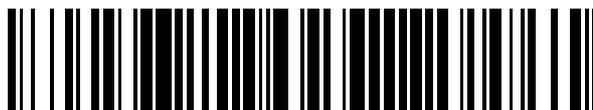


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 457**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

B05B 11/02 (2006.01)

B05B 11/00 (2006.01)

F04B 53/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06806455 .9**

96 Fecha de presentación: **23.10.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1942967**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2008**

54 Título: **Método para la dosificación de medicamentos**

30 Prioridad:

03.11.2005 DE 102005052898

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

10.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

10.12.2012

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.
KG (100.0%)
Binger Strasse 173, DE**

72 Inventor/es:

**BOECK, GEORG;
GESER, JOHANNES;
HAUSMANN, MATTHIAS;
KOELBEL, HANS-JUERGEN;
EICHER, JOACHIM y
FEIERTAG, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 392 457 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).

DESCRIPCIÓN

Método para la dosificación de medicamentos

5 El presente invento se refiere a un método para ensamblar un dispositivo para suministrar un medicamento, particularmente en forma de un aerosol, con una exactitud de dosificación mejorada y a un dispositivo para administrar un medicamento, particularmente en forma de un aerosol, con una exactitud de dosificación mejorada, de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 8.

10 Bajo el concepto "medicamentos" también se deben entender, de acuerdo con el invento, en particular formulaciones de medicamentos o mezclas de medicamentos. El medicamento se halla de manera preferente en forma líquida, pudiendo tratarse de una suspensión, de una solución o de una mezcla de ambos (una denominada susolución). También se puede tratar de un polvo. La descripción que sigue del invento se refiere de manera primaria a un medicamento en forma líquida y, por consiguiente, con frecuencia sólo se habla de líquido. Sin embargo, también se aplica, por consiguiente, a otros medicamentos de acuerdo con el invento y sustancias equiparables.

15 El documento EP 1 426 662 A1, que constituye el punto de partida del presente invento, describe un dispositivo para el bombeo y, con preferencia, el suministro de un líquido, en especial un líquido farmacéutico. El dispositivo conocido posee un tubo de guía con un émbolo desplazable en él en el sentido longitudinal así como una junta anular tórica para proporcionar una hermetización entre el tubo de guía y el émbolo. La junta anular tórica está dispuesta en una ranura del tubo de guía. Para obtener una hermetización buena se prevé un grado de ocupación de más del 90 % de la ranura con la junta anular tórica. En la práctica se encontró que las tolerancias de los componentes individuales pueden dar lugar a una hermetización inadecuada, en especial contra el aire y, con ello, a una exactitud de dosificación no suficiente. Sin embargo, la dosificación exacta es esencial, precisamente en la administración de medicamentos o análogos, como en el presente invento.

20 El artículo "Matching problems in selective assembly operations" de C.R. Coullard et al., Annals of Operations Research. Vol. 76, 1998, páginas 95-107, describe un algoritmo voraz optimizado en el que se proponen concordancias ponderadas.

30 Objeto del presente invento es proporcionar un método de ensamblar un dispositivo con una exactitud de dosificación mejorada para el suministro y la administración de medicamentos, en especial en forma de aerosol.

35 El objeto anterior se consigue con un método según la reivindicación 1. Perfeccionamientos ventajosos son objeto de las reivindicaciones subordinadas.

Según el invento, en el procedimiento se utilizan para el suministro un primer y un segundo componentes, construyéndose el primer componente en forma de lotes, determinándose al menos una magnitud significativa de los primeros componentes de cada lote sólo de forma aleatoria y determinando a partir de ella al menos una magnitud significativa importante para todos los primeros componentes del lote respectivo, mientras que el segundo componente es dividido en grupos, que se diferencian al menos en una magnitud esencial de los segundos componentes, eligiendo como una función de la al menos una magnitud decisiva importante un grupo (adecuado) concordante con ella, mientras que un primer componente de un lote se combina con preferencia de manera exclusiva con un segundo componente de un grupo concordante con este lote o se incorpora en el mismo. Por medio de la elección de un grupo correspondiente adaptado de segundos componentes es posible conseguir una hermetización mejorada entre los componentes combinados que, con preferencia para el suministro del medicamento, se desplazan uno con relación al otro. Con ello se obtiene una exactitud de dosificación mejorada.

50 El método se presta en especial para componentes muy pequeños que, por ejemplo, se fabrican mediante microingeniería, o con dimensiones de tan solo algunos 10 μm hasta aproximadamente 3 mm. Por ejemplo, los primeros componentes está moldeados por inyección y constituyen juntas perfiladas, con preferencia con forma anular, en especial anillos tóricos.

55 Como magnitudes significativas de los primeros componentes, en especial en el caso de juntas perfiladas con forma anular, tales como anillos tóricos, se determinan con preferencia el volumen y/o la compresibilidad.

Se comprobó que es suficiente determinar el valor medio y la desviación estándar, por ejemplo del volumen y de la compresibilidad, como magnitudes significativas de los primeros componentes. Esto hace posible un esfuerzo relativamente pequeño.

60 Los segundos componentes comprenden con preferencia una cavidad, en especial un hombro o una ranura, para el alojamiento del primer componente y forman, en particular, un tubo de guía para un émbolo del dispositivo. Preferiblemente, una magnitud esencial para dividir los segundos componentes en los grupos es una magnitud referida a la cavidad tal como la profundidad y/o la anchura de la cavidad. Se ha encontrado que estas magnitudes o dimensiones son suficientes para el proceso de división, de manera que sólo es necesario un esfuerzo relativamente pequeño.

65

Con preferencia se utilizan nuevamente como magnitudes esenciales para la división en los grupos el valor medio y la desviación estándar, particularmente la profundidad y/o anchura de la cavidad.

5 Los segundos componentes se fabrican con preferencia de manera deliberada con distintas magnitudes esenciales, difiriendo estas magnitudes más que las tolerancias de fabricación para crear y prever diferentes grupos de los segundos componentes. La fabricación con magnitudes esenciales distintas se realiza con preferencia en función de las necesidades o de la probabilidad estadística.

10 Los segundos componentes se fabrican con preferencia igualmente en lotes, pero en particular con magnitudes esenciales distintas, determinándose la magnitud esencial de los segundos componentes sólo por muestreo de cada lote, y determinándose a partir de aquí la magnitud esencial de todos los segundos componentes del lote correspondiente. Con ello se puede evitar la medición individual de los segundos componentes y mantener con ello el esfuerzo, en conjunto, pequeño.

15 El dispositivo comprende, de manera especialmente preferida, además del primer y del segundo componentes al menos un componente adicional, particularmente un cierto número de componentes adicionales tales como un émbolo hermetizado por el primer componente y un anillo de apoyo para asegurar el componente axialmente sobre el segundo componente. Cuando se combinan entonces lotes cualesquiera de los primeros y de otros componentes, se puede lograr un valor nominal deseado por medio de la elección de un grupo concordante del segundo
20 componente que es, por consiguiente, "variable" al menos en su magnitud esencial. Para esta variación es particularmente adecuada una medición de la profundidad de la cavidad, es decir el tubo de guía y/o la anchura (longitud axial) de la cavidad, es decir, por ejemplo un anillo de apoyo para la fijación de una junta, como primer componente, en la cavidad.

25 Para poder elegir el grupo concordante, cuando el dispositivo posee, además del primer y del segundo componentes, al menos un componente adicional, se determina o determinan una o varias magnitudes significativas adicionales del o de los otros componentes, en particular el diámetro del émbolo y/o la longitud axialmente eficaz del anillo de apoyo, y son tenidas en cuenta como una o más magnitudes significativas, además de la magnitud
30 significativa decisiva en la elección del grupo de ajuste.

Como ya se explicó, el grupo concordante es elegido de tal modo que la magnitud significativa decisiva conduzca, opcionalmente con otras magnitudes significativas adicionales y con la magnitud esencial, en el dispositivo terminado – al menos por término medio - a un valor específico deseado, en particular un grado de ocupación deseado de la cavidad para una junta perfilada. La elección se realiza, en particular, con la ayuda de un ordenador y
35 teniendo en cuenta la propagación de los errores o los métodos estadísticos.

Bajo el concepto "grado de ocupación" se debe entender en el presente invento, en particular, el cociente del volumen de la junta montada y el volumen de la cavidad.

40 Bajo el concepto "junta perfilada" se deben entender en el presente invento tanto las juntas planas como las juntas anulares tóricas, y otras juntas perfiladas, es decir con distintas formas de su sección transversal. Las juntas perfiladas se construyen con preferencia como anillos cerrados.

45 En lo que antecede se explicó el procedimiento propuesto de una manera general, pero con referencia a su uso preferido con un dispositivo para el bombeo o la dosificación y, con preferencia, la expulsión de un líquido o un medicamento. El procedimiento propuesto puede ser aplicado de una manera general a todos los tipos de dispositivos. El uso preferido es con dispositivos construidos con micro-componentes, cuyo dimensionamiento o medición individual representaría un esfuerzo excesivo o no sería posible en modo alguno. En lo que sigue se hace
50 referencia de manera primaria a un dispositivo propuesto.

Un dispositivo ensamblado según el método del invento para la administración de un medicamento, en particular para el bombeo o la dosificación y con preferencia la expulsión de un líquido tiene un tubo de guía con un émbolo desplazable en él longitudinalmente, una junta perfilada para formar una hermetización entre el tubo de guía y el émbolo, y una cavidad para alojar la junta perfilada, y en él se combina la junta perfilada de un determinado lote de
55 juntas perfiladas con un tubo de guía de un grupo concordante específico, eligiéndose el grupo en función de al menos una magnitud significativa decisiva del lote entre varios grupos de tubos de guía para ocupar la cavidad con la junta perfilada con un grado de ocupación deseado. Así, se puede obtener de una manera relativamente sencilla un grado de ocupación específico determinado, que garantice la hermeticidad deseada y alcanzar con ello una exactitud de dosificación mejorada.

60 En la elección del grupo concordante también es posible tener en cuenta las tolerancias o magnitudes de otros componentes, en particular magnitudes significativas de los lotes de componentes adicionales tales como diámetro del émbolo, longitud axial eficaz del anillo de apoyo para el apoyo axial de la junta perfilada o los límites de la ranura o análogo.
65

Otros aspectos, características, ventajas y rasgos del presente invento resultarán evidentes a partir de las reivindicaciones y de la siguiente descripción de una forma de ejecución preferida con referencia al dibujo. La figura única muestra

5 una sección esquemática a través de un detalle de un dispositivo propuesto.

10 El dispositivo 1 propuesto para la administración o el suministro, más particularmente para el bombeo o dosificación de un medicamento, con preferencia un líquido 2, está diseñado en especial para volúmenes de bombeo para cantidades dosificadas muy pequeños. El volumen de bombeo es en la realización representada de 1 μ l a 1 ml, con preferencia de 1 μ l a 500 μ l, en especial de 5 μ l a 100 μ l, de manera especialmente preferida de 5 μ l a 30 μ l y, en particular, aproximadamente 15 μ l por embolada.

15 Para poder garantizar un transporte y una dosificación precisos del volumen deseado, en particular incluso durante un primer accionamiento después de un tiempo de no utilización prolongado, es importante que, particularmente durante la no utilización, no entre aire en el dispositivo 1, ya que en caso contrario, la dosificación ya no puede tener lugar con la exactitud deseada.

20 El dispositivo 1 tiene un tubo de guía 3 (segundo componente), un émbolo 4 que es guiado de modo que sea desplazable longitudinalmente en él (componente adicional) y una junta 5 perfilada (primer componente) alojada en una cavidad 6 y, opcionalmente, un anillo 7 de apoyo (componente adicional) para el apoyo de la junta 5 perfilada.

25 El tubo de guía 3 forma, opcionalmente junto con el anillo 7 de apoyo, la cavidad 5, que rodea con forma de anillo el émbolo 4 y que se configura en particular como una ranura, en este caso como una ranura anular. El anillo 4 de apoyo forma en la ejecución representada un lado axial o límite de la cavidad 5, de manera que el tubo de guía 3 forma esencialmente un hombro anular y un límite radial exterior de la cavidad 5.

En caso necesario también se puede construir la cavidad 5 separada del tubo de guía 3.

30 El émbolo 4 posee, en la realización representada, una sección transversal circular con un diámetro de 0,25 mm a 4 mm, con preferencia de 0,5 mm a 3 mm, más particularmente de 0,75 mm a 2,25 mm.

El émbolo 4 es con preferencia de metal, en especial acero bonificado. En especial se construye como un tubo hueco o capilar.

35 El émbolo 4 es con preferencia una pieza extrusionada y posee correspondientemente una tolerancia relativamente pequeña en términos de su diámetro.

40 La junta 5 perfilada se configura con preferencia con forma anular continua de modo que se corresponda con la cavidad 6. En particular, la junta 5 perfilada es un anillo tórico con sección transversal esencialmente circular en el estado no instalado.

45 La sección transversal o grosor del material de la junta 5 perfilada no instalada es en la realización representada de 0,3 mm a 3 mm, con preferencia de 0,5 mm a 2 mm, en particular de 1 mm a 1,5 mm. El diámetro interior equivale sustancialmente al diámetro del émbolo.

La junta 5 perfilada es con preferencia de silicona o de otro material cauchoelástico apropiado particularmente para uso en la industria farmacéutica o alimenticia.

50 En el estado instalado - es decir cuando el dispositivo 1 está ensamblado - la junta 5 perfilada está al menos esencialmente alojada en la cavidad 6. El anillo 7 de apoyo asienta axialmente sobre la misma y fija la junta 5 perfilada axialmente en la cavidad 6. Además, la junta 5 perfilada asienta radialmente, de manera hermética, en el émbolo 4, que atraviesa la junta 5 perfilada. La junta 5 perfilada es introducida a presión o deformada en la cavidad 6. La junta 5 perfilada posee, a diferencia de su estado no instalado, una sección transversal con forma esencialmente rectangular o al menos una superficie de asiento plana hacia el émbolo 4.

55 El "grado de ocupación" equivale al cociente del volumen de la junta 5 perfilada instalada y del volumen de la cavidad 6. El "grado de ocupación nominal" es, por término medio, para poder obtener una hermetización buena y con ello una dosificación exacta del dispositivo 1, con preferencia del 90 %, más particularmente al menos el 95 % con una tolerancia máxima del 5 %, más particularmente del 4 % o menos.

60 En la realización representada, el anillo 7 de apoyo está fijado con preferencia por medio de un elemento 8 de sujeción o análogo con forma de caperuza al tubo 3 de suministro. Por medio de superficies de contacto axiales o frontales se puede obtener una posición definida del anillo 7 de apoyo y con ello una anchura B (longitud axial) definida de la cavidad 6 para la junta 5 perfilada.

65

Por otro lado, el volumen de la cavidad 6 es determinado decisivamente por la profundidad T de la cavidad 6 en el tubo 3 de suministro, es decir la extensión radial de la cavidad 6.

5 El émbolo 4 delimita una cámara 9 de bombeo en el tubo 3 de suministro. El émbolo 4 está provisto con preferencia de una válvula 10 de no retorno que está montada en particular en el extremo del émbolo 4 orientado hacia la cámara 9 de bombeo.

10 El émbolo 4, preferentemente hueco, forma en la realización representada un canal 11 de suministro para el líquido 2. El líquido 2 puede ser transportado, más particularmente aspirado, con un movimiento axial adecuado a través del canal 11 de suministro y de la válvula 10 de entrada o de no retorno a la cámara 9 de bombeo.

El dispositivo 1 tiene opcionalmente en el lado de compresión o de suministro una válvula de salida (no representada) y, por ejemplo, una tobera 12 para suministrar y opcionalmente atomizar el líquido 2.

15 Las juntas 5 perfiladas se fabrican en lotes, es decir en grupos. En particular, un lote se fabrica a partir de una cantidad especificada de material de partida que es lo más homogéneo posible.

20 Las juntas 5 perfiladas se fabrican con preferencia mediante moldeo por inyección, particularmente por medio de un útil de moldeo por inyección (no representado) con una pluralidad de cavidades. Por consiguiente, en cada proceso de moldeo por inyección se produce una pluralidad de juntas 5 perfiladas.

25 Las juntas 5 perfiladas pueden variar de un lote a otro, en especial en términos de sus magnitudes significativas tales como diámetro del anillo, sección transversal, volumen, compresibilidad o análogos. Aparte de las dimensiones que dependen del útil (diámetro del anillo, grosor, volumen) pueden variar las magnitudes dependientes del material o del procedimiento técnico tal como la compresibilidad.

30 Las juntas 5 perfiladas son primeros componentes de acuerdo con el método propuesto. Las magnitudes significativas (en particular sólo el volumen y la compresibilidad) de las juntas 5 anulares sólo son determinadas con preferencia para algunas de todas las juntas 5 anulares de un lote y a partir de ellas se determinan las magnitudes decisivas significativas, particularmente el valor medio y la desviación estándar, teniendo en cuenta los diferentes factores de influencia de las dimensiones del útil y de las tolerancias junto con otras dimensiones, si son aplicables, y teniendo en cuenta funciones de distribución.

35 El tubo 3 de suministro se clasifica según la propuesta con preferencia exclusivamente por medio de una magnitud esencial, es decir, en esta realización en base a la profundidad T de la cavidad 6. Los tubos 3 de suministro constituyen segundos componentes en el sentido del método propuesto y así, basándose en la profundidad T, se dividen en diferentes grupos. En particular, se fabrican tubos 3 de impulsión con distintas profundidades T para poder proporcionar los grupos necesarios de tubos 3 de suministro. Preferiblemente, los grupos se diferencian en su profundidad T en más de la tolerancia de fabricación.

40 Se propone que un primer componente, es decir, una junta 5 perfilada, de un lote específico se combine o reúna únicamente con un segundo componente, es decir un tubo 3 de suministro, de un grupo que encaja o concuerda con el lote específico. El grupo concordante con el lote correspondiente se elige en función de o dependiendo de la al menos una magnitud decisiva significativa de este lote, es decir, en particular en función o dependiendo del valor medio y de la desviación estándar del volumen y de la compresibilidad de las juntas 5 perfiladas de este lote, de modo que la magnitud esencial, es decir, en particular la profundidad T de la cavidad 6, del grupo particular conduzca a un determinado valor nominal, en este caso el grado de ocupación deseado, o una hermetización específica en el dispositivo 1. La elección se realiza, en particular, teniendo en cuenta la propagación de los errores y de los grupos disponibles.

50 El dispositivo 1 tiene, en la realización representada, componentes adicionales, a saber el émbolo 4 y el anillo 7 de apoyo, cuyas magnitudes o dimensiones son cruciales para la obtención del valor deseado, es decir, del grado de ocupación deseado del dispositivo 1 respectivo. Por consiguiente, también se determinan, tomando muestras al azar, las magnitudes significativas de los componentes adicionales, particularmente el diámetro de los émbolos 4 en un lote de émbolos 4 y la anchura B de la cavidad 6, dicho con mayor exactitud las magnitudes del anillo 7 de apoyo y del tubo 3 de suministro que son cruciales para ello, y a partir de aquí otras magnitudes significativas, en particular el valor medio y la desviación estándar. Estas magnitudes significativas adicionales son, con preferencia, también tenidas en cuenta en la elección antes mencionada del grupo de tubos 3 de suministro para obtener el valor nominal deseado, es decir el grado de ocupación deseado y, con ello, la hermetización y la exactitud de dosificación deseadas.

65 Las magnitudes especificadas tales como el volumen, compresibilidad, profundidad, anchura o análogos, sólo son magnitudes significativas posibles a título de ejemplo. Según la construcción y el diseño del dispositivo 1, la fabricación de los componentes y, en especial, de las tolerancias de los componentes se pueden utilizar como magnitudes significativas y/o esenciales magnitudes adicionales y/o diferentes. De manera alternativa o adicional, también se pueden utilizar como valor nominal otras magnitudes en lugar del grado de ocupación. En lugar del tubo

3 de suministro también se pueden combinar otros componentes como componentes “variables” – es decir componentes divididos en grupos con magnitudes esenciales distintas – con lotes de otros componentes para obtener un valor nominal, respectivamente una exactitud de dosificación mejorada en el dispositivo 1 terminado.

5 Para suministrar el líquido 2 o medicamento se desplazan uno con relación al otro el primer y el segundo componentes, es decir en particular el tubo 3 de suministro y la junta 5 perfilada, conduciendo la combinación propuesta de los componentes a una hermetización óptima entre los componentes y, con ello, a una exactitud de dosificación mejorada durante el suministro o aplicación.

10 El dispositivo 1 propuesto se construye. en la realización representada, en particular como un pulverizador o inhalador. Con un movimiento axial de vaivén correspondiente del émbolo 4, el líquido 2 es aspirado a través del canal 11 de entrada hacia la cámara 9 de bombeo o, alternativamente, es sometido en ella a una presión y es expulsado a través de la tobera 12 y al mismo tiempo expulsado, respectivamente aplicado, con preferencia pulverizado, es decir, que a partir del líquido 2 se forma una niebla, respectivamente aerosol A, como se muestra en la figura.

15 El dispositivo 1 se construye con preferencia como pulverizador o inhalador, tal como se representa en principio en el documento WO 91/14468 A1 y en una realización específica en el documento WO 97/12687 A1 (figuras 6a, 6b) y en las figuras 1 y 2 del documento WO 2005/080001 A1. De manera especialmente preferida se trata del pulverizador o inhalador vendido por Boehringer Ingelheim GmbH con el nombre comercial “Respimat”.

20 Sin embargo, el dispositivo 1 también puede ser utilizado, por ejemplo, como bomba de dosificación, en especial para la aportación exacta de medicamentos o análogos, en especial como se describe en el documento EP 1 426 662 A1.

25 En particular, el dispositivo 1 es un dispositivo médico. El líquido 2 es, con preferencia, una composición farmacéutica, como ya se expuso al principio, o un medicamento, un agente terapéutico, un agente de diagnóstico o análogos.

30 El dispositivo 1 también puede ser utilizado, en particular, para proporcionar o suministrar al mismo tiempo un cierto número de sustancias activas o medicamentos. En este caso, el líquido 2 es en especial una suslucción. El principio de una suslucción se basa en que un cierto número de sustancias activas puede ser formulado una junto a otra en forma de una solución y una suspensión. En relación con ello se remite al documento EP 1 087 750 A1.

35 Sin embargo, el dispositivo 1 también puede ser utilizado en teoría para fines cosméticos u otros fines.

En lo que sigue se listan ingredientes y/o formulaciones preferidos del medicamento o líquido 2.

40 Los compuestos abajo mencionados se pueden usar por sí mismos o combinados con otras sustancias activas para uso en el dispositivo de acuerdo con esta invención. Éstas incluyen, en particular, betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, agentes antialérgicos, antagonistas de PAF e inhibidores de PI3-quinasa, pero también combinaciones de dos o tres sustancias activas, es decir:

- 45 - betamiméticos con corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4,
- anticolinérgicos con betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4,
- corticosteroides con inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4,
- 50 - inhibidores de PDE4 con inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4,
- inhibidores de EGFR con antagonistas de LTD4.

Ejemplos de betamiméticos preferidos que se pueden mencionar incluyen albuterol, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmefamol, salmeterol, soterenol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tolubuterol, zinterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248 y

- 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxiometil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencil-sulfonamida,
- 5-[2-(5,6-detil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona,
- 60 - 4-hidroxi-7-[2-{{3-(2-feniletoksi)propil}sulfonil}etil]amino}etil]-2(3*H*)-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-[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,
- 65 - 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-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,
 - 5 - 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,
 - 10 - 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,
 - 15 - 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona,
 - 1-(4-etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc.-butilamino)etanol,
 - 2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-benzaldehído,
 - N-[2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida,
 - 20 - 8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(6-metoxi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-1H-quinolin-2-ona,
 - 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-herxilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona,
 - 5-[2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
 - [3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-etilamino]-hexiloxi)-butil]-5-metil-fenil]-urea,
 - 4-(2-{6-[2-(2,6-dicloro-benciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-metil-fenol,
 - 25 - 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-etilamino]-hexiloxi)-butil)-bencenosulfonamida,
 - 3-(3-{7-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-etilamino]-heptiloxi}-propil)-bencenosulfonamida,
 - 4-(2-{6-[4-(3-ciclopentanosulfonil-fenil)-butoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-metil-fenol,
 - N-adamantan-2-il-2-(3-{2-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida,
- opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereoisómeros o como
- 30 sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. Se prefieren sales seleccionadas del grupo consistente en hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidro-oxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.
- 35 Ejemplos de anticolinérgicos preferidos que se pueden mencionar incluyen sales de tiotropio, preferiblemente la sal bromuro, sales de oxitropio, preferiblemente la sal bromuro, sales de flutropio, preferiblemente la sal bromuro, sales de ipratropio, preferiblemente la sal bromuro, sales de glicopirronio, preferiblemente la sal bromuro, sales de tropio, preferiblemente la sal cloruro, tolterodina. De las sales arriba mencionadas, la parte farmacológicamente activa es el
- 40 catión, posibles aniones son cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluenosulfonato. Además,
- metobromuro de éster tropenólico de ácido 2,2-difenilpropiónico,
 - metobromuro de éster escopínico de ácido 2,2-difenilpropiónico,
 - metobromuro de éster escopínico de ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético,
 - 45 - metobromuro de éster tropenólico de ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético,
 - metobromuro de éster tropenólico de ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencilico,-
 - metobromuro de éster escopínico de ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencilico,
 - metobromuro de éster tropenólico de ácido 4,4'-difluorobencilico,
 - metobromuro de éster escopínico de ácido 4,4'-difluorobencilico,
 - 50 - metobromuro de éster tropenólico de ácido 3,3'-difluorobencilico,
 - metobromuro de éster escopínico de ácido 3,3'-difluorobencilico,
 - metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico,
 - metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico,
 - metobromuro de éster escopínico de ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico,
 - 55 - metobromuro de éster escopínico de ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico,
 - metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico,
 - metobromuro de éster escopínico de ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico,
 - metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido bencilico,
 - metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido 2,2-difenilpropiónico,
 - 60 - metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico,
 - metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico,
 - metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico,
 - metobromuro de éster ciclopropiltropínico de ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico,
 - metobromuro de éster metílico-éster ciclopropiltropínico de ácido 4,4'-difluorobencilico,
 - 65 - metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico,
 - metobromuro de éster escopínico de ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico,

- metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro de éster escopínico de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico,
- metobromuro de éster tropenólico de ácido 9-difluorometil-xanten-9-carboxílico
- 5 - metobromuro de éster escopínico de ácido 9-hidroximetil-xanten-9-carboxílico.

Ejemplos de corticosteroides preferidos que se pueden mencionar incluyen beclometasona, betametasona, budesonida, butoxicort, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, etiprednola, flunisolida, fluticasona, loteprednol, mometasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, triamcinolona, RPR-106541, NS-126, ST-26 y

- 10 - éster (S)-fluorometílico de ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico,
 - éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ílico) de ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico
 - 15 - éster cianometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico,
- opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereoisómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. Ejemplos de sales preferidas y derivados son sales de metales alcalinos, es decir, sales de sodio o potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, dicloroacetatos, propionatos,
- 20 dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos.

Ejemplos de inhibidores de PDE 4 preferidos que se pueden mencionar incluyen enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofomilast, pumafentrina, liramilast, arofilina, atizoram, D-4418, Bay-198004, BY-343, CP-325,366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370 y

- 25 - N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida,
 - (-)-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,
 - 30 - 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],
 - 35 - [4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de (R)-(+)-etilo,
 - [4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de (S)-(-)-etilo,
 - 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina,
 - 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-terc.-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina,
- opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereoisómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. Se prefieren sales
- 40 seleccionadas del grupo consistente en hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidro-oxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato, e hidro-p-toluenosulfonato.

45 Ejemplos de antagonistas de LTD4 preferidos que se pueden mencionar incluyen montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321 y

- ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropan-acético,
 - ácido 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)metilciclopropan-acético,
 - 50 - ácido [2-[[2-(4-terc.-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético,
- opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereoisómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. Se prefieren sales
- 55 seleccionadas del grupo consistente en hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidro-oxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato, e hidro-p-toluenosulfonato. Ejemplos adicionales de sales opcionalmente preferidas y derivados son sales de metales alcalinos, es decir, sales de sodio o potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos,
- 60 palmitatos, pivalatos o furoatos.

Ejemplos de inhibidores de EGFR preferidos que se pueden mencionar incluyen cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 y

- 65 - 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,
- 5 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 15 - 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-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-etil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 20 - 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,
- 25 - 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,
- 30 - 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,
- 35 - 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-idroxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina,
- 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina,
- 4-[(3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil)amino]-6-5-[[2-metanosulfonil-etil]amino]metil-furan-2-il-quinazolina,
- 40 - 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,
- 45 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 50 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 55 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 60 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-idroxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 65 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 5 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 15 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 20 - 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-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 25 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 30 - 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-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 35 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-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-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 40 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 45 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 50 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 55 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 60 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)-metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 65 opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereoisómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. Se prefieren sales seleccionadas del grupo consistente en hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro,

hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidro-oxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato, e hidro-p-toluenosulfonato.

5 Ejemplos de antagonistas de dopamina preferidos que se pueden mencionar incluyen bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozano, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereoisómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. Se prefieren sales seleccionadas del grupo consistente en hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato,
10 hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidro-oxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato, e hidro-p-toluenosulfonato.

15 Ejemplos de agentes antialérgicos preferidos que se pueden mencionar incluyen epinasatina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorofeniramina, feniramina, doxilamina, clorofenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereoisómeros o como sales, solvatos o hidratos farmacológicamente
20 aceptables. Se prefieren sales seleccionadas del grupo consistente en hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidro-oxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

25 Además, macromoléculas inhalables se pueden utilizar como sustancias farmacológicamente activas, según se describe en los documentos EP 1 003 478 A1 o CA 2297174 A1.

Además, el compuesto podría ser del grupo de derivados de ergotalcaloides, triptano, antagonistas de CGRP, inhibidores de fosfodiesterasa-V, opcionalmente en forma de los
30 racematos, los enantiómeros, los diastereoisómeros y, opcionalmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables y sus hidratos.

En calidad de derivados de alcaloides: dihidroergotamina, ergotamina.

REIVINDICACIONES

1. Método para ensamblar un dispositivo (1) para suministrar un medicamento, particularmente en forma de un aerosol (A), con una exactitud de dosificación mejorada,
 5 en el que se proporcionan al menos un primer y un segundo componentes, que se ensamblan mutuamente o asientan uno en otro de manera hermética,
 en el que el primer componente es fabricado en lotes,
 en el que al menos una magnitud significativa de los primeros componentes de cada lote sólo es determinada con un muestreo al azar,
 10 en el que al menos una magnitud significativa importante para todos los primeros componentes del lote respectivo se determina a partir de la al menos una magnitud significativa,
 en el que el segundo componente se divide en grupos, que se diferencian en al menos una magnitud esencial de los segundos componentes,
 en el que, en función de la al menos una magnitud decisiva significativa, se elige un grupo concordante con la
 15 magnitud decisiva significativa respectiva y, así, se selecciona el lote respectivo,
 en el que un primer componente de un lote se combina con un segundo componente de un grupo concordante con este lote, para optimizar la hermetización entre estos dos componentes con el fin de mejorar la exactitud de dosificación, y estos dos componentes son desplazados uno con relación al otro para el proceso de suministro.
- 20 2. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque los primeros componentes se moldean por inyección, y/o porque los primeros componentes son juntas (5) perfiladas, de preferencia con forma de anillo, en especial anillos tóricos, y/o porque una dimensión ligada al útil, el volumen y/o la compresibilidad de los primeros componentes se determina o determinan como magnitud o magnitudes significativas.
- 25 3. Método según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque como magnitudes significativas se detectan o determinan el valor medio y la desviación estándar, y porque como magnitudes esenciales se utilizan el valor medio y la desviación estándar para la división en grupos.
- 30 4. Método según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los segundos componentes tienen una cavidad (6), en particular un hombro o una ranura, para el alojamiento del primer componente y forman con preferencia un tubo de guía para un émbolo (4), preferiblemente en el que como magnitud esencial se utiliza una dimensión ligada al útil, particularmente la profundidad y/o anchura de la cavidad para la división en grupos.
- 35 5. Método según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los segundos componentes se producen con magnitudes esenciales distintas y, en particular en el que la diferencia entre las magnitudes esenciales de distintos grupos es mayor que la tolerancia de fabricación, y/o porque los segundos componentes se producen en lotes, siendo determinada la magnitud esencial de los segundos componentes de cada lote únicamente con el muestreo al azar y a partir de ella se determina la magnitud esencial para todos los segundos componentes del lote respectivo para su división en grupos.
- 40 6. Método según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el dispositivo (1) comprende, además del primer y del segundo componentes, al menos un componente adicional, particularmente un émbolo (4), que es hermetizado por el primer componente, y/o un anillo (7) de apoyo para el seguro axial del primer componente en el segundo componente, preferiblemente en el que un componente adicional, particularmente el émbolo (4) se produce en lotes y al menos una magnitud significativa tal como el diámetro se determina sólo mediante muestreo al azar de cada lote, más preferiblemente en el que se determinan una o más magnitudes significativas, particularmente dimensiones ligadas al útil, del componente o componentes adicionales, particularmente el diámetro del émbolo (4) y/o la longitud axialmente eficaz del anillo (3) de apoyo, y son tenidas en cuenta como magnitud o magnitudes significativas cuando se selecciona el grupo concordante.
- 45 50 7. Método según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el grupo concordante se selecciona de tal modo que la magnitud decisiva significativa conduzca, junto con opcionalmente al menos una magnitud significativa adicional de un componente adicional y junto con la o las magnitudes esenciales a un valor nominal, particularmente a un grado de ocupación deseado de una cavidad mediante una junta y/o una hermetización.

