



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 136**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05797292 .9**
96 Fecha de presentación : **27.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1799191**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.06.2007**

54 Título: **Modificación de superficies de lactosa como coadyuvante para uso en polvos para inhalación.**

30 Prioridad: **01.10.2004 DE 10 2004 048 389**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.04.2011

73 Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.
KG.**

72 Inventor/es: **Trunk, Michael;
Timmermann, Inga-Lis;
Mueller, Bernd, Wilhelm y
Steckel, Hartwig, Andreas**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

DESCRIPCIÓN

La invención se refiere a un procedimiento para la pasivación energética de superficie de la lactosa, la cual en la preparación de polvos para inhalación se debe emplear como coadyuvante, así como a la utilización de estos materiales de soporte optimizados en la preparación de polvos para inhalación.

5 Antecedentes de la invención

Los inhalativos en forma de polvo, como se pueden preparar según el estado actual de la técnica (por ejemplo documento DE-A-179 22 07), junto a la estabilidad química del principio activo y de la composición del medicamento deben presentar, como tales, sobre todo también propiedades físicamente constantes. Por ello se entiende, de manera directa, que las propiedades aerosol en lo referente a su comportamiento aerodinámico (por ejemplo tamaño aerodinámico de las partículas) deben permanecer constantes. Esto condiciona a que, tanto para el principio activo micronizado como también para los coadyuvantes empleados en el producto, éstos se deben emplear en su forma físico-química más estable. En este caso, desde el punto de vista termodinámico, para la lactosa significa que esto se cumple cuando bajo condiciones normales ésta se presenta en forma de monohidrato de alfa-lactosa. Esto es válido en especial medida para el ordenamiento cristalino de la superficie de las partículas.

15 Es conocido, que en el caso de la molienda de sustancias orgánicas, por la fuerte entrada de energía mecánica se pueden originar porciones amorfas o, respectivamente, desde variaciones de la estructura cristalina hasta modificaciones termodinámica más inestables.

Además de esto, es conocido que la lactosa se puede presentar en diversas formas (Coenraad F. Lerk, Physikalisch-pharmazeutische Eigenschaften von Lactose, Pharmazie in unserer Zeit, 16, 1987, nº 2; 39-46).

20 Por ejemplo, durante la molienda de lactosa o en el caso de cualquier carga mecánica la lactosa que se origina se puede recrystalizar de nuevo mediante procedimientos técnicos conocidos (por ejemplo documentos WO 92/18110 o WO 95/05805). Sin embargo, estos procedimientos presentan el fallo de que exclusivamente se puede conseguir la degradación de las porciones amorfas, como las que se forman después de los procedimientos de micronización. Estos procedimientos, sin embargo, no condicionan obligatoriamente la degradación de la beta-lactosa, la cual se puede originar igualmente en este procedimiento de acondicionamiento, así como en el caso de la molienda de lactosa a nivel industrial hasta un intervalo de tamaños de grano con un valor $x_{50} > 10 \mu\text{m}$. Porciones termodinámicamente inestables tales como, por ejemplo, la beta-lactosa, aun cuando sólo se presentan en la superficie de la lactosa, representan un factor que puede influir negativamente, por ejemplo sobre la estabilidad a largo plazo y la estabilidad al almacenamiento.

30 Es por tanto objeto de la presente invención poner a disposición un procedimiento, por el cual las porciones existentes de lactosa termodinámicamente más inestables, especialmente porciones de beta-lactosa, se puedan transformar sobre la superficie de la lactosa cristalina en alfa-lactosa.

La determinación de beta-lactosa, por ejemplo sobre la superficie de la lactosa cristalina, es analíticamente compleja, sobre todo en pequeñas cantidades de beta-lactosa.

35 La presente invención tiene por objeto, además, poner a disposición un procedimiento analítico que permita la determinación de las más pequeñas porciones de beta-lactosa también en un cristalizado de lactosa constituido predominantemente por alfa-lactosa.

Descripción de la invención

40 Sorprendentemente, se encontró que el proceso de recrystalización de modificaciones termodinámicamente lábiles de lactosa, adheridas superficialmente a las partículas de lactosa, se podía estructurar de modo que se formara preferentemente lactosa en forma de monohidrato de alfa-lactosa termodinámicamente estable.

45 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de lactosa que contiene exclusivamente monohidrato de alfa-lactosa, caracterizado porque una mezcla de lactosa que no contiene exclusivamente monohidrato de alfa-lactosa se expone a una humedad relativa del aire de al menos 85% r.F. durante un espacio de tiempo de al menos 4 horas y a una temperatura de 20°C a 40°C, y porque después de la etapa de acondicionamiento la lactosa se expone a una etapa de secado a una humedad del aire menor a 20% de humedad residual con incremento de la temperatura durante un espacio de tiempo de al menos 1 hora, presentando la lactosa obtenida, que contiene monohidrato de alfa-lactosa, un calor de desorción inferior a 60 J/g.

50 Por mezclas de lactosa en el marco de la presente invención se entienden mezclas de lactosa que no contienen exclusivamente monohidrato de alfa-lactosa. Tales mezclas de lactosa son especialmente lactosas que presentan en su superficie estructuras cristalinas no ordenadas. Tales mezclas de lactosa se producen, por ejemplo, cuando la lactosa se somete a un proceso de molienda. En un proceso de molienda de este tipo, por la introducción de energía se destruye una estructura cristalina de la lactosa inequívocamente definida, existente eventualmente con anterioridad, de modo que se llega a la aparición de diferentes modificaciones, en parte amorfas, de la lactosa. Por mezclas de lactosa en el sentido de la presente invención se entienden, además, lactosas que contienen la lactosa en forma de beta-lactosa.

Las mezclas corrientes de lactosa que se emplean en el procedimiento conforme a la invención son también, por ejemplo, aquellas que se ofrecen comercialmente por un gran número de fabricantes. Cabe citar en este caso, por ejemplo las siguientes calidades de lactosa molidas de la sociedad Meggle (por ejemplo Granulac 70, Granulac 140, Granulac 200, Granulac 230, Sorbolac 400), de la sociedad DMV (por ejemplo Pharmatose 150M, Pharmatose 200M, Respitose 200M, Pharmatose 350M), o también de la sociedad Borculo (por ejemplo Lactochem Powder, Lactochem Fine Powder, Lactochem Coarse Powder, Lactochem Regular Powder, Lactochem Extra Fine Powder, Lactochem Super Fine Powder). Ejemplos de calidades tamizadas, adquiribles comercialmente, que se pueden emplear como mezclas de lactosa en el procedimiento conforme a la invención, se pueden adquirir de la sociedad Meggle (por ejemplo Sacchelac 80, Sperolac 100, Inhalac 70, Inhalac 120, Inhalac 230), de la sociedad DMV (por ejemplo Pharmatose 125, Pharmatose 325M), o también de la sociedad Borculo (por ejemplo Lactochem Coarse Crystals, Lactochem Crystals, Lactochem Fine Crystals, Lactochem Extra Fine Crystals).

En una forma de ejecución preferida del procedimiento conforme a la invención, la mezcla de lactosa se expone durante un espacio de tiempo de al menos 6 horas, de modo particularmente preferido al menos 12 horas, mayormente preferido al menos 18 horas a la citada humedad relativa.

En el marco del procedimiento conforme a la invención la actuación de la humedad tiene lugar preferentemente a una temperatura de 25-35°C, por ejemplo a 25°C, 30°C o 35°C.

En una forma de ejecución preferida del procedimiento conforme a la invención, la mezcla de lactosa se expone a una humedad relativa de al menos 90% de r.F. (humedad relativa), de modo particularmente preferido de al menos 93% de r.F.

Por humedad relativa (r.F.), en conformidad con el estado actual de la técnica y también en el marco de la presente invención, se entiende el cociente entre la presión parcial del vapor de agua y la presión del vapor del agua a la temperatura correspondiente.

En formas de ejecución preferidas del procedimiento conforme a la invención se procede además de manera, que

- a) la mezcla de lactosa se prepara de tal manera que se forma una superficie del lecho de polvo lo más grande posible,
- b) la mezcla de lactosa se expone, acto seguido, a las condiciones de la etapa de acondicionamiento conforme a la reivindicación 1;
- c) y, después, en la etapa de secado conforme a la reivindicación 1 tiene lugar una reducción de la humedad relativa del aire, a la cual se expone la muestra de lactosa.

Preferentemente, la superficie de polvo sólo se reduce una vez llevadas a cabo las etapas a y b. En este caso, en las etapas del procedimiento la humedad relativa del aire se lleva a un valor inferior al 20% de r.h. o, respectivamente, inferior al 10% de r.h.

Por el procedimiento conforme a la invención se modifican especialmente las superficies de las partículas de lactosa de tal modo que se origina lactosa en forma de su modificación termodinámicamente más estable bajo condiciones normales del monohidrato de alfa-lactosa.

Durante la etapa de secado del procedimiento conforme a la invención se separa del sistema el agua de proceso sobrante. En este caso, el secado puede tener lugar por reducción de la humedad relativa a menos del 20%, preferentemente menos del 15% bajo aumento de la temperatura (por ejemplo a 70°C o 75°C o 80°C o 85°C) en función de un tiempo de proceso de al menos 1h, preferentemente al menos de 2 h. En una variante, el producto de lactosa a secar también se puede exponer a un ambiente absolutamente seco, a elegir nitrógeno seco con una humedad residual inferior al 5% de r.F., debiéndose elegir entonces tiempos de proceso de al menos 6 h, preferentemente al menos 12 h.

Otro aspecto se refiere a la alfa-lactosa, que se puede obtener según el proceso conforme a la invención. Ésta se caracteriza especialmente por su composición estequiométrica de agua y lactosa (= 1:1). En este caso, el agua de cristalización está firmemente ligada y no es accesible hasta temperaturas de 80°C. Una liberación completa del agua de cristalización sólo se produce, por ejemplo, por encima de 100°C a 120°C. Por el contrario, las formas anhidras de la lactosa, como por ejemplo la beta-lactosa o también la forma anhidra de la alfa-lactosa, se caracterizan por su comportamiento higroscópico de modo que el agua, que como suavizante acelera el proceso de recristalización, se puede liberar en un secado ulterior a partir de las formas cristalinas anhidras de la lactosa. Frente a esto, después de finalizar la recristalización conforme a la invención de las mezclas de lactosa para dar monohidrato de alfa-lactosa, el agua insertada en la red cristalina se encuentra tan fuertemente ligada que, en el marco de una etapa de secado, ésta no se puede liberar de nuevo. No se contempla el agua adicional que esté ligada por adsorción al monohidrato de alfa-lactosa.

Un aspecto ulterior se refiere, además, a la utilización de la alfa-lactosa obtenible según el procedimiento conforme a la invención, como coadyuvante en la preparación de un polvo para inhalación que contiene un principio activo.

Estos polvos para inhalación que contienen principio activo se pueden obtener, por ejemplo, según procedimientos que se describen en el estado de la técnica, como por ejemplo en las solicitudes de patente internacional WO 02/30390, WO 03/017970 o también WO 03/017979.

La alfa-lactosa obtenible por medio del procedimiento de preparación conforme a la invención se puede emplear generalmente como coadyuvante para la preparación de polvos para inhalación que contengan principios activos, cuya administración por vías inhalativas parezca razonable desde el punto de vista terapéutico. En este caso, se pueden utilizar preferentemente aquellos principios activos que se elijan, por ejemplo, del grupo constituido por betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDEIV, inhibidores de EGFR y antagonistas de LTD4 o combinaciones binarias o ternarias de éstos como, por ejemplo, combinaciones de anticolinérgicos con betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDEIV, inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4, o combinaciones de betamiméticos con corticosteroides, inhibidores de PDEIV, inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4, o combinaciones de corticosteroides con inhibidores de PDEIV, inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4 o combinaciones de inhibidores de PDEIV con inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4 o combinaciones de inhibidores de EGFR con antagonistas de LTD4. También es parte de la invención la combinación de tres principios activos de cada una de las clases de compuestos antes mencionados.

Como betamiméticos se emplean en este caso, con preferencia, compuestos que se han seleccionado del grupo constituido por albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clembuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmeterol, salmefamol, soterenol, sulfonterol, tiaramida, terbutalina, tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-benceno-sulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil}etil]-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-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, 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-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-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino]etanol, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(éster etílico de ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-(4-etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Se prefieren los betamiméticos seleccionados del grupo compuesto por bambuterol, bitolterol, carbuterol, clembuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil}etil]-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-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, 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-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-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino]etanol, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(éster etílico de ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Los betamiméticos particularmente preferidos se seleccionan del grupo constituido por fenoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-

ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-butilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-*n*-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(éster etílico del ácido-4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido-4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona,

6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxacin-8-il]-2-(4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

De estos betamiméticos se prefieren particularmente formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxifenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(éster etílico del ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxiacético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona, ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico, 8-{2-[2-(3,4-difluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona y 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables.

Conforme a la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos de los betamiméticos seleccionados del grupo constituido por hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-*p*-toluenosulfonato, con preferencia hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato. De las sales por adición de ácidos precedentemente mencionadas se prefieren particularmente, de acuerdo con la invención, las sales del ácido clorhídrico, del ácido metanosulfónico, del ácido benzoico y del ácido acético.

Como anticolinérgicos en el procedimiento conforme a la invención se pueden emplear preferentemente sales seleccionadas del grupo constituido por sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glucopirronio y sales de tropio.

En las sales previamente mencionadas, los cationes tiotropio, oxitropio, flutropio, ipratropio, glucopirronio y tropio representan los componentes farmacológicamente activos. Como aniones, las sales antes mencionadas pueden contener, con preferencia, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o *p*-toluenosulfonato, prefiriéndose cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato como contraiones. De todas las sales se prefieren en especial los cloruros, bromuros, yoduro y metanosulfonato. Es particularmente importante el bromuro de tiotropio. En el caso del bromuro de tiotropio, las combinaciones de medicamentos de acuerdo con la invención lo contienen preferentemente en forma de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, conocido del documento WO 02/30928. Si el bromuro de tiotropio en las combinaciones de medicamentos de acuerdo con la invención se emplea en forma anhidra, pasa entonces a emplearse preferentemente el bromuro de tiotropio cristalino anhidro, el cual es conocido por el documento WO 03/000265.

Como anticolinérgicos se pueden emplear, además, preferentemente los siguientes compuestos:

- metobromuro del éster tropenólico del ácido 2,2-difenilpropiónico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 2,2-difenilpropiónico,
- metobromuro del éster escopínico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico
- metobromuro del éster escopínico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico

- metobromuro del éster tropenólico del ácido 4,4'-difluorobencílico
- metobromuro del éster escopínico del ácido 4,4'-difluorobencílico
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3'-difluorobencílico
- metobromuro del éster escopínico del ácido 3,3'-difluorobencílico
- 5 - metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico;
- 10 - metobromuro del éster escopínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido bencílico
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 2,2-difenilpropiónico
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico;
- metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico,
- 15 - metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico
- metobromuro del éster ciclopropiltropínico del éster metílico del ácido 4,4'-difluorobencílico
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico
- 20 - metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-difluorometil-xanten-9-carboxílico
- metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroximetil-xanten-9-carboxílico

25 eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos.

30 En el marco de la presente invención por corticosteroides se entienden compuestos seleccionados del grupo constituido por prednisolona, prednisona, propionato de butixocort, RPR-106541, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, ST-126, dexametasona, éster (S)-fluorometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiónico y éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiónico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, eventualmente, en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o sus hidratos.

35 Se prefiere especialmente el esteroide seleccionado del grupo compuesto por flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, NS-126, dexametasona, (S)-fluorometiléster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiónico y (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il)éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiónico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

40 Particularmente preferido es el esteroide seleccionado del grupo constituido por budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida y (S)-fluorometiléster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotiónico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o hidratos.

Toda referencia a esteroides incluye una referencia a sus sales o derivados, hidratos o solvatos eventualmente existentes. Ejemplos de posibles sales y derivados de los esteroides pueden ser: sales alcalinas, tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

5 En el marco de la presente invención, por Inhibidores de PDE IV se entienden compuestos seleccionados del grupo constituido por enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropiletoxi-benzamida, NCS-613, pumafentina, (-)-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, 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona, cis[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], acetato de (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno], acetato de (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno], CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, arofilina, atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

20 Particularmente preferido es el inhibidor de PDE4 seleccionado del grupo compuesto por enprofilina, oflumilast, ariflo (Cilomilast), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxi benzamida, T-440, T-2585, arofilina, ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], PD-168787, atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

30 Se prefiere especialmente el inhibidor de PDE4 seleccionado del grupo compuesto por roflumilast, ariflo (Cilomilast), AWD-12-281 (GW-842470), arofilina, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], atizoram, Z-15370, 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, teniendo particular significado roflumilast, Z-15370 y AWD-12-281, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

35 Por sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente tolerables para cuya formación están eventualmente en condiciones los inhibidores de PDEIV antes indicados, se entienden por ejemplo las sales seleccionadas del grupo constituido por hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferentemente hidrocioruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

40 Por antagonistas de ILTD4 en el marco de la presente invención se entienden compuestos, que se han seleccionado del grupo constituido por montelukast, ácido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)-metilciclopropano-acético, ácido 1-(((1(R)-3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclo-propano-acético, pranlukast, zafirlukast, ácido [2-[[2-(4-*terc*-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil] acético, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 y L-733321, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, así como eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

50 Se prefiere el antagonista de LTD4 seleccionado del grupo constituido por montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 y L-733321, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, así como eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

55 Se prefiere particularmente el antagonista de LTD4 seleccionado del grupo constituido por montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001 y MEN-91507 (LM-1507), siendo particularmente preferidos montelukast, pranlukast y zafirlukast, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, así como eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

Por sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente tolerables, para cuya formación están igualmente en condiciones los antagonistas de LTD4, se entienden por ejemplo las sales seleccionadas del grupo constituido por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferentemente hidrocloreto, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

Por sales o derivados, para cuya formación están eventualmente en condiciones los antagonistas de LTD4, se entienden, a modo de ejemplo: sales alcalinas, tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sales alcalinotérreas, sulfobenczoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Por inhibidores de EGFR en el marco de la presente invención se entienden compuestos seleccionados del grupo constituido por 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)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-fluorofenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)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-fluorofenil)amino]-6-[[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxietil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[[vinilcarbonil]amino]-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-(3-fluor-benciloxi)-fenil)amino]-6-(5-[[2-metanosulfonil-etil]amino]metil)-furan-2-il]-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-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-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-metiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-(terc-butiloxicarbonil)-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-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 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-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 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-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[[trans-4-[(dimetilamino)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, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-[(piperidin-1-il)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-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(tetrahidropiran-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-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-etanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-

cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxiacetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(terc-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-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-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(4-metil-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-1-il)etil]-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-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)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-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[cis-4-[N-(2-metoxiacetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxiacetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 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-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 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-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metanosulfonil-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-metanosulfonil-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-fluorofenil)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-metanosulfonilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF y Mab ICR-62, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, sus solvatos y/o hidratos.

Inhibidores de EGFR preferidos se seleccionan del grupo constituido por 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)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-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-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-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxietil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[[vinilcarbonil]amino]-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[(3-cloro-4-(3-fluor-benziloxi)-fenil)amino]-6-(5-[[2-metanosulfonil-etil]amino]metil)-furan-2-il)-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinilfenil)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-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-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-

fluorofenil)amino]-6-[1-(terc-butiloxicarbonil)-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-
 metanosulfonilaminociclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-
 metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-
 5 fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-
 [(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-
 metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-
 cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-((S)-
 10 tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-
 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)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, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
 fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-
 15 {1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-
 piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-
 amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)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-etanosulfonilamino-
 20 ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-
 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonilpiperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-
 cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-
 fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(terc-
 butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-
 25 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-ilox)-7-
 metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-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-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-
 30 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-
 iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-
 cloro-4-fluorofenil)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-ciclohexan-
 1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxiacetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-
 35 iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-
 (2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-
 iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-
 metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-
 40 quinazolina, 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-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-
 metoxi-quinazolina, 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, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-
 45 metanosulfonil-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-metanosulfonil-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-fluorofenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-
 50 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 y cetuximab, eventualmente en forma de sus
 racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos
 farmacológicamente tolerables, sus solvatos y/o hidratos.

De forma particularmente preferida en el marco de la presente invención se emplean aquellos inhibidores de EGFR que
 55 se seleccionan del grupo constituido por 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-
 ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-
 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-
 (tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-
 60 quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-
 ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-
 il]amino]-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-
 buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-
 il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-
 65 [(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-
 dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[(R)-(1-feniletil)amino]-6-[[4-(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-

1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinilfenil)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-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-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-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6- {1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-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-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-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-(trans-4-etanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxiacetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metox-metoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-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- [(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metanosulfonil-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-fluorofenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanosulfonil-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-fluorofenil)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 y 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, de sus solvatos y/o hidratos.

Conforme a la invención, como inhibidores de EGFR se prefieren particularmente aquellos compuestos que se han seleccionado del grupo constituido por

- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morholin-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-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-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-((4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropil metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-bute-1-il]amino]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 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-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-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-[cis-4-(N-metanosulfonyl-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-metanosulfonyl-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-metanosulfonyl-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, y
- 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

5

10

15

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, sus solvatos y/o hidratos.

20

Por sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente tolerables, para cuya formación están igualmente en condiciones los inhibidores de EGFR, se entienden por ejemplo las sales seleccionadas del grupo constituido por hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidrop-toluenosulfonato, preferentemente hidrocloreto, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

25

Otro aspecto se refiere además a polvos para inhalación, los cuales junto a uno o varios de los principios activos anteriormente citados contienen como coadyuvante el monohidrato de alfa lactosa, obtenible según el procedimiento conforme a la invención.

30

Otro aspecto se refiere a la utilización del monohidrato de alfa-lactosa obtenible según el procedimiento conforme a la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que la administración inhalativa de medicamentos que contienen principios activos puede desplegar un aprovechamiento terapéutico. La presente invención se refiere, además, a la utilización del monohidrato de alfa lactosa, obtenible según el procedimiento conforme a la invención para la preparación de un polvo para inhalación que contiene principios activos.

35

Otro aspecto se refiere a un procedimiento para la determinación analítica de porciones de monohidrato de alfa-lactosa de diferentes formas cristalinas de la lactosa, así como eventualmente de formas amorfas de la lactosa sobre la superficie de las partículas de monohidrato de alfa-lactosa. Mediante este procedimiento analítico, a través de la determinación del calor de desorción (respectivamente entalpía de desorción) se puede llegar también a detectar, por ejemplo, la ausencia de beta-lactosa. Sorprendentemente, se ha puesto de manifiesto, que la medición del calor de desorción, que aparece cuando la lactosa cristalina libera agua adsorbida higroscópica / superficialmente, se puede emplear como marcador de cómo está estructurada la composición cristalina de superficie de las partículas sólidas de la lactosa. La cantidad que se mide cuantitativamente sirve en este caso como magnitud de evaluación, de si la muestra, en lo referente a la composición polimórfica de la superficie de las partículas, se compone de monohidrato de alfa-lactosa o si aún hay presentes otras porciones de formas cristalinas, así como eventualmente amorfas de la lactosa.

40

Por consiguiente, otro aspecto de la invención se refiere, además, a un procedimiento para determinar las porciones de monohidrato de alfa-lactosa de diferentes formas cristalinas de la lactosa, así como de eventuales formas amorfas eventualmente presentes sobre la superficie de las partículas de monohidrato de alfa-lactosa, caracterizado porque se determina el calor de desorción de una mezcla de lactosas.

45

Una lactosa obtenida según el procedimiento conforme a la invención se caracteriza porque presenta un calor de desorción (respectivamente entalpía de desorción) inferior a 60 J/g, de forma preferente inferior a 40 J/g.

Parte experimental:

50

El procedimiento conforme a la invención se ensayó con ayuda de mezclas específicas de lactosa. Una de estas mezclas específicas de lactosa se designa en el marco de la presente invención por "Lactosemix ABA". Se trata en este caso de una mezcla de monohidrato de alfa-lactosa Pharmatose 325M (fabricante: DMV), beta-lactosa de la calidad

DCL21 (fabricante DMV) y lactosa amorfa secada por pulverización (15 %). La lactosa secada por pulverización se obtuvo por medio de procedimientos convencionales conocidos en el estado actual de la técnica.

La determinación de la entalpía de desorción se llevó a cabo para la mezcla de lactosa ABA. Las cantidades de pesada se eligieron de modo que el pico de recristalización fuera aun visible. Para determinar la entalpía de desorción de la mezcla de lactosa ABA, se pesaron 210 mg, correspondientes a una porción amorfa de 2,1 mg en la mezcla del uno por cien, 16,8 mg en la mezcla del ocho por cien y 31,5 mg en la mezcla del quince por cien. Si una muestra había recristalizado ya antes de la medición, sólo se podía observar una adsorción al principio y una desorción al final del experimento. Las muestras recristalizadas se comportan en la celda de perfusión RH (Figura 1) como muestras cristalinas, de modo que no se mide ningún pico exotérmico de recristalización y ninguna desorción endotérmica. Esto tiene la ventaja de que la superficie de desorción, integrada, para la determinación de la entalpía de desorción se origina sólo por la desorción del agua de la porción recristalizada y no por el soporte.

En lo referente al procedimiento analítico para determinar beta-lactosa, se puede proceder como sigue.

Para determinar la entalpía de desorción de una muestra se puede utilizar un microcalorímetro con celda de perfusión con humedad ambiental (designada también en el marco de esta invención celda de perfusión RH (véase Figura 1).

La Figura 1 muestra esquemáticamente la estructura de una celda de perfusión.

La unidad de perfusión RH se compone de dos cámaras de humectación y una ampolla de acero en la que transcurre la reacción. En la unidad de perfusión RH se introduce nitrógeno seco (5,0; Messer Griesheim GmbH; Krefeld) y por medio de una válvula Flow-Switch se divide en dos corrientes de gas. Una de las corrientes de gas pasa por las cámaras de humectación, repletas con 1,5 ml de agua bidest. (agua destilada) y después de que la corriente se haya saturado, pasa a la ampolla de acero (N_2 100%). La otra corriente de gas se lleva por el exterior de las cámaras de humectación a la ampolla de acero (N_2 0%). Mediante el control de la válvula Flow-Switch a través de una unidad de conexión (por ejemplo un TAM Accessory Interface 2280 de la sociedad Thermometric, Suecia) se prefiere el tiempo de abertura de la válvula según la humedad del aire programada, de manera que llega a la ampolla de acero o bien la corriente de nitrógeno húmeda (N_2 100%) o bien la corriente de nitrógeno seca (N_2 0%). Por la relación de corriente de N_2 seca a corriente de N_2 húmeda se establece en la ampolla de acero la deseada humedad relativa del aire. Para alimentar la unidad de perfusión RH con nitrógeno hay que reducir el caudal volumétrico del nitrógeno a 3 ml/min. Se puede instalar un reductor de presión (por ejemplo tipo Hercules), en combinación con una válvula de dosificación finísima (por ejemplo tipo B-SS-2, sociedad Swagelok, cv 0,0004), para reducir el caudal volumétrico a ese flujo tan bajo. Para alimentar la celda de perfusión RH el caudal volumétrico se ajusta de tal modo que se sitúe por debajo de 3 ml/min.

La celda de perfusión RH se introduce entonces en la celda de medición y se espera hasta que la señal en el microcalorímetro se aproxime nuevamente a la línea de base. En cuanto la señal indique un caudal calórico (Q) menor de 100 μ W, se puede iniciar un programa para la celda de perfusión RH.

El método a aplicar a la celda de perfusión RH se compone de tres partes (véase Tabla 1). En la primera parte se climatiza la ampolla de acero, se lava con nitrógeno seco y se marca una línea de base. La segunda pausa en la primera parte sólo se establece si la línea de base permanece estable durante más de 10 min. Durante la pausa la unidad de perfusión RH se saca de la celda de medición, la muestra se introduce pesada en la ampolla de acero y se cierra herméticamente. Al cabo de un tiempo de exactamente treinta minutos después de que se sumerja la unidad de perfusión RH en la celda de medición, se conecta de nuevo manualmente el experimento. En la segunda parte, primeramente se barre la muestra durante 240 min con corriente de nitrógeno seco (0% de r.h.). Después del secado, al cabo de varios minutos automáticamente tiene lugar la etapa (Step) de 0% r.h. a la humedad ambiental fijada en el programa. La duración de Main II y Pausa II se orienta según la masa de la porción amorfa de la muestra que se introdujo pesada, y según el tiempo que necesite la celda para alcanzar de nuevo la línea de base después de la recristalización y la desorción. En la tercera parte se ajusta nuevamente la humedad relativa del aire a 0% r.h., en la cual la muestra solo se barre con la corriente seca de nitrógeno. Con ayuda de un Software adecuado (por ejemplo Digitam Software Version 4.1; sociedad Thermometric) los datos registrados de la medición se transforman y evalúan en un programa de cálculo adecuado (por ejemplo Origin Pro G7, OriginLab Corporation, USA).

Para determinar la entalpía de desorción, el flujo de calor (Q) (parte 2., Main I) se representa gráficamente frente al tiempo (t), se introduce la línea de base, se sustrae y la superficie hallada se integra por debajo de la línea de base. Para calcular la entalpía de desorción (J/g), esta energía calorífica (mJ) calculada, se refiere a la porción amorfa (mg). En este caso, la entalpía de desorción tiene un signo negativo, puesto que se trata de un proceso endotérmico.

Tabla1. Transcurso de una medición con la unidad de perfusión RH

Parte	Etapas	Duración	RH	Ampolla de acero
1.	Pausa	20 min	0%	Vacía
	Línea de base	10 min	0%	Vacía
	Pausa	-----		Pesada de la muestra
2.	Main I	90 min	0%	Secado de la muestra
	Pausa I	150-240 min	0%	Secado de la muestra
	Main II	Dependiente del método	escalón a 33%, 45%, 58%/60%, 75%, 80%; 90 % o 100% sin demora de tiempo	Adsorción de la muestra
	Pausa II	Dependiente del método	mantenido a 33%, 45%, 60%, 75%, 80%; 90 % o 100%	Recristalización y desorción de la porción amorfa
3.	Línea de base	60 min	escalón a 0%	Desorción de la muestra

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la preparación de lactosa que contiene exclusivamente monohidrato de alfa-lactosa, **caracterizado porque** una mezcla de lactosa que no contiene exclusivamente monohidrato de alfa-lactosa se expone a una humedad relativa del aire de al menos 85 % de r.F. por un espacio de tiempo de al menos 4 horas a una temperatura de 20°C a 40°C, y porque después de la etapa de acondicionamiento la lactosa se somete a una etapa de secado a una humedad del aire inferior a 20% de r.F. bajo incremento de la temperatura por un espacio de tiempo de al menos 1 hora, presentando la lactosa que contiene monohidrato de alfa-lactosa presenta un calor de desorción inferior a 60 J/g.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado porque** la mezcla de lactosa que no contiene exclusivamente monohidrato de alfa-lactosa se somete a una humedad relativa de al menos 90% de r.F.
- 15 3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** la mezcla de lactosa que no contiene exclusivamente monohidrato de alfa-lactosa
 - a) se prepara de tal manera que se forme una superficie del lecho de polvos lo más grande posible,
 - b) se expone acto seguido a las condiciones de la etapa de acondicionamiento citadas en la reivindicación 1;
 - c) y, después, en la etapa de secado conforme a la reivindicación 1, tiene lugar una reducción de la humedad relativa del aire a la cual se expone la muestra de lactosa.

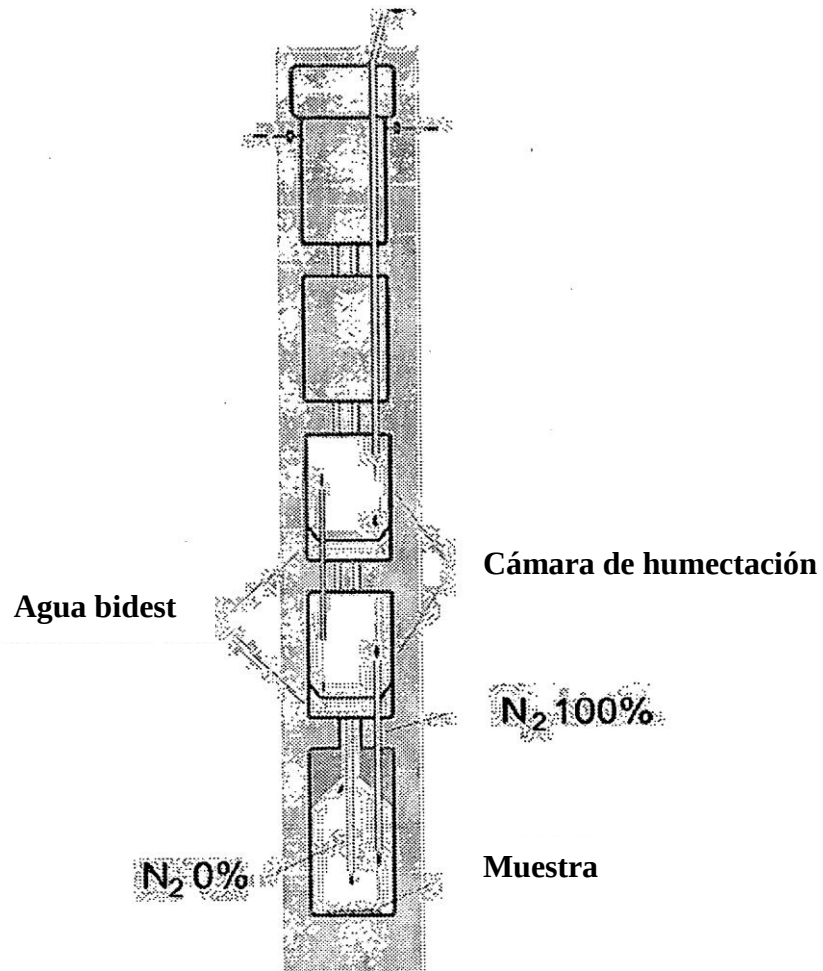


Figura 1: estructura esquemática de una celda de perfusión