina, lofepramina, maprotilina, melitracen, metapramina, mianserin, mirtazapina, nortriptilina, opipramol, propizepina, protriptilina, quinupramina, setiptilina, tianeptina e trimipramina; inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina seletivos (SNRIs) que

5 incluem dovoxamina, duloxetina, milnacipran e venlafaxina; inibidores da recaptação de serotonina seletivos (SSRIs) que incluem citalopram, escitalopram, femoxetina, fluoxetina, fluvoxamina, ifoxetina, milnacipran, nomifensina, oxaprotilina, paroxetina, sertralina, sibutramina, venlafaxina, viqualina e zimeldina; inibidores da recaptação de noradrenalina seletivos

10 (NARIs) que incluem demexiptilina, desipramina, oxaprotilina e reboxetina; inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina seletivos (NASSAs) que incluem mirtazapina; inibidores da monoamina oxidase (MAOIs) que incluem amiflamina, brofaromina, clorgilina, α -etiltriptamina, etoperidona, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, mebanazina, medifoxamina,

15 moclobemida, nialamida, pargilina, fenelzina, feniprazina, pirlindol, procarbazona, rasagilina, safrazona, selegilina, toloxatona e tranilcipromina; antagonistas muscarínicos que incluem benactizina e dibenzepina; azaspironas que incluem buspirona, gepirona, ipsapirona, tandospirona e tiapirona; e outros antidepressivos que incluem acetafenazina, ademetionina,

20 Sadenosilmetionina, adrafinil, amesergida, aminaptina, amperozida, benactizina, benmoxina, binedalina, bupropion, carbamazepina, caroxazona, cericlamina, cotinina, fezolamina, flupentixol, idazoxan, quitanserina, levoprottilina, sais de lítio, maprotilina, medifoxamina, metilfenidato, metralindol, minaprina, nefazodona, nisoxtina, nomifensina, oxaflozano,

25 oxitriptano, feniidrazina, rolipram, roxindol, sibutramina, teniloxazina, tianeptina, tofenacina, trazadona, triptofano, viloxazina e zalospirona.

15) Agentes anticolinérgicos tais como, por exemplo, atropina, benzatropina, biperiden, ciclopentolato, glicopirrolato, hioscina, brometo de ipratrópio, cloridreto de orfenadina, brometo de oxitrópio, oxibutinina,

pirenzepina, prociclidina, propantelina, propiverina, telenzepina, tiotrópio, triexifenidila, tropicamida e tróspio.

16) Agentes antidiabéticos tais como, por exemplo, pioglitazona, rosiglitazona e troglitazona.

5 17) Antídotos tais como, por exemplo, deferoxamina, cloreto de edrofônio, fiumazenila, nalmefeno, naloxona, e naltrexona.

18) Anti-eméticos tais como, por exemplo, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bestaistina, bromoprida, buclizina, clorpromazina, cinarizina, cleboprida, ciclizina, dimenidrinato, difenidramina, difenidol, 10 domperidona, dolasetron, dronabinol, droperidol, granisetron, hioscina, lorazepam, metoclopramida, metopimazina, nabilona, ondansetrona, palonosetrona, perfenazina, proclorperazina, prometazina, escopolamina, trietilperazina, trifluoperazina, triflupromazina, trimetobenzamida e tropisetrona.

15 19) Antiistaminas tais como, por exemplo, acrivastina, astemizol, azatadina, azelastina, bromfeniramina, carbinoxamina, cetirizina, clorfeniramina, cinarizina, clemastina, ciclizina, ciproheptadina, desloratadina, dexmedetomidina, difenidramina, doxilamina, fexofenadina, hidroxizina, cetotiofeno, levocabastina, loratadina, mizolastina, prometazina, pirilamina, 20 terfenadina e trimeprazina.

20) Agentes anti-infecciosos tais como, por exemplo, antivirais (que incluem inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos e não nucleosídicos e inibidores de protease) que incluem aciclovir, adefovir, amantadina, cidofovir, efavirenz, famciclovir, foscarnet, ganciclovir, 25 idoxuridina, indinavir, inosina pranobex, lamivudina, nelfinavir, nevirapina, oseltamivir, palivizumab, penciclovir, pleconarila, ribavirina, rimantadina, ritonavir, rupintrivir, saquinavir, stavudina, valaciclovir, zalcitabina, zanamivir, zidovudina e interferons; agentes adjuntos da AIDS que incluem dapsona; aminoglicosídeos que incluem tobramicina; antifúngicos que

incluem anfotericina, caspofungina, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina e voriconazol; agentes anti-maláricos que incluem quinina; agentes antituberculose que incluem capreomicina, ciprofloxacina, etambutol, meropenem, piperacilina, rifampicina e vancomicina; beta-lactamas que incluem cefazolin, cefmetazol, cefoperazona, cefoxitin, cefacetil, cefalexin, cefaloglicina e cefaloridina; cefalosporinas, que incluem cefalosporina C e cefalotina; cefamicinas tais como cefamicina A, cefamicina B, cefamicina C, cefapirina e cefradina; leprostáticos tais como clofazimina; penicilinas que incluem amoxicilina, ampicilina, amilpenicilina, azidocilina, benzilpenicilina, carbenicilina, carfecilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, ciclacilina, dicloxacilina, difenicilina, heptilpenicilina, hetacilina, metampicilina, metecilina, nafcilina, 2-pentenilpenicilina, penicilina N, penicilina O, penicilina S e penicilina V; quinolonas que incluem ciprofloxacina, clinafloxacina, difloxacina, grepafloxacina, norfloxacina, ofloxacina e temafloxacina; tetraciclinas que incluem doxiciclina e oxitetraciclina; anti-infecciosos mistos que incluem linezolida, trimetoprim e sulfametoxazol.

21) agentes anti-neoplásticos tais como, por exemplo, droloxifeno, tamoxifeno e toremifeno.

22) Medicamentos antiparquinsonianos tais como, por exemplo, amantadina, andropinirol, apomorfina, baclofen, benserazida, biperiden, benztropina, bromocriptina, budipina, cabergolina, carbidopa, eliprodila, entacapon, eptastigmina, ergolina, galantamina, lazabemida, levodopa, lisurida, mazindol, memantina, mofegilina, orfenadrina, triexifenidila, pergolida, piribedila, pramipexol, prociclidina, propentofilina, rasagilina, remacemida, ropinerol, selegilina, esferamina, tergurida e tolcapona.

23) Antipsicóticos tais como, por exemplo, acetofenazina, alizaprida, amisulprida, amoxapina, amperozida, aripiprazol, benperidol,

benzquinamida, bromperidol, buramato, butaclamol, butaperazina, carfenazina, carpipramina, clorpromazina, clorprotixeno, clocapramina, clomacran, clopentixol, cospirazina, clotiapina, clozapina, ciamemazina, droperidol, flupentixol, flufenazina, fluspirileno, haloperidol, loxapina, melperona, mesoridazina, metofenazato, molindrona, olanzapina, penfluridol, periciazina, perfenazina, pimozida, pipamerona, piperacetazina, pipotiazina, proclorperazina, promazina, quetiapina, remoxiprida, risperidona, sertindol, espiperona, sulpirida, tioridazina, tiotixeno, trifluperidol, triflupromazina, trifluoperazina, ziprasidona, zotepina e zuclopentixol; fenotiazinas que incluem compostos alifáticos, piperidinas e piperazinas; tioxantenos, butirofenonas e benzamidas substituídas.

24) Agentes antirreumáticos tais como, por exemplo, diclofenaco, heparinóide, hidroxiclороquina e metotrexato, leflunomida e teriflunomida.

25) Anxiolíticos tais como, por exemplo, adinazolam, alpidem, alprazolam, alseroxlon, anfenidona, azaciclonol, bromazepam, bromisovalum, buspirona, captodiamina, capurida, carbcloral, carbromal, cloral betaína, clorcliazepóxido, clobenzepam, enciprazina, flesinoxan, flurazepam, hidroxizina, ipsapiraona, lesopitrona, loprazolam, lorazepam, loxapina, mecloqualona, medetomidina, metaqualona, metprilon, metomidato, midazolam, oxazepam, propanolol, tandospirona, trazadona, zolpidem e zopiclona.

26) Estimulantes do apetite tais como, por exemplo, dronabinol.

27) Supressores do apetite tais como, por exemplo, fenfluramina, fentermina e sibutramina; e tratamentos antiobesidade tais como, por exemplo, inibidores da lipase pancreática, inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina, e agentes anti-anoréticos.

28) Benzodiazepinas tais como, por exemplo, alprazolam,

bromazepam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, demoxepam, diazepam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, cetazolam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, medazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam e triazolam.

29) Bisfosfonatos tais como, por exemplo, alendronato sódico, dodronato de sódio, etidronato dissódico, ácido ibandrônico, pamidronato dissódico, isedronato sódico, ácido tiludrônico e ácido zoladrônico.

30) Modificadores de humor tais como, por exemplo, cilostazol e dipyridamol, e fatores sanguíneos.

31) Agentes cardiovasculares tais como, por exemplo, acebutalol, adenosina, amilorida, amiodarona, atenolol, benazeprila, bisoprolol, bumetanida, candesartan, captopril, clonidina, diltiazem, disopiramida, dofetilida, doxazosin, enalapril, esmolol, ácido etacrínico, flecanida, furosemida, genfibrozil, ibutilida, irbesartan, labetalol, losartan, lovastatin, metolazona, metoprolol, mexiletina, nadolol, nifedipina, pindolol, prazosin, procainamida, propafenona, propranolol, quinapril, quinidina, ramipril, sotalol, espironolactona, telmisartan, tocainida, torsemida, triantereno, valsartan e verapamil.

32) Bloqueadores do canal de cálcio tais como, por exemplo, amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, flunarizina, galopamil, isradipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina e verapamil.

33) Estimulantes do sistema nervoso central tais como, por exemplo, anfetamina, brucina, cafeína, dexfenfluramina, dextroanfetamina, efedrina, fenfluramina, mazindol, metifenidato, modafinila, pemolina, fentermina e sibutramina.

34) Medicamentos que diminuem colesterol tais como, por exemplo, acipimox, atorvastatina, ciprofibrato, colestipol, colestiramina, bezafibrato, ezetimibe, fenofibrato, fluvastatina, genfibrozil, ispagula, ácido

nicotínico, triglicerídeos de ômega 3, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina.

35) Medicamentos para o controle da fibrose cística tais como, por exemplo, Vacinas contra a infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (por exemplo Aerugen[®]), alfa 1-antitripsina, amicacina, cefadroxila, denufosol, duramicina, glutathione, manitol, e tobramicina.

36) Agentes de diagnóstico tais como, por exemplo, adenosina e ácido aminopúrico.

37) Suplementos dietéticos tais como, por exemplo, melatonina e vitaminas que incluem vitamina E.

38) Diuréticos tais como, por exemplo, amilorida, bendroflumetiazida, bumetanida, clortalidona, ciclopentiazida, furosemida, indapamida, metolazona, espironolactona e torasemida.

39) Agonistas de dopamina tais como, por exemplo, amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, lisurida, pergolida, pramipexol e ropinerol.

40) Medicamentos para tratar a disfunção erétil, tais como, por exemplo, apomorfina, diacetato de apomorfina, moxisilite, fentolamina, inibidores de fosfodiesterase tipo 5, tais como sildenafil, tadalafila, vardenafil e iioimina.

41) Agentes gastrointestinais tais como, por exemplo, atropina, hiosciamina, famotidina, lansoprazol, loperamida, omeprazol e rebeprazol.

42) Hormônio e análogos tais como, por exemplo, cortisona, epinefrina, estradiol, insulina, Oxabolina-C, hormônio da paratireóide e testosterona.

43) Medicamentos hormonais tais como, por exemplo, desmopressina, lanreotida, leuprolida, octreode, pegvisomant, protirelina, salcotonina, somatropina, tetracosactida, tiroxina e vasopressina.

44) Hipoglicêmicos tais como, por exemplo, sulfonilurêias que

incluem glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida e gliquidona; biguanidas que incluem metformina; tiazolidinedionas que incluem pioglitazona, rosiglitazona, nateglinida, repaglinida e acarbose.

45) Imunoglobulinas.

5 46) Imunomoduladores tais como, por exemplo, interferon (por exemplo interferon beta-1a e interferon beta-1b) e glatiramer.

47) Imunossupressivos tais como, por exemplo, azatioprina, ciclosporina, ácido micofenólico, rapamicina, sirolimus e tacrolimus.

10 48) Estabilizadores de mastóide tais como, por exemplo, cromoglicato, iodoxamida, nedocromila, cetotiofeno, inibidores da triptase e pemirolast.

49) Medicamentos para o tratamento de dores de cabeça de enxaqueca tais como, por exemplo, almotriptano, alperoprida, amitriptilina, amoxapina, atenolol, clonidina, codeína, coproxamol, ciproeptadina, 15 dextropropoxipeno, diidroergotamina, diltiazem, doxepina, ergotamina, eletriptano, fluoxetina, frovatriptano, isometepteno, lidocaína, lisinopril, lisurida, loxapina, metisergida, metoclopramida, metoprolol, nadolol, naratriptano, nortriptilina, oxicodona, paroxetina, pizotifen, pizotilina, proclorperazina propanolol, propoxifeno, protriptilina, rizatriptano, sertralina, 20 sumatriptano, timolol, ácido tolfenâmico, tramadol, verapamila, zolmitriptano, e medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais.

50) Medicamentos para o tratamento de náusea de movimento tais como, por exemplo, difenidramina, prometazina e escopolamina.

25 51) Agentes mucolíticos tais como N-acetilcisteína, ambroxol, amilorida, dextranos, heparina, heparina dessulfatada, heparina de peso molecular baixo e DNase recombinante humana.

52) Medicamentos para o controle da esclerose múltipla tal como, por exemplo, benciclano, metilprednisolona, mitoxantrona e prednisolona.

53) Relaxantes musculares tais como, por exemplo, baclofen, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol, orfenadrina, quinina e tizanidina.

54) Antagonistas do receptor de NMDA tal como, por exemplo, mementina.

55) Agentes anti-inflamatórios não esteroidais tais como, por exemplo, aceclofenaco, acetaminofeno, alminoprofeno, anfenaco, aminopropilona, amixetina, aspirina, benoxaprofeno, bromfenaco, bufexamac, carprofeno, celecoxib, colina, cinchofeno, cinmetacina, clometacina, clopiac, diclofenaco, diclofenaco sódico, diflunisal, etenzamida, etodolac, etoricoxib, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, cetoprofeno, cetorolac, loxoprofeno, mazipredona, meclofenamato, ácido mefenâmico, meloxicam, nabumetona, naproxen, nimesulida, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, piroprofeno, rofecoxib, salicilato, sulindac, ácido tiaprofênico, tolfenamato, tolmetina e valdecoxib.

56) Remédios de ácido nucléico tais como, por exemplo, oligonucleotídeos, nucleotídeos isca, nucleotídeos de anti-sentido e outras moléculas de remédio com base em gene.

57) Opiatos e opióides tais como, por exemplo, alfentanila, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, carbifeno, cipramadol, clonitazeno, codeína, fosfato de codeína, dextromoramida, dextropropoxifeno, diamorfina, diidrocodeína, diidromorfina, difenoxilato, dipipanona, fentanila, hidromorfona, L-alfa acetil metadol, levorfanol, lofentanila, loperamida, meperidina, meptazinol, metadona, metopon, morfina, nalbufina, nalorfina, oxicodona, papaveretum, pentazocina, petidina, fenazocina, folcodeína, remifentanila, sufentanila, tramadol, e combinações destes com um anti-emético.

58) Preparações oftálmicas tais como, por exemplo, betaxolol e cetotiofeno.

59) Preparações contra a osteoporose tais como, por exemplo, alendronato, estradiol, estropitato, raloxifeno e risedronato.

60) Outros analgésicos tais como, por exemplo, apazona, benzpiperilon, benzidamina, cafeína, canabinóides, clonixin, etoeptazina,
5 flupirtina, nefopam, orfenadrina, pentazocina, propacetamol e propoxifeno.

61) Outros agentes antiinflamatórios tais como, por exemplo, Inibidores de célula B, inibidores da p38 MAP cinase e inibidores de TNF.

62) Inibidores da fosfodiesterase tais como, por exemplo, inibidores da fosfodiesterase não específicos que incluem teofilina,
10 teobromina, IBIVIX, pentoxifilina e papaverina; inibidores da fosfodiesterase tipo 3 que incluem biperidinas tais como miinona, anrinona e olprinona; imidazolonas tais como piroximona e enoximona; imidazolinas tais como imazodan e 5-metil-imazodan; imidazoquinoxalinas; e diidropiridazinonas tais como indolidan e LY181512 (5-(6-oxo-1,4,5,6-tetraidro-piridazin-3-il)-
15 1,3-diidro-indol-2-ona); compostos de diidroquinolinona tais como cilostamida, cilostazol, e vesnarinona; motapizona; inibidores da fosfodiesterase tipo 4 tais como cilomilast, etazolato, rolipram, oglemilast, roflumilast, ONO 6126, tolafentrina e zardaverina, e que incluem quinazolinodionas tais como nitraquazona e análogos de nitraquazona;
20 deivados de xantina tais como denbufilina e arofilina; tetraidropirimidonas tais como atizoram; e carbamatos de oxima tais como ftlaminast; e inibidores da fosfodiesterase tipo 5 que incluem sildenafil, zaprinast, vardenafila, tadalafila, dipiridamol, e os compostos descritos na WO 01/19802, particularmente (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metóxi-
25 benzilamino)-5-N-(2-pirimidinilmetil)carbamoilpirimidina, 2-(5,6,7,8-tetraidro-1,7-naftiridin-7-il)-4-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)-5-[N-(2-morfolinoetil)-carbamoil]pirimidina, e (S)-2-(2-hidroximetil-1-pirrolidinil)-4-(3-cloro-4-metóxi-benzilamino)-5-[N-(1,3,5-trimetil-4-pirazolil)carbamoil]-pirimidina).

63) Moduladores do canal de potássio tais como, por exemplo, cromacalim, diazóxido, glibenclamida, levcromacalim, minoxidila, nicorandila e pinacidila.

5 64) Prostaglandinas tais como, por exemplo, alprostadila, dinoprostona, epoprostanol e misoprostol.

65) Agentes respiratórios e agentes para o tratamento de doenças respiratórias que incluem broncodilatadores tais como, por exemplo, os agonistas de β_2 - bambuterol, bitolterol, broxaterol, carmoterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, levalbuterol, metaproterenol, 10 orciprenalina, picumeterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina e outros; inibidores da óxido nítrico sintase indutível (iNOS); os antimuscarínicos ipratrópio, brometo de ipratrópio, oxitrópio, tiotrópio, glicopirrolato e outros; as xantinas aminofilina, teofilina e outros; antagonistas do receptor de adenosina, citocinas tais como, por 15 exemplo, interleucinas e interferons; antagonistas de citocina e antagonistas de quimiocina que incluem inibidores da síntese de citocina, antagonistas do receptor de endotelina, inibidores de elastase, inibidores de integrina, antagonistas do receptor de leucotrieno, análogos de prostaciclina, e ablukast, efedrina, epinefrina, fenleuton, iloprost, iralukast, isoetarina, isoproterenol, 20 montelukast, ontazolast, pranlukast, pseudoefedrina, sibenadet, tepoxalin, verlucast, zafidukast e zileuton.

66) Sedativos e hipnóticos tais como, por exemplo, alprazolam, butalbital, clordiazepóxido, diazepam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, temazepam, triazolam, zaleplon, 25 zolpidem, e zopiclona.

67) Agonistas de serotonina tais como, por exemplo, 1-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-2-aminopropano, buespirona, m-clorofenilpiperazina, cisaprida, alcalóides de ergot, gepirona, 8-hidróxi-(2-N,N-dipropilamino)-tetralina, ipsaperona, dietilamida do ácido lisérgico, 2-

metil serotonina, mezacoprida, sumatriptano, tiaespirona, trazodona e zacoprida.

68) Antagonistas de serotonina tais como, por exemplo, amitriptilina, azatadina, clorpromazina, clozapina, ciproeptadina, dextfenfluramina, R(+)- α -(2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-piperidina-metanol, dolasetrona, fenclonina, fenfluramina, granisetrona, cetanserina, metisergida, metoclopramida, mianserina, ondansetrona, risperidona, ritanserina, trimetobenzamida e tropisetrona.

69) Medicamentos de esteróide tais como, por exemplo, alcometasona, beclometasona, dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, clobetasol, deflazacort, diflucortolona, desoximetasona, dexametasona, fludrocortisona, flunisolida, fluocinolona, fluometolona, fluticasona, proprionato de fluticasona, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, decanoato de nandrolona, sulfato de neomicina, prednisolona, rimexolona, rofleponida, triancinolona e triancinolona acetona.

70) Medicamentos simpatomiméticos tais como, por exemplo, adrenalina, dexanfetamina, dipirefina, dobutamina, dopamina, dopexamina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina, pseudoefedrina, tramazolina e xilometazolina.

71) Nitratos tais como, por exemplo, trinitrato de glicerila, dinitrato de isosorbida e mononitrato de isso-sorbida.

72) Agentes de pele e membrana mucósica tais como, por exemplo, bergapten, isotretinoína e metoxsalen.

73) Auxiliares na cessação do ato de fumar tais como, por exemplo, bupropion, nicotina e vareniclina.

74) Medicamentos para o tratamento da síndrome de Tourette tais como, por exemplo, pimozida.

75) Medicamentos para o tratamento de infecções do trato

urinário tais como, por exemplo, darifenicina, oxibutinin, brometo de propantelina e tolteridina.

76) Vacinas.

5 77) Medicamentos para tratar vertigem tais como, por exemplo, betahistina e meclizina.

78) Proteínas terapêuticas e peptídeos tais como insulina acilada, glucagon, peptídeos equivalentes a glucagon, exendinas, insulina, análogos de insulina, insulina aspart, insulina detemir, insulina glargina, insulina glulisina, insulina lispro, insulina zinco, isofano insulinas, insulinas
10 neutras, regulares e insolúveis, e protamina zinco insulina.

79) Agentes anticâncer tais como, por exemplo, antraciclina, doxorubicina, idarrubicina, epirubicina, metotrexato, taxanos, paclitaxel, docetaxel, cisplatina, alcalóides vinca, vincristina e 5-fluorouracila.

80) Sais ou derivados farmacêuticamente aceitáveis de
15 qualquer um dos precedentes.

Deve ser observado que os medicamentos listados acima sob uma indicação ou classe particulares também podem encontrar utilidade em outras indicações. Uma pluralidade de agentes ativos pode ser utilizada na prática da presente invenção. Um inalador de acordo com a invenção também
20 pode ser usado para liberar combinações de dois ou mais agentes ativos ou medicamentos diferentes. Combinações específicas de dois medicamentos que podem ser mencionadas incluem combinações de esteróides e agonistas de β_2 . Os exemplos de tais combinações são beclometasona e formoterol; beclometasona e salmeterol; fluticasona e formoterol; fluticasona e
25 salmeterol; budesonida e formoterol; budesonida e salmeterol; flunisolida e formoterol; flunisolida e salmeterol; ciclesonida e formoterol; ciclesonida e salmeterol; mometasona e formoterol; e mometasona e salmeterol. Especificamente, os inaladores de acordo com a invenção também podem ser usados para liberar combinações de três agentes ativos ou medicamentos

diferentes.

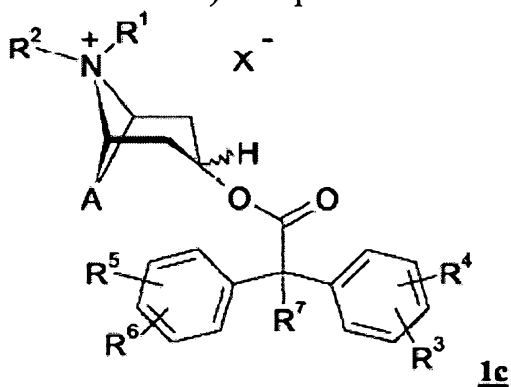
Estará claro a uma pessoa de habilidade na técnica que, onde apropriado, os agentes ativos ou medicamentos podem ser ligados a uma molécula ou moléculas carregadoras e/ou usadas na forma de pró-
medicamentos, sais, como ésteres, ou como solvatos para otimizar a atividade e/ou estabilidade do agente ativo ou medicamento.

Agentes anticolinérgicos são aludidos acima (ver N^o 15). Também é considerado que a composição farmacêutica pode compreender um ou mais, preferivelmente um, anticolinérgico 1, opcionalmente em
combinação com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

O anticolinérgico 1 pode ser selecionado do grupo que consiste de

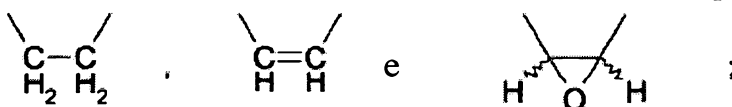
a) sais de tiotrópio 1a,

b) compostos da fórmula 1c



em que

A denota um grupo de ligação dupla selecionado entre



X⁻ denota um ânion com uma carga negativa única, 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-

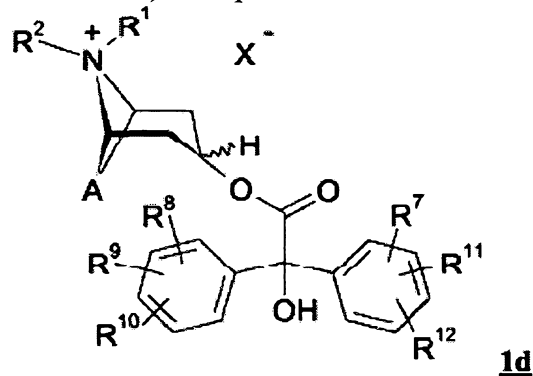
toluenossulfonato,

R^1 e R^2 que podem ser idênticos ou diferentes denotam um grupo selecionado entre metila, etila, n-propila e iso-propila, que opcionalmente pode ser substituído por hidróxi ou flúor, preferivelmente metila não substituído;

R^3 , R^4 , R^5 e R^6 , que podem ser idênticos ou diferentes, denotam hidrogênio, metila, etila, metilóxi, etilóxi, hidróxi, flúor, cloro, bromo, CN, CF_3 ou NO_2 ;

R^7 denota hidrogênio, metila, etila, metilóxi, etilóxi, $-CH_2-F$, $-CH_2-CH_2-F$, $-O-CH_2-F$, $-O-CH_2-CH_2-F$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OH$, CF_3 , $-CH_2-OMe$, $-CH_2-CH_2-OMe$, $-CH_2-OEt$, $-CH_2-CH_2-OEt$, $-O-COMe$, $-O-COEt$, $-Q-COCF_3$, $-QCOCF_3$, flúor, cloro ou bromo;

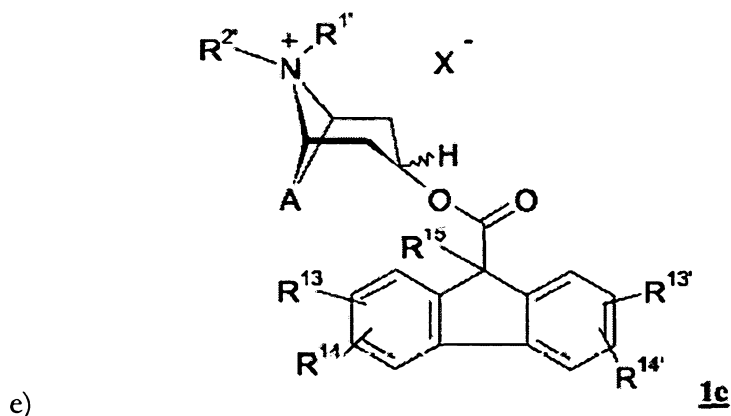
c) compostos da fórmula 1d



em que

A, X^- , R^1 e R^2 podem ter os significados como mencionados mais acima e em que R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} , que podem ser idênticos ou diferentes, denotam hidrogênio, metila, etila, metilóxi, etilóxi, hidróxi, flúor, cloro, bromo, CN, CF_3 ou NO_2 , com a condição de que pelo menos um dos grupos R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} não é hidrogênio,

d) compostos da fórmula 1e



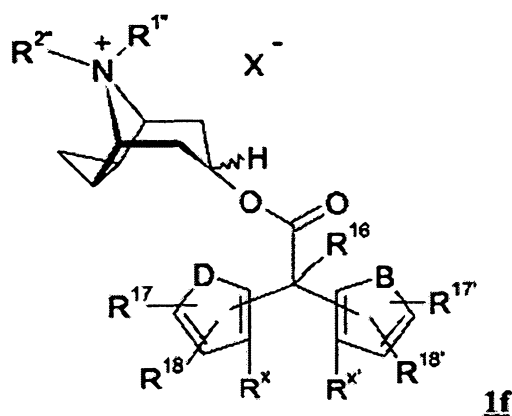
em que A e X⁻ podem ter os significados como mencionados mais acima, e em que R¹⁵ denota hidrogênio, hidróxi, metila, etila, -CF₃, CHF₂ ou flúor;

5 R^{1'} e R^{2'} que podem ser idênticos ou diferentes denotam alquila C₁-C₅ que opcionalmente pode ser substituído por cicloalquila C₃-C₆, hidróxi ou halógeno, ou

R^{1'} e R^{2'} juntos denotam uma ponte de alquilenos C₃-C₅;

10 R¹³, R¹⁴, R^{13'} e R^{14'} que podem ser idênticos ou diferentes denotam hidrogênio, alquila C₁-C₄, alquilóxi C₁-C₄, hidróxi, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ ou halógeno,

e) compostos da fórmula 1f



em que X⁻ pode ter os significados como mencionados mais acima, e em que

15 D e B que podem ser idênticos ou diferentes, preferivelmente idênticos, denotam -O-, -S-, -NH-, -CH₂-, -CH=CH-, ou -N(alquila C₁-C₄)-;

R^{16} denota hidrogênio, hidróxi, -alquila C_1-C_4 , -alquilóxi C_1-C_4 ,

-alquilenos C_1-C_4 -Halógeno, -O-alquilenos C_1-C_4 -halógeno, -alquilenos C_1-C_4 -OH, $-CF_3$, CHF_2 , -alquilenos C_1-C_4 -alquilóxi C_1-C_4 , -O-Coalquila C_1-C_4 , -O-CO-alquilenos C_1-C_4 halógeno, -alquilenos C_1-C_4 -cicloalquila C_3-C_6 , -O-COCF₃ ou halógeno;

$R^{1''}$ e $R^{2''}$ que podem ser idênticos ou diferentes, denotam -alquila C_1-C_5 -, que opcionalmente pode ser substituído por -cicloalquila C_3-C_6 , hidróxi ou halógeno, ou

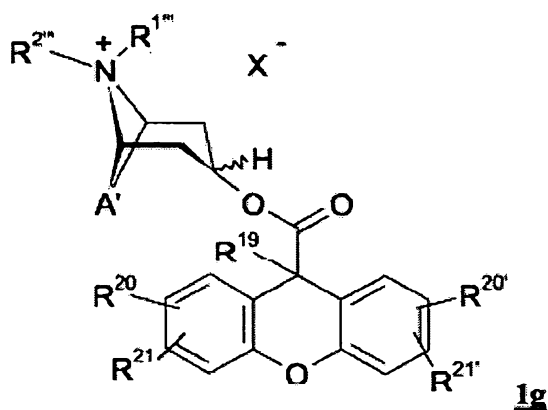
$R^{1''}$ e $R^{2''}$ juntos denotam uma ponte de -alquilenos C_3-C_5 ;

R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ e $R^{18'}$, que podem ser idênticos ou diferentes, denotam hidrogênio, alquila C_1-C_4 , alquilóxi C_1-C_4 , hidróxi, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO₂ ou halógeno;

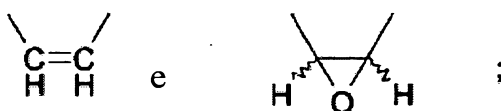
R^x e $R^{x'}$ que podem ser idênticos ou diferentes, denotam hidrogênio, alquila C_1-C_4 , alquilóxi C_1-C_4 , hidróxi, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO₂ ou halógeno ou

R^x e $R^{x'}$ juntos denotam uma ligação única ou um grupo de ligação em ponte selecionado entre as pontes -O, -S, -NH, $-CH_2$, $-CH_2-CH_2-$, -N(alquila C_1-C_4), $-CH$ (alquila C_1-C_4)- e $-C$ (alquila C_1-C_4)₂, e

f) compostos da fórmula 1g



em que X^- pode ter os significados como mencionados mais acima, e em que A' denota um grupo de ligação dupla selecionado entre



R^{19} denota hidróxi, metila, hidroximetila, etila, $-\text{CF}_3$, CHF_2 ou flúor;

$R^{1''}$ e $R^{2''}$ que podem ser idênticos ou diferentes denotam alquila $\text{C}_1\text{-C}_5$ que opcionalmente podem ser substituídos por cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_6$, hidróxi ou halógeno, ou

$R^{1'''}$ e $R^{2'''}$ juntos denotam uma ponte de -alquilenos $\text{C}_3\text{-C}_5$;

R^{20} , R^{21} , $R^{20'}$ e $R^{21'}$ que podem ser idênticos ou diferentes denotam hidrogênio, -alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, -alquilóxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidróxi, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, CN , NO_2 ou halógeno.

Os compostos da fórmula 1c são conhecidos na técnica (WO 02/32899).

Em uma forma de realização preferida da invenção o método compreende a administração de compostos da fórmula 1c, em que

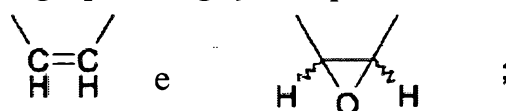
X^- denota brometo;

R^1 e R^2 que podem ser idênticos ou diferentes denotam um grupo selecionado de metila e etila, preferivelmente metila;

R^3 , R^4 , R^5 e R^6 , que podem ser idênticos ou diferentes, denotam hidrogênio, metila, metilóxi, cloro ou flúor;

R^7 denota hidrogênio, metila ou flúor, opcionalmente juntos com um excipiente farmacologicamente aceitável.

De importância particular são os compostos da fórmula geral 1c, em que A denota um grupo de ligação dupla selecionado entre



Os compostos da fórmula 1c, opcionalmente podem ser administrados na forma dos isômeros ópticos individuais, misturas dos enantiômeros individuais ou racematos destes.

De importância particular dentro de um método de acordo com

a invenção são os seguintes compostos da fórmula 1c:

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

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

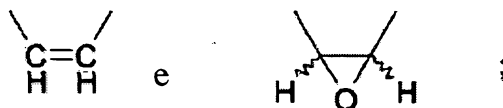
metobrometo de éster do ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético de escopina e

metobrometo de éster do ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético de tropenol.

Os compostos da fórmula 1d são conhecidos na técnica (WO 02/32898).

Em uma forma de realização preferida da invenção o método compreende a administração de compostos da fórmula 1d, em que

A denota um grupo de ligação dupla selecionado entre



X^- denota brometo;

R^1 e R^2 que podem ser idênticos ou diferentes denotam metila ou etila, preferivelmente metila;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} , que podem ser idênticos ou diferentes, denotam hidrogênio, flúor, cloro ou bromo, preferivelmente flúor com a condição de que pelo menos um dos grupos R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} e R^{12} não é hidrogênio, opcionalmente juntos com um excipiente farmaceuticamente aceitável.

De importância particular dentro do método de acordo com a invenção são os seguintes compostos da fórmula 1d:

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

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

de escopina,

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

escopina,

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

5 tropenol,

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

escopina, e

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

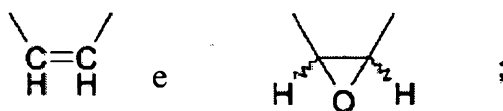
tropenol.

10 As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem conter os compostos da fórmula 1d opcionalmente na forma dos isômeros ópticos individuais, misturas dos enantiômeros individuais ou racematos destes.

Os compostos da fórmula 1e são conhecidos na técnica (WO
15 03/064419).

Em uma forma de realização preferida da invenção o método compreende a administração de compostos da fórmula 1e, em que

A denota um grupo de ligação dupla selecionado entre



X^- denota um ânion selecionado entre cloreto, brometo e
20 metanossulfonato, preferivelmente brometo;

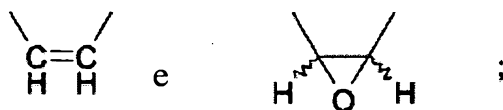
R^{15} denota hidróxi, metila ou flúor, preferivelmente metila ou hidróxi;

$\text{R}^{1'}$ e $\text{R}^{2'}$, que podem ser idênticos ou diferentes representam metila ou etila, preferivelmente metila;

25 R^{13} , R^{14} , $\text{R}^{13'}$ e $\text{R}^{14'}$, que podem ser idênticos ou diferentes representam hidrogênio, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ ou flúor, preferivelmente hidrogênio ou flúor, opcionalmente juntos com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Em uma outra forma de realização preferida da invenção o método compreende a administração de compostos da fórmula 1e, em que

A denota um grupo de ligação dupla selecionado entre



X^- denota brometo;

5 R^{15} denota hidróxi ou metila, preferivelmente metila;

$\text{R}^{1'}$ e $\text{R}^{2'}$, que podem ser idênticos ou diferentes representam metila ou etila, preferivelmente metila;

10 R^{13} , R^{14} , $\text{R}^{13'}$ e $\text{R}^{14'}$, que podem ser idênticos ou diferentes representam hidrogênio ou flúor, opcionalmente juntos com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

De importância particular dentro do método de acordo com a invenção são os seguintes compostos da fórmula 1e:

15 Metobrometo do 9-hidróxi-fluoreno-9-carboxilato de tropenol;
Metobrometo do 9-fluoro-fluoreno-9-carboxilato de tropenol;
Metobrometo do 9-hidróxi-fluoreno-9-carboxilato de escopina;
Metobrometo do 9-fluoro-fluoreno-9-carboxilato de escopina;
Metobrometo do 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de tropenol;
Metobrometo do 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de escopina.

20 As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem conter os compostos da fórmula 1e opcionalmente na forma dos isômeros ópticos individuais, misturas dos enantiômeros individuais ou racematos destes.

Os compostos da fórmula 1f são conhecidos na técnica (WO 03/064418).

25 Em uma outra forma de realização preferida da invenção o método compreende a administração de compostos da fórmula 1f em que

X^- denota cloreto, brometo, ou metanossulfonato,

preferivelmente brometo;

D e B que podem ser idênticos ou diferentes, preferivelmente idênticos, denotam -O, -S, -NH ou -CH=CH-;

5 R¹⁶ denota hidrogênio, hidróxi, -alquila C₁-C₄, -alquilóxi C₁-C₄, -CF₃, -CHF₂, flúor, cloro ou bromo;

R^{1''} e R^{2''} que podem ser idênticos ou diferentes, denotam alquila C₁-C₄, que opcionalmente podem ser substituídos por hidróxi, flúor, cloro ou bromo, ou

R^{1''} e R^{2''} juntos denotam uma ponte de -alquilenos C₃-C₄;

10 R¹⁷, R¹⁸, R^{17'} e R^{18'}, que podem ser idênticos ou diferentes, denotam hidrogênio, -alquila C₁-C₄, -alquilóxi C₁-C₄, hidróxi, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂, flúor, cloro ou bromo;

15 R^x e R^{x'} que podem ser idênticos ou diferentes, denotam hidrogênio, -alquila C₁-C₄, -alquilóxi C₁-C₄, hidróxi, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂, flúor, cloro ou bromo ou

R^x e R^{x'} juntos denotam uma ligação única ou um grupo de ligação em ponte selecionado entre as pontes -O, -S, -NH- e -CH₂-, opcionalmente juntos com um excipiente farmacologicamente aceitável.

20 Em uma outra forma de realização preferida da invenção o método compreende a administração de compostos da fórmula 1f, em que

X⁻ denota cloreto, brometo, ou metanossulfonato, preferivelmente brometo;

D e B que podem ser idênticos ou diferentes, preferivelmente idênticos, denotam -S ou -CH=CH-;

25 R¹⁶ denota hidrogênio, hidróxi ou metila;

R^{1''} e R^{2''} que podem ser idênticos ou diferentes, denotam metila ou etila;

R¹⁷, R¹⁸, R^{17'} e R^{18'}, que podem ser idênticos ou diferentes, denotam hidrogênio, -CF₃ ou flúor, preferivelmente hidrogênio;

R^x e $R^{x'}$ que podem ser idênticos ou diferentes, denotam hidrogênio, $-CF_3$ ou flúor, preferivelmente hidrogênio ou

R^x e $R^{x'}$ juntos denotam uma ligação única ou o grupo de ligação em ponte $-O-$, opcionalmente juntos com um excipiente
5 farmaceuticamente aceitável.

Em uma outra forma de realização preferida da invenção o método compreende a administração de compostos da fórmula 1f em que

X^- denota brometo;

D e B denotam $-CH=CH-$;

10 R^{16} denota hidrogênio, hidróxi ou metila;

R^{17} e R^{18} denotam metila;

R^{17} , R^{18} , $R^{17'}$ e $R^{18'}$, que podem ser idênticos ou diferentes, denotam hidrogênio ou flúor, preferivelmente hidrogênio;

R^x e $R^{x'}$ que podem ser idênticos ou diferentes, denotam
15 hidrogênio ou flúor, preferivelmente hidrogênio ou

R^x e $R^{x'}$ juntos denotam uma ligação única ou o grupo de ligação em ponte $-O-$, opcionalmente juntos com um excipiente farmaceuticamente aceitável.

De importância particular dentro do método de acordo com a
20 invenção são os seguintes compostos da fórmula 1f:

Metobrometo do benzilato de ciclopropiltropina;

Metobrometo do 2,2-difenilpropionato de ciclopropiltropina;

Metobrometo de 9-hidróxi-xanteno-9-carboxilato de
ciclopropiltropina;

25 Metobrometo do 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de
ciclopropiltropina;

Metobrometo do 9-metil-xanteno-9-carboxilato de
ciclopropiltropina;

Metobrometo do 9-hidroxi fluoreno-9-carboxilato de

ciclopropiltropina;

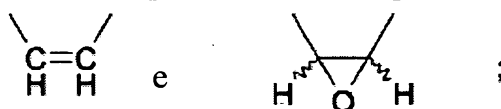
Metobrometo do metil 4,4'-difluorobenzilato de
ciclopropiltropina.

5 As composições farmacêuticas de acordo com a invenção
podem conter os compostos da fórmula 1f opcionalmente na forma dos
isômeros ópticos individuais, misturas dos enantiômeros individuais ou
racematos destes.

Os compostos da fórmula 1g são conhecidos na técnica (WO
03/064417).

10 Em uma outra forma de realização preferida da invenção o
método compreende a administração dos compostos da fórmula 1g em que

A' denota um grupo de ligação dupla selecionado entre



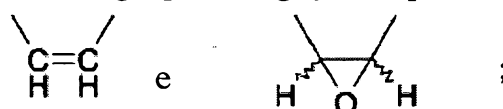
X⁻ denota cloreto, brometo ou metanossulfonato,
preferivelmente brometo; R¹⁹ denota hidróxi ou metila;

15 R^{1'''} e R^{2'''} que podem ser idênticos ou diferentes representam
metila ou etila, preferivelmente metila;

R²⁰, R²¹, R^{20'} e R^{21'} que podem ser idênticos ou diferentes
representam hidrogênio, -CF₃, -CHF₂ ou flúor, preferivelmente hidrogênio ou
flúor, opcionalmente juntos com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

20 Em uma outra forma de realização preferida da invenção o
método compreende a administração de compostos da fórmula 1g em que

A' denota um grupo de ligação dupla selecionado entre



X⁻ denota brometo;

R¹⁹ denota hidróxi ou metila, preferivelmente metila;

25 R^{1'''} e R^{2'''} que podem ser idênticos ou diferentes representam
metila ou etila, preferivelmente metila;

R^3 , R^4 , $R^{3'}$ e $R^{4'}$, que podem ser idênticos ou diferentes representam hidrogênio ou flúor, opcionalmente juntos com um excipiente farmaceuticamente aceitável.

De importância particular dentro do método de acordo com a invenção são os seguintes compostos da fórmula 1g:

Metobrometo do 9-hidróxi-xanteno-9-carboxilato de tropenol;

Metobrometo do 9-hidróxi-xanteno-9-carboxilato de escopina;

Metobrometo do 9-metil-xanteno-9-carboxilato de tropenol;

Metobrometo do 9-metil-xanteno-9-carboxilato de escopina;

Metobrometo de 9-etil-xanteno-9-carboxilato de tropenol;

Metobrometo do 9-difluorometil-xanteno-9-carboxilato de tropenol;

Metobrometo do 9-hidroximetil-xanteno-9-carboxilato de escopina.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem conter os compostos da fórmula 1g opcionalmente na forma dos isômeros ópticos individuais, misturas dos enantiômeros individuais ou racematos destes.

Os grupos alquila usados, a menos que de outro modo estabelecido, são grupos alquila ramificados e não ramificados tendo de 1 a 5 átomos de carbono. Os exemplos incluem: metila, etila, propila ou butila. Os grupos metila, etila, propila ou butila opcionalmente também podem ser aludidos pelas abreviações Me, Et, Prop ou Bu. A menos que de outro modo estabelecido, as definições propila e butila também incluem todas as formas isoméricas possíveis dos grupos em questão. Assim, por exemplo, propila inclui n-propila e iso-propila, butila inclui iso-butila, sec-butila e terc-butila, etc.

Os grupos cicloalquila usados, a menos que de outro modo estabelecido, são grupos alicíclicos com 3 a 6 átomos de carbono. Estes são os

grupos ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila. De acordo com a invenção ciclopropila é de importância particular dentro do escopo da presente invenção.

Os grupos alquilenos usados, a menos que de outro modo estabelecido, são pontes de alquila de ligação dupla ramificadas e não ramificadas com 1 a 5 átomos de carbono. Os exemplos incluem: metileno, etileno, propileno ou butileno.

Os grupos alquilenos-halógeno usados, a menos que de outro modo estabelecido, são pontes de alquila de ligação dupla ramificadas ou não ramificadas com 1 a 4 átomos de carbono que podem ser mono-, di- ou tri-substituídos, preferivelmente di-substituídos, por um halógeno. Consequentemente, a menos que de outro modo estabelecido, o termo grupos alquilenos-OH denota pontes de alquila de ligação dupla ramificadas e não ramificadas com 1 a 4 átomos de carbono que podem ser mono-, di- ou tri-substituídas, preferivelmente mono-substituídas, por um hidróxi.

Os grupos alquilóxi usados, a menos que de outro modo estabelecido, são grupos alquila ramificados e não ramificados com 1 a 5 átomos de carbono que são ligados por intermédio de um átomo de oxigênio. Os seguintes podem ser mencionados, por exemplo: metilóxi, etilóxi, propilóxi ou butilóxi. Os grupos metilóxi, etilóxi, propilóxi ou butilóxi opcionalmente também podem ser aludidos pelas abreviações MeO, EtO, PropO ou BuO. A menos que de outro modo estabelecido, as definições propilóxi e butilóxi também incluem todas as formas isoméricas possíveis dos grupos em questão. Assim, por exemplo, propilóxi inclui n-propilóxi e isopropilóxi, butilóxi inclui iso-butilóxi, sec-butilóxi e terc-butilóxi, etc. A palavra alcóxi possivelmente também pode ser usada dentro do escopo da presente invenção ao invés da palavra alquilóxi. Os grupos metilóxi, etilóxi, propilóxi ou butilóxi opcionalmente também podem ser aludidos como metóxi, etóxi, propóxi ou butóxi.

Os grupos alquilenos-alquilóxi usados, a menos que de outro modo estabelecido, são pontes de alquila de ligação dupla ramificados ou não ramificados com 1 a 5 átomos de carbono que podem ser mono-, di- ou tri-substituídos, preferivelmente mono-substituídos, por um grupo alquilóxi.

5 Os grupos -O-CO-alquila usados, a menos que de outro modo estabelecido, são grupos alquila ramificados e não ramificados com 1 a 4 átomos de carbono que são ligados por intermédio de um grupo éster. Os grupos alquila são ligados diretamente ao carbono da carbonila do grupo éster. O termo grupo -O-CO-alquila-halógeno deve ser entendido
10 analogamente. O grupo -O-CO-CF₃ denota trifluoroacetato.

Dentro do escopo da presente invenção halógeno denota flúor, cloro, bromo ou iodo. A menos que de outro modo estabelecido, flúor e bromo são os halógenos preferidos. O grupo CO denota um grupo carbonila.

O dispositivo de inalação de acordo com a invenção
15 compreende os compostos da fórmula 1 preferivelmente em mistura com um excipiente farmacêuticamente aceitável para formar uma mistura em pó. Os seguintes excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem ser usados para preparar estas misturas de pó inaláveis de acordo com a invenção: monossacarídeos (por exemplo glicose ou arabinose), dissacarídeos (por
20 exemplo lactose, sacarose, maltose, trealose), oligo- e polissacarídeos (por exemplo dextrano), poliálcoois (por exemplo sorbitol, manitol, xilitol), sais (por exemplo cloreto de sódio, carbonato de cálcio) ou misturas destes excipientes entre si. Preferivelmente, mono- ou di-sacarídeos são usados, embora o uso de lactose ou glicose seja preferido, particularmente, mas não
25 exclusivamente, na forma de seus hidratos. Para os propósitos da invenção, lactose e trealose são os excipientes particularmente preferidos, embora lactose, preferivelmente na forma de seu mono-hidrato seja mais particularmente preferido.

Os compostos da fórmula 1 podem ser usados na forma de

seus racematos, enantiômeros ou misturas destes. A separação de enantiômeros dos racematos pode ser realizada usando métodos conhecidos na técnica (por exemplo pela cromatografia nas fases quirais, etc.).

Opcionalmente, o dispositivo de inalação de acordo com a invenção contém plural de doses de um medicamento na forma de pó que contém, além de um composto da fórmula 1, um outro ingrediente ativo.

Preferivelmente o ingrediente ativo adicional é um agonista β_2 que é selecionado do grupo que consiste de 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-Hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxilbutil)-benzenossulfonoamida, 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-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibenzil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]-etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, 5-hidróxi-8-(1-hidróxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-2-terc-butilamino)etanol e 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol, opcionalmente na forma dos racematos, os enantiômeros,

os diastereômeros e opcionalmente os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e os hidratos destes.

De acordo com a presente invenção os agonistas 2 beta₂ mais preferidos são selecionados do grupo que consiste de bambuterol, bitolterol, 5 carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, 3-(4-{6-[2-Hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexilóxi}-butil)-benzenossulfonoamida, 5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidróxi-7-[2-{[2-{[3-(2-10 feniletóxi)propil]sulfonil}etil]amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibenzil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-15 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-propil-amino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol, 5-hidróxi-8-(1-hidróxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-2-terc-20 butilamino)etanol e 1-(4-etoxycarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)-etanol, opcionalmente na forma dos racematos, dos enantiômeros, dos diastereômeros e opcionalmente dos sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis e dos hidratos destes.

25 Mais preferivelmente, os betamiméticos 2 usados como dentro das composições de acordo com a invenção são selecionados entre fenoterol, formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-Hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]hexilóxi}-butil)-benzenossulfonoamida, 5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, 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-propil-amino]etanol, 1-[2H-5-hidróxi-3-oxo-4H-
 1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-
 5 [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,
 opcionalmente na forma dos racematos, dos enantiômeros, dos diastereômeros
 e opcionalmente dos sais de adição de ácido destes farmacologicamente
 10 aceitáveis, e dos hidratos destes. Dos betamiméticos mencionado acima os
 compostos formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-Hidróxi-2-(4-hidróxi-3-
 hidroximetilfenil)-etilamino]-hexiloxil-butil)-benzenossulfonoamida, e 5-[2-
 (5,6-Dietilindan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona são
 particularmente preferidos, opcionalmente na forma dos racematos, dos
 15 enantiômeros, dos diastereômeros e opcionalmente dos sais de adição de
 ácido destes farmacologicamente aceitáveis, e dos hidratos destes. Dos
 betamiméticos mencionados acima os compostos formoterol e salmeterol são
 particularmente preferidos, opcionalmente na forma dos racematos, dos
 enantiômeros, dos diastereômeros e opcionalmente dos sais de adição de
 20 ácido destes farmacologicamente aceitáveis, e dos hidratos destes.

Os exemplos de sais de adição de ácido farmacologicamente
 aceitáveis dos betamiméticos 2 de acordo com a invenção são os sais
 farmaceuticamente aceitáveis que são selecionados entre os sais de ácido
 clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido
 25 metanossulfônico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido
 láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido 1-hidróxi-2-naftaleno-carboxílico,
 ácido 4-fenilcinâmico, ácido 5-(2,4-difluorofenil)salicílico ou ácido maléico.
 Se desejado, as misturas dos ácidos mencionado acima também podem ser
 usadas para preparar os sais 2.

De acordo com a invenção, os sais dos betamiméticos 2 selecionados entre o cloridreto, bromidreto, sulfato, fosfato, fumarato, metanossulfonato, 4-fenilcinamato, 5-(2,4-difluorofenil)salicilato, maleato e xinafoato são preferidos. Particularmente preferidos são os sais de 2 no caso de salmeterol selecionado entre o cloridreto, sulfato, 4-fenilcinamato, 5-(2,4-difluorofenil)salicilato e xinafoato, dos quais o 4-fenilcinamato, 5-(2,4-difluorofenil)salicilato e especialmente xinafoato são particularmente importantes. Particularmente preferidos são os sais de 2 no caso de formoterol selecionado do cloridreto, sulfato e fumarato, dos quais o cloridreto e fumarato são particularmente preferidos, tais como fumarato de formoterol.

Os sais de salmeterol, formoterol, 3-(4-{6-[2-Hidróxi-2-(4-hidróxi-3-hidroximetilfenil)-etilamino]-hexilóxi}-butil)-benzeno-sulfonoamida, e 5-[2-(5,6-Dietilindan-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona, são preferivelmente usados como os betamiméticos 2 de acordo com a invenção. De importância particular são os sais de salmeterol e formoterol. Qualquer referência ao termo betamiméticos 2 também inclui uma referência aos enantiômeros relevantes ou misturas destes. Nas composições farmacêuticas de acordo com a invenção, os compostos 2 podem estar presentes na forma de seus racematos, enantiômeros ou misturas destes. A separação dos enantiômeros dos racematos pode ser realizada usando métodos conhecidos na técnica (por exemplo pela cromatografia em fases quirais, etc.) Se os compostos 2 são usados na forma de seus enantiômeros, é particularmente preferível usar os enantiômeros na configuração R no grupo C-OH.

Opcionalmente, o dispositivo de inalação de acordo com a invenção contém plural de doses de um medicamento na forma de pó que contém além de um composto da fórmula 1 um esteróide 3 como um outro ingrediente ativo.

Em tais combinações de medicamento o esteróide 3 é

preferivelmente selecionado entre prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, RPR-106541, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, ST-126, dexametasona, (S)-fluorometil 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11[beta]-hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato, (S)-(2-oxo-tetraidro-furan-3S-il)6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato, e etiprednol-dicloroacetato (BNP-166), opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros destes e opcionalmente na forma dos sais e derivados destes, dos solvatos e/ou hidratos destes.

Em combinações de medicamento particularmente preferidas o esteróide 3 é selecionado do grupo que compreende flunisolida, beclometasona, triancinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, ST-126, dexametasona, 6 α ,9 α -difluoro-11 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato de (S)-fluorometila, (S)-(2-oxo-tetraidro-furan-3S-il)6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato, e etiprednol-dicloroacetato, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros destes e opcionalmente na forma dos sais e derivados destes, dos solvatos e/ou hidratos destes.

Em combinações de medicamento particularmente preferidas o esteróide 3 é selecionado do grupo que compreende budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, 6 α ,9 α -difluoro-11 α - [(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotionato de (S)-fluorometila, e etiprednol-dicloroacetato, opcionalmente na forma dos racematos, enantiômeros ou diastereômeros destes e opcionalmente na forma dos sais e derivados destes, dos solvatos e/ou hidratos destes.

Qualquer referência aos esteróides 3 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 3 podem ser: sais de metal alcalino, tais como por exemplo sais de sódio e potássio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, diidrogeno fosfatos, palmitatos, pivalatos ou furcatos.

5 Opcionalmente, o dispositivo de inalação de acordo com a invenção contém plural de doses de um medicamento na forma de pó que contém além de um composto da fórmula 1 adicionalmente tanto, um dos betamiméticos 2 mencionados mais acima quanto um dos esteróides 3 mencionados mais acima.

10 De acordo com um aspecto, é fornecido um dispositivo de inalação de acordo com a invenção, em que cada bolha contém uma composição farmacêutica na forma de pó em que a composição farmacêutica compreende um ou mais, preferivelmente um, dos compostos da fórmula 1.

 Dentro do escopo dos pós inaláveis de acordo com a invenção
15 os excipientes têm um tamanho de partícula médio máximo de até 250 μm , preferivelmente entre 10 e 150 μm , o mais preferivelmente entre 15 e 80 μm . Pode algumas vezes ser apropriado adicionar frações de excipiente mais finas com um tamanho de partícula médio de 1 a 9 μm aos excipientes mencionados acima. Estes excipientes mais finos são também selecionados do
20 grupo de excipientes possíveis listados mais acima. Finalmente, de modo a preparar os pós inaláveis de acordo com a invenção, a substância ativa micronizada 1, e opcionalmente 2 e/ou 3, preferivelmente com um tamanho de partícula médio de 0,5 a 10 μm , mais preferivelmente de 1 a 6 μm , é adicionada à mistura de excipientes. Os processos para produzir os pós
25 inaláveis de acordo com a invenção pela trituração e micronização e finalmente mistura dos ingredientes juntos são conhecidos da técnica anterior.

 Para os métodos de preparar as composições farmacêuticas na forma de pó referência pode ser feita à divulgação da WO 02/30390, WO 03/017970, ou WO 03/017979 por exemplo. A divulgação da WO 02/30390,

WO 03/017970, e WO 03/017979 é por meio deste incorporada por referência no presente pedido de patente na sua totalidade.

Como um exemplo, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser obtidas pelo método descrito abaixo.

- 5 Primeiro, o excipiente e a substância ativa são colocados em um recipiente de mistura adequado. A substância ativa usada tem um tamanho de partícula médio de 0,5 a 10 μm , preferivelmente de 1 a 6 μm , o mais preferivelmente de 2 a 5 μm . O excipiente e a substância ativa são preferivelmente adicionados usando uma peneira ou uma peneira de
- 10 granulação com um tamanho de malha de 0,1 a 2 mm, preferivelmente de 0,3 a 1 mm, o mais preferivelmente de 0,3 a 0,6 mm. Preferivelmente, o excipiente é colocado primeiro e depois a substância ativa é adicionada ao recipiente misturador. Durante este processo de mistura os dois componentes são preferivelmente adicionados em lotes. É particularmente preferido
- 15 peneirar os dois componentes em camadas alternadas. A mistura do excipiente com a substância ativa pode ocorrer enquanto os dois componentes estão ainda sendo adicionados. Preferivelmente, entretanto, a mistura é feita apenas uma vez que os dois componentes tenham sido peneirados em camada por camada.
- 20 Se depois de ser quimicamente preparada a substância ativa usada no processo descrito acima já não é obténível em uma forma cristalina com o tamanho de partículas mencionado mais no princípio, a mesma pode ser triturada nos tamanhos de partícula que estejam de acordo com os parâmetros mencionados acima (chamado de micronização).
- 25

REIVINDICAÇÕES

1. Inalador (1) compreendendo um alojamento (2), uma tira de bolhas (3) contida no dito alojamento (2), dita tira de bolhas tendo uma superfície (6) e uma pluralidade de bolsas tipo bolha (5) dependendo da dita superfície (6), cada bolsa tipo bolha (5) contendo uma dose de medicamento para a inalação por um usuário e, um mecanismo acionador da tira de bolha (7) incluindo uma roda de tração (13) compreendendo uma pluralidade de raios (14), cada raio (14) formando um braço do mecanismo acionador da tira de bolha (7), e um membro acionador da tira de bolha (27) para acionar a dita tira, o membro acionador da tira de bolha (27) sendo disposto em uma extremidade do dito braço, o membro acionador da tira de bolha (27) tendo bordas de contato condutora e de fuga (29, 32) das tiras de bolha em lados opostos de um eixo que se estende em uma direção radial através do dito braço e do membro acionador da tira de bolha (27) de modo que a borda de contato condutora (29) da tira de bolha contate a tira (3) ao longo de uma linha definida pela dobra (30) entre uma bolsa tipo bolha (5) e a dita superfície (6) quando o membro acionador da tira de bolha (27) é rotacionado em uma direção e de modo que a borda de contato de fuga (32) da tira de bolha contate a tira (3) ao longo de uma linha definida pela dobra (30) entre uma bolsa tipo bolha (5) adjacente e a dita superfície (6), quando o membro acionador da tira de bolha (27) é rotacionado na direção oposta, em que o passo da tira de bolhas (3) é selecionado de modo que é menor do que o passo da roda de tração (13), caracterizado pelo fato de que o membro acionador da tira de bolha (27) é formado para contatar a tira (3) ao longo de uma linha definida pela dobra (30) entre uma bolsa tipo bolha (5) e a dita superfície (6), a borda de contato condutora (29) da tira de bolha sendo formada para combinar com a da dobra (30), e a distância entre as dobras (30) de cavidades de bolhas adjacentes é igual a distância entre as bordas condutora e de fuga (29, 32) do membro acionador da tira de bolha (27), uma largura de ponta de

roda nominal, W2, sendo igual a distância entre bolhas, B2.

2. Inalador (1) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o membro acionador da tira de bolha (27) é configurado para direcionar um componente maior de força em uma direção ao longo da superfície (6) da tira (3) em relação a um componente de força direcionado contra uma bolsa tipo bolha (5).

3. Inalador (1) de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a borda de contato condutora e de fuga (29, 32) das tiras de bolha tem um raio de até 0,2mm.

4. Inalador (1) de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o membro acionador da tira de bolha (27) compreende uma cabeça ampliada na extremidade do braço que afunila a partir do braço até a borda de contato da tira de bolha (29, 32).

5. Inalador (1) de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o membro acionador da tira de bolha (27) e o braço são configurados de modo que o contato com a tira de bolha (3) seja restringido até a borda de contato da tira de bolha (29, 32).

6. Inalador (1) de acordo com qualquer uma das reivindicações de 3 a 5, caracterizado pelo fato de que o braço e/ou o membro acionador da tira de bolha (27) são formados tal que a borda de contato da tira de bolha (29, 32) contate a borda (30) entre uma bolsa tipo bolha (5) e a superfície (6) da tira (3).

7. Inalador (1) de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o braço e/ou o membro acionador da tira de bolha (27) é parcialmente curvo tal que a borda de contato da tira de bolha (29, 32) contate pelo menos uma linha parcialmente curva definida pela dobra (30) entre uma bolsa tipo bolha formada (5) e a superfície (6) da tira (3).

8. Inalador (1) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a vista final do membro acionador da tira

de bolha (27) é substancialmente triangular ou parte triangular na forma, o ápice do triângulo apontando em uma direção radialmente para dentro ao longo do comprimento do braço.

5 9. Inalador (1) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o membro acionador da tira de bolha (27) tem uma face final substancialmente plana ou côncava que se estende entre as ditas bordas de contato da tira de bolha (29, 32).

10 10. Inalador (1) de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a dita face final estende-se em um plano que está situado substancialmente em ângulos retos em relação a um plano do braço.

11. Inalador (1) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o mecanismo acionador (7) é configurado para mover sequencialmente uma bolha (5) para alinhamento com membro de abertura de bolha.

15 12. Inalador (1) de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o inalador (1) compreende um bocal e uma tampa para cobrir o bocal, o mecanismo acionador sendo operável em resposta ao movimento da tampa por um usuário.

20 13. Inalador (1) de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de que cada bolsa tipo bolha (5) tem uma parte da região central cilíndrica e uma parte das regiões de extremidade hemiesférica.

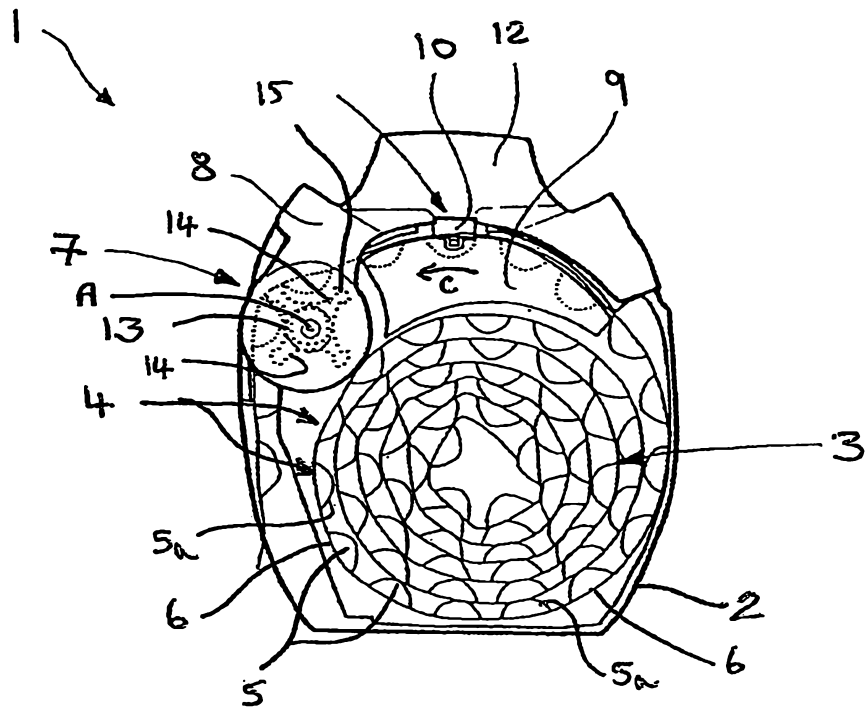


Figura 1
Técnica Anterior

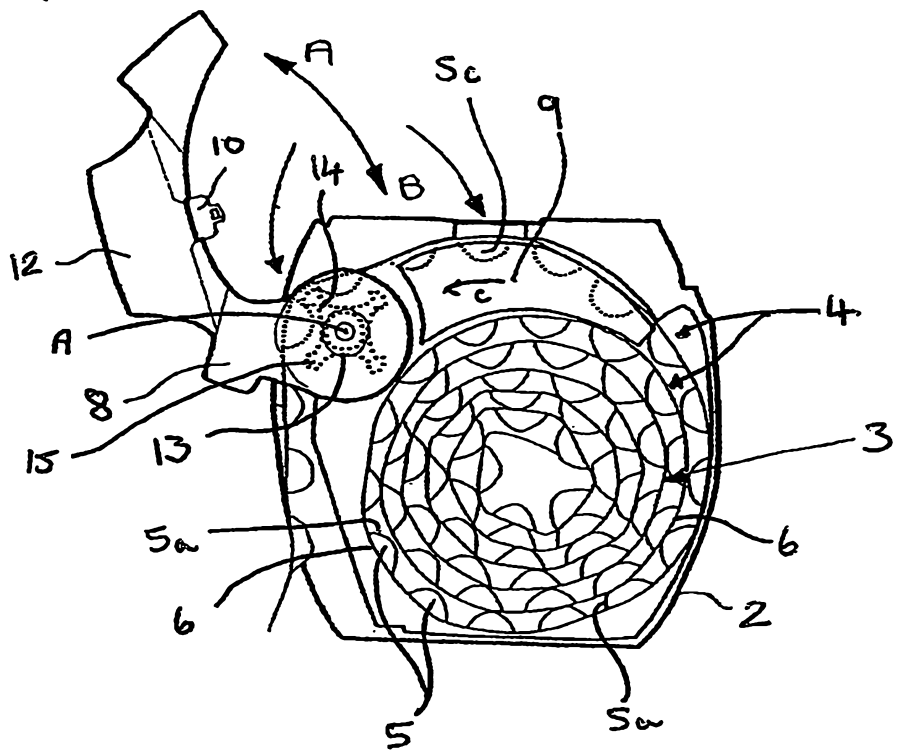


Figura 2

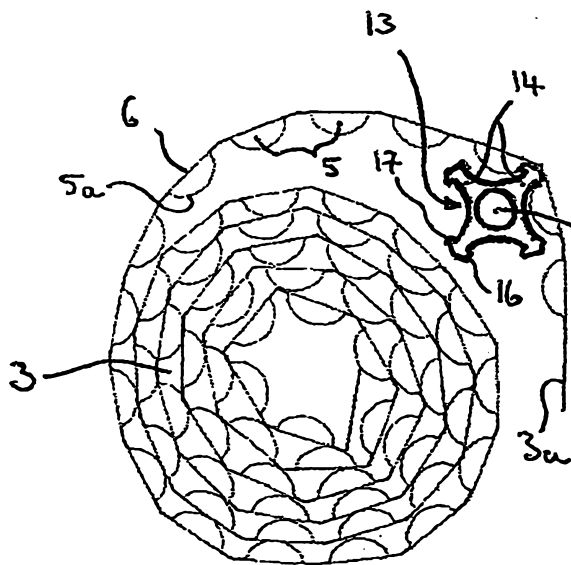


Figura 3a
Técnica Anterior

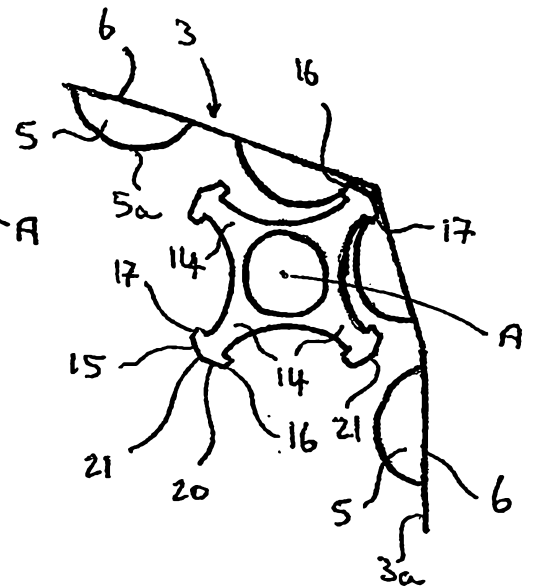


Figura 3b
Técnica Anterior

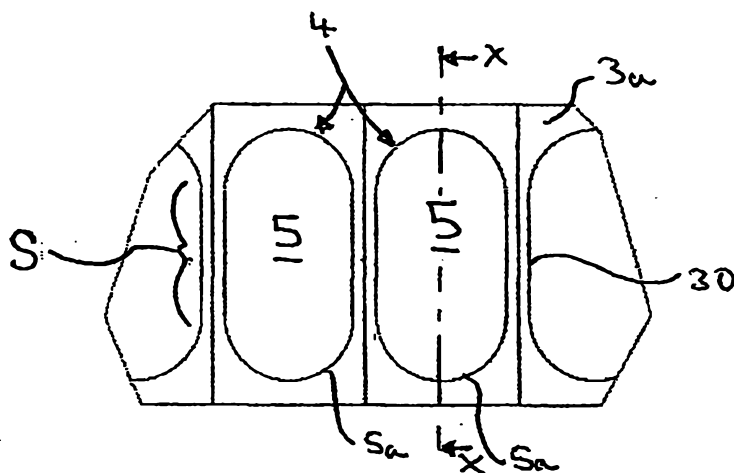


Figura 4a
Técnica Anterior

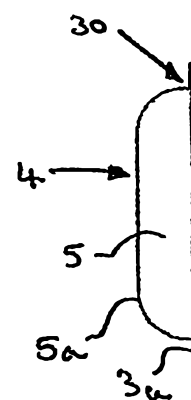


Figura 4b
Técnica Anterior

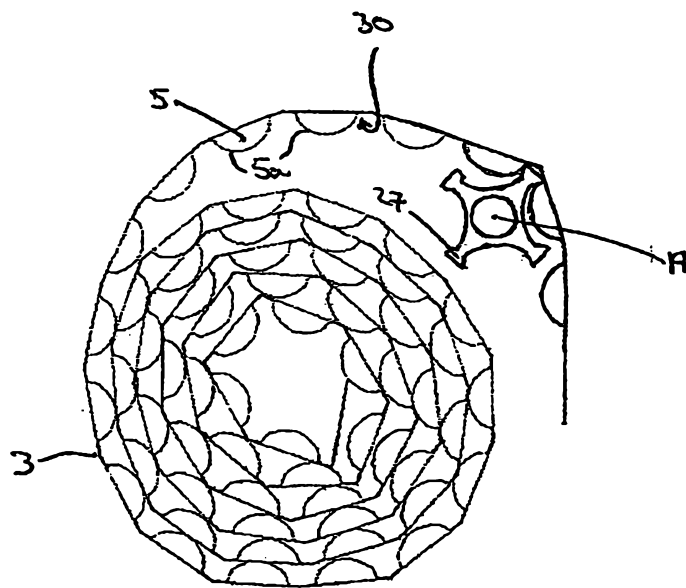


Figura 5a

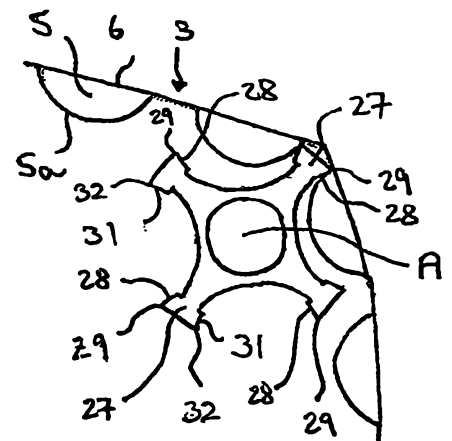
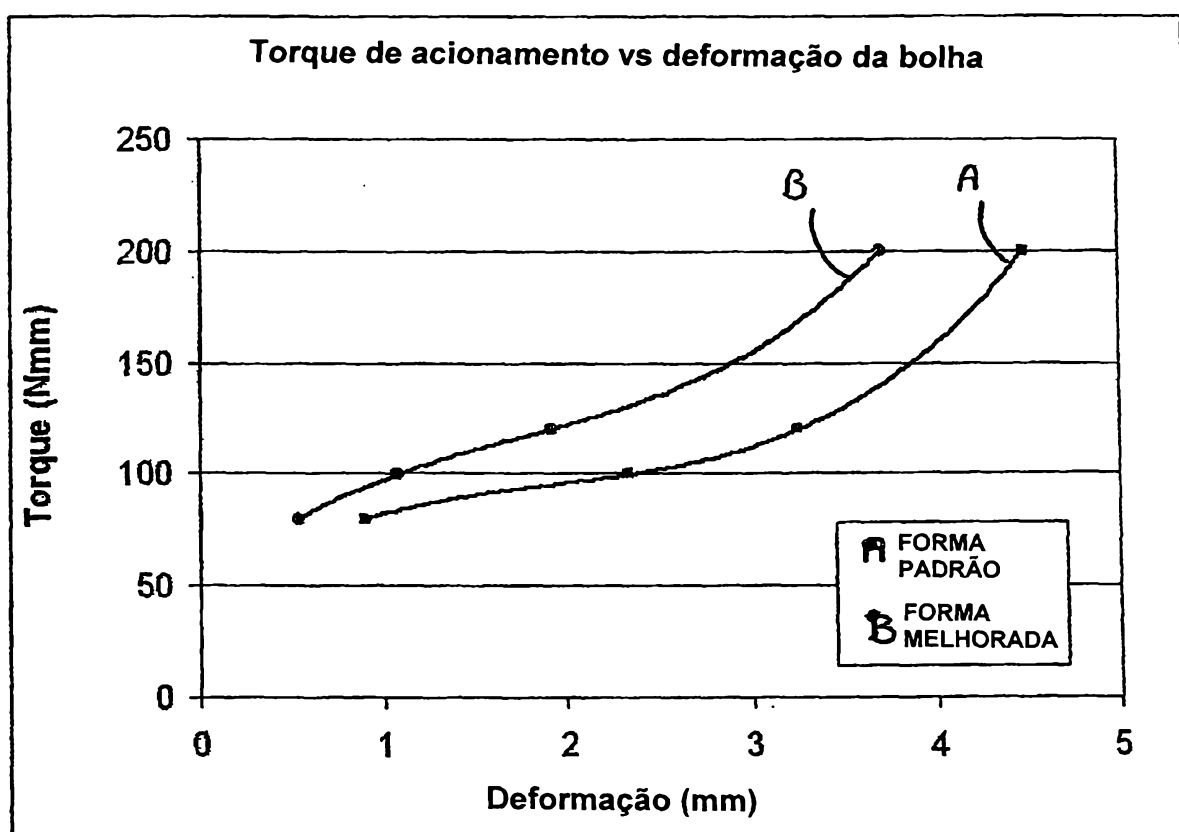


Figura 5b

**Figura 6**

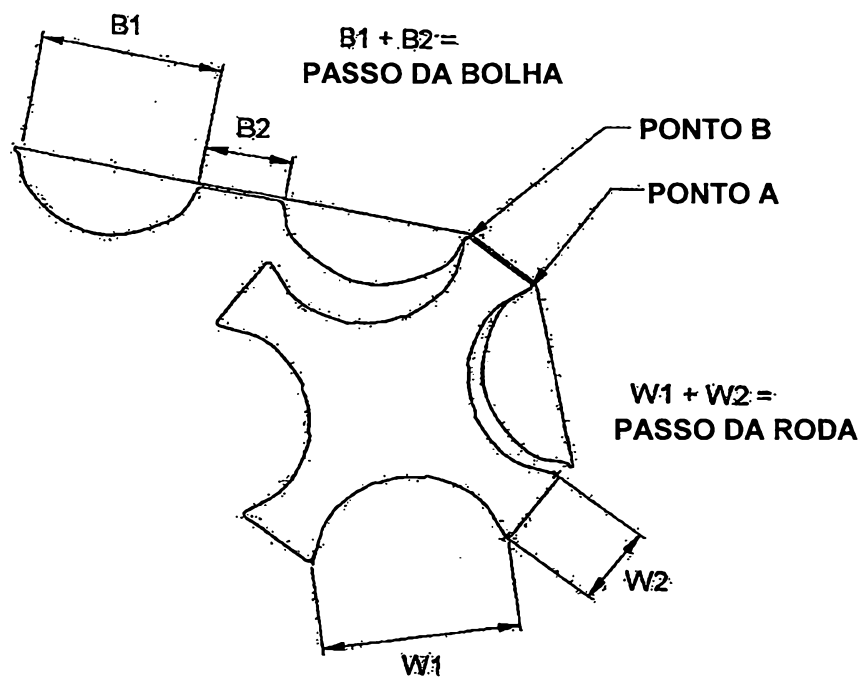


Figura 7

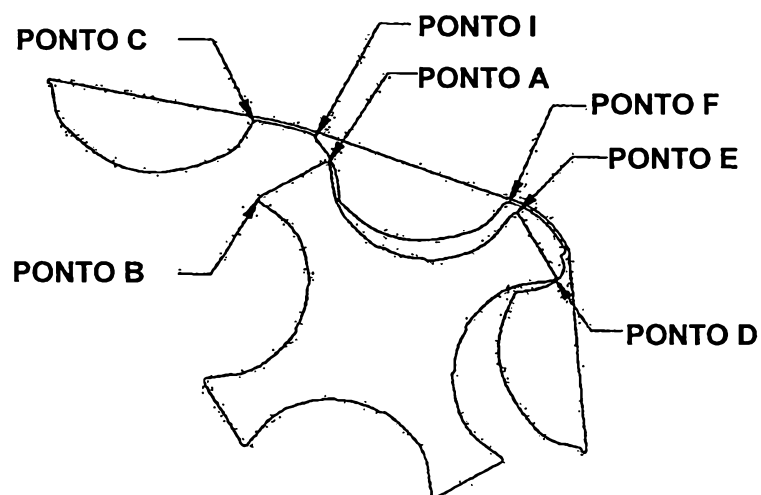


Figura 8

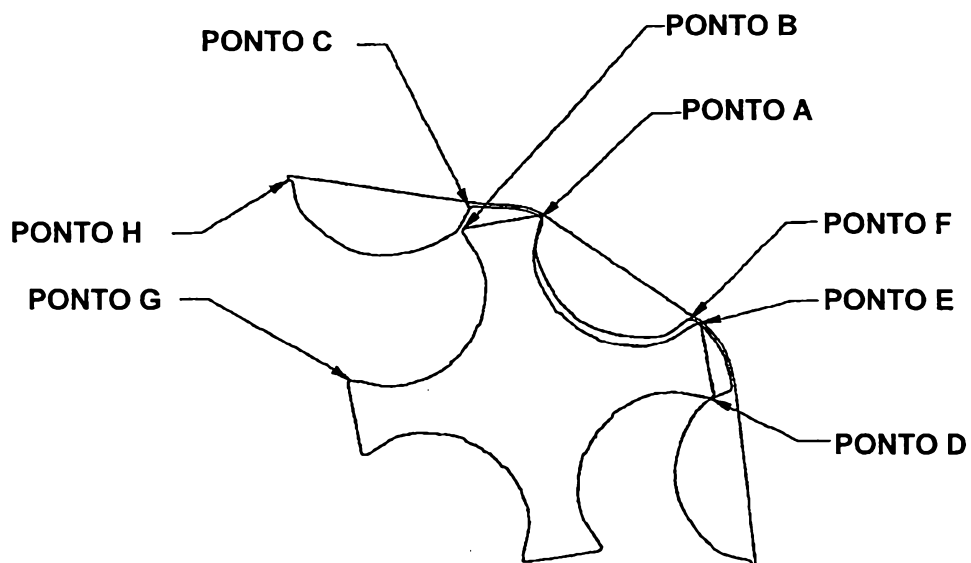


Figura 9

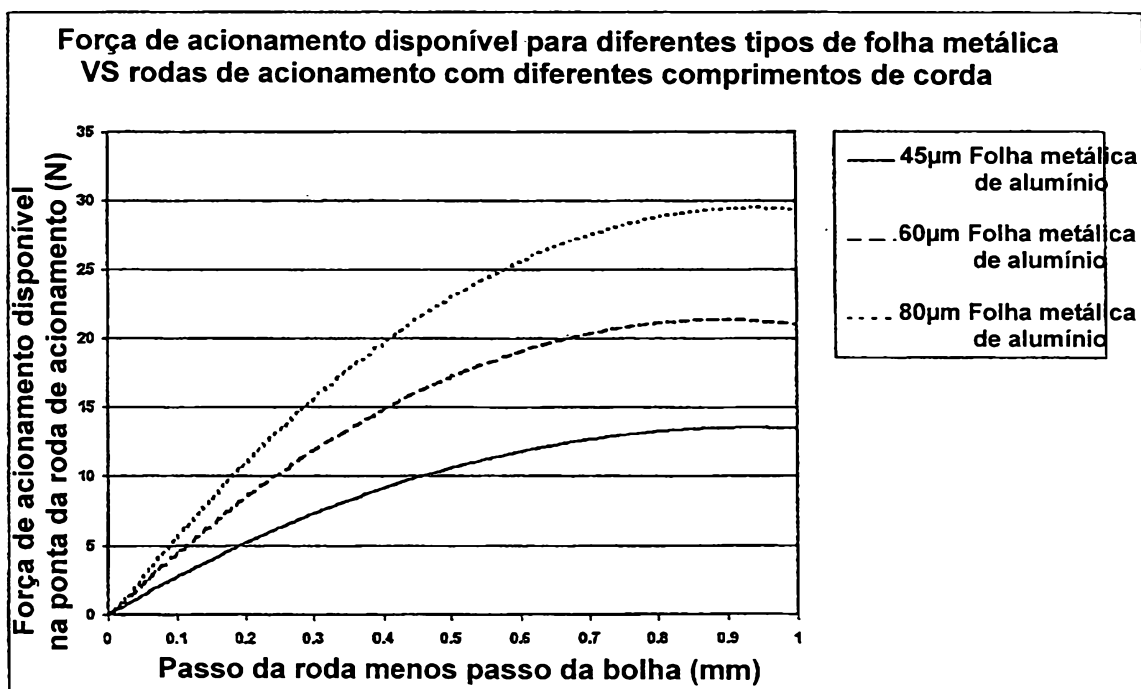


Figura 10