

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 428**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

A61D 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2010 PCT/EP2010/003522**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2010 WO10149280**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2010 E 10727359 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2445558**

54 Título: **Inhalador**

30 Prioridad:

25.06.2009 EP 09008341

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.12.2016

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
(100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**KARLE, JOACHIM;
FENNER, ALBRECHT;
FISCHER, BASTIAN;
HERRMANN, FRANK;
KRENZ, HOLGER y
MOHREN, NICOLE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 593 428 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

Inhalador

5 La presente invención se refiere a un inhalador según la cláusula preliminar de la reivindicación 1.

La presente invención se refiere en particular al denominado inhalador de niebla suave (SMI), es decir, un inhalador que produce una niebla pulverizada (un aerosol) que se disemina pero sólo relativamente lentamente. Los inhaladores de este tipo en el sentido de la presente invención son, en particular, inhaladores en los que se administra un aerosol a una velocidad menor de 2 m/s, preferentemente de aproximadamente 1,6 m/s o menos, y lo más preferentemente menor de 1 m/s (medida en cada caso a una distancia de 10 cm desde la boquilla de expulsión) y/o en los que la administración o la nebulización de una dosis - preferentemente de entre 10 y 50 µl de una preparación medicamentosa - dura más de 0,7 s, particularmente aproximadamente 1 s o más.

15 El documento WO 2005/079997 A1 desvela un inhalador que representa un SMI en el sentido de la presente invención. El inhalador conocido comprende, como depósito para una preparación medicamentosa que va a ser nebulizada, un recipiente rígido insertable que tiene una bolsa interna que contiene la preparación medicamentosa, y un generador de presión con un resorte de guía para el transporte y la nebulización de la preparación medicamentosa. La nebulización tiene lugar sin el uso de un gas propulsor, a saber, mediante la fuerza del resorte de guía.

Un problema de los inhaladores y de los SMI en general es que debe coordinarse la activación de la nebulización de la preparación medicamentosa con la toma de aire. Esto puede ser difícil para el usuario individual. Esto tiende a ser un problema con los SMI teniendo en cuenta el relativamente largo tiempo de nebulización para cada dosis. Por lo tanto, los SMI no se han usado hasta la fecha para las personas con problemas de coordinación, tales como niños pequeños, o con animales, particularmente animales grandes tales como caballos.

El documento WO 2004/091704 A1 desvela un dispositivo complementario para el almacenamiento intermedio de una preparación medicamentosa nebulizada en una cámara. El dispositivo complementario se usa en el denominado inhalador dosificador (MDI). Un MDI comprende un recipiente presurizado que contiene la preparación medicamentosa que va a ser nebulizada, así como un gas propulsor. Al accionarlo, el gas propulsor provoca que la preparación medicamentosa sea dispensada a una presión comparativamente alta, y correspondientemente a una velocidad alta y con un elevado flujo de masa. Por lo tanto, la administración tiene lugar a lo largo de un periodo muy corto de tiempo y dura en particular menos de 0,4 s, habitualmente durante aproximadamente 0,15 - 0,36 s. La corta duración de la administración es un inconveniente para la inhalación, ya que la inhalación para la inhalación normalmente tarda bastante más. La relativamente alta velocidad de más de 2 m/s, en muchos casos de hasta o de más de 8 m/s, a la que se administra habitualmente el aerosol desde un MDI, también es un inconveniente para la inhalación en los pulmones, ya que las partículas (gotitas) del aerosol se depositan ampliamente en las paredes de la garganta del usuario cuando son inhaladas directamente debido a la elevada velocidad.

El dispositivo complementario conocido está destinado a un MDI y sirve para ralentizar el aerosol, particularmente al aumentar la distancia de flujo. Por esta razón, los dispositivos complementarios de este tipo también se conocen como separadores. Además, el dispositivo complementario sirve para el almacenamiento intermedio del aerosol producido.

El documento WO 01/78818 A2 desvela un inhalador para la nariz. El inhalador tiene una botella dispensadora operable manualmente y un adaptador montado sobre el mismo con una cámara para el almacenamiento intermedio de un aerosol producido. La botella dispensadora no es un SMI en el sentido de la presente invención. Más bien, la botella dispensadora debe ser accionada brevemente y con fuerza con objeto de conseguir una nebulización razonable, de forma que las características se corresponden con las de un uDI, si de hecho la botella dispensadora es capaz de producir un aerosol que comprende las gotitas muy pequeñas que son deseables para la inhalación en los pulmones.

El documento WO 94/17753 A1 desvela un dispositivo de inhalación para animales grandes tales como caballos. El dispositivo de inhalación comprende un uDI que suministra un aerosol en un dispositivo complementario que tiene una porción tubular. El aerosol es pulverizado en la dirección longitudinal de la porción tubular. Un adaptador blando que está diseñado para ser introducido en la fosa nasal del caballo puede conectarse a la porción tubular. Según una realización alternativa, el dispositivo de inhalación comprende una empuñadura con un elemento activador pivotable operado manualmente asociado. Cuando se acciona el elemento activador, el MDI es empujado de forma lineal, abriendo así una válvula dosificadora del MDI y suministrando el aerosol en la porción tubular. Un inconveniente de los MDI es que la nebulización usa un gas propulsor. Su manipulación también es un problema. La dirección en la que es operado el elemento activador manualmente es paralela a la extensión longitudinal de la porción tubular o dispositivo complementario, de forma que el propio operador se coloca intuitivamente en el lado opuesto del extremo de administración del dispositivo complementario; sin embargo, esto es lo más inconveniente para la administración a un caballo si el usuario tiene que sujetar al caballo al mismo tiempo.

5 El documento US 2004/0250816 A1 se refiere a una máscara y a un dispositivo de terapia de inhalación para animales. La máscara comprende una cámara para el aerosol, una cámara de adaptación y un generador de aerosol asociado. El generador del aerosol puede ser un nebulizador por pulverización, en el que el aerosol producido entra en la cámara del aerosol, que sirve como un almacenamiento intermedio. Las dos cámaras están separadas por una pared divisora con una abertura para el aerosol.

10 El documento ER 1 844 805 A1 desvela un inhalador para la inhalación de una formulación a partir de cápsulas que contienen, cada una, una dosis de la formulación. El inhalador comprende un generador de presión, una boquilla de expulsión para la administración del aerosol, y un medio para limpiar mecánicamente la boquilla de expulsión.

15 El documento WO 2009/0444172 A1 se refiere a un dispositivo de administración nasal. El dispositivo comprende una pieza bucal, una pieza nasal con una boquilla de expulsión y una unidad de suministro operable manualmente para la administración de una formulación a través de la boquilla. El dispositivo tiene un generador de presión con un resorte de guía y un dispositivo tensor para tensar el resorte de guía.

20 El objeto de la presente invención es proporcionar un inhalador mejorado con una manipulación más simple, lo más preferentemente un SMI, mediante el cual se facilita la inhalación incluso de los aerosoles administrados a una baja velocidad y/o en el que el inhalador es adecuado particularmente para su uso con animales, preferentemente con animales grandes tales como caballos, y/o es adecuado para un uso más universal.

25 El objeto anterior se consigue mediante un inhalador según la reivindicación 1. Algunas realizaciones ventajosas son el sujeto de las subreivindicaciones.

30 Según un primer aspecto principal, un inhalador particularmente en forma de un SMI se combina con un dispositivo complementario que tiene una cámara para el almacenamiento intermedio, es decir, un almacenamiento temporal, del aerosol producido, estando la cámara dispuesta a continuación de una boquilla de expulsión del inhalador. Esto facilita la inhalación y/o permite un uso más universal, particularmente en seres humanos o en animales que no pueden manipular por sí mismos el inhalador o que tienen problemas para coordinar la activación del inhalador y la aspiración del aerosol.

35 La combinación preferida de SMI y un dispositivo complementario con una cámara para el almacenamiento intermedio del aerosol no era evidente para la persona experta. Los separadores y adaptadores conocidos están destinados a MDI o similares. Sin embargo, se ha averiguado que puede conseguirse sorprendentemente una mejora en la inhalación de la sustancia activa mediante el dispositivo complementario, incluso en un inhalador que genera el aerosol que se va a inhalar durante un periodo de tiempo relativamente largo, preferentemente de aproximadamente 1 s o más, y/o a una velocidad relativamente baja, preferentemente menor de 2 m/s, lo más preferentemente menor de 1,6 m/s (medida a una distancia de 10 cm desde la boquilla de expulsión). La coordinación de la activación del inhalador, es decir, de la producción del aerosol, y la inhalación, se facilitan considerablemente. El aerosol es producido por el inhalador y pulverizado en la cámara del dispositivo complementario, desde la cual puede ser inhalado.

45 La solución propuesta permite una inhalación mejor definida de la sustancia activa, depositándose una fracción de la sustancia activa en los pulmones que es mayor en promedio y/o que fluctúa menos que en un MDI. Esto permite una mejora en el tratamiento o el uso de preparaciones medicamentosas diferentes que tienen que ser dosificadas de forma más precisa. Finalmente, el SMI es, como resultado, más versátil.

50 Preferentemente el aerosol es introducido en la cámara en un ángulo recto con respecto a la dirección de dispensación principal y/o a la dirección longitudinal de la cámara. Esto da como resultado una construcción compacta y/o permite que el uso de un inhalador convencional administre el aerosol en la dirección longitudinal.

55 Particularmente preferentemente, el dispositivo complementario comprende una válvula de entrada para la admisión del suministro de aire en la cámara y para bloquear el flujo en la dirección opuesta. Esto presenta la indeseada expulsión del aerosol fuera de la cámara durante una exhalación. Particularmente preferentemente, la válvula de entrada está dispuesta a antes de un conector para la admisión del aerosol en la cámara. Esto evita que el aerosol tenga que fluir a través de la válvula de entrada y que se vea obstaculizado por ella.

60 Preferentemente, el dispositivo complementario tiene un indicador de inhalación para indicar un flujo de aire a través de la cámara en la dirección de dispensación. Esto ayuda a la utilización del inhalador o a la activación de la nebulización, ya que indica por lo tanto al operador o al usuario cuándo realizar la inhalación. Esto ayuda en la coordinación y por lo tanto favorece el uso universal del inhalador, por ejemplo, en personas que no pueden iniciar por sí mismas la nebulización, o en animales.

65 Según una realización preferida, el dispositivo complementario comprende un conector de dispensación para conectarse con un dispositivo de dispensación únicamente en una posición de rotación definida. Alternativamente o adicionalmente, el inhalador comprende un elemento de activación que está dispuesto sobre el lado largo con respecto a una dirección de dispensación principal y/o la extensión longitudinal de la cámara. Por lo tanto, puede

conseguirse una disposición definida que permite particularmente una operación simple. En particular, esto es conveniente cuando se usa con caballos, ya que el inhalador con el dispositivo complementario puede mantenerse proyectándose lateralmente en un ángulo recto junto a la cabeza del caballo, mientras que el inhalador se acopla a la correspondiente fosa nasal del caballo mediante un dispositivo de dispensación principal, y el operador puede quedarse junto al caballo, mirando en la dirección paralela al caballo, de forma que el elemento de activación está frente al operador. Esto permite una operación intuitiva muy simple, en la que el operador puede colocarse junto al caballo, en particular a su izquierda, de forma que está probado y ensayado para caballos, y puede ver el inhalador. Al mismo tiempo el operador puede sujetar al caballo con una mano sobre la cabeza o el cuello del caballo, y en particular sobre una brida o similar.

Preferentemente, el dispositivo de dispensación tiene un diámetro o una sección transversal mayor que la cámara. Por lo tanto puede obtenerse un almacenamiento intermedio adicional.

Según un segundo aspecto principal que se puede conseguir independientemente, el inhalador comprende un medio para limpiar mecánicamente la boquilla de expulsión. El medio comprende en particular un elemento giratorio y/o un elemento limpiador. Esto permite que el inhalador se use de forma más universal, por ejemplo, también en animales, particularmente en animales grandes tales como caballos, ya que mediante el medio propuesto puede evitarse o eliminarse cualquier contaminación de la boquilla de expulsión que pudiera tener un efecto negativo sobre la dosificación.

Según un tercer aspecto principal que también se puede conseguir independientemente, el inhalador está construido para que sea operado con una mano, en particular para permitir el tensado con una mano de un resorte o de otro almacenamiento de energía que produzca la nebulización real. Además, la nebulización puede producirse entonces preferentemente también con una mano por parte de un operador, en particular. Esto permite una manipulación particularmente simple del inhalador, preferentemente exento de propulsor, de forma que puede ser usado más universalmente, particularmente también por personas con problemas de coordinación y/o con animales, preferentemente con animales grandes, especialmente caballos.

Los aspectos y las características mencionados anteriormente pueden ser implementados independientemente entre sí, en particular independientemente con respecto a las características de las reivindicaciones independientes, pero también en cualquier combinación deseada.

Algunas ventajas, características, propiedades y aspectos adicionales de la presente invención surgen a partir de las reivindicaciones y de la siguiente descripción con referencia a los dibujos, en los que:

la Fig. 1 muestra una sección transversal esquemática de un inhalador en estado destensado;

la Fig. 2 muestra una sección transversal esquemática del inhalador en estado tensado, rotado 90° en comparación con la Fig. 1;

la Fig. 3 muestra una vista esquemática del inhalador con el dispositivo complementario conectado;

la Fig. 4 muestra una sección transversal esquemática del inhalador con el dispositivo complementario y un dispositivo de dispensación en el estado de fijación a la fosa nasal de un caballo;

la Fig. 5 muestra una vista lateral del inhalador con el dispositivo complementario conectado, en una realización modificada; y

la Fig. 6 muestra una vista en planta del inhalador según la Fig. 5.

En las Figuras, se han usado los mismos números de referencia para partes idénticas o similares, mientras que se obtienen unas propiedades y ventajas correspondientes o comparables incluso si no se han repetido en la respectiva descripción.

Las Fig. 1 y 2 muestran un inhalador portátil para una nebulización exenta de propulsor de una preparación medicamentosa 2 en una vista esquemática en el estado destensado (Fig. 1) y en el estado tensado (Fig. 2). Las Fig. 1 y 2 muestran el inhalador 1 con un recipiente 3 que contiene la preparación medicamentosa 2.

Durante la nebulización de la preparación medicamentosa 2, preferentemente se forma un líquido, un aerosol 14 destinado a los pulmones (Fig. 1) que puede ser inhalado por un usuario o paciente (no mostrado) tal como un animal, un ser humano, o preferentemente un animal grande, particularmente un caballo. Habitualmente, la inhalación tiene lugar al menos una vez al día, más particularmente varias veces al día, preferentemente a unos intervalos predeterminados, dependiendo del malestar en particular.

El inhalador 1 está construido en particular en forma de un inhalador de niebla suave según se ha descrito anteriormente en el presente documento.

- 5 El inhalador 1 comprende el preferentemente insertable y opcionalmente sustituible recipiente 3 con la preparación medicamentosa 2. El recipiente 3 forma por lo tanto un depósito para la preparación medicamentosa 2 que va ser nebulizada. Preferentemente, el recipiente 3 contiene una cantidad suficiente de la preparación medicamentosa 2 o de la sustancia activa para varias dosis de la preparación medicamentosa 2, es decir, para permitir varias nebulizaciones o aplicaciones. Un recipiente típico 3, según se divulga en el documento WO 96/06011 A1, contiene un volumen de entre aproximadamente 2 y 10 ml. Con respecto a la estructura preferida del recipiente 3, puede hacerse referencia al documento WO 00/49988 A2 para información adicional.
- 10 El recipiente 3 es preferentemente sustancialmente cilíndrico o con forma de cartucho, y una vez abierto el inhalador 1, el recipiente puede ser insertado en el mismo desde abajo, y opcionalmente sustituido. Preferentemente tiene una construcción rígida, estando contenida la preparación medicamentosa 2 en particular en una bolsa colapsable 4 en el recipiente 3.
- 15 El inhalador 1 también comprende un dispositivo de transporte o un generador de presión 5, para transportar y nebulizar la preparación medicamentosa 2, particularmente en una cantidad de dosis predeterminada y opcionalmente ajustable en cada caso, es decir, para una nebulización dosificada o una nebulización en una pluralidad de dosis definidas. Puede administrarse una dosis con cada activación del inhalador 1.
- 20 El inhalador 1 o el generador de presión 5 está diseñado particularmente de forma que el transporte, la generación de presión y/o la nebulización tengan lugar sin el uso de propulsors, mecánicamente y/o por la energía o la fuerza de un almacén de energía, particularmente un almacén de resorte, lo más preferentemente por la fuerza de resorte de un resorte de guía 7, en la realización mostrada. Sin embargo, también son posibles otras soluciones de diseño.
- 25 El inhalador 1 o el generador de presión 5 comprenden, en particular, un soporte 6 para el recipiente 3, el resorte de guía asociado 7, que sólo se muestra parcialmente, que preferentemente tiene asociado un elemento de activación 8 que es operable manualmente para liberarlo, un elemento transportador, preferentemente un tubo transportador 9 en forma de un capilar, con una válvula opcional, particularmente una válvula antirretorno 10, una cámara de presión 11 y/o una boquilla de expulsión 12, particularmente en la región de la salida o de la pieza bucal 13.
- 30 El recipiente 3 está fijado al inhalador 1 mediante el soporte 6, particularmente mediante una acción de pinzamiento o de enclavamiento, de forma que el tubo transportador 9 sobresale del recipiente 3. El soporte 6 puede estar construido de tal forma que el recipiente 3 pueda ser intercambiado.
- 35 Para tensionar el resorte de guía 7, el inhalador 1 o el generador de presión 5 comprenden preferentemente un dispositivo tensor. Cuando el resorte de guía 7 está flexionado axialmente, el soporte 6 con el recipiente 3 y el tubo transportador 9 se mueven hacia abajo en las Figuras, y la preparación medicamentosa 2 - o de forma más precisa, la siguiente dosis - es succionada fuera del recipiente 3 a la cámara de presión 11 del generador de presión 5 a través de la válvula antirretorno 10.
- 40 Durante la subsiguiente relajación del resorte de guía 7 después de la activación del elemento de activación 8, la preparación medicamentosa 2 de la cámara de presión 11 se coloca bajo presión a través del movimiento del tubo transportador 9 de nuevo hacia arriba, ahora con la válvula antirretorno 10 cerrada, liberando la tensión sobre el resorte de guía 7, de forma que éste tubo de transporte 9 actúa ahora como un ariete de presión. Esta presión expulsa la preparación medicamentosa 2 a través de la boquilla de expulsión 12, donde es nebulizada en el preferentemente inhalable aerosol 14, según se muestra en la Fig. 1.
- 45 El usuario o el paciente (no mostrado) puede inhalar el aerosol 14, mientras que preferentemente el suministro de aire puede ser succionado hacia el conector 13 a través de al menos una abertura de suministro de aire 15.
- 50 Durante el proceso de nebulización, el recipiente 3 retorna a su posición original mediante el resorte de guía 7. El recipiente 3 lleva a cabo por tanto un movimiento ascendente durante el proceso de tensado y durante el proceso de nebulización.
- 55 El inhalador 1 comprende en particular una primera parte de alojamiento (parte superior) 16 y una parte interna 17 que es rotable con respecto a la misma (Fig. 2) que tiene una parte superior 17a y una parte inferior 17b (Fig. 1), mientras que una segunda parte de alojamiento (parte inferior) 18, que es en particular operable o rotable manualmente, está unida de forma liberable, en particular empujada hacia la parte interna 17, preferentemente mediante un cierre de seguridad o un elemento de retención 19. En particular, el cierre de seguridad o el elemento de retención 19 está construido de tal forma que se impide la apertura accidental del inhalador 1 o la extracción de la segunda parte de alojamiento 18. En particular, con objeto de liberar la segunda parte de alojamiento 18, el elemento de retención 19 debe ser presionado contra la fuerza de resorte. Con objeto de insertar y/o de sustituir el recipiente 3, la segunda parte de alojamiento 18 puede ser desprendida del inhalador 1. La segunda parte de alojamiento 18 forma preferentemente una parte de alojamiento inferior de tipo tapa y/o se engrana alrededor o por encima de una porción terminal inferior libre del recipiente 3.
- 60
- 65

La segunda parte de alojamiento 18 puede ser rotada con respecto a la primera parte de alojamiento 16, mediante lo cual también se rota la parte interna 17. De esta forma se tensiona el resorte de guía 7 en la dirección axial mediante un engranaje (no mostrado con detalle) que actúa sobre el soporte 6, que actúa en particular a través de una cabeza de tornillo sobre el soporte 6 tanto indirectamente como directamente. Durante el tensado, el recipiente 3 se mueve axialmente hacia abajo o con su porción terminal (adicional) en la segunda parte de alojamiento 18 o hacia la cara terminal del mismo, hasta que el recipiente 3 asume una posición terminal mostrada en la Fig. 2. En este estado, el resorte de guía 7 o el inhalador 1 está pinzado y bloqueado.

En la realización mostrada, el dispositivo tensor para el tensado del resorte de guía 7 u otro almacenamiento de energía o de resorte comprende, en particular, al menos una parte rotable, tal como la segunda parte de alojamiento 18 y/o la parte interna 17 y en este caso, preferentemente también el engranaje, para convertir el movimiento rotatorio en el movimiento lineal, en este caso axial, de tensado. Preferentemente, el movimiento rotatorio continúa siempre en la misma dirección de rotación durante el tensado; por lo tanto, no se requiere una rotación inversa. Sin embargo, también son posibles otras soluciones de diseño.

El inhalador 1 tiene preferentemente un dispositivo para la ventilación forzada del recipiente 3.

Cuando se tensiona por primera vez, el recipiente 3 es perforado o abierto preferentemente en su base. En particular, un resorte que actúa axialmente 20 dispuesto en la parte de alojamiento 18 se ensambla con la base del recipiente 21 y con un elemento de perforación 22 perfora el recipiente 3 o, en particular, un precinto hermético a los gases proporcionado en la base con fines de ventilación cuando se realiza el contacto por primera vez.

El dispositivo de ventilación forzada se forma así en este caso mediante el elemento de perforación 22, que se mantiene o se forma mediante el resorte 20. Sin embargo, también son posibles otras soluciones de diseño.

Debería apreciarse que durante la perforación con fines de ventilación únicamente se abre la cubierta del recipiente 3. La bolsa 4 que contiene la preparación medicamentosa 2 permanece intacta. Según se retira la formulación medicamentosa 2 de la bolsa 4 a través del tubo transportador 9, la bolsa flexible 4 colapsa. Para igualar la presión, el aire ambiental puede fluir al recipiente 3 a través de la abertura de ventilación o de perforación.

Con objeto de usar el inhalador 1, en primer lugar debe insertarse el recipiente 3. Esto se lleva a cabo preferentemente mediante la separación o la extracción de la segunda parte de alojamiento 18. Después, el recipiente 3 es insertado o empujado axialmente en la parte interna 17. Al mismo tiempo, el recipiente 3 es abierto o fijado en el extremo superior. Esto es llevado a cabo por el elemento de transporte, es decir, el tubo transportador 9, que perfora un precinto proporcionado preferentemente en el extremo superior del recipiente 3 y a continuación es insertado a través de un septo del extremo superior del recipiente 3 en el interior de la bolsa 4. Por lo tanto, la conexión fluida entre el recipiente 3, o de forma más precisa, entre la bolsa 4 del recipiente 3, se produce a través del tubo transportador 9 con el generador de presión 5 o la cámara de presión 11.

Después se empuja de nuevo la segunda parte de alojamiento 18. El inhalador 1 puede ser tensado ahora por primera vez. En esta fase, el recipiente 3 es perforado entonces en su base por el elemento de perforación 22, es decir, ventilado de forma forzada, según se ha explicado previamente.

Después de que el recipiente 3 se haya insertado y conectado de forma fluida, y antes de su primer uso, el inhalador 1 preferentemente se tensiona y se acciona varias veces. Este denominado cebado desplaza cualquier aire presente en la preparación medicamentosa 2, en el tubo transportador 9 y en el generador de presión 5 hacia la boquilla de expulsión 12. Entonces el inhalador 1 está listo para la inhalación.

La cantidad de preparación medicamentosa 2 administrada en cada pulverización o proceso de nebulización es preferentemente de entre aproximadamente 10 μl y 50 μl , más particularmente de entre aproximadamente 10 μl y 20 μl , lo más preferentemente de aproximadamente 15 μl .

El resorte de guía 7 está instalado preferentemente en un estado inclinado con objeto de conseguir una elevada presión de resorte. De hecho, en el inhalador propuesto 1, la presurización y el transporte de la preparación medicamentosa 2 durante el proceso de nebulización tiene lugar preferentemente únicamente por la fuerza de resorte, y más particularmente únicamente por la fuerza del resorte de guía 7.

El inhalador 1 está construido preferentemente de forma que la preparación medicamentosa 2 del generador de presión 5 o de la cámara de presión 11 alcanza una presión de entre 5 MPa y 60 MPa, particularmente de entre aproximadamente 10 MPa y 50 MPa durante la administración. Particularmente preferentemente, durante la administración o la nebulización de la preparación medicamentosa 2, se alcanza una presión de entre aproximadamente 5 MPa y 60 MPa, más particularmente de entre aproximadamente 10 y 30 MPa, en la boquilla de expulsión 12 o en las aberturas de boquilla de la misma. La preparación medicamentosa 2 es convertida a continuación en el aerosol 14, cuyas gotitas tienen un diámetro aerodinámico de hasta 20 μm , preferentemente de entre aproximadamente 3 μm y 10 μm . La actividad nebulizante o el efecto de nebulización se consigue o está ayudado adicionalmente preferentemente por unos chorros de intercepción suministrados por la boquilla de

expulsión 12.

5 El inhalador 1 está construido preferentemente de forma que el aerosol 14 es suministrado a una baja velocidad, particularmente a una velocidad de menos de 2 m/s, lo más preferentemente de aproximadamente 1,6 m/s o menos (en cada caso medida a una distancia de 10 cm desde la boquilla de expulsión 12). El inhalador 1 está por lo tanto preferentemente en forma de un SMI. La baja velocidad de dispensación puede ser obtenida o estar ayudada por chorros de intercepción de la preparación medicamentosa 2, que son proporcionados por la boquilla de expulsión 12 y/o por la elección adecuada de la fuerza de resorte.

10 Particularmente preferentemente, la construcción del inhalador 1 es tal que la generación del aerosol dura más de 0,7 s, preferentemente sustancialmente 1 s o más, en particular más de 1,5 s. El tiempo necesario para la nebulización de una dosis o para la activación del inhalador 1 es por lo tanto preferentemente mayor de 0,75, más particularmente de aproximadamente 1 s o más.

15 El inhalador 1 tiene preferentemente un dispositivo complementario 23 con una cámara 24 para recibir y/o almacenar de forma inmediata el aerosol 14 producido por el inhalador 1, según se muestra en una sección esquemática según la Fig. 4.

20 La cámara 24 está dispuesta, o adaptada para estar dispuesta, a continuación de la boquilla de expulsión 12. Sirve para recibir y/o para almacenar inmediatamente el aerosol 14 producido por el inhalador 1.

Preferentemente, el dispositivo complementario 23 o su cámara 24 tiene una construcción al menos sustancialmente tubular, cilíndrica, alargada o cónica.

25 El dispositivo complementario 23 comprende preferentemente un conector 25 para una conexión mecánica y/o fluida con el inhalador 1 o con su miembro de conexión 13. El dispositivo complementario 23 es conectado de forma liberable o no liberable con el inhalador 1 o con el miembro de conexión 13, por ejemplo, empujando, pinchando o enclavando. En la realización mostrada, el aerosol 14 es introducido en la cámara 24 en un ángulo recto o perpendicularmente a la dimensión longitudinal o a la dirección de dispensación principal en la cámara 24. La Fig. 4 muestra esquemáticamente cómo el aerosol 14 se administra desde el inhalador 1 a través del conector lateral 25 de la cámara 24.

35 El inhalador 1 o el dispositivo complementario 23 comprende preferentemente un dispositivo de dispensación 27, tal como un adaptador, que puede ser unido al extremo de salida.

El dispositivo complementario 23 comprende preferentemente en el extremo de salida un conector de dispensación 26 particularmente para la conexión al dispositivo de dispensación asociado 27, según se muestra esquemáticamente en la Fig. 4.

40 El dispositivo complementario 23 o la cámara 24 tiene preferentemente una abertura de entrada 28 para la admisión del suministro de aire (aire ambiental). La abertura de entrada 28 está prevista preferentemente en el extremo del dispositivo complementario 23 o de la cámara 24 opuesto al conector de dispensación 26, y/o anterior al conector 25. Sin embargo, también son posibles otras disposiciones.

45 El conector 25 para la conexión con el inhalador 1 o para la admisión del aerosol 14 producido por el inhalador está dispuesto preferentemente entre los dos extremos del dispositivo complementario 23 o de la cámara 24 o entre el conector de dispensación 26 y la abertura de entrada 28. En particular, el inhalador 1 está dispuesto sobre un lado del dispositivo complementario 23 o de la cámara 24 o se extiende en ángulo recto perpendicularmente a la dirección longitudinal o a la dirección de dispensación principal de los mismos. Sin embargo, también son posibles otras disposiciones geométricas.

50 Preferentemente, la cámara 24 tiene una sección transversal mayor que el miembro de conexión 13 y/o se ensancha al menos en parte hacia un extremo terminal o conector o extremo libre del dispositivo complementario 23. Esto asegura que el aerosol 14 golpea una pared de la cámara 24 en la menor área posible. De esta forma es posible minimizar la deposición o la sedimentación de la preparación medicamentosa nebulizada 2 sobre la pared de la cámara.

60 Preferentemente, el dispositivo complementario 23 o la cámara 24 comprende una válvula de entrada 29 para la admisión del suministro de aire en la cámara 24, bloqueando o estrangulando la válvula de entrada 29 preferentemente el flujo en la dirección opuesta, en particular de forma que durante una exhalación no pueda escapar aire desde la cámara 24 a través de la abertura de entrada 28 y pase a la atmósfera. En la realización mostrada, la válvula de entrada 29 está preferentemente en forma de una válvula antirretorno o válvula articulada, que puede estar o no inclinada en la posición cerrada. Sin embargo, también son posibles otras soluciones de diseño.

65

Preferentemente, en el inhalador 1, al menos cuando está unido el dispositivo complementario 23, las aberturas opcionales de suministro de aire 15 están cerradas o provistas con una válvula asociada de suministro de aire, de forma que no puede liberarse aire desde la cámara 24 a través del conector 25 y la(s) abertura(s) de suministro de aire 15.

5 El inhalador 1 o el dispositivo complementario 23 comprende preferentemente un indicador de inhalación 30 para indicar un flujo de aire particularmente en la cámara 24 en la dirección de dispensación. El indicador de inhalación 30 indica por lo tanto en particular cuándo inhala el paciente, en particular cuándo fluye el aire desde la abertura de entrada 28 a través de la cámara 24 hacia el conector de dispensación 26. En la realización mostrada, el indicador de inhalación 30 comprende preferentemente una parte montada de forma pivotable que tiene forma de hoja, en particular, y/o que puede ser desviada o pivotada por el flujo de aire. Sin embargo, también son posibles otras soluciones de diseño.

15 Preferentemente, el dispositivo complementario 23 o su alojamiento o las paredes de la cámara 24 son transparentes al menos en parte o completamente transparentes, con objeto de que el indicador de inhalación 30 pueda ser visto desde el exterior y/o de forma que pueda detectarse desde el exterior cualquier contaminación o similar.

20 Preferentemente, la cámara 24 tiene un diámetro o una sección transversal mayor que el miembro de conexión 13, particularmente en un factor de 1,5 o más, lo más preferentemente en un factor de 2 o más. Esto reduce la tendencia del aerosol 14 a depositarse en las paredes de la cámara 24.

25 La cámara 24 tiene preferentemente un volumen mayor de 0,1 l, particularmente mayor de 0,2 l, lo más preferentemente de entre aproximadamente 0,2 y 0,6 l. En particular, el dispositivo complementario 23 o el tamaño de la cámara 24 está adaptado para el inhalador 1, de forma que el aerosol 14 producido durante la activación del inhalador 1 pueda ser recibido al menos sustancialmente completamente por la cámara 24, en particular sin que el aerosol 14 ni la preparación medicamentosa nebulizada 2 se depositen o sedimenten esencialmente en la pared interna de la cámara.

30 El dispositivo complementario 23 tiene una construcción preferentemente al menos sustancialmente rígida. Sin embargo, el dispositivo complementario 23, la cámara 24 o su alojamiento también puede ser teóricamente de una construcción flexible, inflable y/o telescópica, con objeto de minimizar el espacio ocupado cuando no se está utilizando y/o con fines de transporte, en particular.

35 El dispositivo complementario 23 preferentemente no es rotable con respecto al inhalador 1. En la realización mostrada, esto se consigue por el hecho de que el miembro de conexión 13 del inhalador 1 tiene un contorno externo no redondeado, sino preferentemente ovalado, al que el conector 25 se adapta consecuentemente. Sin embargo, también son posibles otras soluciones de diseño.

40 El conector de dispensación 26 está construido preferentemente de forma que el dispositivo de dispensación 27 sólo puede ser conectado al dispositivo complementario 23 en una posición de rotación definida. En particular, el conector de dispensación 26 comprende para este fin al menos una ranura axial o similar, según se muestra esquemáticamente en la Fig. 3, en la que el dispositivo de dispensación 27 puede engranar a través de una nervadura, una proyección o un montante, por ejemplo. Sin embargo, también son posibles otras soluciones de diseño.

45 Preferentemente, el dispositivo de dispensación 27 puede ser conectado al dispositivo complementario 23 mediante enclavamiento y/o pinzamiento y/o mediante una conexión en bayoneta, o similares. Sin embargo, también son posibles otras soluciones de diseño.

50 Alternativamente, el dispositivo de dispensación 27 también puede ser conectado o conectable de forma inamovible al dispositivo complementario 23 o estar formado en una pieza con el mismo o mediante el mismo.

55 El dispositivo de dispensación 27 tiene preferentemente un diámetro una sección transversal mayor que la cámara 24, según se indica en la Fig. 4.

El dispositivo de dispensación 27 tiene preferentemente una pieza terminal suave, o forma dicha pieza terminal.

60 El dispositivo de dispensación 27 está construido preferentemente en forma de un adaptador nasal para su inserción en una fosa nasal 31 de un caballo 32 o de otro animal, particularmente de un animal grande, según se muestra esquemáticamente en la Fig. 4. En particular, el inhalador 1 o el dispositivo complementario 23 o el dispositivo de dispensación 27 está por lo tanto diseñado de forma que el aerosol 14 esté preparado para su inhalación por parte del caballo 32 o de otro animal o animal grande.

65 En la realización mostrada, el dispositivo de dispensación 27 está diseñado para ser insertado en la fosa nasal izquierda 31 del caballo 32.

El dispositivo de dispensación 27 comprende preferentemente una salida 33, que engrana o que puede ser insertada en la fosa nasal 31 o en una cavidad nasal 34 del caballo 32. Particularmente preferentemente, el dispositivo de conexión 27 está diseñado de forma que la salida 33 siempre está en la fosa nasal correcta 34 y no termina en un paso ciego 35.

5 Particularmente preferentemente, el dispositivo de conexión 27 está construido según se describe en el documento WO 94/17753 A1.

10 El inhalador 1 está conectado o es conectable preferentemente al dispositivo complementario 23 de forma que el elemento de activación 8 está dispuesto lateralmente, y en la representación mostrada en la Fig. 4, en la cara orientada hacia el observador y/o en el lado hacia el cual se abre la salida 33. Preferentemente, el elemento de activación 8 está dispuesto de forma que la abertura de entrada 28 está a su izquierda y/o el conector de dispensación 26 está a su derecha.

15 La disposición preferida descrita anteriormente hace posible o más fácil para un operador (no mostrado) permanecer a la izquierda junto al cuello o la cabeza del caballo 32 (se muestra parte de la cabeza con la fosa nasal 31 esquemáticamente en sección en la Fig. 4), mientras que el operador puede colocarse para mirar de frente en la dirección de movimiento del caballo 32, puede sujetar al caballo 32 con su mano derecha sobre su cuello o su cabeza, particularmente mediante el uso de una brida o similar (no mostrado), y con su mano izquierda puede sostener el inhalador 1 en la posición mostrada en la Fig. 4, con el dispositivo de dispensación 27 insertado en la fosa nasal 31, mediante el uso del pulgar de su mano izquierda, en particular, para operar el elemento de activación 8 para accionar el inhalador 1, es decir, para iniciar una nebulización.

20 La operación del inhalador 1 se hace incluso más fácil si se construye de forma que pueda ser tensado y activado con una mano. En particular, entonces es posible que un único operador sujete tanto el inhalador 1 como el caballo 32 u otro animal al mismo tiempo, y lleve a cabo varias actuaciones (es decir, el tensado y la activación para una actuación en cada caso) con una mano. Consecuentemente no tiene que dejar ir al caballo 32. Además, el inhalador 1 o su dispositivo de dispensación 27 puede ser mantenido de forma continua en conexión fluida con el caballo 32 o el animal durante la nebulización de varias dosis.

25 Una realización que permite un tensado y una activación con una mano del inhalador 1 se explicará a continuación con más detalle mediante referencia a las otras Figuras.

30 El inhalador 1 comprende preferentemente un medio 36 para cubrir y/o limpiar la boquilla de expulsión 12, según se muestra esquemáticamente en la Fig. 4. Por lo tanto, cualquier suciedad de la boquilla de expulsión 12 que podría interferir con una buena nebulización y/o dosificación puede evitarse y/o eliminarse. Dicha suciedad puede producirse fácilmente en particular en un entorno áspero, tal como en un establo o similar.

35 El medio puede ser operado preferentemente desde el exterior.

40 En la realización mostrada, el medio está construido en forma de un elemento giratorio 36 o diseñado para que sea pivotable. Sin embargo, también pueden consistir en una guía deslizante, un soporte o similares.

45 El medio comprende preferentemente un elemento de limpieza 37, por ejemplo, en forma de una esponja, un cepillo o similar. Sin embargo, aquí también son posibles otras soluciones de diseño.

50 El medio puede usarse, por ejemplo, para cubrir la boquilla de expulsión 12 antes de cualquier limpieza del dispositivo complementario 23 o de la cámara 24. Alternativamente o adicionalmente, la boquilla de expulsión 12 puede limpiarse, por ejemplo, después de la limpieza del dispositivo complementario 23 o de la cámara 24 y/o después de la extracción del dispositivo complementario 23 mediante el uso del medio o del elemento de limpieza 37.

55 Preferentemente, el inhalador 1 está conectado o es conectable al dispositivo complementario 23 de forma que el inhalador 1 o su alojamiento (formado en este caso a partir de dos partes de alojamiento 16 y 18) no pueda moverse o deslizarse con respecto al dispositivo complementario 23 o al dispositivo de dispensación 27 durante la manipulación o el uso. Esto permite una estructura simple y robusta.

60 Preferentemente, el inhalador 1 o su alojamiento (particularmente sus partes de alojamiento 16 y/o 18) comprende un asa o una empuñadura para sujetar el dispositivo complementario 23 y/o el dispositivo de dispensación 27 durante su uso. Esto da como resultado una estructura simple y/o compacta.

65 Ahora se describirá con más detalle una realización alternativa del inhalador propuesto 1 con el dispositivo complementario 23, con referencia a las Fig. 5 y 6. La Fig. 5 muestra una vista lateral, y la Fig. 6 una vista en planta. En particular, sólo se explicarán las diferencias esenciales con respecto a la realización descrita anteriormente, lo que significa que las explicaciones y notas previas todavía se aplican correspondientemente o de una forma similar, incluso si no se han repetido en la descripción asociada.

En la realización alternativa mostrada, el inhalador 1 está diseñado para ser tensado y liberado usando una mano. Con este fin se asocia un dispositivo tensor 38 con el inhalador 1. La construcción en la que el inhalador 1 puede ser tensado y liberado usando una mano también puede conseguirse independientemente de otros aspectos, en particular también independientemente del dispositivo complementario 23 y/o del dispositivo de dispensación 27.

5 En la realización mostrada, el dispositivo tensor 38 también comprende preferentemente una parte rotable, particularmente la parte interna 17 del inhalador 1, para tensionar el resorte de guía 7 u otro almacenamiento de resorte o almacenamiento de energía.

10 El dispositivo tensor 38 comprende preferentemente un elemento accionador operable manualmente 39 que preferentemente es pivotable durante su operación, en particular contra la fuerza de un resorte de restauración asociado 40. Particularmente preferentemente, el elemento accionador 39 se mantiene de forma pivotable sobre el inhalador 1 o su alojamiento y/o mediante el dispositivo complementario 23. Alternativamente, el dispositivo tensor 38 comprende un receptáculo en particular de tipo alojamiento 41, en particular en forma de un alojamiento superior, para el inhalador 1, según se muestra en la Fig. 5. El inhalador 1 puede ser insertado en el receptáculo 41, en particular de forma que el elemento de activación 8 todavía pueda ser operado desde el exterior - por ejemplo, a través de una abertura del receptáculo 41 - y/o de forma que permita el tensado del resorte de guía 7, particularmente mediante la operación del elemento accionador 39.

20 En la realización mostrada, el dispositivo tensor 38 comprende una porción de sujeción o miembro de agarre 42, que en este caso está formado particularmente por el exterior del receptáculo 41. En la realización mostrada, el inhalador 1 está por lo tanto dispuesto preferentemente en el miembro de agarre 42 o puede ser acomodado en el mismo. Sin embargo, también son posibles otras soluciones de diseño. Por ejemplo, el miembro de agarre 42 también puede estar construido por separado o como una parte individual.

25 El dispositivo tensor 38 comprende preferentemente un elemento de acoplamiento 43, para convertir el movimiento del elemento accionador 39 durante su accionamiento en un movimiento de guía - en este caso para rotar la parte de alojamiento 18 y/o la parte 17 o un engranaje o similar, para el tensado del resorte de guía. En particular, el movimiento pivotante del elemento accionador 39 se convierte en un movimiento lineal.

30 En la realización mostrada, el elemento de acoplamiento 43 está construido preferentemente en forma de un bastidor dentado que preferentemente engrana mediante los correspondientes dientes con unos dientes externos, en particular, provistos en la parte de alojamiento 18 o en la parte interna 17. Sin embargo, aquí también son posibles otras soluciones de diseño. Por ejemplo, en lugar del elemento de acoplamiento rígido 43, también puede proporcionarse un elemento de acoplamiento flexible, que está guiado, por ejemplo, alrededor del alojamiento del inhalador 1 o de la parte de alojamiento 18 o de la parte interna 17, de forma que permita una construcción particularmente compacta.

40 El dispositivo tensor 38 preferentemente forma una unidad de construcción que acomoda y/o soporta el inhalador 1 y que preferentemente también soporta el dispositivo complementario 23 y/o el dispositivo de conexión 27. Sin embargo, también son posibles otras soluciones de diseño.

45 Con objeto de tensionar el inhalador 1, el elemento accionador 39 es operado manualmente, preferentemente pivotado, en este caso hacia el miembro de agarre 42.

50 El elemento de acoplamiento 43 convierte este movimiento pivotante en un movimiento lineal en la realización mostrada. Con este fin, el elemento de acoplamiento 43 es guiado sobre el receptáculo 41 o sobre el miembro de agarre 42, en particular para que pueda moverse únicamente de una forma lineal - por ejemplo, en una forma deslizante - y se acopla al extremo libre del elemento accionador 39, en particular a través de un orificio oblongo. Sin embargo, aquí también son posibles otras soluciones de diseño.

55 El movimiento lineal del elemento de acoplamiento 43 durante el tensado del inhalador 1 se produce preferentemente de izquierda a derecha, en la vista mostrada en la Fig. 5. El movimiento lineal provoca que la parte 17 y/o la 18 rote y se tense el resorte de guía 7.

Una vez completado el tensado, el resorte de guía 7 es asegurado contra una relajación prematura, y el elemento accionador 39 puede ser liberado de nuevo. Entonces se produce un reposicionamiento preferentemente automático, particularmente mediante el muelle de restauración 40. Sin embargo, también son posibles otras soluciones de diseño.

60 Después del tensado puede activarse la nebulización. En la realización mostrada, esto se lleva a cabo presionando el elemento de activación 8, que libera el soporte 6 o el resorte de guía 7, de forma que la fuerza del resorte de guía 7 provoca que la dosis de la preparación medicamentosa 2 contenida en la cámara de presión 11 sea nebulizada a través de la boquilla de expulsión 12 - y en particular en el dispositivo complementario 23 unido a la misma. La operación es activada en particular cuando el indicador de inhalación 30 muestra una inhalación, es decir, un flujo de aire en la dirección de la flecha punteada mostrada en la Fig. 4. Debería apreciarse que en la Fig. 4 el indicador de

respiración 30 se muestra en la posición de reposo. El flujo de aire provocaría que el elemento preferentemente con forma de hoja se desviara a la derecha, por ejemplo.

La extensión longitudinal o la dirección de administración principal del dispositivo complementario 23 o de la cámara 24 sigue preferentemente en la dirección de la flecha punteada. La extensión longitudinal del inhalador 1 y/o del eje pivotante del elemento accionador 39 se extiende preferentemente en ángulo recto perpendicularmente a la misma.

Según una realización alternativa particularmente preferida, sin embargo, el eje pivotante del elemento accionador 39 se extiende preferentemente sustancialmente paralelo al mismo.

Particularmente preferentemente, el elemento accionador 39 está dispuesto en un lado del inhalador 1 o del receptáculo 41 o del miembro de agarre 42 que está alejado del elemento de activación 8. La ventaja de esto es que cuando se usa el inhalador 1 o el dispositivo tensor 38, el elemento accionador 39 puede ser empujado hacia el miembro de agarre 42 y hacia un operador, que como ya se ha explicado, está preferentemente en un ángulo recto con respecto a la dirección de dispensación principal o dirección longitudinal del dispositivo complementario 23 o de la cámara 24, lo más preferentemente en el lado derecho del inhalador 1. La dirección de operación del dispositivo tensor 38 o del elemento accionador 39 está preferentemente contra la dirección de operación del elemento de activación 8 y/o en un ángulo recto perpendicular a la dirección de dispensación principal o dirección longitudinal del dispositivo complementario 23 o de la cámara 24.

Debería apreciarse que cuando se opera el elemento accionador 39 también puede realizar un movimiento diferente, es decir, cualquier otro movimiento, es decir, un movimiento adicional o un movimiento lineal. Dependiendo de la realización, el elemento de acoplamiento 43 también puede omitirse, y el elemento accionador 39 puede actuar, por ejemplo, directamente sobre la parte 17 o la 18 o sobre alguna otra parte de engranaje del inhalador 1. La Fig. 5 muestra esquemáticamente una ranura 44 para el medio (no mostrado) para cubrir o limpiar. En particular, el medio puede estar construido en forma de una rampa que está guiada, por ejemplo, por el dispositivo complementario 23, que permite cubrir el conector 25 o el miembro de conexión 25, y/o que es operable desde el exterior.

Debería apreciarse que el asa 42 tiene preferentemente forma de pistola. Esto se aplica para todas las realizaciones.

Además, debe apreciarse que el inhalador 1 puede ser operado varias veces, una después de otra, en particular sin cambiar el recipiente 3 ni rellenar el inhalador 1. Preferentemente, el inhalador 1 contiene múltiples dosis del medicamento 2. Esto se aplica para todas las realizaciones.

El inhalador propuesto 1 está diseñado en particular para la breve nebulización de la preparación medicamentosa 2, por ejemplo, únicamente para una o dos inhalaciones. Sin embargo, también puede estar diseñado o ser utilizable durante una nebulización más larga o continua.

El inhalador propuesto 1 hace posible la nebulización y la dispensación en particular de una pluralidad de dosis, una después de la otra. Esto puede llevarse a cabo mediante la operación de una mano, en particular. Por lo tanto, un operador tiene la otra mano libre para sujetar a una persona que necesite ayuda, tal como un niño pequeño o un anciano, o un animal tal como un caballo o similar. Esto permite particularmente una aplicación universal.

A continuación se recogen algunos compuestos, ingredientes y/o formulaciones preferidos de la preparación medicamentosa 2.

Los compuestos recogidos a continuación pueden usarse en el dispositivo según la invención por sí mismos o en combinación. En los compuestos mencionados a continuación, W es una sustancia farmacológicamente activa y se selecciona (por ejemplo) entre beta miméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de la PDE4, antagonistas del LTD4, inhibidores del EGFR, agonistas dopaminérgicos, antihistamínicos H1, antagonistas del PAF, inhibidores de la cinasa PI3. Además, pueden combinarse unas combinaciones dobles o triples de W y usarse en el dispositivo según la invención. Algunas combinaciones de W podrían ser, por ejemplo:

- W representa un beta mimético, combinado con un anticolinérgico, un corticosteroide, un inhibidor de la PDE4, un inhibidor del EGFR o un antagonista del LTD4,
- W representa un anticolinérgico, combinado con un beta mimético, un corticosteroide, un inhibidor de la PDE4, un inhibidor del EGFR o un antagonista del LTD4,
- W representa un corticosteroide, combinado con un inhibidor de la PDE4, un inhibidor del EGFR o un antagonista del LTD4
- W representa un inhibidor de la PDE4, combinado con un inhibidor del EGFR o un antagonista del LTD4
- W representa un inhibidor del EGFR, combinado con un antagonista del LTD4.

Los compuestos usados como beta miméticos son preferentemente compuestos elegidos entre 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

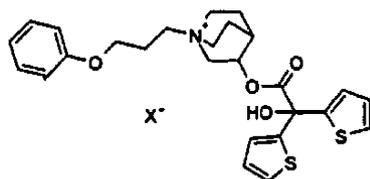
- 5 – 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencil-sulfonamida
 – 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona
 – 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil]etil]-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona
 – 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino] etanol
 – 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino] etanol
 10 – 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
 15 – 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-(etil-4-fenoxi-acetato)-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
 20 – 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)-
 25 butírico
 – 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]-etil)-benzaldehído
 – N-[2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-[2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino]-etil)-fenil]-formamida
 30 – 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-hexilamino)-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-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-5-metil-fenil]-urea
 – 4-(2-{6-[2-(2,6-dicloro-benciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol
 35 – 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencilsulfonamida
 – 3-(3-{7-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-heptiloxi}-propil)-bencilsulfonamida
 – 4-(2-{6-[4-(3-ciclopentanosulfonil-fenil)-butoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol
 – N-Adamantan-2-il-2-(3-{2-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida
- 40 opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición ácida, los solvatos o los hidratos de los mismos farmacológicamente aceptables. Según la invención, la sales de adición ácida de los beta miméticos se seleccionan preferentemente entre el clorhidrato, el bromhidrato, el yodhidrato, el sulfhidrato, el fosfhidrato, el hidrometansulfonato, el hidronitrato, el hidromaleato, el hidroacetato, el hidrocitrato, el hidrofumarato, el hidrotartrato, el hidroxalato, el hidrosuccinato, el hidrobenczoato y el hidro-p-toluensulfonato.
- 45

Los anticolinérgicos usados son preferentemente compuestos elegidos entre las sales de tiotropio, preferentemente la sal de bromuro, las sales de oxitropio, preferentemente la sal de bromuro, las sales de flutropio, preferentemente la sal de bromuro, las sales de ipratropio, preferentemente la sal de bromuro, las sales de glicopirronio, preferentemente la sal de bromuro, las sales de tropio, preferentemente la sal de cloruro, la tolterodina. En las sales mencionadas anteriormente, los cationes son los constituyentes farmacológicamente activos. Como aniones, las sales mencionadas anteriormente pueden contener preferentemente el cloruro, el bromuro, el yoduro, el sulfato, el fosfato, el metansulfonato, el nitrato, el maleato, el acetato, el citrato, el fumarato, el tartrato, el oxalato, el succinato, el benzoato o el p-toluensulfonato, mientras que como contraiones se prefieren el cloruro, el bromuro, el yoduro, el sulfato, el metansulfonato o el p-toluensulfonato. Son particularmente preferidas todas las sales de los cloruros, los bromuros, los yoduros y los metansulfonatos.

50

55

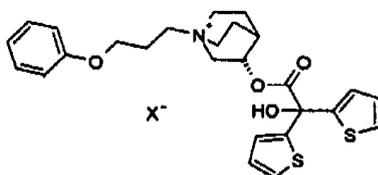
Otros anticolinérgicos preferidos se seleccionan entre las sales de fórmula AC-1



AC-1

5 en la que X⁻ representa un anión con una única carga negativa, preferentemente un anión seleccionado entre el fluoruro, el cloruro, el bromuro, el yoduro, el sulfato, el fosfato, el metansulfonato, el nitrato, el maleato, el acetato, el citrato, el fumarato, el tartrato, el oxalato, el succinato, el benzoato y el p-toluensulfonato, preferentemente un anión con una única carga negativa, particularmente preferentemente un anión seleccionado entre el fluoruro, el cloruro, el bromuro, el metansulfonato y el p-toluensulfonato, particularmente preferentemente el bromuro, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros o los hidratos de los mismos. Son de particular importancia aquellas combinaciones farmacéuticas que contienen los enantiómeros de fórmula AC-1-en

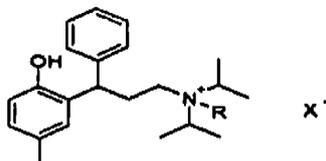
10



AC-1-en

15 en la que X⁻ puede tener los significados mencionados anteriormente. Otros anticolinérgicos preferidos se seleccionan entre las sales de fórmula AC-2

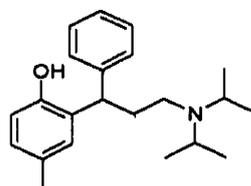
15



AC-2

20 en la que R representa metilo o etilo y en la que X⁻ puede tener los significados mencionados anteriormente. En una realización alternativa, el compuesto de fórmula AC-2 también puede estar presente en forma de la base libre AC-2-base.

20



AC-2-base

25 Otros compuestos especificados son:

- 2,2-difenilpropionato metobromuro de tropenol,
- 2,2-difenilpropionato metobromuro de escopina,
- 2-fluoro-2,2-difenilacetato metobromuro de escopina,
- 30 - 2-fluoro-2,2-difenilacetato metobromuro de tropenol;
- 3,3',4,4'-tetrafluorobencilato metobromuro de tropenol,
- 3,3',4,4'-tetrafluorobencilato metobromuro de escopina,

30

- 4,4'-difluorobencilato metobromuro de tropenol,
- 4,4'-difluorobencilato metobromuro de escopina,
- 3,3'-difluorobencilato metobromuro de tropenol,
- 3,3'-difluorobencilato metobromuro de escopina;
- 5 – 9-hidroxi-fluoren-9-carboxilato metobromuro de tropenol;
- 9-fluoro-fluoren-9-carboxilato metobromuro de tropenol;
- 9-hidroxi-fluoren-9-carboxilato metobromuro de escopina;
- 9-fluoro-fluoren-9-carboxilato metobromuro de escopina;
- 9-metil-fluoren-9-carboxilato metobromuro de tropenol;
- 10 – 9-metil-fluoren-9-carboxilato metobromuro de escopina;
- bencilato metobromuro de ciclopropiltropina;
- 2,2-difenilpropionato metobromuro de ciclopropiltropina;
- 9-hidroxi-xanten-9-carboxilato metobromuro de ciclopropiltropina;
- 9-metil-fluoren-9-carboxilato metobromuro de ciclopropiltropina;
- 15 – 9-metil-xanten-9-carboxilato metobromuro de ciclopropiltropina;
- 9-hidroxi-fluoren-9-carboxilato metobromuro de ciclopropiltropina;
- metil 4,4'-difluorobencilato metobromuro de ciclopropiltropina;
- 9-hidroxi-xanten-9-carboxilato metobromuro de tropenol;
- 9-hidroxi-xanten-9-carboxilato metobromuro de escopina;
- 20 – 9-metil-xanten-9-carboxilato metobromuro de tropenol;
- 9-metil-xanten-9-carboxilato metobromuro de escopina;
- 9-etil-xanten-9-carboxilato metobromuro de tropenol;
- 9-difluorometil-xanten-9-carboxilato metobromuro de tropenol;
- 9-hidroximetil-xanten-9-carboxilato metobromuro de escopina,

25 Los compuestos mencionados anteriormente también pueden usarse en forma de las sales en el ámbito de la presente invención, en las que en lugar del metobromuro se usan las sales de meto-X, en la que X puede tener los significados proporcionados anteriormente en el presente documento para X.

30 Como corticosteroides es preferible el uso de los compuestos elegidos entre beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, etiprednol, flunisolida, fluticasona, loteprednol, mometasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, triamcinolona, RPR-106541, NS-126, ST-26 y

- 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotionato de (S)-
- 35 fluorometilo
- (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il)6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotionato,
- 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tertametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17 β -
- 40 carboxilato de cianometilo

opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros o los diastereómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales y los derivados de los mismos, los solvatos y/o los hidratos de los mismos. Cualquier referencia a esteroides incluye una referencia a cualquier sal o derivado, hidrato o solvato de los mismos que pueda existir. Algunos ejemplos de posibles sales y derivados de los esteroides pueden ser: las sales de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, las sales de sodio o de potasio, los sulfobenzoatos, los fosfatos, los isonicotinatos, los acetatos, los dicloroacetatos, los propionatos, los dihidrogenofosfatos, los palmitatos, los pivalatos o los furcatos.

Los inhibidores de la PDE4 que pueden usarse son preferentemente compuestos elegidos entre enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofimidilast, pumafentrin, lirimilast, arofilina, atizoram, D-4418, Bay-198004, BY343, 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

- 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-
- 55 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
- ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico]
- 2-carbometoxi-4-cian-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona
- 60 – cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]
- [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-(terc-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina

opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros o los diastereómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición ácida de los mismos, los solvatos y/o los hidratos de los mismos farmacológicamente aceptables. Según la invención, las sales de adición ácida de los beta miméticos se seleccionan preferentemente entre el clorhidrato, el bromhidrato, el yodhidrato, el sulfhidrato, el fosfhidrato, el hidrometansulfonato, el hidronitrato, el hidromaleato, el hidroacetato, el hidrocitrato, el hidrofumarato, el hidrotartrato, el hidroxalato, el hidrosuccinato, el hidrobenczoato y el hidro-p-toluensulfonato.

Los antagonistas del LTD4 usados son preferentemente compuestos elegidos de entre 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-(((1R)-3-(3-(2-(2,3-diclorotien[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-propil)tio)metil) ciclopropan acético
- ácido [2-[[2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil] acético

opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros o los diastereómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición ácida, los solvatos y/o los hidratos de los mismos farmacológicamente aceptables. Según la invención, las sales de adición ácida de los beta miméticos se seleccionan preferentemente entre el clorhidrato, el bromhidrato, el yodhidrato, el sulfhidrato, el fosfhidrato, el hidrometansulfonato, el hidronitrato, el hidromaleato, el hidroacetato, el hidrocitrato, el hidrofumarato, el hidrotartrato, el hidroxalato, el hidrosuccinato, el hidrobenczoato y el hidro-p-toluensulfonato. Por sales o derivados que los antagonistas del LTD4 pueden ser opcionalmente capaces de formar se entienden, por ejemplo: las sales de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, las sales de sodio o de potasio, las sales de metales alcalinotérreos, los sulfobenczoatos, los fosfatos, los isonicotinatos, los acetatos, los propionatos, los dihidrogenofosfatos, los palmitatos, los pivalatos o los furcatos.

Los inhibidores del EGFR que pueden usarse son preferentemente compuestos elegidos entre cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 y

- 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-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
- 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
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-to-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropil-metoxi-quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropil-metoxi-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-to-(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-fluoro-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
- 5 – 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-to-(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
- 10 – 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
- 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
- 15 – 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
- 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
- 20 – 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
- 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
- 25 – 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-hidroxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 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
- 30 – 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 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
- 35 – 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
- 40 – 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
- 45 – 4-[(3-cloro-4-fluoro-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-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
- 50 – 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
- 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
- 55 – 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-metansulfonil-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
- 60 – 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-etilfenil)amino]-6-[1-(2-metoxiacetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-etilfenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(2-metilmorfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxiquinazolina
- 5 – 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-etilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina
- 10 – 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-metilamino)ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina
- 15 – 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino)ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina
- 20 – 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-fluorofenil)amino]-6-(1-metansulfonilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina

25 opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición ácida, los solvatos o los hidratos de los mismos farmacológicamente aceptables. Según la invención, las sales de adición ácida de los beta miméticos se seleccionan preferentemente entre el clorhidrato, el bromhidrato, el yodhidrato, el sulfhidrato, el fosfhidrato, el hidrometansulfonato, el hidronitrato, el hidromaleato, el hidroacetato, el hidrocitrato, el hidrofumarato, el hidrotartrato, el hidroxalato, el hidrosuccinato, el hidrobenczoato y el hidro-p-toluensulfonato.

35 Los agonistas dopaminérgicos usados son preferentemente compuestos elegidos entre bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurid y viozan, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición ácida, los solvatos o los hidratos de los mismos farmacológicamente aceptables. Según la invención, las sales de adición ácida de los beta miméticos se seleccionan preferentemente entre el clorhidrato, el bromhidrato, el yodhidrato, el sulfhidrato, el fosfhidrato, el hidrometansulfonato, el hidronitrato, el hidromaleato, el hidroacetato, el hidrocitrato, el hidrofumarato, el hidrotartrato, el hidroxalato, el hidrosuccinato, el hidrobenczoato y el hidro-p-toluensulfonato.

40 Los antihistamínicos H1 que pueden usarse son preferentemente compuestos elegidos entre epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros, los diastereómeros de los mismos y opcionalmente en forma de las sales de adición ácida, los solvatos o los hidratos de los mismos farmacológicamente aceptables. Según la invención, las sales de adición ácida de los beta miméticos se seleccionan preferentemente entre el clorhidrato, el bromhidrato, el yodhidrato, el sulfhidrato, el fosfhidrato, el hidrometansulfonato, el hidronitrato, el hidromaleato, el hidroacetato, el hidrocitrato, el hidrofumarato, el hidrotartrato, el hidroxalato, el hidrosuccinato, el hidrobenczoato y el hidro-p-toluensulfonato.

50 Además, también pueden usarse macromoléculas inhalables según se divulga en el documento ER 1 003 478 A1 o en el documento CA 2297174 A1.

55 Además, el compuesto puede seleccionarse entre los derivados de alcaloides ergotamínicos, los triptanos, los inhibidores del CGRP, los inhibidores de la fosfodiesterasa-V, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros o los diastereómeros de los mismos, opcionalmente en forma de las sales de adición ácida, los solvatos y/o los hidratos de los mismos farmacológicamente aceptables.

60 Algunos ejemplos de derivados de alcaloides ergotamínicos son dihidroergotamina y ergotamina.

Lista de los números de referencia

1	inhalador	29	válvula de entrada
2	preparación medicamentosa	30	indicador de inhalación
3	recipiente	31	fosa nasal

ES 2 593 428 T3

4	bolsa	32	caballo
5	generador de presión	33	salida
6	soporte	34	cavidad nasal
7	resorte de guía	35	paso ciego
8	elemento de activación	36	elemento giratorio
9	tubo transportador	37	elemento de limpieza
10	válvula antirretorno	38	dispositivo tensor
11	cámara de presión	39	elemento de activación
12	boquilla de expulsión	40	resorte de restauración
13	miembro de conexión	41	receptáculo
14	aerosol	42	miembro de agarre
15	abertura de suministro de aire	43	elemento de acoplamiento
16	primera parte de alojamiento (parte superior)	44	ranura
17	parte interna		
17a	parte superior de la parte interna		
17b	parte inferior de la parte interna		
18	segunda parte de alojamiento (parte inferior)		
19	elemento de retención		
20	resorte (en la parte de alojamiento inferior)		
21	base del recipiente		
22	elemento de perforación		
23	dispositivo complementario		
24	cámara		
25	conector		
26	conector de dispensación		
27	dispositivo de dispensación		
28	abertura de entrada		

REIVINDICACIONES

1. Inhalador portátil (1) para la nebulización dosificada exenta de propulsor de una preparación medicamentosa (2), preferentemente para un animal, particularmente un caballo (32),
 5 que tiene un generador de presión (5), que preferentemente esta forma de una bomba y/o que preferentemente se manipula mecánicamente, y que tiene una boquilla de expulsión (12) para la administración de la preparación medicamentosa nebulizada (2) en forma de un aerosol (14),
 10 el generador de presión (5) que tiene un resorte de guía (7) para la generación de la presión y la nebulización, el inhalador (1) que tiene un dispositivo tensor (38) para el tensado del resorte de guía (7), caracterizado por que el inhalador (1) o el dispositivo tensor (38) están contruidos para ser operables con una mano, en el que el dispositivo tensor (38) comprende un elemento accionador operable manualmente (39) que es pivotable durante su accionamiento,
 15 en el que el dispositivo tensor (38) comprende un elemento de acoplamiento (43) para convertir el movimiento del elemento accionador (39) durante su accionamiento en un movimiento de guía para el tensado del resorte de guía (7), y en el que el elemento de acoplamiento (43) está configurado para convertir el movimiento pivotante del elemento accionador (39) en un movimiento lineal.
- 20 2. Inhalador según la reivindicación 1, caracterizado por que el dispositivo complementario (23) o la cámara (24) tiene una construcción cilíndrica, alargada o cónica.
3. Inhalador según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que el conector (25) para la admisión del aerosol (14) está dispuesto entre los extremos opuestos de la cámara (24) o se abre lateralmente dentro de la cámara (24).
 25
4. Inhalador según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la cámara (24) tiene un volumen de más de 0,2 l, preferentemente de más de 0,25 l, en particular de aproximadamente entre 0,3 y 0,6 l.
5. Inhalador según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el dispositivo complementario (23) tiene una abertura de entrada (28) para la admisión del suministro de aire en el interior de la cámara (24), estando dispuesta la abertura de entrada (28) antes del conector (25) para permitir el paso del aerosol (14) a la cámara (24).
 30
6. Inhalador según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el indicador de inhalación (30) funciona mecánicamente y/o comprende un elemento que puede ser desviado o pivotado por el flujo de aire.
 35
7. Inhalador según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el dispositivo de dispensación (27) comprende o forma una pieza terminal suave que tiene una salida (33).
8. Inhalador según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el dispositivo de dispensación (27) está construido en forma de un adaptador nasal para su inserción en una fosa nasal (31) de un caballo (32) o de otro animal.
 40
9. Inhalador según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el inhalador (1) comprende un medio para la limpieza mecánica de la boquilla de expulsión (12).
 45
10. Inhalador según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el medio comprende un elemento giratorio (36) y/o un elemento de limpieza (37).
11. Inhalador según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la generación de presión o la nebulización se realiza mediante una fuerza de resorte.
 50
12. Inhalador según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el inhalador (1) comprende un dispositivo complementario (23) con una cámara (24) para la recepción y/o el almacenamiento intermedio del aerosol (14), teniendo el inhalador (1) al menos una de las siguientes características:
 55
- (a) la introducción del aerosol (14) en el interior de la cámara (24) tiene lugar a un ángulo recto con respecto a la dirección de dispensación principal y/o a la dirección longitudinal de la cámara (24);
 - (b) el dispositivo complementario (23) comprende una válvula de entrada (29) para la admisión del suministro de aire en el interior de la cámara (24) y para prevenir el flujo en la dirección opuesta, estando dispuesta la válvula de entrada (29) antes de un conector (25) para la admisión del aerosol (14) en el interior de la cámara (24);
 - (c) el dispositivo complementario (23) comprende un indicador de inhalación (30) para indicar el flujo de aire a través de la cámara (24) en la dirección de dispensación;
 - (d) el dispositivo complementario (23) comprende una conexión de dispensación (26) para la conexión con un dispositivo de dispensación (27) únicamente en una posición de rotación definida;
 - (e) el inhalador (1) comprende un dispositivo de dispensación (27) que puede ser conectado al dispositivo complementario (23) o que está formado en el mismo, teniendo el dispositivo de dispensación (27) un diámetro o
 60
 - 65

una sección transversal mayor que la cámara (24);

(f) el inhalador (1) está construido para que sea susceptible de ser tensado y liberado usando una mano;

(g) el inhalador (1) comprende un elemento de activación (8) que está dispuesto en la dirección longitudinal de la cámara (24);

5 (h) el inhalador (1) comprende un medio para cubrir y/o limpiar la boquilla de expulsión (12).

13. Inhalador según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el dispositivo tensor (38) comprende un elemento accionador (39) que puede ser operado manualmente para el tensado del resorte de guía (7), siendo dicho elemento accionador (39) en particular pivotable y/o movable de una forma lineal.

10 14. Inhalador según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el inhalador (1) está construido de forma que el aerosol (14) se administra a una velocidad baja, en particular a una velocidad menor de 2 m/s, particularmente preferentemente de aproximadamente 1,6 m/s o menos, a una distancia de 10 cm desde la boquilla de expulsión (12).

15 15. Inhalador según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el inhalador (1) está construido de forma que expulsa y nebuliza entre 10 y 50 µl de la preparación medicamentosa (2) por accionamiento o dosis durante un periodo de más de 0,7 s, particularmente sustancialmente de 1 s o más.

20

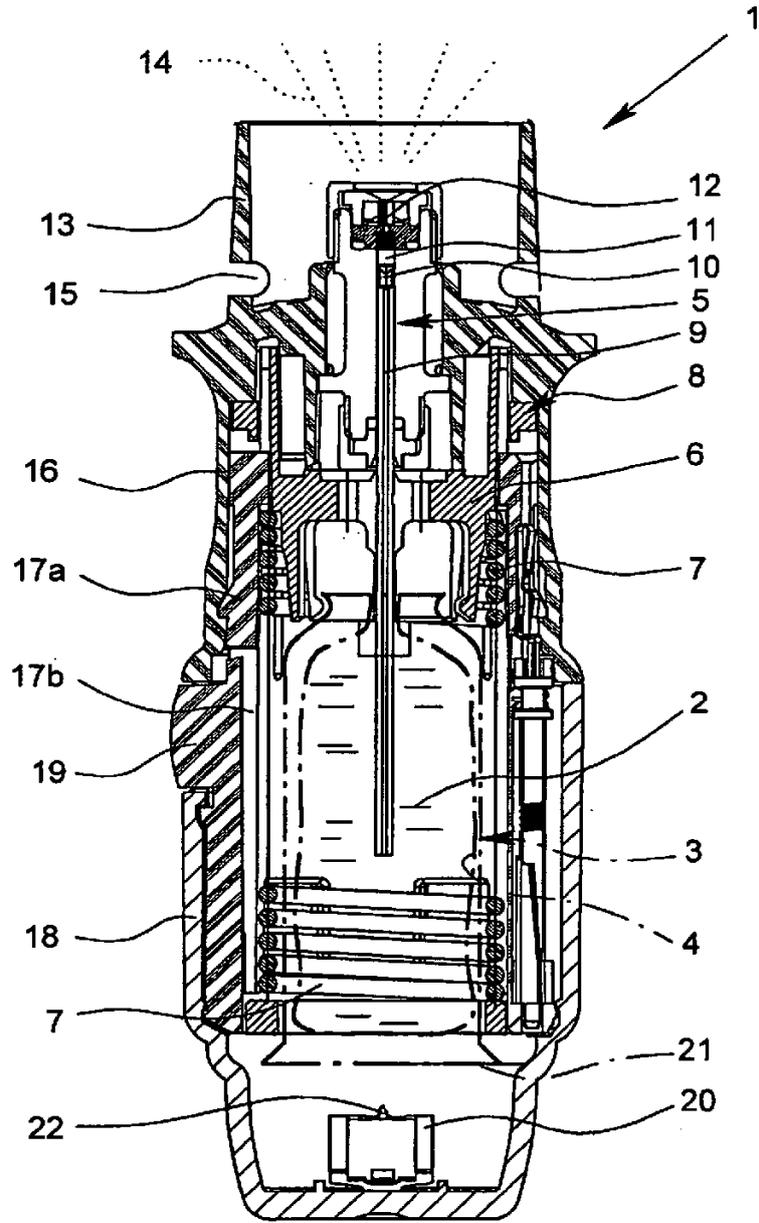


Fig. 1

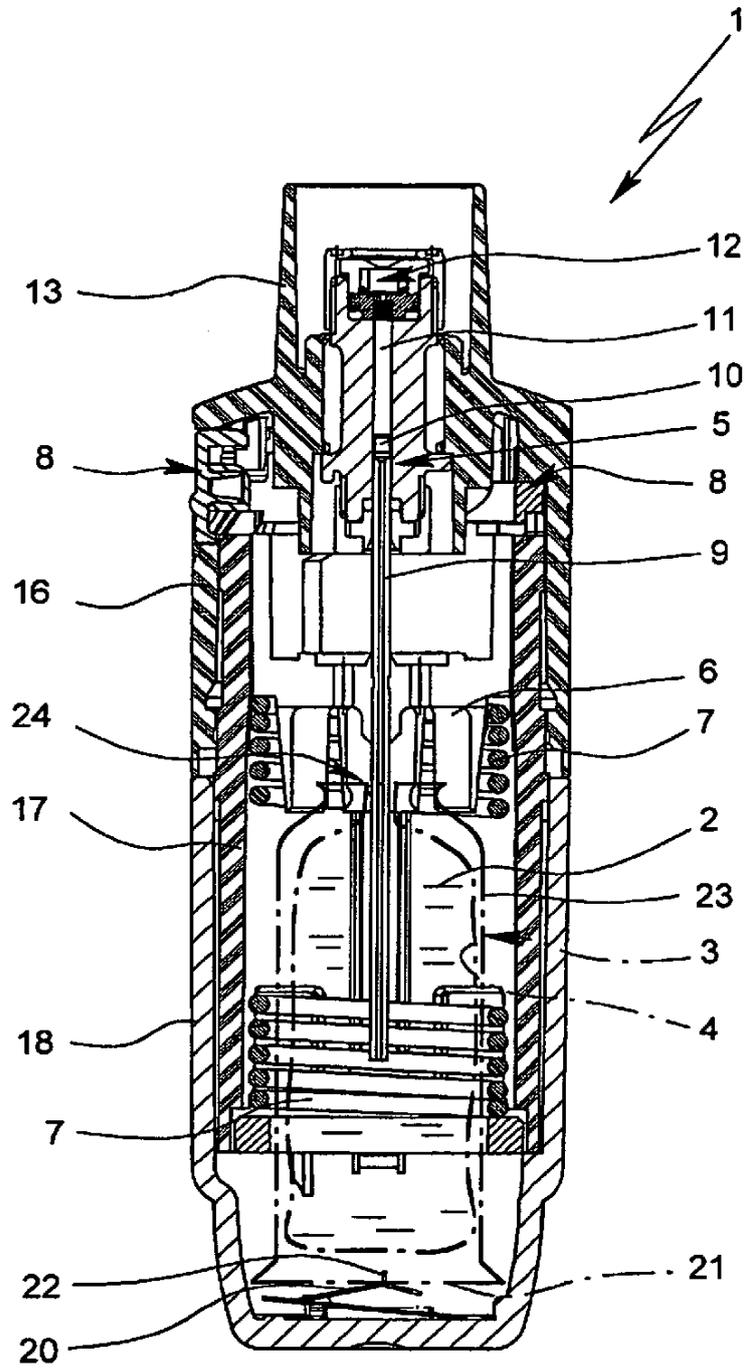


Fig. 2

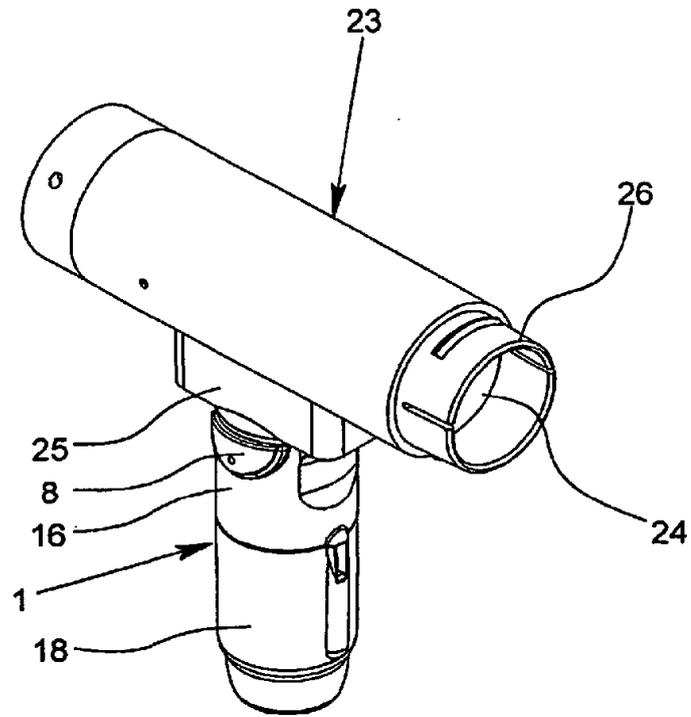


Fig. 3

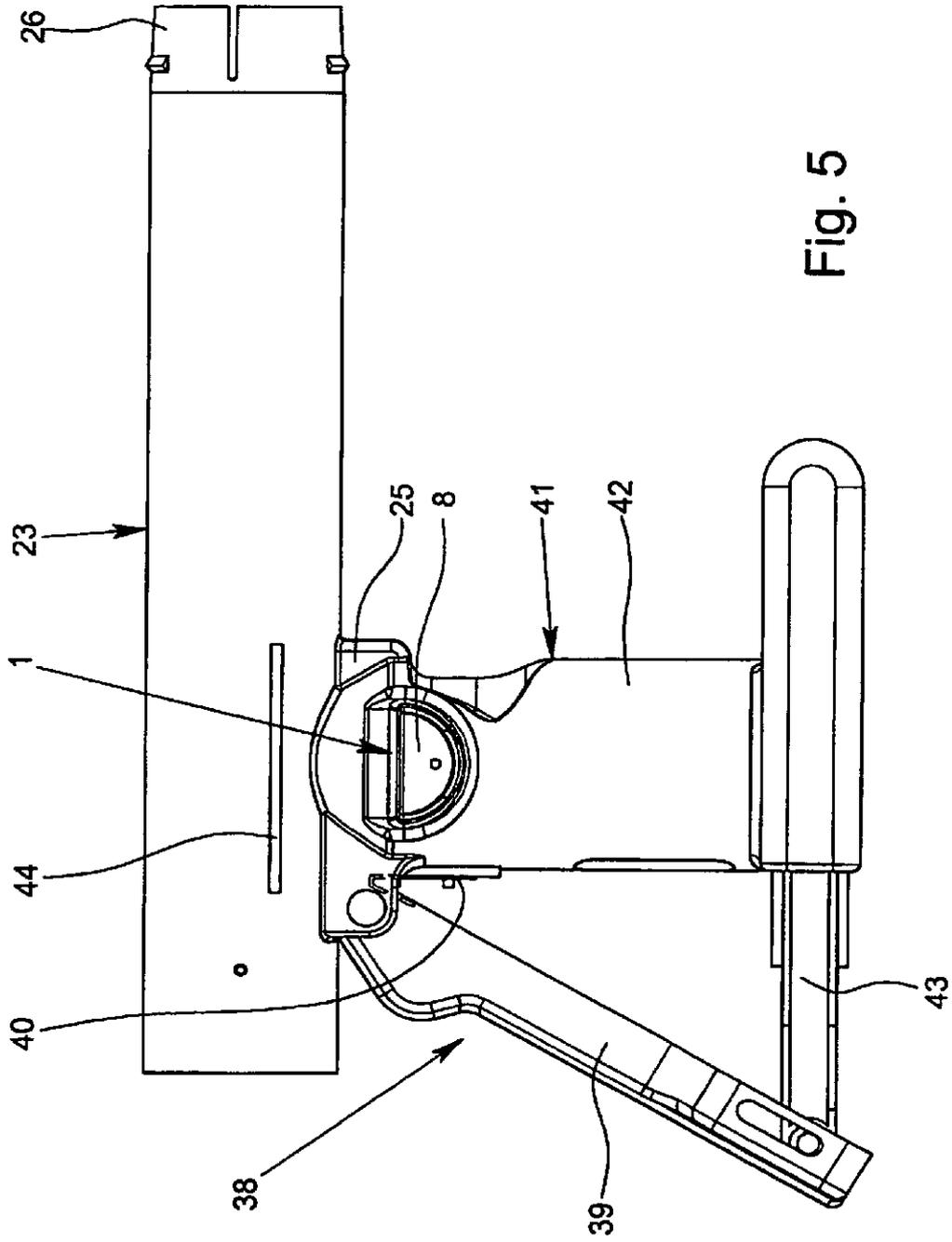


Fig. 5

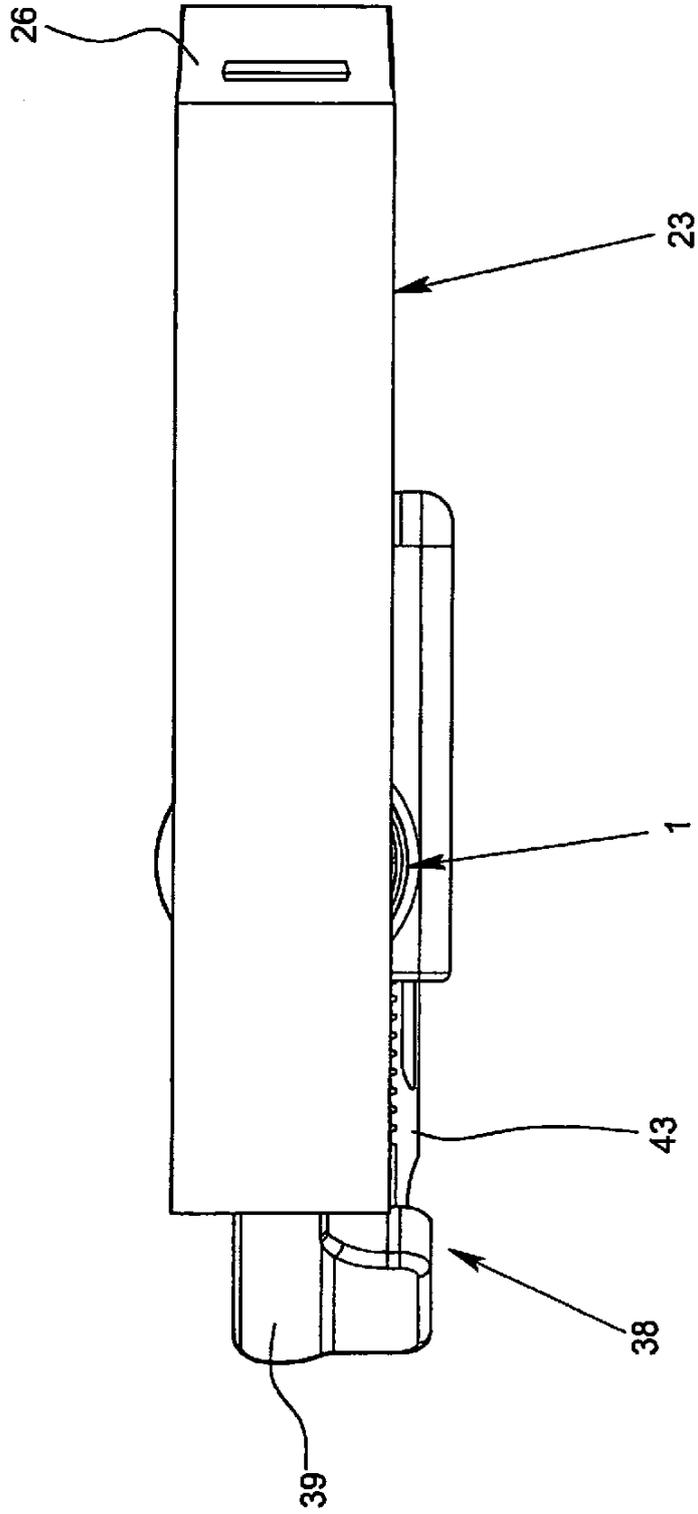


Fig. 6