

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 580**

51 Int. Cl.:

G01N 21/95 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2006 PCT/EP2006/067557**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2007 WO07045670**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2006 E 06807388 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 1941263**

54 Título: **Control del llenado al 100 % semicuantitativo, óptico, de cápsulas farmacéuticas en máquinas llenadoras de cápsulas**

30 Prioridad:
19.10.2005 DE 102005049958

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2017

73 Titular/es:
**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:
**JULIUS, KLAUS y
STOECKEL, PETER**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 617 580 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

Control del llenado al 100 % semicuantitativo, óptico, de cápsulas farmacéuticas en máquinas llenadoras de cápsulas

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la monitorización del llenado de una cápsula con un medicamento, así como a un procedimiento de llenado correspondiente. Las formas para inhalación y perorales en forma de polvo se envasan en la industria farmacéutica en cápsulas, por ejemplo en cápsulas de gelatina dura. Para el llenado de las cápsulas se conocen diferentes procedimientos y máquinas. Estos se asemejan en que trabajan sin excepción volumétricamente. Un volumen de dosificación predeterminado se llena de la manera más homogénea posible con el medicamento que, en la mayoría de los casos se encuentra en forma de polvo. A este respecto, se forma un cilindro de polvo que se apelmaza de forma suelta. Este cilindro saca a presión a continuación de la cámara dosificadora y cae en la parte inferior de cápsula. La parte inferior de cápsula se cierra tras el llenado poniendo la tapa.

15 Las máquinas llenadoras de cápsulas conocidas trabajan con alto rendimiento, de modo que se llenan con polvo hasta 250000 cápsulas por hora. Las medidas usadas para la garantía de calidad abarcan un control por muestreo de las cápsulas en cuanto a la cantidad de llenado correcta. La calidad de las cápsulas se valora basándose en las muestras al azar y el cálculo estadístico correspondiente. En la mayoría de los casos, la medición de muestras al azar tiene lugar mediante pesada. Un procedimiento de este tipo es costoso en particular en el caso de pequeñas cantidades de llenado. En este caso, es necesaria en concreto, adicionalmente, una pesada con tara de la cápsula vacía. Además, a este respecto, no tiene lugar ningún examen al 100% de las cápsulas. Por este motivo, en el examen por muestreo debe contarse con que en el caso de cada carga verdaderamente conforme a las especificaciones de cápsulas rellenas, en función del rigor de los criterios estadísticos de muestreo esté presente un número más o menos grande de cápsulas, que no corresponde inequívocamente a las especificaciones de calidad. Esto puede representar en el caso individual, con la administración del medicamento, un riesgo para la salud y por lo tanto debería evitarse. Existe por lo tanto una necesidad fundamental de una inspección que asegure la calidad de las cápsulas, que permita, por un lado, un examen al 100% de todas las cápsulas y que, por otro lado, pueda llevarse a cabo en la medida de lo posible de modo que con ello no se ralentice el proceso de llenado o el proceso de producción de las cápsulas por la inspección. Por ejemplo, por el documento US 3.969.227 se conoce un procedimiento o un dispositivo en los que las cápsulas se inspeccionan a trasluz con dos rayos de luz. El material de relleno en la cápsula interrumpe los rayos de luz. Por lo tanto, por medio de la distribución de la intensidad en los rayos transmitidos, puede deducirse el nivel de llenado de polvo en la cápsula. Este procedimiento es desventajoso en la medida que solo permite dar una predicción meramente cualitativa sobre si la cápsula está llena o no. En particular, en el caso de una pequeña cantidad de llenado en la cápsula, es insuficiente la precisión del procedimiento.

40 Por la publicación "Füllstandsmessung mit Ultraschall von pelletgefüllten Hartgelatine kapseln" de H. Krasowski, W. Pfeifer, G. Marquardt y U. Kläß (Pharm. Ind. 57, n.º 4, páginas 328 - 332 [1995]) se conoce un procedimiento para determinar el nivel de llenado de cápsulas, determinándose mediante una simple medición del tiempo de propagación de ultrasonido, el nivel de llenado de una cápsula. Este procedimiento es adecuado únicamente para llenados que se distribuyen de manera homogénea en la parte inferior de cápsula. En el caso de cápsulas que son grandes en comparación con el llenado, el procedimiento no puede determinar de manera suficientemente precisa el grado del llenado.

45 La publicación "Automatische Füllkontrolle für die Abfüllung Pellets in Hartgelatine kapseln" de W. Pfeifer, G. Marquardt y M. Rommel (Pharm. Ind. 49, n.º 3, páginas 291 - 297 [1987]) describe un procedimiento en el que la superficie del llenado de una parte inferior de cápsula se irradia con un rayo de luz y sobre ella se genera un punto luminoso. Debido al tamaño del punto luminoso variable con la altura del llenado se determina el nivel de llenado de la cápsula. Se trata del denominado sistema de Berghoff. En un procedimiento adicional discutido en ese documento se exploran los niveles de llenado de varias partes inferiores de cápsula con un vástago palpador. Una inmersión demasiado profunda de un vástago lleva a una interrupción de un rayo de luz. Este procedimiento es muy impreciso. Además, este, al igual que el procedimiento mencionado anteriormente, es adecuado únicamente para llenados que se distribuyen de manera homogénea en la parte inferior de cápsula. Este último procedimiento es adecuado solo para examinar cápsulas paradas. Para ello las cápsulas deben pararse tras el llenado de manera técnicamente costosa y el tiempo de producción se extiende considerablemente.

60 El documento WO 2004/004626 A2 muestra un dispositivo o un procedimiento, en el que se examina el nivel de llenado de cápsulas farmacéuticas de manera optoelectrónica en una máquina llenadora de cápsulas. Para ello se conducen las cápsulas individualmente a través de un recorrido de alimentación hasta una estación de prueba, donde llegan a un campo de radiación electromagnética, que se genera mediante luz polarizada, coherente. El dispositivo incluye un sensor óptico para captar la luz al otro lado de la cápsula. El sensor genera una señal que corresponde a la altura medida del material de relleno en la cápsula, y esta señal se compara con un valor de referencia determinado previamente. Las cápsulas, para las que la señal no es conforme al valor de referencia, se separan.

65

El documento DE 29 10 494 A1 divulga un procedimiento de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

Por lo tanto, es objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento para la monitorización del llenado de una cápsula con un medicamento en forma de polvo así como un procedimiento de este tipo en combinación con un proceso de llenado, en el que, en comparación con el estado de la técnica, se consiga un control del llenado más efectivo y más rápido. Un dispositivo ventajoso en el sentido del objetivo mencionado previamente resulta de la reivindicación dependiente, configuraciones ventajosas son en cada caso objeto de las reivindicaciones dependientes.

El procedimiento de acuerdo con la invención sirve para la monitorización del llenado de una cápsula con un medicamento. Por ejemplo se trata de una cápsula de gelatina dura. Estas cápsulas se componen por ejemplo de una parte inferior y una tapa. Después de que al menos una parte de la cápsula se haya llenado con una masa de relleno predeterminada de contorno cerrado predeterminado con un medicamento, en particular medicamento en forma de polvo, de acuerdo con la invención se registra, en particular en forma de imagen digital, en una etapa de registro al menos la masa de relleno que se encuentra en la parte de la cápsula tras el llenado, y en una etapa de evaluación posterior se efectúa por medio de la imagen registrada en la etapa de registro una valoración del llenado.

La cápsula, que se suministra por ejemplo en una posición de cierre previa para el llenado, se separa en dos partes en una configuración antes del procedimiento de monitorización de acuerdo con la invención mediante presión negativa. La parte inferior de cápsula, como ejemplo de una parte de una cápsula que va a llenarse, se llena con una masa de relleno predeterminada de contorno cerrado, determinado previamente.

La masa de relleno resulta, en el caso de un medicamento previamente en forma de polvo del volumen de dosificación y de la densidad del medicamento. En el caso del medicamento puede tratarse de formas perorales o para inhalación. El polvo se solidifica ligeramente en la cámara de dosificación. Por regla general, la preforma de polvo supera sin daños la caída libre desde la dosificadora hasta la parte inferior de cápsula. La forma o el contorno afilado de la preforma de polvo se mantienen a este respecto. En muchos casos, el volumen de dosificación y por lo tanto la masa de relleno moldeada por presión son cilíndricos.

En la etapa de registro del procedimiento de acuerdo con la invención se registra en forma de imagen al menos la masa de relleno que se encuentra en la parte de la cápsula tras el llenado. Por ejemplo, con una cámara electrónica y un medio óptico adecuado se mira en la parte de cápsula abierta y se toma una imagen. Por ejemplo, la imagen se registra inmediatamente mediante una cámara equipada con un conversor de imágenes digital o se digitaliza una imagen electrónica de una cámara mediante un conversor adicional. La imagen puede encontrarse en una configuración como imagen de escala de grises. Para registrar la imagen, están previstos en una configuración, medios para iluminar el interior de la parte de cápsula. Por ejemplo, el interior de la cápsula se ilumina desde arriba para el registro. De este modo puede estar dispuesto un espejo semipermeable sobre la parte de cápsula para permitir, por medio de este espejo, al mismo tiempo la iluminación y el registro. El registro de la masa de relleno puede tener lugar por ejemplo de manera especialmente fácil cuando debido a una depresión en la parte de cápsula, la masa de relleno se dispone regularmente en esencia tras el llenado en esta depresión y por lo tanto una y otra vez en el mismo sitio.

En la etapa de evaluación, a partir del registro se determina el estado de la masa de relleno que se encuentra en la parte de cápsula. Por ejemplo, se determina el número de fragmentos en la imagen registrada o el grado de fracturación de la masa de relleno. Se efectúa una valoración del llenado para establecer para el llenado individual, si existe o no un llenado erróneo. Por ejemplo, puede existir un llenado erróneo, dado que en el caso de la emisión de la masa de relleno desde el volumen de dosificación hasta la parte de cápsula, se ha producido un desprendimiento incompleto de la masa de relleno del volumen de dosificación. Así mismo, durante el transporte de la masa de relleno hasta la parte de cápsula, pueden romperse partes de la masa de relleno, lo que ha llevado a un llenado no completo. Así mismo, el volumen de dosificación puede haber contenido aún restos, lo que puede llevar a un llenado excesivo. El procedimiento de monitorización de acuerdo con la invención permite una valoración cualitativa de un llenado de cápsula relativamente rápida y además más precisa con respecto al estado de la técnica. El procedimiento de acuerdo con la invención es adecuado en particular para cápsulas en las que la masa de relleno constituye solo un pequeño porcentaje del volumen de la cápsula. Este es el caso raramente en las formas perorales y frecuentemente en las formas para inhalación.

En una configuración ventajosa del procedimiento de acuerdo con la invención, en la etapa de evaluación, a partir del registro de formación de imágenes, se determina el contorno, es decir, la línea perimetral que resulta de la consideración respectiva de la masa de relleno que se encuentra en la parte de la cápsula. A continuación se analiza el contorno, para efectuar una valoración del llenado en comparación con el contorno deducido determinado previamente de la masa de moldeo o del volumen de dosificación. Si ambos contornos se diferencian esencialmente uno de otro y/o si el contorno es, en comparación, muy escabroso, el llenado tiene lugar modificando el contorno exterior de la masa de relleno, y se da un llenado erróneo. Por lo tanto, la desviación de contorno permite, por ejemplo con respecto a todo su recorrido y/o con respecto a sus propiedades caracterizadoras, tal como continuidad, es decir, deducciones de lisura en cuanto a un llenado no suficiente o excesivo de la parte de cápsula y con ello de la cápsula, es decir, finalmente se permite una valoración cualitativa y opcionalmente basándose en la dimensión de

la desviación una valoración cuantitativa del llenado. De acuerdo con una configuración, en la que la masa de relleno ocupa solo un pequeño número de posiciones reproducibles en la parte de cápsula y/o presenta una forma de elevada simetría (por ejemplo forma esférica), la comparación de los recorridos absolutos del contorno basta para efectuar una valoración desde el punto de vista cualitativo y opcionalmente cuantitativo del llenado. El procedimiento de acuerdo con la invención con valoración referida al contorno de la masa de relleno permite una valoración del llenado de cápsulas especialmente rápida y efectiva, en particular en aquellos casos en los que la masa de relleno constituye solo una pequeña parte del volumen de la cápsula.

De acuerdo con una forma de realización ventajosa del procedimiento de acuerdo con la invención, el registro tiene lugar con luz visible, registrándose la masa de relleno con luz del intervalo de frecuencia visible, o inspeccionándose a trasluz la parte de cápsula. De esta manera, el procedimiento puede llevarse a cabo de manera relativamente sencilla y económica. Los elementos constructivos necesarios para llevar a cabo el procedimiento son propensos a fallos y, debido a sus pequeñas dimensiones, pueden integrarse de manera relativamente fácil en instalaciones de llenado existentes para cápsulas farmacéuticas.

En una forma de realización ventajosa del procedimiento para la monitorización del llenado de una cápsula con un medicamento, el registro de formación de imágenes tiene lugar mediante un registro que transmite la parte de la cápsula. Por ejemplo, la cápsula se inspecciona a trasluz desde abajo con luz intensa, para registrar una imagen. De este modo se obtiene el contorno del material de llenado que aparece en la imagen. La elección de la intensidad de luz y su distribución espectral tiene lugar en función de las propiedades ópticas del material de cápsula que va a irradiarse y los otros requisitos de exposición. En función del rendimiento del registro de formación de imágenes, toda la cápsula, es decir, la cápsula ya cerrada de nuevo con la parte superior de cápsula tras el llenado, se examina mediante transmisión. Por ejemplo, esto tiene lugar con ultrasonidos o con luz de alta intensidad y/o con una alta transparencia del material de cápsula. Mediante el registro por transmisión se consigue que el contorno de la masa de relleno pueda determinarse de manera relativamente fácil debido al alto contraste entre la zona que sombreada por la masa de relleno y la zona restante y puede prescindirse de medidas de procesamiento de imágenes, de aumento del contraste, adicionales.

Así mismo, mediante el registro por transmisión se consigue que el gasto desde el punto de vista de la técnica de dispositivos necesario para llevar a cabo el procedimiento, queda relativamente bajo. Debido a las dimensiones en general pequeñas de la cápsula, estas son difícilmente accesibles en la máquina. Una iluminación óptica simultánea del interior y el registro óptico a través de la abertura de la parte inferior de la cápsula es relativamente complicada.

En una forma de realización ventajosa adicional del procedimiento de acuerdo con la invención para la monitorización del llenado, en la etapa de registro, con registro de formación de imágenes, se registra por completo el interior de la parte de la cápsula. De esta manera se consigue que también se determinen partes desprendidas de la masa de relleno o también otras partes que han llegado al interior de la parte de cápsula o de la cápsula durante el examen y esto entra en consideración en la evaluación del llenado desde un punto de vista cualitativo y opcionalmente cuantitativo en una forma de realización.

Una forma de realización ventajosa adicional prevé que durante la etapa de registro se mueva al menos la parte llenada de la cápsula. De esta manera, el procedimiento puede emplearse ventajosamente durante un transporte de la cápsula o de la parte de cápsula por ejemplo durante el llenado, sin que estas deban detenerse de manera que se interrumpa el transporte y con ello se influya de manera desventajosa en la productividad.

De acuerdo con una forma de realización ventajosa adicional, en la etapa de registro tiene lugar el almacenamiento de la vista desde arriba en el interior de la parte de la cápsula. Se ha mostrado que en el caso de un dispositivo de registro dispuesto por debajo de la parte de cápsula, puede suceder que este, por ejemplo sus medio óptico correspondiente, tal como lentes y espejos, pueda empolvarse fácilmente. Esto perjudica de manera desventajosa a un registro de la masa de relleno, o puede llevar a evaluaciones erróneas. Es decir, mediante el dispositivo de registro descrito anteriormente, el dispositivo se vuelve menos propenso a fallos y puede emplearse de forma universal en diferentes materiales de cápsula.

Una forma de realización ventajosa adicional prevé que en la etapa de evaluación, la línea de contorno registrada se examine en busca de zonas cóncavas. Se ha mostrado que el examen en busca de zonas cóncavas en la línea de contorno proporciona una información especialmente fiable sobre cómo de discontinuo se ha vuelto el contorno de la masa de relleno, lo que, por último, puede atribuirse a puntos de rotura en la masa de relleno y con ello a un llenado deficiente.

En la etapa de evaluación de una configuración del procedimiento de acuerdo con la invención, la línea de contorno registrada se aproxima mediante ajuste convexo y la longitud de la línea de contorno registrada se compara con la longitud de la línea de contorno aproximada. Se ha mostrado que mediante la comparación de longitudes de contorno pueden realizarse declaraciones sobre el estado del llenado. Por ejemplo, se determina la longitud de píxel de la línea de contorno registrada y línea de contorno determinada digitalmente (número de píxeles a lo largo de la línea de contorno) y se compara con la longitud de una curva que se obtienen mediante la envolvente convexa de la curva determinada. El cociente de la curva envolvente, es decir la línea de contorno aproximada por la línea de

contorno real proporciona un denominado parámetro de convexidad alfa. Cuando más bajo cae este, más zonas cóncavas y discontinuas se encuentran en el perímetro de la masa de relleno, lo que puede atribuirse por último a puntos de rotura en la masa de relleno y con ello a un llenado deficiente.

5 El valor límite para el parámetro de convexidad se determina por el experto en la práctica con ayuda de una colección lo más amplia posible de imágenes de prueba. Estas imágenes proceden de cápsulas que han funcionado a través de pesada de tara y en bruto. Por consiguiente, la masa del polvo, que puede verse en las imágenes, se conoce exactamente a nivel de microgramos. Basándose en estas imágenes, se establece el límite para el parámetro de convexidad alfa de modo que se diferencian con alta resolución las cápsulas más llenadas de las
10 llenadas correctamente.

En una forma de realización ventajosa adicional, está predeterminado el contorno predeterminado por una masa de relleno cilíndrica. Se ha mostrado que la forma cilíndrica, debido a sus relaciones de curvatura fuertemente convexas, es especialmente adecuada para efectuar una valoración especialmente segura del llenado desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo. Debido a las fuertes curvaturas convexas de la superficie de masa de relleno pueden detectarse fácilmente transiciones discontinuas provocadas por puntos de rotura o transiciones cóncavas en la línea de contorno registrada. De este modo, el procedimiento trabaja de manera muy fiable.

En la etapa de evaluación de una forma de realización ventajosa adicional, se aumenta por un lado el contraste, por otro lado se reduce la gradación de grises o de colores de la imagen. Por último, esto lleva a un reconocimiento facilitado de la línea de contorno en la imagen.

De acuerdo con una forma de realización ventajosa adicional, en el procedimiento de acuerdo con la invención, en la etapa de evaluación, se convierte la imagen mediante la elección de un valor umbral adecuado para la intensidad en una imagen binaria. El valor umbral se predetermina por ejemplo por medio de las condiciones de exposición y de la sensibilidad de exposición del aparato de registro y se ajusta por el experto. Mediante la conversión en una imagen puramente binaria, puede reducirse considerablemente del volumen de datos y acelerarse drásticamente el análisis de imágenes digital con respecto a la línea de contorno que va a determinarse.

En una configuración adicional del procedimiento de acuerdo con la invención, en la etapa de evaluación se somete la imagen a un reconocimiento de bordes morfológico, para determinar la línea de contorno.

Una forma de realización adicional prevé que en la etapa de evaluación se invierta la imagen para simplificar la evaluación.

La invención se refiere además a un procedimiento para el llenado mecánico, continuo, de cápsulas con un medicamento, en el que en cada caso se llena al menos una parte de la cápsula con una masa de relleno predeterminada de contorno predeterminado del medicamento y además tiene lugar una monitorización del llenado de acuerdo con una de las formas de realización descritas anteriormente. En el caso del llenado a máquina, continuo, este tiene lugar de acuerdo con el denominado procedimiento "en línea", es decir, el llenado tiene lugar a modo de cadena de producción. El procedimiento de monitorización en las formas de realización descritas anteriormente permite, debido a su velocidad relativamente alta, con la que tiene lugar el registro y el análisis de la masa de relleno, una monitorización completa, sincrónica con el llenado, de las cápsulas. Por ejemplo, los procedimientos de llenado de este tipo trabajan con una cantidad de producción de 80.000 cápsulas. Dado que el procedimiento de monitorización de acuerdo con la invención para la monitorización de una cápsula individual queda por debajo claramente de un periodo de tiempo de 45 ms, el procedimiento de monitorización de acuerdo con la invención puede combinarse fácilmente con los procedimientos de llenado conocidos, para conseguir una monitorización de calidad completa y efectiva. En el caso del procedimiento de llenado se trata por ejemplo de un denominado procedimiento de relleno, en el que el volumen de dosificación está dotado mediante discos de matriz con orificios correspondientes. Por medio del resultado de la monitorización respectiva tiene lugar opcionalmente la separación de la cápsula en cuestión. Por ejemplo, la cápsula o la parte inferior de cápsula llenada durante el transporte adicional, se empuja por una tobera de aire a partir de la corriente del resto de cápsulas. En una forma de realización tiene lugar la separación de la cápsula considerada como llenada erróneamente con un retardo de aproximadamente 450 ms con respecto al llenado. Por ejemplo, la parte inferior de cápsula se cierra por completo en el tiempo intermedio o transportarse adicionalmente para el envasado. De esta manera se pone a disposición un tiempo suficiente para una posible evaluación retardada. De acuerdo con una forma de realización ventajosa adicional del procedimiento para el llenado mecánico, continuo, el llenado comprende un choque de la masa de relleno contra al menos una parte de la cápsula. Se ha mostrado que un choque de la masa de relleno en la parte de cápsula en cuestión es muy adecuada para establecer una heterogeneidad de la masa de relleno, que lleva a un llenado erróneo, y que va acompañado de una inestabilidad de la masa de relleno mediante un escape de constituyentes de la masa de relleno y que con ello pueda detectarse de manera fiable un llenado erróneo. Basta el choque tras la caída libre.

En una forma de realización ventajosa adicional, el medicamento está en forma de polvo. Se ha mostrado que la combinación de medicamento en forma de polvo y el choque de la masa de relleno compuesta por el mismo es especialmente adecuada para detectar de manera fiable un llenado insuficiente. En el caso de una altura de caída

de aproximadamente 14 mm y un peso teórico de la masa de relleno de 5,5 mg, en el caso de una composición en forma de polvo de la masa de relleno y una composición heterogénea debido a llenados erróneos se produce una ruptura de constituyentes de la masa de relleno, que debido al efecto de fuerte modificación del contorno sobre la masa de relleno y opcionalmente debido a la existencia de fragmentos adicionales de la masa de relleno en la cápsula de manera fácil y fiable.

En una forma de realización ventajosa adicional, el llenado tiene lugar según el principio del sifón. El principio del sifón se describe a continuación en un ejemplo. Mientras que durante el procedimiento de relleno se forma el volumen de dosificación mediante discos de matriz con orificios correspondientes, se realiza en el sifón el volumen de dosificación mediante retroceso definido de una varilla de acero en un manguito de acero. A continuación se sumerge el sifón en un lecho de polvo lo más homogéneo posible que se compone de medicamento hasta una profundidad determinada. A este respecto se presiona polvo en el volumen de dosificación cilíndrico, abierto por abajo, hasta que el polvo rellena por completo el volumen y forma así una masa de relleno cilíndrica. Ahora se saca el sifón del lecho de polvo. Atraviesa un tramo de succión, en el que se libera del polvo adherido en el exterior. Al mismo tiempo, el lado inferior abierto del sifón se desliza sobre una superficie plana ajustada cuidadosamente. De esta manera se elimina así mismo el polvo excesivo de la parte inferior y se retira suavemente la parte inferior del cilindro de polvo en el volumen de dosificación. El sifón se derrama desde el tramo de succión y alcanza poco después una posición directamente por encima de una parte inferior de cápsula abierta. La varilla del sifón presiona ahora el cilindro de polvo que tiene un volumen definido de forma precisa, desde la cámara dosificadora. Mediante un movimiento brusco ascendente y descendente de la varilla se consigue que el cilindro de polvo se separe de la superficie frontal de la varilla. La distancia de por ejemplo aproximadamente 14 mm hasta la base de la parte inferior de cápsula pone la masa de relleno cilíndrica de nuevo en la caída libre. Se ha mostrado que el procedimiento de monitorización de acuerdo con la invención puede combinarse ventajosamente con el procedimiento de sifón.

La invención se refiere así mismo a la realización de los procedimientos descritos anteriormente con agentes para el registro de formación de imágenes digitales y el análisis de imágenes digital. Los medios para el procesamiento de datos digital en el análisis de imágenes y el registro permiten de manera ventajosa una monitorización rápida y por lo tanto al 100% de las cápsulas o partes de cápsula llenadas.

En una forma de realización ventajosa, los medios para el registro de formación de imágenes digitales presentan al menos un CCD (*Charged Coupled Device*) o conversor de imágenes CMOS, para permitir un registro especialmente rápido y una cámara relativamente pequeña que, por consiguiente, ahorra espacio.

En una forma de realización ventajosa adicional, los medios para el registro de formación de imágenes comprenden al menos un LED o un láser. De esta manera puede conseguirse una luz muy intensa para la inspección a trasluz de la parte de cápsula o de la cápsula. Esto tiene la ventaja de que, a pesar de una diafragmación necesaria para una cierta profundidad de foco del medio óptico de formación de imágenes pueden ajustarse cortos tiempos de exposición de modo que el comportamiento señal-ruido es suficiente por ejemplo en el CCD. Por otro lado, la intensidad de la inspección a trasluz mediante el uso de un LED o de un láser puede aumentarse de modo que la parte de cápsula llenada se detecte con formación de imágenes en el movimiento de transporte de por ejemplo hasta 1,30 m/s. Los desenfoques por movimiento quedan por ejemplo en el caso de un tiempo de exposición de 50 μ s tan bajos que son despreciables en la evaluación. Por lo tanto, la cápsula no tiene que frenarse o detenerse mecánicamente de manera costosa para el registro de formación de imágenes durante el transporte. Además, un LED puede cargarse brevemente con intensidades de corriente que están muy por encima de la corriente constante permitida.

En una forma de realización adicional, los medios para el análisis de imágenes digital comprenden un ordenador.

A continuación, se describe una forma de realización del procedimiento de monitorización de acuerdo con la invención que se usa junto con un procedimiento de llenado, que trabaja según el principio del sifón. El dispositivo correspondiente se representa esquemáticamente en la Figura 1 en detalle.

Las partes inferiores de cápsula 1 se meten en cada caso en matrices de acero fino que, por su parte, que se sujetan por su parte por carros 9 de un sistema de transporte 8 de la instalación de llenado. Estos carros 9 se mueven mandados por levas sobre vías casi circulares en un plano horizontal por debajo del sifón (no representado). Sobre esta vía, un poco detrás de la posición en la que el llenado de la parte inferior de cápsula 1 con la que tiene lugar la masa de relleno compuesta por polvo, hay una zona en la que el carro 9 con la matriz se expone en su mayor parte y se encuentran muy accesibles. Con ayuda de una cámara CCD 4 y un medio óptico correspondiente 3, 5 se registra una imagen desde arriba hacia la parte inferior de cápsula abierta 1 poco después de haber tenido lugar el llenado y se transmiten las imágenes para la evaluación. Para ello se transmiten las imágenes de la cámara a un ordenador y se evalúa allí con un algoritmo adecuado. Para facilitar la evaluación de las imágenes y sobre todo hacerlas lo más insensible posibles frente a fallos, se aumentan las imágenes en el contraste. A este respecto es desfavorable iluminar únicamente desde arriba en la parte inferior de cápsula 1 la masa de relleno 2. En su lugar, ha resultado ser ventajoso inspeccionar a trasluz la parte inferior de cápsula 1 desde abajo con un destello intenso y tomar la imagen a contraluz, tal como se esquematiza con las flechas de línea de puntos en la Figura 1. Para ello, está presente un agujero pasante 7 en el carro 9 y en las matrices en las que se

meten las partes inferiores de cápsula 1. La parte inferior de cápsula 1 se inspecciona a trasluz con ayuda de un diodo emisor de luz 6, que está dispuesto por debajo del plano de movimiento del carro 9.

5 Por encima del plano de movimiento del carro está presente un espejo 3, que refleja la luz transmitida por la parte inferior de cápsula 1 en ángulo recto y se proyecta a través de un objetivo 5 sobre el chip CCD 4 de una cámara. Los
 10 carros con las partes inferiores de cápsula se mueven con una velocidad orbital de aproximadamente 1,30 m/s entre la fuente de luz y el espejo. Dado que las cápsulas solo tienen un diámetro de aproximadamente 5 mm, se selecciona una escala de imagen correspondientemente mayor. Para que en estas condiciones, a pesar de ello, se generen imágenes suficientemente claras, se usan tiempos de iluminación de cámara suficientemente cortos. Para,
 15 a pesar de los cortos tiempos de integración del chip CCD 4, obtener una buena relación señal-ruido y para no tener que abrir demasiado el diafragma del objetivo en el interés de una profundidad de foco suficiente, se inspecciona a trasluz la cápsula con una luz muy intensa de un LED 6. Se ha mostrado que se consiguen intensidades de luz correspondientes y de manera fiable con diodos emisores de luz (LED). El tiempo de exposición de cámara asciende por ejemplo a 50 μ s. En este tiempo la parte inferior de cápsula se ha movido aproximadamente otros 65 μ m. El desenfoque de la imagen resultante del movimiento es despreciable.

Las imágenes registradas se transmiten a un ordenador y se evalúan de inmediato. Cuando la máquina llenadora de
 20 cápsulas se hace funcionar con una velocidad estándar de 80 000 cápsulas por hora, se ponen a disposición durante el ciclo completo de registro y evaluación de imagen 45 ms. Si por distintos factores del sistema de accionamiento y del software para la evaluación de imágenes se produce una evaluación retardada de una imagen individual, está previsto un almacenamiento intermedio de la imagen o de las imágenes que se acumulan, por ejemplo mediante una memoria cíclica. De esta manera se garantiza que no se pierda ninguna imagen y que se mantenga la asociación inequívoca de las imágenes a los dispositivos de llenado. Para cada imagen se da sin embargo, a más tardar tras 450 ms, el resultado de la evaluación, porque tras este tiempo la cápsula en cuestión ha
 25 llegado a la tobera prevista para la separación, que expulsará con aire la cápsula opcionalmente al recipiente de desecho.

El algoritmo de evaluación produce en una configuración lo siguiente:

30 El algoritmo reconoce la posición de la parte inferior de cápsula en la imagen registrada, lo que debido a la variabilidad mecánica en la máquina y la diferente posición relacionada con ello de la parte inferior de cápsula puede ser necesario. Este enmascara zonas de la imagen que se encuentran fuera de la parte inferior de cápsula y reconoce masas de relleno rotas o dañadas de otro modo. Si además de la masa de relleno están presentes otros trozos de polvo con un cierto tamaño mínimo, estos se detectan igualmente.

En detalle, el procesamiento de imágenes se lleva a cabo en las siguientes etapas:

- 40 1. Se registra por una cámara una imagen de medio tono, superponiéndose en la imagen una identificación para obtener una asociación inequívoca entre parte de cápsula y registro, tal como se muestra en la Figura 2.
- 45 2. Dado que las partes inferiores de cápsula no pueden verse siempre en la misma posición, la cápsula se localiza en la imagen, tal como muestra la Figura 3.
3. La imagen se invierte, tal como se muestra en la Figura 4.
- 50 4. A continuación se enmascara la imagen de modo que solo queda la zona en el interior de la cápsula, tal como muestra la Figura 5.
5. La imagen de medio tono se convierte con ayuda de un valor umbral establecido de manera adecuada en una imagen binaria, tal como muestra la Figura 6.
- 55 6. Una masa de relleno rota se caracteriza por que el contorno del perímetro presenta zonas cóncavas. Las zonas cóncavas se determinan por medio del parámetro de convexidad. Las Figuras 7a y 8a muestran en cada caso el contorno original, es decir, el contorno registrado. Las Figuras 7b y 8b muestran en cada caso una forma aproximada por una envuelta convexa del contorno registrado. El parámetro de convexidad α es igual al cociente del perímetro de la aproximación convexa y el perímetro del contorno original. En el caso de las Figuras 7a y 7b resulta por ejemplo un valor α de 0,903, mientras que el valor α de las Figuras 8a y 8b asciende a 0,994. Por consiguiente, la Figura 7a o 7b corresponde a un llenado erróneo de la parte inferior de cápsula, mientras que la Figura 8a o 8b corresponde a un llenado sin error con un valor α de aproximadamente 1.

60 Las Figuras 9a, 9b, 10a y 10b ilustran las relaciones entre masa de relleno dañada, cápsula llenada de manera escasa y el contorno registrado. En la Figura 9a, la masa de relleno compuesta por polvo no ha caído completamente por la varilla. Una parte de la masa de relleno ha quedado suspendida. Esto puede encontrarse por ejemplo en el comportamiento de adherencia desfavorable del polvo. Durante el registro, es decir, tras el llenado y tal como se representa en la Figura 9b, si bien la masa de relleno no se ha roto adicionalmente en sí, en cambio es escabrosa debido a la rotura solamente parcial por la varilla y se detecta por el procedimiento de monitorización

como errónea. En la Figura 10a, la densidad de la masa de relleno es heterogénea, es decir en parte demasiado baja, de modo que a lo largo de todo el volumen, en promedio, la densidad es demasiado baja. Por ejemplo, esto se encuentra en un lecho de polvo heterogéneo o en orificios de entrada mal rellenos. Tal como se muestra en la Figura 10b, el tapón está roto en varios fragmentos tras el llenado y durante el registro debido a una estabilidad insuficiente, y un llenado erróneo puede detectarse de manera especialmente sencilla, entre otras cosas, por la existencia de fragmentos.

Las Figuras 11a, 11b, 12a y 12b ilustran las relaciones entre masa de relleno dañada, cápsula llenada en exceso y contorno registrado. En la Figura 11a está representada la parte inferior de la masa de relleno de forma no limpia. Esto puede encontrarse por ejemplo en un tramo de succión mal ajustado. Durante el registro, es decir, tras el llenado y tal como se representa en la Figura 11b, si bien la masa de relleno no está en sí rota, en cambio debido a la constitución poco limpia de la parte inferior, la sombra en la imagen es demasiado grande y demasiado escabrosa. Por este motivo, se clasifica por el procedimiento de monitorización como cápsula mala la cápsula que pertenece a la imagen.

En la Figura 12a se muestra que, además de la verdadera masa de relleno llegan partículas secundarias adicionales a la parte inferior de cápsula. Esto puede encontrarse en adherencias de polvo a partes del dispositivo de dosificación, discos de matriz ensuciados y acumulaciones de polvo por encima de la punta de la varilla. Durante el registro, es decir, tras el llenado y tal como se representa en la Figura 12b, la masa de relleno no está en sí rota. Los trozos secundarios se reconocen por el algoritmo de evaluación de imagen. Si la superficie de estos trozos se encuentra por encima de un límite definido, entonces la cápsula contiene probablemente demasiado polvo y se considera como "mala".

De manera especialmente preferente, el procedimiento de acuerdo con la invención se emplea en el caso de cápsulas que contienen medicamentos en forma de polvo para la inhalación, las denominadas formas para inhalación. Estos medicamentos en forma de polvo pueden contener un principio activo en mezcla con un coadyuvante fisiológicamente inocuo.

Como coadyuvantes fisiológicamente inocuos se mencionan por ejemplo: monosacáridos (por ejemplo glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, maltosa o trehalosa), oligo- y polisacáridos (por ejemplo dextrano), polialcoholes (por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos coadyuvantes entre sí. Preferentemente se emplean los mono- o disacáridos, prefiriéndose el uso de lactosa, glucosa o trehalosa, preferentemente lactosa o glucosa, en particular, pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. Como de manera especialmente preferente en el sentido de la invención se emplean lactosa, de manera sumamente preferentemente lactosa monohidrato como coadyuvante.

Los coadyuvantes mencionados se caracterizan habitualmente por que el coadyuvante presenta un tamaño de partícula medio de 10 - 50 μm .

A este respecto, por un tamaño de partícula medio en el sentido usado en este caso se entiende el valor del 50 % de la distribución de volumen medida con un difractor láser según el método de dispersión en seco.

En el caso de los datos porcentuales mencionados en el contexto de la presente invención, se trata siempre de porcentaje en peso, siempre que no se ponga de relieve específicamente lo contrario.

En los polvos para inhalación especialmente preferidos, el coadyuvante se caracteriza por un tamaño de partícula medio de 12 a 35 μm , de manera especialmente preferente de 13 a 30 μm .

Las composiciones farmacéuticas alternativas se caracterizan además porque el coadyuvante se compone de una mezcla de coadyuvante más grueso con un tamaño de partícula medio de 17 a 50 μm , de manera especialmente preferente de 20 a 30 μm y coadyuvante más fino con un tamaño de partícula medio de 2 a 8 μm , de manera especialmente preferente de 3 a 7 μm . Se prefieren los polvos para inhalación en los que el porcentaje de coadyuvante más fino en la cantidad de coadyuvante total asciende a del 3 al 15%, de manera especialmente preferente del 5 al 10%.

Si en el contexto de la presente invención se hace referencia al término mezcla, entonces ha de entenderse en este sentido siempre una mezcla que se obtuvo mediante mezclado de componentes previamente definidos claramente. Por consiguiente, por ejemplo como mezcla de coadyuvantes de porcentajes de coadyuvantes más gruesos y más finos se entenderán solo aquellas mezclas que se obtienen mediante mezclado de un componente de coadyuvante más grueso con un componente de coadyuvante más fino.

Los porcentajes de coadyuvantes más gruesos y más finos pueden componerse por sustancias químicamente iguales o químicamente distintas, prefiriéndose los polvos para inhalación en los que el porcentaje de coadyuvantes más grueso y del porcentaje de coadyuvantes más fino se componen del mismo compuesto químico.

Para la aplicación de los polvos para inhalación de acuerdo con la invención por medio de cápsulas que contienen polvos se usan preferentemente cápsulas cuya envuelta está fabricada de gelatina, derivados de celulosa, almidón, derivados de almidón, quitosano o plásticos sintéticos.

5 Si se usa gelatina como material de cápsula, entonces esta puede usarse en mezcla con otros aditivos seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), preferentemente PEG 3350, glicerol, sorbitol, propilenglicol, copolímeros de bloque de PEO-PPO y otros polialcoholes y poliéteres. Se usa de manera especialmente preferente en el contexto de la presente invención gelatina en mezcla con PEG, preferentemente PEG 3350. De manera especialmente preferente, una cápsula de gelatina de acuerdo con la invención contiene
10 PEG en un porcentaje del 1-10% (% en peso), preferentemente del 3-8 %. Las cápsulas de gelatina especialmente preferidas contienen PEG en un porcentaje del 4-6%, siendo de acuerdo con la invención sumamente preferido un porcentaje de PEG de aproximadamente el 5%.

15 Si se usan derivados de celulosa como material de cápsula, entonces se prefiere el uso de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa. En este caso se emplean de manera especialmente preferente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), de manera especialmente preferente HPMC 2910 como material de cápsula.

20 Si como material de cápsula se emplean plásticos sintéticos, entonces estos se seleccionan de acuerdo con la invención preferentemente del grupo que consiste en policarbonato de polietileno, poliéster, polipropileno y poli(tereftalato de etileno). Se prefieren especialmente como materiales de plástico sintéticos para las cápsulas para inhalación de acuerdo con la invención polietileno, policarbonato o poli(tereftalato de etileno). Si se usa polietileno como uno de los materiales de cápsula especialmente preferido de acuerdo con la invención, se emplea preferentemente polietileno con una densidad entre 900 y 1000 kg/m³, preferentemente de 940 - 980 kg/m³, de
25 manera especialmente preferente de aproximadamente 960 - 970 kg/m³ (polietileno de alta densidad).

Los plásticos sintéticos en el sentido de la invención pueden procesarse ampliamente por medio del procedimiento de producción conocido en el estado de la técnica. En el sentido de la invención se prefiere el procesamiento por la técnica de fundición inyectada de los plásticos. Se prefiere especialmente la técnica de fundición inyectada prescindiendo del uso de desmoldeantes. Este procedimiento de producción está totalmente definido y se
30 caracteriza por una reproducibilidad especialmente buena.

Estas cápsulas pueden contener preferentemente de manera aproximada de 1 a 20 mg, preferentemente de manera aproximada de 3 a 15 mg, de manera preferentemente de manera aproximada de 4 a 12 mg de polvos para inhalación. Las formulaciones preferidas de acuerdo con la invención contienen de 4 a 6 mg polvos para inhalación. De igual importancia de acuerdo con la invención son las cápsulas para inhalación que contienen las formulaciones de acuerdo con la invención en una cantidad de 8 a 12 mg.

40 Los principios activos, que pueden estar contenidos en los medicamentos en forma de polvo, se seleccionan preferentemente del grupo de los betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF e inhibidores de PI3-cinasa.

45 Como betamiméticos se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en 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, 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-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino] etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino]etanol, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(éster etílico del ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-[2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-[2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 8-[2-[2-(4-etoxifenil)-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-2Hbenzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil]-fenoxi)-butírico, 8-[2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 1-(4-etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-

butilamino)etanol, 2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-feniletilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-benzaldehído, N-[2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida, 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-feniletilamino-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-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, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencil-sulfonamida, 3-(3-{7-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-etilamino]-heptiloxi}-propil)-bencil-sulfonamida, 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 de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención preferentemente, las sales de adición de ácido de los betamiméticos, se seleccionan del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato y hidro-p-toluenosulfonato.

Como anticolinérgicos se emplean en este sentido preferentemente compuestos, que se seleccionan del grupo que consiste en sales de tiotropio, preferentemente la sal de bromuro, sales de oxitropio, preferentemente la sal de bromuro, sales de flutropio, preferentemente la sal de bromuro, sales de ipratropio, preferentemente la sal de bromuro, sales de glicopirronio, preferentemente la sal de bromuro, sales de tropio, preferentemente la sal de cloruro, tolterodina y aclidinio, preferentemente como sal de bromuro.

Anticolinérgicos que pueden emplearse preferentemente adicionales se seleccionan del grupo que consiste en metobromuro de éster de tropenol de ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro de éster de escopina de 2,2-difenilpropiónico, metobromuro de éster de escopina de ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético, metobromuro de éster de tropenol de ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético, metobromuro de éster de tropenol de ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencilico, metobromuro de éster de escopina de ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencilico, metobromuro de éster de tropenol de ácido 4,4'-difluorobencilico, metobromuro de éster de escopina de ácido 4,4'-difluorobencilico, metobromuro de éster de tropenol de ácido 3,3'-difluorobencilico, metobromuro de éster de escopina de ácido 3,3'-difluorobencilico, metobromuro de éster de tropenol de ácido 9-hidroxi-fluoroen-9-carboxílico, metobromuro de éster de tropenol de ácido 9-fluoro-fluoroen-9-carboxílico, metobromuro de éster de escopina de ácido 9-hidroxi-fluoroen-9-carboxílico, metobromuro de éster de escopina de ácido 9-fluoro-fluoroen-9-carboxílico, metobromuro de éster de tropenol de ácido 9-metil-fluoroen-9-carboxílico, metobromuro de éster de escopina de ácido 9-metil-fluoroen-9-carboxílico, metobromuro de éster de ciclopropiltropina de ácido bencilico, metobromuro de éster de ciclopropiltropina de ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro de éster de ciclopropiltropina de ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro de ciclopropiltropina de ácido 9-metil-fluoroen-9-carboxílico, metobromuro de éster de ciclopropiltropina de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster de ciclopropiltropina de ácido 9-hidroxi-fluoroen-9-carboxílico, metobromuro de éster de ciclopropiltropina de éster metílico de ácido 4,4'-difluorobencilico, metobromuro de éster de tropenol de ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster de escopina de ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster de tropenol de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster de escopina de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster de tropenol de ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster de tropenol de ácido 9-difluorometilxanten-9-carboxílico y metobromuro de éster de escopina de ácido 9-hidroxi-metil-xanten-9-carboxílico. Los metobromuros mencionados anteriormente pueden emplearse en el contexto de la presente invención también como sales, en las que, en lugar del metobromuro, se emplean las sales meto-X, seleccionándose X del grupo que consiste en fluoruro, cloruro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato.

Como corticosteroides se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, etiprednol, flunisolida, fluticasona, loteprednol, mometasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, triamcinolona, RPR-106541, NS-126, ST-26, éster (S)-fluorometílico del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico, éster (S)-(2-oxotetrahydro-furan-3S-ílico) del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico y éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tertametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carboxílico, opcionalmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros y opcionalmente en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o hidratos. Cada referencia a esteroides incluye una referencia a sus sales o derivados opcionalmente existentes, hidratos o solvatos. Ejemplos de sales y derivados posibles de los esteroides pueden ser: sales de metales alcalinos, tales como por ejemplo sales de sodio o de potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, dicloroacetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Como inhibidores de PDE4 se emplean en este sentido preferentemente compuestos, que se seleccionan del grupo que consiste en enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), oglemilast, tofomilast, pumafentrina, 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, 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, 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-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, 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 y 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 sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención preferentemente las sales de adición de ácido se seleccionan del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato y hidro-p-toluenosulfonato.

Como antagonistas de LTD4 se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321, ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)-metilciclopropan-acético, ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)-propil)tio)metil)ciclopropanacético y ácido [2-[[2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético, opcionalmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención preferentemente las sales de adición de ácido se seleccionan del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato y hidro-p-toluenosulfonato. Se entienden por sales o derivados que pueden opcionalmente para su formación los antagonistas de LTD4, por ejemplo: sales de metal alcalino, tales como por ejemplo sales de sodio o de potasio, sales de metal alcalinotérreo, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Como inhibidores de EGFR se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(R)-6-metil-2-oxomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxil]-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-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 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, 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-metoxietil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(R)-(1-feniletil)amino]-6-(4-hidroxi-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-fluorobenciloxi)-fenil]amino]-6-(5-[[2-metanosulfonil-etil]amino]metil)-furan-2-il)quinazolina, 4-[(R)-(1-feniletil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-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, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[2-[4-(2-oxomorfolin-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-aminociclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilaminociclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-

5 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, 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-(S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxietoxi)-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, 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, 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]-Nmetil-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, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-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-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(terc-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-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, 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, 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, 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, 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, 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-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, 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, 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-dimetilaminociclohexan-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, 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-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, opcionalmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención preferentemente las sales de adición de ácido se seleccionan del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato y hidro-p-toluenosulfonato.

55 Como agonistas de dopamina se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozan, opcionalmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención preferentemente las sales de adición de ácido se seleccionan del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato y hidro-p-toluenosulfonato.

65 Como antihistamínicos H1 se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno,

5 emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina, opcionalmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención preferentemente las sales de adición de ácido se seleccionan del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrogenoato y hidro-p-toluenosulfonato.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la monitorización de la masa de relleno (2) durante el llenado de una cápsula con un medicamento en forma de polvo, en el que, después de haberse llenado al menos una parte de la cápsula con una masa de relleno (2) predeterminada de contorno cerrado predeterminado de medicamento en forma de polvo, en una etapa de registro se registra al menos la masa de relleno (2) que se encuentra en la parte de la cápsula tras el llenado en forma de imagen, en particular en forma de imagen digital, y en una etapa de evaluación posterior, por medio de la imagen registrada en la etapa de registro, se efectúa una valoración del llenado en cuanto a la masa de relleno (2),
- 5 **caracterizado por que** en la etapa de evaluación, en la imagen registrada previamente, se determina el contorno de la masa de relleno (2) en forma de polvo que se encuentra en la parte de la cápsula y a este respecto se analiza la línea perimetral de la masa de relleno (2) y se compara la línea de contorno determinada con un contorno cerrado predeterminado, llevando una heterogeneidad de la masa de relleno (2) en forma de polvo a una ruptura de constituyentes de la masa de relleno (2) en forma de fragmentos, de modo que se genera una línea de contorno considerablemente modificada, que puede detectarse de manera sencilla y fiable y diferenciándose una cápsula
- 10 **llenada de manera deficiente de una cápsula llenada correctamente y separándose una cápsula llenada de manera deficiente.**
- 15
2. Procedimiento para la monitorización de la masa de relleno (2) durante el llenado de una cápsula con un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa de registro, el registro de formación de imágenes tiene lugar con luz visible.
- 20
3. Procedimiento para la monitorización de la masa de relleno (2) durante el llenado de una cápsula con un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa de registro, el registro de formación de imágenes tiene lugar mediante un registro que transmite la parte de la cápsula.
- 25
4. Procedimiento para la monitorización de la masa de relleno (2) durante el llenado de una cápsula con un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa de registro se detecta por completo el interior de la parte de la cápsula.
- 30
5. Procedimiento para la monitorización de la masa de relleno (2) durante el llenado de una cápsula con un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa de registro, el registro de formación de imágenes tiene lugar desde arriba en el interior de la parte de la cápsula.
- 35
6. Procedimiento para la monitorización de la masa de relleno (2) durante el llenado de una cápsula con un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos durante la etapa de registro se mueve la parte llenada de la cápsula.
- 40
7. Procedimiento para la monitorización de la masa de relleno (2) durante el llenado de una cápsula con un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa de evaluación se examina la línea de contorno registrada para detectar zonas cóncavas.
- 45
8. Procedimiento para la monitorización de la masa de relleno (2) durante el llenado de una cápsula con un medicamento de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que en la etapa de evaluación, la línea de contorno registrada se aproxima mediante ajuste convexo y la longitud de la línea de contorno registrada se compara con la longitud de la línea de contorno aproximada.
- 50
9. Procedimiento para la monitorización de la masa de relleno (2) durante el llenado de una cápsula con un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que el contorno predeterminado está predeterminado por una masa de relleno cilíndrica (2).
- 55
10. Procedimiento para la monitorización de la masa de relleno (2) durante el llenado de una cápsula con un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa de evaluación se efectúa un aumento de contraste y/o se reduce la gradación de grises o de colores de la imagen.
- 60
11. Procedimiento para la monitorización de la masa de relleno (2) durante el llenado de una cápsula con un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa de evaluación la imagen se convierte en una imagen binaria.
- 65
12. Procedimiento para la monitorización de la masa de relleno (2) durante el llenado de una cápsula con un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que en la etapa de evaluación la imagen se somete a un reconocimiento de bordes morfológico para determinar la línea de contorno.
13. Procedimiento para el llenado mecánico, continuo de cápsulas con un medicamento, en el que en cada caso se llena al menos una parte de la cápsula con una masa de relleno (2) predeterminada de contorno predeterminado del medicamento y además tiene lugar una monitorización de la masa de relleno (2) durante el llenado de acuerdo con

una de las reivindicaciones anteriores 1 - 12 y por medio del resultado de la monitorización respectiva tiene lugar opcionalmente la separación de la cápsula o de la parte de la cápsula en cuestión.

5 14. Procedimiento para el llenado mecánico, continuo, de cápsulas con un medicamento de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que el llenado presenta un choque de la masa de relleno (2) contra al menos una parte de la cápsula.

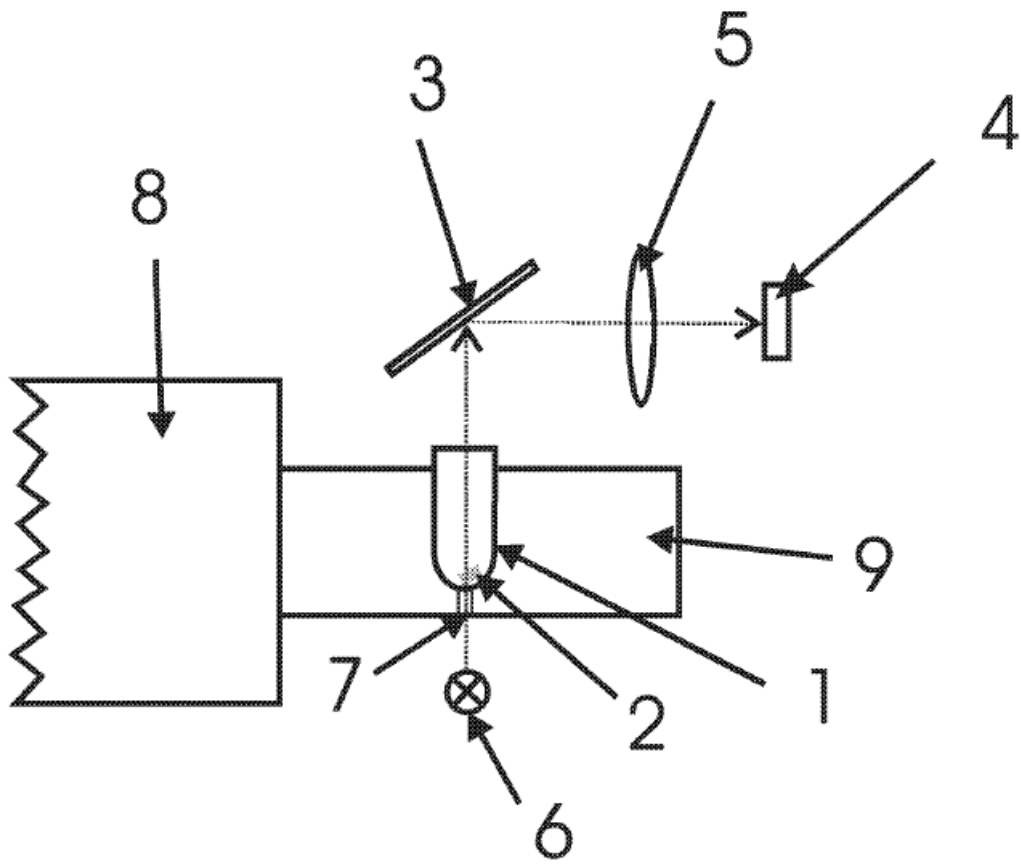
10 15. Procedimiento para el llenado mecánico, continuo de cápsulas con un medicamento de acuerdo con una de las dos reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento que forma la masa de relleno (2) está en forma de polvo.

16. Procedimiento para el llenado mecánico, continuo de cápsulas con un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores 13 a 15, teniendo lugar el llenado según el principio del sifón.

15 17. Procedimiento para la monitorización de la masa de relleno (2) durante el llenado de una cápsula con un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que en la etapa de registro con ayuda de una cámara CCD (4) y un medio óptico correspondiente (3, 5) se registra desde arriba hacia la parte abierta de la cápsula una imagen y la imagen se transmite para la evaluación.

20 18. Procedimiento para la monitorización de la masa de relleno (2) durante el llenado de una cápsula con un medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 o 17, en el que en la etapa de registro la parte de la cápsula se inspecciona a trasluz con el uso de un LED (6) o de un láser.

Fig. 1



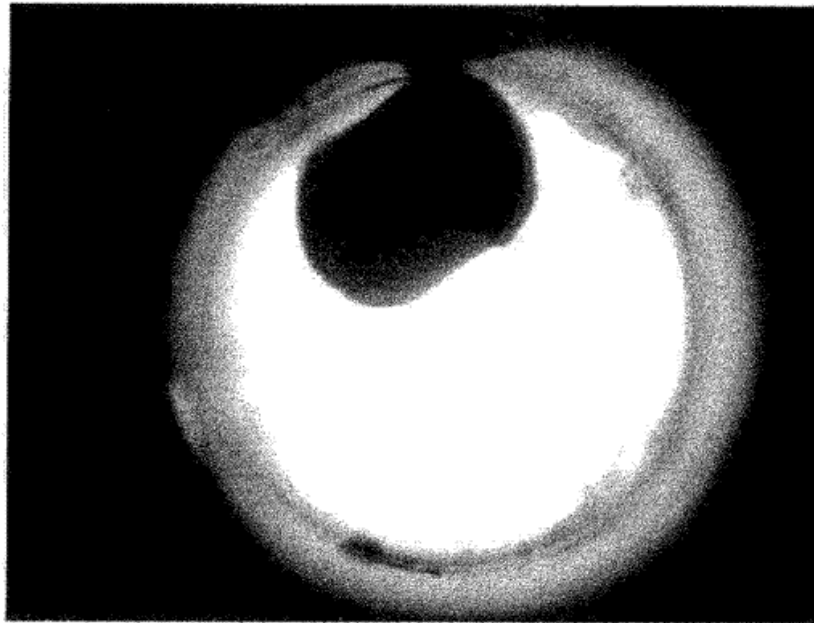


Fig. 2

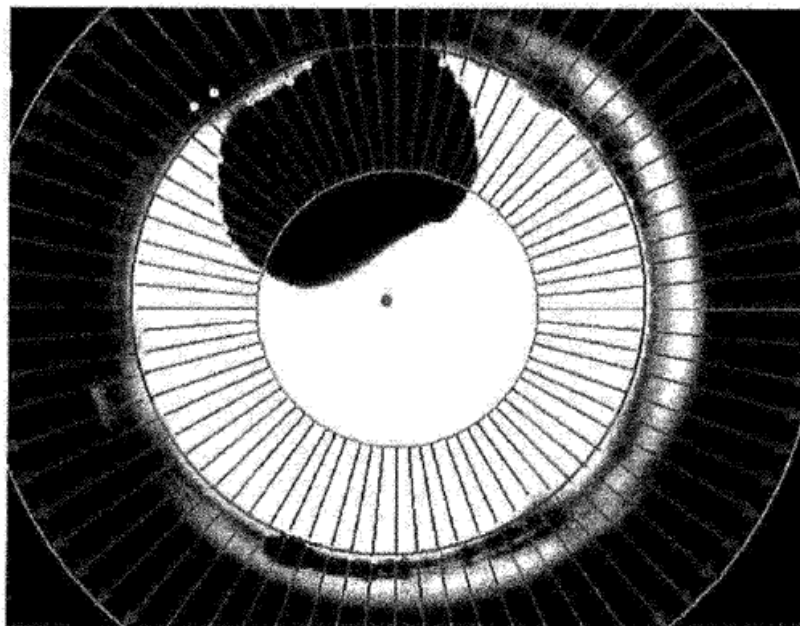


Fig. 3

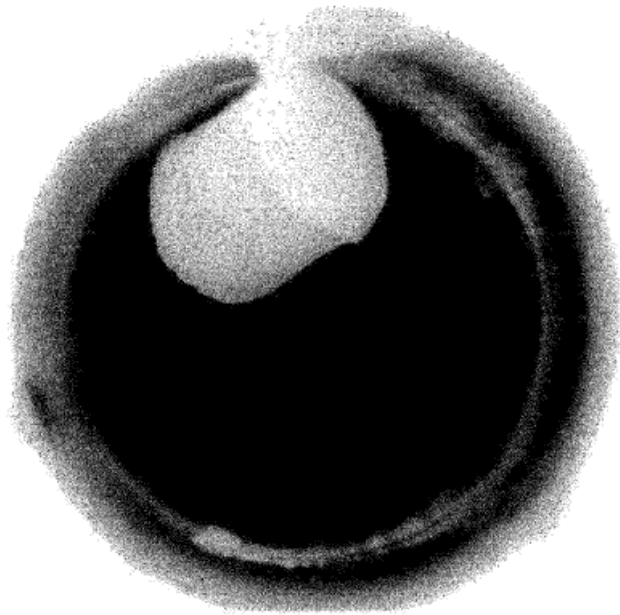


Fig. 4

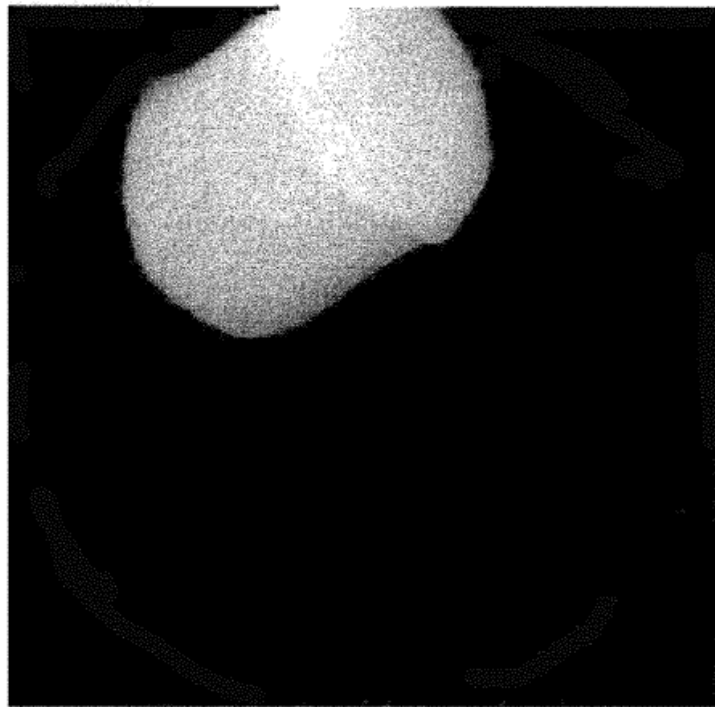


Fig. 5

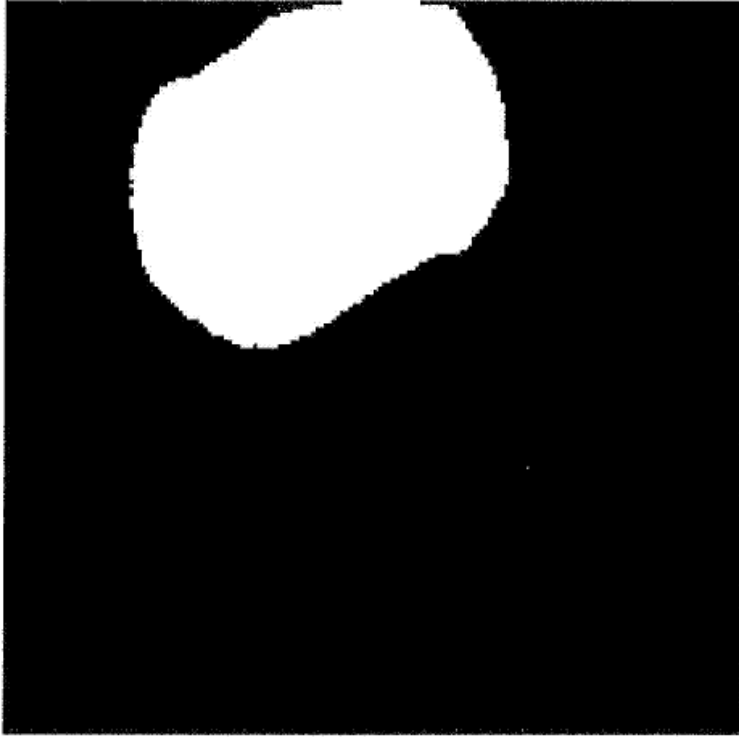


Fig. 6

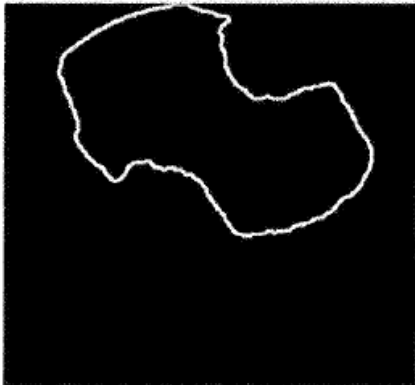


Fig. 7a



Fig. 7b

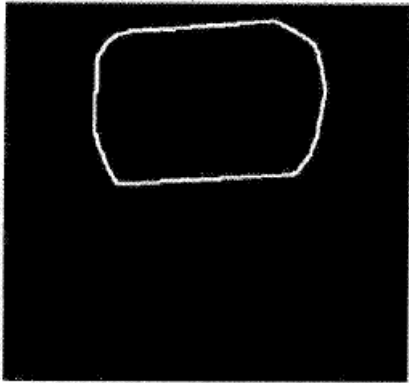


Fig. 8a

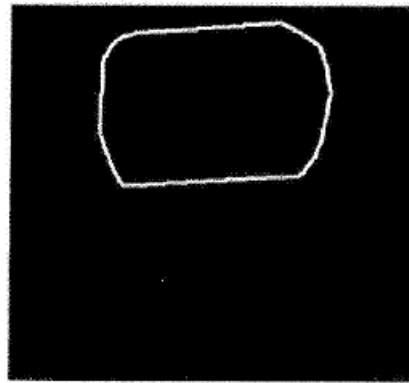


Fig. 8b

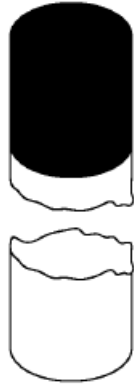


Fig. 9a



Fig. 10a

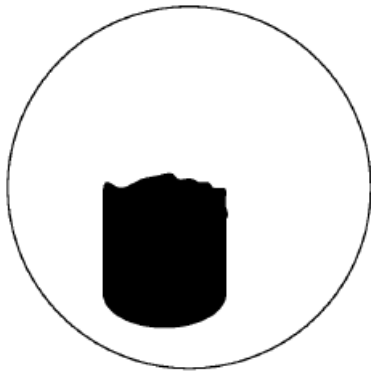


Fig. 9b



Fig. 10b



Fig. 11a

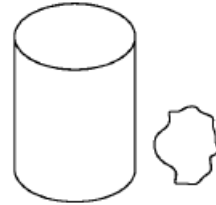


Fig. 12a

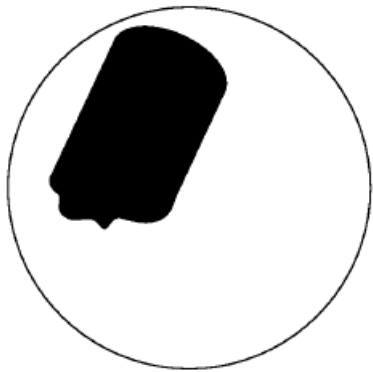


Fig. 11b

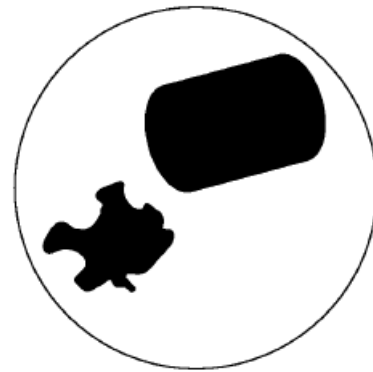


Fig. 12b