



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 349 574**

⑮ Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

B05B 11/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **07724260 .0**

⑯ Fecha de presentación : **16.04.2007**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **2015811**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2009**

⑭ Título: **Pulverizador y procedimiento de pulverización de un fluido.**

⑩ Prioridad: **10.05.2006 DE 10 2006 022 002**

⑬ Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH**
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim, DE

⑮ Fecha de publicación de la mención BOP: **05.01.2011**

⑭ Inventor/es: **Boeck, Georg y
Spallek, Michael**

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **05.01.2011**

⑭ Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 349 574 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Pulverizador y procedimiento de pulverización de un fluido

5 Descripción

La presente invención se refiere a un pulverizador según el enunciado principal de la reivindicación 1 y a un procedimiento según el enunciado principal de la reivindicación 12, pulverizador y procedimiento que han sido publicados, 10 ambos, en el documento US-20050183718.

Ya es conocido un pulverizador suministrado con el nombre comercial de "Respimat" en forma de un inhalador, como el que en principio se representa en el documento WO 91/14468 A1 y en una forma concreta de ejecución del documento WO 15 97/12687 A1 (fig. 6a, 6b) así como en las figuras 1 y 2 adjuntas. El pulverizador posee como depósito del fluido a pulverizar un recipiente encajable, un generador de presión con un resorte de accionamiento así como una tobera (boquilla), a través de la cual se expulsa y pulveriza el fluido.

20 Después de introducir o encajar el recipiente por primera vez o después de un período prolongado de inactividad es posible que el aire del generador de presión o del sistema de tobera influya negativamente en la exactitud de dosificación de la siguiente expulsión y pulverización del fluido. Esto ya 25 no ocurre en la expulsión y pulverización posterior, porque el aire eventualmente existente sale expulsado por el mismo fluido. Antes de utilizar el pulverizador por primera vez y antes de utilizarlo después de un largo período de inactividad se recomienda, pues, realizar en primer lugar por lo menos una expulsión de fluido sin inhalación. Esta expulsión 30 inicial sin inhalación se denomina también "cebado". El cebado de la bomba conduce a un mayor consumo de fluido y exige una atención especial al usuario.

Es un objeto de la presente invención desarrollar un 35 pulverizador y un procedimiento así como un uso del pulveri-

zador de este tipo, de modo que de modo sencillo y con una manipulación simple se pueda efectuar una dosificación especialmente exacta y, en especial, que pueda prescindirse del cebado.

5 El objeto anterior se consigue con un pulverizador según la reivindicación 1 o un procedimiento según la reivindicación 12. Otras formas de ejecución ventajosas son objetos de las reivindicaciones secundarias.

La idea que subyace en la presente invención consiste 10 en que en cada caso, antes de cada expulsión reglamentaria de una dosis o antes de cada vez que se arma el pulverizador, se expulsa con preferencia de modo forzoso una cantidad previa de fluido, que enjuaga la tobera y eventualmente los demás dispositivos de acarreo del pulverizador en cuestión, sin 15 embargo esta cantidad previa es mucho más pequeña que cualquier dosis normal. Con el adjetivo "reglamentario" se indica que eventualmente durante el primer cebado del pulverizador, también llamado cebado en seco, no se pretende realizar o no se realiza ninguna expulsión de una dosis y, por tanto, tam- 20 poco se expulsa ninguna cantidad previa, sobre todo cuando inicialmente solamente se expulsa aire del sistema de acarreo del pulverizador. La expulsión y la generación del espray previo proporcionan varias ventajas.

El enjuague con la cantidad previa puede seguir mejorando 25 la precisión de dosificación del pulverizador.

El aire y los demás gases contenidos en el generador de presión o similar se expulsan junto con la cantidad previa o por lo menos se reducen de modo sustancial. Esto mejora la precisión de la dosificación de la siguiente expulsión.

30 Gracias a la cantidad previa puede conseguirse por ejemplo el cierre definido o cualquier adopción de una posición determinada de una válvula, en especial del generador de presión, de modo se pueden lograr estados más definidos del uso propiamente dicho del pulverizador y de la dosificación 35 del fluido, en especial del previsto para la inhalación.

Además, en la tobera puede conseguirse un perfil de fluido más definido gracias a la cantidad previa, que equivale fundamentalmente al de la expulsión de fluido que se realiza inmediatamente después, con lo cual sigue mejorando a su 5 vez la precisión de dosificación.

El enjuague de la tobera con la cantidad previa puede arrancar o arrastrar taponamientos, depósitos, suciedades o impurezas microbianas.

10 Pueden también reducirse o evitarse los aumentos de concentración, debidos por ejemplo a la evaporación durante el tiempo de inactividad.

En la presente invención, la expresión "enjuague de la tobera" se refiere con preferencia no solo a la tobera o al sistema de tobera de pulverizador, sino también de modo alternativo o adicional al generador de presión y demás partes 15 del pulverizador que intervienen en el acarreo, expulsión y pulverización del fluido, como son por ejemplo un filtro eventualmente presente, una cámara de presión, una válvula, una tubería de aspiración, una tubería de presión y similares. 20

En caso de emplearse en el pulverizador compuestos de plata oligodinámicos u otros compuestos que liberan iones, entonces los iones de plata o iones de otro tipo podrán expulsarse junto con la cantidad previa, de modo que durante el 25 uso propiamente dicho se expulsen y se inhalen menos iones.

El enjuague propuesto con la cantidad previa se realiza sobre todo de forma automática, es decir, sin necesidad de que el usuario realice ningún accionamiento o disparo extra, en especial cada vez que se arma el pulverizador o el resorte 30 o similares que están contenidos en el pulverizador. Por consiguiente, la manipulación es muy sencilla. Con preferencia especial, el cebado mencionado puede omitirse por completo o por lo menos reducirse.

Se ha constatado que basta con una cantidad previa sorprendentemente pequeña para conseguir las ventajas recién 35

mencionadas. A pesar de que la tobera se enjuaga con la cantidad previa de cada accionamiento o utilización del pulverizador, el consumo de fluido en total es previsiblemente menor, porque el cebado, aunque no se realice antes de cada 5 utilización del pulverizador, conlleva siempre la expulsión de una dosis completa de fluido.

La cantidad previa de fluido se expulsa, sobre todo en función de la presión, a través de la tobera en forma de neblina pulverizada y/o de gotas. A continuación, el enjuague 10 de la tobera con la cantidad previa y su expulsión a través de la tobera se denominará también "espray previo", con independencia de si adopta la forma de neblina pulverizada o de gotas.

Otras ventajas, características, propiedades y aspectos 15 de la presente invención se definen en las reivindicaciones y en la siguiente descripción de una forma preferida de ejecución, referida a las figuras. En ellas se presenta:

en la figura 1 se representa una sección esquemática de un pulverizador conocido en estado no armado; 20 en la figura 2 se representa una sección esquemática, sometida a un giro de 180° con respecto a la figura 1, del pulverizado conocido en estado armado; en la figura 3 se representa una sección esquemática del pulverizador propuesto.

25 En las figuras se emplean los mismos signos de referencia para partes iguales o similares, alcanzándose unas propiedades y ventajas similares o comparables a pesar que se omita una descripción reiterada.

En las figura 1 y 2 se representa un pulverizador conocido 30 1 para pulverizar un fluido 2, en especial un medicamento muy activo o similar, en una representación esquemática, en estado no armado (figura 1) y en estado armado (figura 2). El pulverizador 1 está diseñado en especial como inhalador portátil y trabaja con preferencia sin gas propelente.

Con el pulverizado del fluido 2, con preferencia de un líquido, en especial de un medicamento, se forma un aerosol, que un usuario no representado puede aspirar o inhalar. Por lo general, la inhalación se realiza por lo menos una vez al 5 día, en especial varias veces al día, con preferencia a intervalos predeterminados, en función de la enfermedad del paciente.

El pulverizador conocido 1 alberga un recipiente 3 encajable y con preferencia sustituible que tiene el fluido 2. 10 El recipiente 3 constituye, pues, un depósito del líquido 2 a pulverizar, dicho líquido está contenido en especial dentro de una cámara de fluido formada por una bolsa deformable 4 dentro del recipiente 3.

El recipiente 3 contiene con preferencia una cantidad 15 suficiente de líquido 2 o de principio activo para, por ejemplo, suministrar hasta 200 dosis unitarias o dosis, es decir, para permitir por ejemplo hasta 200 pulverizaciones o aplicaciones. Un recipiente 3 típico, como el descrito en el documento WO 96/06011 A2, ocupa un volumen aprox. de 2 a 10 ml.

20 El pulverizador 1 contiene además un generador de presión 5 para el acarreo y la pulverización del fluido 2, en especial en cada caso en una cantidad dosificada predeterminada o ajustable. El fluido 2 puede, pues, expulsarse y pulverizarse en dosis individuales, en especial en cada caso 25 aprox. de 5 a 30 µl.

El generador de presión 5 tiene un soporte 6 para el recipiente 3, el correspondiente resorte de accionamiento 7, representado solo parcialmente; un elemento de bloqueo 8 que puede accionarse con preferencia manualmente para desbloquear; un elemento móvil de acarreo, en especial un tubo de acarreo 9; una válvula de retención 10; una cámara de presión 11 y una tobera 12 en la zona de la boquilla 13. El recipiente 3 se fija en el pulverizador 1 mediante el soporte 6, en especial en forma encajada, de modo que el tubo de acarreo 9 35 quede sumergido dentro del recipiente 3. El soporte 6 puede

configurarse de tal manera que el recipiente 3, una vez consumido, pueda extraerse y sustituirse por otro nuevo.

Para el tensado axial del resorte de accionamiento 7 se mueven hacia abajo el soporte 6 junto con el recipiente 3 y el tubo de acarreo 9 de las figuras y se aspira el fluido 2 del recipiente 3 a través de la válvula de retención 10, introduciéndolo en la cámara de presión 11 del generador de presión 5.

Con la posterior descompresión por accionamiento del elemento de bloqueo 8 se libera el soporte 6 y se somete a presión el fluido 2 de la cámara de presión 11, ya que el tubo de acarreo 9, que ahora tiene la válvula de retención 10 cerrada, gracias a la descompresión del resorte de accionamiento 7 se mueve de nuevo hacia arriba (movimiento principal), es decir, trabaja como émbolo de compresión. Esta presión obliga al fluido 2 a salir por la tobera 12, con lo cual queda pulverizado en forma de aerosol 14, tal como se representa en la figura 1.

El usuario o paciente no representado pueden inhalar el aerosol 14, pudiendo al mismo tiempo aspirar aire que entra en la boquilla 13 por lo menos a través de un orificio de entrada 15.

El pulverizador 1 tiene una parte superior de la carcasa 16 y en posición opuesta una parte interior giratoria 17 (figura 2), formada por una parte superior 17a y una parte inferior 17b (figura 1), sobre la parte interior 17 se ha fijado con posibilidad de desmontarse una parte de la carcasa 18 que puede accionarse sobre todo manualmente, con preferencia mediante un elemento de sujeción 19, la fijación preferida es a presión. Para la introducción y/o la sustitución del recipiente 3, la parte de la carcasa 18 del pulverizador 1 se diseña para que sea desmontable.

La parte de carcasa 18 puede girarse con respecto a la parte superior de la carcasa 16, este movimiento arrastra a la parte interior 17, que es solidaria con la 18. La parte

superior 17a gira el soporte 6 cuando se acciona adecuadamente, con lo cual el soporte se desplaza axialmente, gracias al engranaje 20 que se indican someramente en la figura 2, en contra la fuerza del resorte de accionamiento 7 y este resorte 5 se descomprime.

Durante el armado (compresión), el recipiente 3 se mueve en sentido axial hacia abajo. A continuación, el recipiente 3 adopta la posición final indicada en la figura 2. En esta posición final, el resorte de accionamiento 7 está comprimido. Entonces, el elemento de bloqueo 8 puede bloquear el soporte 6, y con él el tubo de acarreo 9 y el recipiente 3, para que no realicen el movimiento representado hacia arriba, en decir, puede bloquear la descompresión del resorte de accionamiento 7. En la representación de la figura 2, el soporte 10 6 junto con el tubo de acarreo 9 el recipiente 3 y el resorte de accionamiento 7 se hallan en un estado armado o en una posición comprimida, pero el elemento de bloqueo 8 no se halla en su posición de bloqueo del soporte 6, desplazada en sentido transversal o radial.

Después de liberar el soporte 6 con el elemento de bloqueo 20 8, es decir, partiendo de la posición armada indicada en la figura 2 y estando el elemento de bloqueo 8 en la posición indicada en la figura 2, tiene lugar la acción de la pulverización. Para ello, el soporte 6 junto con el tubo de acarreo 25 9 y el recipiente 3 retroceden de nuevo a la posición inicial indicada en la figura 1 gracias a la fuerza del resorte de accionamiento 7. Este movimiento se denomina a continuación de modo abreviado como movimiento principal H. En el movimiento principal, la válvula 10 está cerrada y el tubo de acarreo 9 pone a presión el fluido 2 que se halla en la cámara de presión 11, de modo que este puede salir por la tobera 30 12 y pulverizarse. El recipiente 3 efectúa, pues, con preferencia un movimiento de elevación durante el proceso de armado o para la descarga de fluido y durante el proceso de pulverización.

El engranaje 20 para armar el pulverizador 1 o el resorte de accionamiento 7 y para el movimiento axial del soporte 6 en la dirección de armado posee en el ejemplo representado con preferencia las superficies de deslizamiento 21 y 22 en la parte superior de la carcasa 18 y/o en el soporte 6, que tienen una trayectoria en especial espiral y que cuando gira el soporte 6 con respecto a la parte superior de la carcasa 16 producen el movimiento axial deseado del soporte 6.

Cuando el soporte 6 alcanza la posición de armado 10 presentado en la figura 2, las superficies de deslizamiento 21 y 22 quedan desengranadas y el engranaje 20 libera el soporte 6 para que pueda moverse en sentido axial opuesto, en especial para que realice el movimiento principal. Al mismo tiempo, el elemento de bloqueo 8 se desplaza en sentido 15 transversal, en especial radial, con respecto al movimiento o sentido axial, alojándose en su posición de bloqueo (representada en la figura 3), de modo que el soporte 6 y por tanto también el tubo de acarreo 9 y el recipiente 3 se bloquean en la posición de armado. El elemento de bloqueo 8 tiene en especial 20 una configuración circular y se desplaza en sentido radial a su posición de bloqueo partiendo de una disposición normalmente concéntrica del soporte 6, de modo que la cara frontal del soporte 6 está en contacto con una sección del elemento de bloqueo 8 y, de este modo, el soporte 6 queda 25 bloqueado.

Para poner en marcha el proceso de pulverización se acciona el elemento de bloqueo 8 provisto de un pulsador 23 o de cualquier otros elemento de actuación y de este modo retroceso de nuevo en sentido radial a una posición concéntrica, representada en la figura 2, con lo cual se elimina el bloqueo del soporte 6 y este puede realizar de nuevo el movimiento principal en la dirección de la flecha H. Entonces, el fluido 2 que se halla en la cámara de presión 11 es expulsado por la tobera 12 y se pulveriza.

A continuación se describen la estructura y el funcionamiento de un pulverizador 1 de la invención mediante la representación esquemática por secciones de la figura 3, cuyas medidas no son exactas, equivalente fundamentalmente a la representación de la figura 2. Las descripciones anteriores, en especial las relativas a las figuras 1 y 2, deberán considerarse, pues, como complementarias.

El pulverizador 1 de la invención está configurado de manera que antes de cada expulsión y pulverización de una dosis del fluido 2 se expulse una cantidad previa determinada del fluido 2. Esta cantidad previa enjuaga la tobera 12 y los demás dispositivos, componentes, etc. de acarreo del pulverizador 1, en especial el tubo de acarreo 9, la válvula 10, la cámara de presión 11, un canal que conduce a la tobera 12, un filtro opcional previo a la tobera 12, la tobera 12 y similares. El enjuague con la cantidad previa se realiza sobre todo de modo forzoso en cualquier actuación del pulverizador 1, en especial en cada armado del pulverizador 1 y conduce a la expulsión de un espray previo y a las ventajas ya mencionadas.

La cantidad previa será con preferencia muy pequeña, pero se requiere una cierta cantidad mínima para conseguir las ventajas deseadas. Se sitúa con preferencia por lo menos en 0,5 μ l, en especial entre 0,5 y 3 μ l, con preferencia especial entre 1 y 2 μ l. Con respecto a la dosis habitual (en especial entre 15 y 20 μ l), esta cantidad de fluido 2, que se expulsa en cada proceso de pulverización, es muy pequeña. La cantidad previa se sitúa con preferencia por lo menos en el 1 %, en especial por lo menos en el 2 %, con gran preferencia entre el 3 y el 10 % de la cantidad de una dosis del fluido 2, que se expulsa durante un proceso normal de pulverización.

Con preferencia especial, la cantidad previa se sitúa por lo menos en 5 veces el volumen de la tobera 12 o del bloque que alberga a la tobera 12. Así se garantiza el enjuague efectivo de la tobera 12.

A continuación se ilustra el modo preferido en que se realizan la cantidad previa y el enjuague con la cantidad previa del fluido 2.

Durante el armado del pulverizado 1 o del resorte de 5 accionamiento 7 en la dirección de armado S se mueven el soporte 6 y el elemento de acarreo 9 solidario para situarse en la posición de sobrecompresión representada en la figura 3. En esta posición de sobrecompresión, el engranaje 20 libera el soporte 6 de modo que entonces la fuerza del resorte puede 10 iniciar un movimiento en sentido contrario, como el del proceso de pulverización normal. La presente invención prevé que ahora se realice un primer movimiento, denominado a continuación movimiento previo, en esta dirección H, pero en primer lugar solo hasta alcanzar la posición de armado (normal), es 15 decir, en el ejemplo representado hasta el soporte 6 se aloje en elemento de 8 que se halla en la posición de bloqueo. En la figura 3 se representa el elemento de bloqueo 8 en la posición de bloqueo con el pulsador 23 disparado. En la figura 2 se representa el elemento de bloqueo 8 en la posición de no 20 bloqueo, es decir, en la posición que no bloquea al soporte 6 con el pulsador 23 disparado o en posición concéntrica.

El soporte 6 y, por tanto, también el elemento de aca- 25 rreo o el tubo de acarreo 9 efectúan automáticamente el movi- miento previo de la posición de sobrecompresión representada en la figura 3 a la posición de armado, es decir, al bloqueo mediante el elemento de bloqueo 8.

Este movimiento previo, que se ejecuta con preferencia en la misma dirección que el movimiento principal H ya men- 30 cionado del proceso de pulverización normal, conduce a la generación y expulsión de la cantidad previa deseada de fluido 2.

El movimiento previo es muy corto, si se compara con el movimiento principal. Su recorrido d, es decir, el trecho que va desde la posición de sobrecompresión a la posición de ar-

mado, tiene un valor en especial de solo 0,2 a 1 mm, en particular de 0,4 a 0,8 mm.

En caso necesario, el recorrido d puede ajustarse o elegirse para adaptar la tobera 12, el generador de presión 5 o similares y/o para adaptar el correspondiente fluido 2. Variante el valor del recorrido d se puede variar en consonancia el volumen de la cantidad previa expulsada.

En función del volumen de la cantidad previa y del aumento de presión, en especial la velocidad de retroceso del elemento de acarreo o del tubo de acarreo 9 desde la posición de sobrecompresión a la posición de armado, y en función del fluido 2 se realiza la expulsión de la cantidad previa en forma de gotas y/o en forma de neblina o de chorro pulverizado. El usuario puede eliminar por fregado o sacudida la gota y eventualmente también las cantidades residuales de fluido 2 que queden en la tobera 12 del pulverizador 1 después del uso normal. Como alternativa o además, puede realizarse también un escurrido o absorción de la gota o de las cantidades residuales en una cazoleta de cierre no representada de la boquilla 13, en especial puede absorberse en un agente de escurrido o absorción, por ejemplo un vellón o similares, de la cazoleta de cierre.

La cazoleta de cierre puede configurarse por lo menos en alguna de sus zonas para que sea transparente, de modo que el usuario pueda hacer el seguimiento de la expulsión de la cantidad previa. Como alternativa es también posible que el usuario no haga el seguimiento de la expulsión de la cantidad previa y, en especial, que ni siquiera se entere de ella. En efecto, la expulsión de la cantidad previa puede realizarse de modo casi desapercibido y con tal rapidez que no influya en el manejo y utilización normal del pulverizador 1 cuando expulsa y pulveriza el fluido 2.

Según otra forma de ejecución no representada, puede preverse un bloqueo o retardo adicional, de modo que el disparo o accionamiento del pulverizador armado 1, es decir, el

elemento de bloqueo 8 o el pulsador 23 del ejemplo representado, solamente sea posible cuando se haya expulsado la cantidad previa del fluido 2 o cuando el soporte 6 y el tubo de acarreo hayan alcanzado la posición de armado, es decir, el 5 soporte 6 esté pegando al elemento de bloqueo 8. Así podrá evitarse que se expulse y se pulverice la cantidad previa junto con la dosis propiamente dicha del fluido 2, es decir, se podrá evitar que la dosis normal se incremente de modo no deseado con la cantidad previa.

10 Una vez se ha expulsado la cantidad previa, el usuario puede accionar el pulverizador 1 de modo completamente normal, en especial oprimiendo el pulsador 23, para desplazar el elemento de bloqueo 8 de la posición de bloqueo a la posición concéntrica del ejemplo representado, que ya no bloquea al 15 soporte 6. De este modo se libera el soporte 6 y tiene lugar la expulsión y pulverización normal. Por la fuerza del resorte de accionamiento 7, el tubo de acarreo 9 realiza el movimiento principal H, con lo cual el fluido 2 que se halla en la cámara de presión 11 es expulsado y pulverizado por la 20 tobera 12.

Se ha constatado de modo sorprendente que la cantidad previa ajustada específicamente puede utilizarse para el enjuague de la tobera 12 o de la totalidad del sistema de tobera o de expulsión para poder arrancar o disolver en especial 25 los taponamientos, depósitos, suciedades o impurezas microbianas inmediatamente antes del uso del pulverizador 1, es decir, inmediatamente sobre todo de una inhalación. El enjuague de la invención con la cantidad previa reduce también el riesgo de taponamiento de la tobera con los taponamientos, 30 depósitos, materiales cristalizados y similares.

Además pueden evitarse o por lo menos minimizarse los incrementos de concentración no deseados, en especial en la zona de la tobera. En efecto, estos incrementos de concentración, por ejemplo un incremento no deseado de un principio 35 activo o de cualquier otra sustancia, surgen en especial en

los fluidos 2 que contienen disolventes, de modo más acentuado en los fluidos 2 etanólicos o que contienen etanol. La evitación o la reducción de los incrementos de concentración en la zona de la tobera contribuyen también a una mayor precisión de dosificación.

Por otro lado, la precisión de dosificación puede mejorarse humectando con la cantidad previa las partes del generador de presión 5 o del sistema de la tobera ya antes de la utilización propiamente dicha.

Una ventaja especial del enjuague de la invención con la cantidad previa consiste en que este se realiza en cada accionamiento, en especial en cada armado, del pulverizador 1, es decir, en especial de modo forzoso, y el usuario no puede o no tiene que influir en él.

El enjuague de la invención puede utilizarse también para mejorar el estado microbiológico del inhalador. Se expulsan en especial los gérmenes que eventualmente pudieran aparecer. En el caso de que se utilicen en el pulverizador 1 compuestos de plata oligodinámicos, se pueden expulsar mediante el enjuague con la cantidad previa los iones de plata formados, de modo que después se expulsan y se inhalan menos iones de plata.

El enjuague propuesto con la cantidad previa provoca además que la válvula 10 se lleve a una posición definida de cierre, de modo que durante el siguiente accionamiento propiamente dicho del pulverizador 1 se someta inmediatamente a presión y se expulse el fluido 2. En efecto, el tiempo de cierre de la válvula 10 se reduce y se estabiliza. Con ello se reduce la variabilidad del volumen expulsado, es decir, puede conseguirse otra mejora de la precisión de dosificación.

Los efectos y ventajas recién mencionados pueden conseguirse con una cantidad previa sorprendentemente reducida o pequeña, en especial con los volúmenes y proporciones mencionados anteriormente.

Cabe mencionar que el enjuague de la invención antes de la expulsión propiamente dicha del fluido puede utilizarse también en general en los pulverizadores convencionales. En especial puede recurrirse también a diversas soluciones y variantes de diseño con respecto al enjuague de la invención o para la generación de la cantidad previa. Son también posibles diversas soluciones adicionales de diseño para el bloqueo y desbloqueo de la posición de armado. En general, en lugar del resorte de accionamiento 7, puede utilizarse también cualquier otro tipo de resorte o accionamiento. Incluso en el caso del accionamiento manual del elemento de acarreo en la dirección principal o de expulsión puede realizarse la generación y la expulsión de la cantidad previa para el enjuague.

A diferencia de los aparatos convencionales o similares, el pulverizador 1 de la invención se ha diseñado para que sea con preferencia transportable (portátil), en especial para que sea un aparato manual portátil.

La solución de la invención puede utilizarse no solo en los pulverizadores 1 descritos con detalle, sino también en los demás pulverizadores o inhaladores, por ejemplo en los inhaladores de polvo o en los llamados inhaladores de dosis calibradas (metered dose inhalers).

Es especialmente preferido que el pulverizador 1 se configure como inhalador, en especial para la terapia con aerosoles medicamentosos. Pero, como alternativa, el pulverizador 1 puede destinarse también a otros fines, con preferencia para nebulizar un líquido cosmético y en especial para pulverizar perfumes. El recipiente 3 contiene por tanto por ejemplo una formulación medicamentosa o un líquido cosmético, por ejemplo un perfume o similares.

El fluido 2 es con preferencia un líquido, tal como se ha mencionado antes, en especial una formulación medicamentosa acuosa o etanólica. Pero puede ser también una formulación

medicamentosa convencional, una suspensión o similar o incluso un material dividido en partículas o en forma de polvo.

A continuación se detallan los componentes preferidos y/o las formulaciones del fluido 2 con preferencia medicamentoso. Tal como se ha mencionado antes, puede ser una solución acuosa o no acuosa, una mezcla, una formulación etanólica o libre de disolventes. De modo especialmente preferido, el fluido 2 contiene:

los compuestos antes mencionados, solos o en combinación, que se aplican con el dispositivo de la invención. En los compuestos que se citan a continuación, W significa un principio activo farmacológico, que se elige (por ejemplo) entre el grupo formado por los betamiméticos, los anticolinérgicos, los corticosteroides, los inhibidores de PDE4, los antagonistas de LTD4, los inhibidores de EGFR, los agonistas de dopamina, los antihistamínicos H1, los antagonistas de PAF y los inhibidores de la quinasa PI3. Pueden combinarse también dos o tres componentes de tipo W y aplicarse con el dispositivo de la invención. Son ejemplos de tales combinaciones, entre otros, los siguientes:

- W significa un betamimético, combinado con un anticolinérgico, un corticosteroide, un inhibidor de PDE4, un inhibidor de EGFR o un antagonista de LTD4;

- W significa un anticolinérgico, combinado con un betamimético, un corticosteroide, un inhibidor de PDE4, un inhibidor de EGFR o un antagonista de LTD4;

- W significa un corticosteroide, combinado con un inhibidor de PDE4, un inhibidor de EGFR o un antagonista de LTD4;

30 - W significa un inhibidor de PDE4, combinado con un inhibidor de EGFR o un antagonista de LTD4;

- W significa un inhibidor de EGFR, combinado con un antagonista de LTD4.

Como betamiméticos se emplean con preferencia los compuestos elegidos entre el grupo formado por el albuterol,

arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, 5 reproterol, rimiterol, ritodrina, salmefamol, salmeterol, soterenol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tolubuterol, zinterol, CHF-1035, HO-KU-81, KUL-1248 y

- 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etil-amino]-hexiloxi}-butil)-bencil-sulfonamida

10 - 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etyl]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

- 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil}etyl]-amino}etyl]-2(3H)-benzotiazolona

- 1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-15 2-butilamino]etanol

- 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol

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

20 - 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol

- 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol

- 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-25 metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol

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

- 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-2-tert-butil-amino)etanol

30 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etylamino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-1,1-dimetil-etylamino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etylamino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

35

- 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etyl}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 5 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etylamino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 8-{2-[2-(4-etyl-fenil)-1,1-dimetil-etylamino]-1-hidroxi-etyl}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etylamino]-1-hidroxi-etyl}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 10 - ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etylamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico
- 8-{2-[2-(3,4-difluor-fenil)-1,1-dimetil-etylamino]-1-hidroxi-etyl}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 15 - 1-(4-etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorfenil)-2-(tert-butilamino)etanol
- 2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etyl-amino)-fenil]-etylamino}-etyl)-benzaldehído
- 20 - N-[2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etyl-amino)-fenil]-etylamino}-etyl)-fenil]-formamida
- 8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(6-metoxi-bifenil-3-il-amino)-fenil]-etylamino}-etyl)-1H-quinolin-2-ona
- 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)-etyl]-
- 25 1H-quinolin-2-ona
- 5-[2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil}-etylamino)-1-hidroxi-etyl]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona
- [3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etylamino]-hexiloxi}-butil)-5-metil-fenil]-urea
- 30 - 4-(2-{6-[2-(2,6-dicloro-benciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etyl)-2-hidroximetil-fenol
- 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etylamino]-hexiloxi}-butil)-bencilsulfonamida
- 3-(3-{7-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etylamino]-heptiloxi}-propil)-bencilsulfonamida
- 35

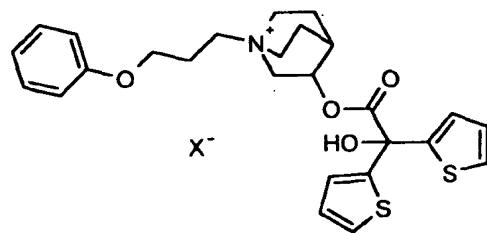
- 4-(2-{6-[4-(3-ciclopentanosulfonil-fenil)-butoxi]-hexil-amino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol

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

5 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. Según la invención son preferidas las sales de adición de ácido de los betamiméticos elegidos entre el grupo formado 10 por clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofósfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-tolueno-sulfonato.

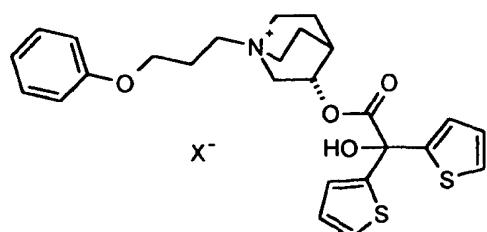
15 Como anticolinérgicos se emplean con preferencia compuestos elegidos entre el grupo formado por sales de tiotropio, con preferencia la sal bromuro, sales de oxitropio, con preferencia la sal bromuro, sales de flutropio, con preferencia la sal bromuro, sales de ipratropio, con preferencia la 20 sal bromuro, sales de glucopirronio, con preferencia la sal bromuro, sales de trospio, con preferencia la sal cloruro, la tolterodina. En las sales recién mencionadas, los cationes constituyen el componente farmacológicamente activo. Como aniones, las sales recién mencionadas contienen con preferencia 25 el cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluenosulfonato, siendo preferidos como contraíones el cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metanosulfonato o el p-toluenosulfonato. Entre todas 30 las sales son especialmente preferidas el cloruro, bromuro, yoduro y metanosulfonato.

Los anticolinérgicos preferidos se eligen también entre las sales de la fórmula AC-1:



AC-1

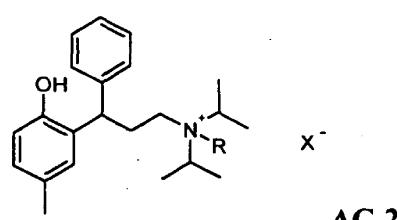
en la que X^- es un anión que lleva una carga negativa, con preferencia un anión elegido entre el grupo formado por el fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato, es preferido un anión que lleva una carga negativa, con preferencia especial un anión elegido entre el grupo formado por el fluoruro, cloruro, bromuro, metanosulfonato y p-toluenosulfonato, siendo preferido en particular el bromuro, que abarcan también las formas de sus racematos, enantiómeros e hidratos. Son de una importancia especial las combinaciones de medicamentos que contienen los enantiómeros de la fórmula AC-1-en



AC-1-en

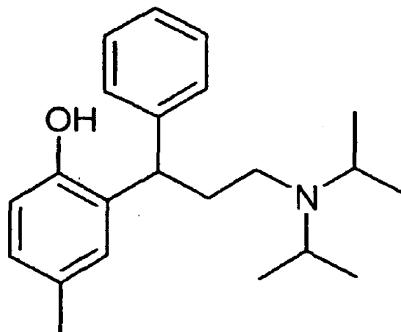
15

en la que X^- puede tener el significado definido anteriormente. Otros anticolinérgicos preferidos se eligen entre las sales de la fórmula AC-2:



AC-2

en la que R significa metilo o etilo y X⁻ puede tener los significados definidos anteriormente. En una forma alternativa de ejecución, el compuesto de la fórmula AC-2 puede estar presente en la forma de base libre: la AC-2-base.

**AC-2-base**

5

Cabe mencionar también los compuestos siguientes:

- 2,2-difenilpropionato de tropenol-metobromuro
- 2,2-difenilpropionato de escopina-metobromuro
- 2-fluor-2,2-difenilacetato de escopina-metobromuro
- 10 - 2-fluor-2,2-difenilacetato de tropenol-metobromuro
- 3,3',4,4'-tetrafluorbencilato de tropenol-metobromuro
- 3,3',4,4'-tetrafluorbencilato de escopina-metobromuro
- 4,4'-difluorbencilato de tropenol-metobromuro
- 4,4'-difluorbencilato de escopina-metobromuro
- 15 - 3,3'-difluorbencilato de tropenol-metobromuro
- 3,3'-difluorbencilato de escopina-metobromuro
- 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato de tropenol-metobromuro
- 9-fluor-fluoreno-9-carboxilato de tropenol-metobromuro
- 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato de escopina-metobromuro
- 20 - 9-fluor-fluoreno-9-carboxilato de escopina-metobromuro
- 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de tropenol-metobromuro
- 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de escopina-metobromuro
- bencilato de ciclopropiltropina-metobromuro
- 2,2-difenilpropionato de ciclopropiltropina-metobromuro
- 25 - 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de ciclopropiltropina-meto-
bromuro
- 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de ciclopropiltropina-meto-
bromuro

- 9-metil-xanteno-9-carboxilato de ciclopropiltropina-metobromuro
- 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato de ciclopropiltropina-metobromuro
- 5 - 4,4'-difluorbencilato de metilo y de ciclopropiltropina-metobromuro
- 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de tropenol-metobromuro
- 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de escopina-metobromuro
- 9-metil-xanteno-9-carboxilato de tropenol-metobromuro
- 10 - 9-metil-xanteno-9-carboxilato de escopina-metobromuro
- 9-etil-xanteno-9-carboxilato de tropenol-metobromuro
- 9-difluormetil-xanteno-9-carboxilato de tropenol-metobromuro
- 9-hidroximetil-xanteno-9-carboxilato de escopina-metobromuro.
- 15

Los compuestos mencionados antes pueden utilizarse también como sales, en las que en lugar de los metobromuros se emplean sales del tipo meto-X, en las que X puede tener los significados definidos anteriormente para X.

- 20 Como corticosteroides se emplean aquí con preferencia los compuestos elegidos entre el grupo formado por la beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, etiprednol, flunisolida, fluticasona, loteprednol, mometasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, triamcinolona, RPR-106541, NS-126, ST-26 y
- 6,9-difluor-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato de (S)-fluormetilo
- 6,9-difluor-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotionato de (S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-3S-ilo),
- 6 α ,9 α -difluor-11 β -hidroxi-16 $\beta\alpha$ -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tertametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carboxilato de cianometilo

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o hidratos. Cualquier referencia a los esteroides incluye la referencia a sus sales y derivados, solvatos e hidratos eventualmente existentes. Los ejemplos de posibles sales y derivados de los esteroides pueden ser: sales alcalinas, ejemplo sales sódica o potásica, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, dicloroacetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos o incluso los furoatos.

10 Como inhibidores de PDE4 se emplean aquí con preferencia los compuestos elegidos entre el grupo formado por la enprofilina, teofilina, roflumilast, Ariflo (cilomilast), tofimilast, pumafentrina, lirimilast, arofilina, atizoram, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325,366, D-4396 (Sch-351591),
15 AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, C1-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370 y
- N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluormetoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida
20 - (-)p- [(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida
- (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona
25 - 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metilisotioureido]bencil)-2-pirrolidona
- ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico]
- 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-fenil)ciclohexan-1-ona
30 - cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-ciclohexan-1-ol]
- (R)-(+)-[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de etilo

- (S) - (-) - [4 - (3 - ciclopentiloxi - 4 - metoxifenil) pirrolidin - 2 - iliden] acetato de etilo
- 9 - ciclopentil - 5,6 - dihidro - 7 - etil - 3 - (2 - tienil) - 9H - pirazolo - [3,4-c] - 1,2,4 - triazolo [4,3-a] piridina
- 5 - 9 - ciclopentil - 5,6 - dihidro - 7 - etil - 3 - (tert - butil) - 9H - pirazolo [3,4-c] - 1,2,4 - triazolo [4,3-a] piridina
- eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles.
- 10 Según la invención son preferidas las sales de adición de ácido de los betamiméticos elegidos entre el grupo formado por el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofósforo, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato,
- 15 hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro - p - toluenosulfonato.

Como antagonistas de LTD4 se emplean aquí con preferencia los compuestos elegidos entre el grupo formado por el montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321 y

- 20 - ácido 1 - ((R) - (3 - (2 - (6,7 - difluor - 2 - quinolinil) etenil) - fenil) - 3 - (2 - (2 - hidroxi - 2 - propil) fenil) tio) metilciclopropanoacético,
- ácido 1 - (((1(R) - 3 (3 - (2 - (2,3 - diclorotieno [3,2-b] piridin - 5 - il) - (E) - etenil) fenil) - 3 - (2 - (1 - hidroxi - 1 - metiletil) fenil) - propil) tio) metil) ciclopropanoacético
- 25 - ácido [2 - [[2 - (4 - tert - butil - 2 - tiazolil) - 5 - benzofuranil] - oximetil] fenil] - acético

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles.

Según la invención son preferidas las sales de adición de ácido los betamiméticos elegidos entre el grupo formado por el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidro -

30 fosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato,

hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato. Se entiende también por sales o derivados, que son capaces eventualmente de generar antagonistas de 5 LTD4, los compuestos siguientes: sales alcalinas, por ejemplo sales sódicas o potásicas, sales alcalinotérreas, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos o incluso furoatos.

10 Como inhibidores de EGFR se emplean aquí con preferencia los compuestos elegidos entre el grupo formado por el cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 y
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
15 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-{[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)aminol-6-{[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-
20 buten-1-il]amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-
25 morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetrahidro-furan-3-il)oxi]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-
morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-(4-[N-(2-metoxi-etil)-N-
metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina

- 4-[(R)-(1-fenil-etyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

5 quinazolina

- 4-[(R)-(1-fenil-etyl)amino]-6-(4-[N-(2-metoxi-etyl)-N-etyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

- 4-[(R)-(1-fenil-etyl)amino]-6-(4-[N-(2-metoxi-etyl)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

10 - 4-[(R)-(1-fenil-etyl)amino]-6-(4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

15 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

20 quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-(4-[N-(2-metoxi-etyl)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina

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

25 - 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

30 - 4-[(3-estinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxy)-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina

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

5 - 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-etoxi-quinolina

- 4-{[3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil]amino}-6-{[(2-metanosulfonil-etil)amino]metil}-furan-2-il)quinazolina

- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-10 morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-metoxiquinazolina

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

- 4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-metoxi-15 etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

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

- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-20 morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-25 morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-(tert-butiloxi-30 carbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonil-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-il-oxi)-7-metoxi-quinazolina
- 5 - 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(metoximetil)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-10 metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etyl)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-il-oxi)-7-etoxi-quinazolina
- 15 - 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-il-oxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetil-20 amino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 25 - 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-il-oxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-il-oxi)-7-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)-30 carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidro-35 piran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7- metoxi-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(trans-4-etasulfonil-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-10 piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxy)-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxy)-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-ethinil-fenil)amino]-6-[1-(tert-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-ethinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-20 metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-25 piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)-carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-30 1-il)ethyl]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxi-etoxy)-quinazolina
- 4-[(3-ethinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-20 metoxi-quinazolina

- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 5 - 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclo-10 hexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-15 quinazolina
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morpholin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 20 - 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morpholin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morpholin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 25 - 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxi-ethyl-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 30 - 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 35

- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metano-sulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metano-sulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles.
- Según la invención son preferidas las sales de adición de ácido de los betamiméticos elegidas entre el grupo formado por clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofósfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como agonistas de dopamina se emplean aquí con preferencia los compuestos elegidos entre el grupo formado por la bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisuri-

da, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozan, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. Según la invención son preferidas las sales de adición de ácido los betamiméticos elegidas entre el grupo formado por el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofósforo, hidrometanosulfonato, hidronitrito, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como antihistamínicos H1 se emplean aquí con preferencia los compuestos elegidos entre el grupo formado por la epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorofenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. Según la invención son preferidas las sales de adición de ácido de los betamiméticos elegidas entre el grupo formado por el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofósforo, hidrometanosulfonato, hidronitrito, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Pueden utilizarse también macromoléculas inhalables, como las descritas en los documentos EP 1 003 478 A1 o CA 30 2297174 A1.

Además el compuesto puede proceder del grupo de los derivados de alcaloides del cornezuelo de centeno, de los triptános, de los inhibidores de CGRP, de los inhibidores de la fosfodiesterasa V, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, eventualmente en forma de sus

sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, de sus solvatos y/o de sus hidratos.

Como derivados de alcaloides del cornezuelo del centeno cabe mencionar la dihidroergotamina, ergotamina.

5 Lista de referencias

- 1 pulverizador
- 2 fluido
- 3 recipiente
- 4 cámara de fluido
- 10 5 generador de presión
- 6 soporte
- 7 resorte de accionamiento
- 8 elemento de bloqueo
- 9 tubo de acarreo
- 15 10 válvula de retroceso
- 11 cámara de presión
- 12 tobera
- 13 boquilla
- 14 aerosol
- 20 15 abertura de entrada de aire
- 16 parte superior de la carcasa
- 17 parte interior
- 17a parte superior de la parte interior
- 17b parte inferior de la parte interior
- 25 18 pieza de carcasa (parte inferior)
- 19 elemento de soporte
- 20 engranaje
- 21 superficie de deslizamiento
- 22 superficie de deslizamiento
- 30 23 pulsador
- H movimiento principal
- S movimiento de armado
- d recorrido

Reivindicaciones

1. Pulverizador (1) de un fluido (2), que contiene un depósito de fluido, en especial un recipiente (3), un elemento de acarreo móvil que transporta el fluido; y una tobera (12) para la expulsión y pulverización del fluido (2), dicho fluido (2) se expulsa dosificado en dosis individuales, caracterizado porque dicho pulverizador (1) está diseñado de tal manera que se expulsa una cantidad previa de fluido (2) que enjuaga la tobera (12) antes de cualquier expulsión reglamentaria de una dosis o en el momento de armar el pulverizador (1), dicho fluido se transporta mediante un elemento móvil de acarreo, dicho elemento de acarreo puede moverse desde una posición de sobrecompresión a una posición de armado.

2. Pulverizador según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad previa es por lo menos de 0,5 μ l, en especial de 0,5 μ l a 3 μ l.

3. Pulverizador según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la cantidad previa se sitúa por lo menos en el 1%, con preferencia por lo menos en el 2%, en especial entre el 3 y el 10% de la cantidad de una dosis y/o por lo menos en un volumen 5 veces mayor que el volumen de la tobera (12).

4. Pulverizador según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho pulverizador (1) contiene un elemento de acarreo móvil para el transporte del fluido, en especial un tubo de acarreo (9), que puede realizar en primer lugar un movimiento previo para la expulsión de la cantidad previa, en especial hasta alcanzar la posición de armado, y después en un movimiento principal para la expulsión de la dosis o para la expulsión y pulverización previamente dichas del fluido (2).

5. Pulverizador según la reivindicación 4, caracterizado porque el movimiento previo y/o el movimiento principal se

realiza con preferencia y de modo exclusivo gracias a la fuerza del resorte.

6. Pulverizador según la reivindicación 4 ó 5, caracterizado porque el elemento de acarreo puede moverse contra la fuerza del resorte, en especial mediante un engranaje (20) y/o por accionamiento manual del pulverizador (1), hasta una posición de sobrecompresión, a partir de la cual el elemento de acarreo accionado por la fuerza del resorte se desplaza hasta la posición de armado.

10 7. Pulverizador según una de las reivindicaciones de 4 a 6, caracterizado porque el recorrido (d) del movimiento previo es de 0,2 a 1 mm, en especial de 0,4 a 0,8 mm.

8. Pulverizador según una de las reivindicaciones de 4 a 7, caracterizado porque el pulverizador (1) posee un elemento de bloqueo (8), que en la posición de bloqueo bloquea al elemento de acarreo de forma mediata o inmediata en la posición de armado, pudiendo desplazarse en especial manualmente de la posición de bloqueo para liberar al elemento de acarreo.

20 9. Pulverizador según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el pulverizador (1) contiene un fluido (2) que contiene un disolvente, en especial que contiene etanol.

10. Pulverizador según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el pulverizador (1) contiene una formulación de inhalación o un medicamento en forma de fluido (2), que se elige en especial entre el grupo formado por los anticolinérgicos, los betamiméticos, los esteroides, los inhibidores de la fosfodiesterasa IV, los antagonistas de LTD4, los inhibidores de la EGFR-quinasa, los antialérgicos, los derivados de los alcaloides del cornezuelo del centeno, los triptanos, los antagonistas de CGRP, los inhibidores de la fosfodiesterasa V, así como combinaciones de tales sustancias activas, p.ej. betamiméticos más anticolinérgicos o betamiméticos más antialérgicos.

11. Pulverizador según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho pulverizador (1) se diseña con preferencia como inhalador portátil, en especial para la terapia con aerosol medicamentoso.

5 12. Procedimiento para la expulsión y pulverización de un fluido (2) con un elemento de acarreo móvil para el transporte del fluido, dicho fluido se expulsa por una topera (12) dosificado en dosis individuales, caracterizado porque se expulsa una cantidad previa de fluido (2) que enjuaga la to-
10 bera (12) antes de cada expulsión reglamentaria de una dosis o en el momento de armar el pulverizador (1), dicho fluido se transporta mediante un elemento móvil de acarreo, moviendo el elemento de acarreo de una posición de sobrecompresión a una posición de armado.

15 13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque la cantidad previa es por lo menos de 0,5 μ l, en especial de 0,5 μ l a 3 μ l.

20 14. Procedimiento según la reivindicación 12 ó 13, caracterizado porque la cantidad previa se sitúa por lo menos en el 1%, con preferencia por lo menos en el 2%, en especial entre el 3 el 10% de la cantidad de una dosis.

25 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones de 12 a 14, caracterizado porque se mueve un elemento de acarreo que transporta el fluido, en especial un tubo de acarreo (9), en primer lugar realizando un movimiento previo para expulsar la cantidad previa, en especial hasta alcanzar una posición de armado, y después en un movimiento principal para la expulsión de la dosis o para la expulsión y pulverización propiamente dichas del fluido (2).

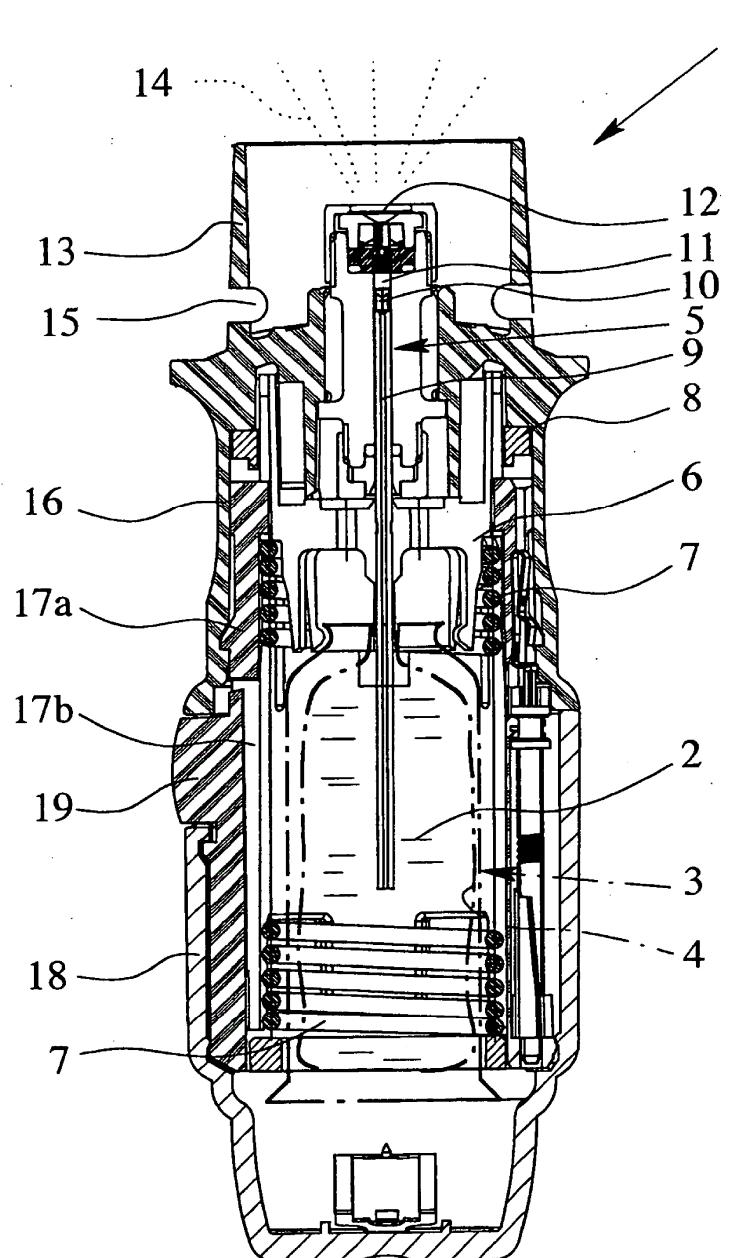


Fig. 1

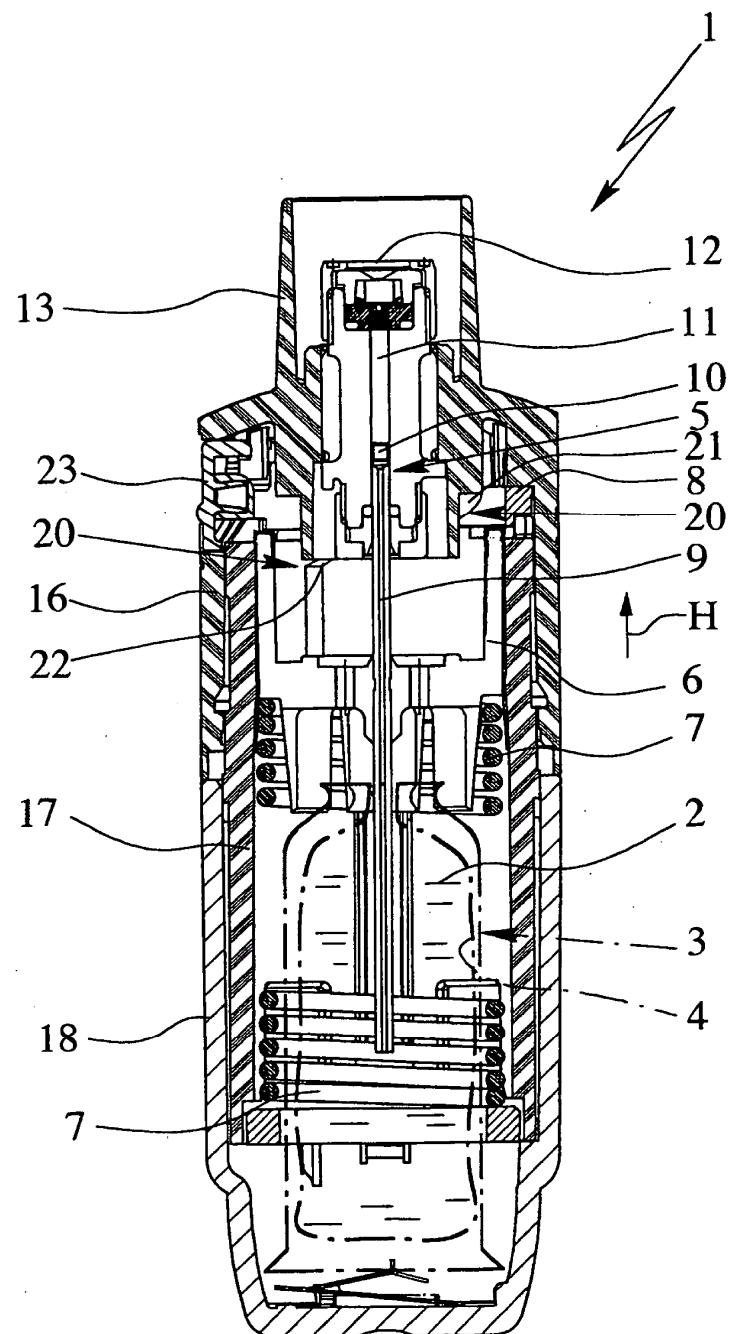


Fig. 2

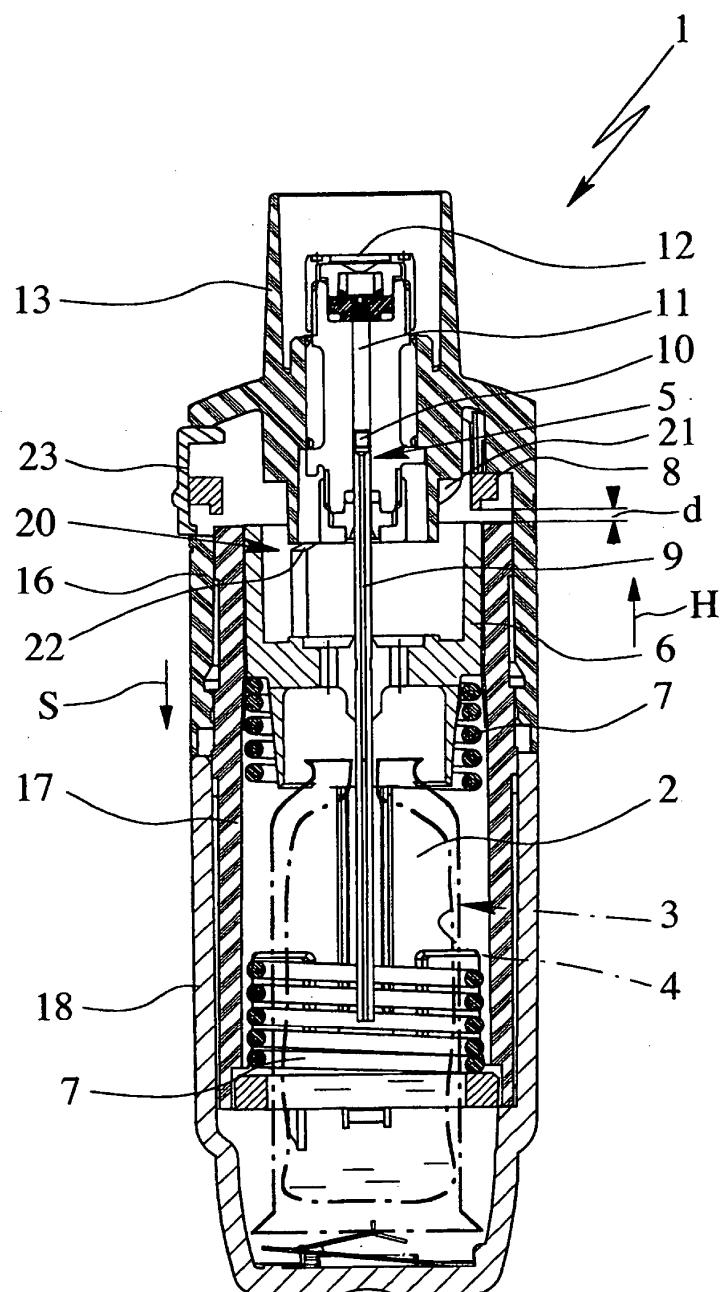


Fig. 3