

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 566**

51 Int. Cl.:

**A61M 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2015 PCT/IB2015/051350**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15128789**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2015 E 15711296 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 3110483**

54 Título: **Inhalador**

30 Prioridad:  
**25.02.2014 IN 663MU2014**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.05.2019**

73 Titular/es:  
**LUPIN LIMITED (100.0%)  
Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express  
Highway  
Santacruz (East), Mumbai 400055, IN**

72 Inventor/es:  
**BHIDE, VISHWAJIT;  
AMPERAYANI PATTABHI, RAGHURAM;  
PIMPLE, ROHINI y  
CHOUBEY, BISHU**

74 Agente/Representante:  
**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 714 566 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 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un dispositivo de inhalación para la inhalación de composiciones farmacéuticas pulverizadas contenidas en cápsulas que se insertan en un depósito de medicamentos del dispositivo de inhalación.

10 **Antecedentes de la invención**

La invención de los dispositivos de inhalación allanó el camino para el tratamiento y la gestión de los trastornos respiratorios. Hoy en día, los dispositivos de inhalación de polvo seco desempeñan una función importante en la administración dirigida de fármacos a las vías respiratorias afectadas de los pulmones. Los inhaladores de polvo seco (IPS) se comercializan desde 1967, y Aventis fue la primera empresa que desarrolló IPS con el nombre SPINHALER para la administración de cromoglicato de sodio. Desde entonces, se han observado muchas mejoras en el diseño y uso de los dispositivos de inhalación.

20 En general, los inhaladores de polvo se utilizan para inhalar una o varias dosis de medicamentos en polvo suministrados en cápsulas. Dichos dispositivos vienen equipados con depósitos de medicamentos que contienen las cápsulas del medicamento en polvo. El dispositivo cuenta con un mecanismo que perfora la cápsula y permite que el medicamento se disperse en el aire aspirado por el usuario durante el proceso de inhalación. La cápsula vacía permanece en el dispositivo, y luego se desecha antes del siguiente uso del dispositivo.

25 El documento US 3.807.400 desvela algunas mejoras en los inhaladores con cámara de rotación, dispositivos que se pueden considerar conocidos «per se» en su funcionamiento esencial y que dispersan el contenido de una cápsula llena de un compuesto médico en polvo. Según la invención, el dispositivo consiste en una boquilla, compuesta por una estructura telescópica y dos dispositivos de perforación colocados en posición opuesta diametral en un elemento giratorio que los acciona. Cuando se extiende, la estructura telescópica forma la cámara de rotación. La capa del elemento giratorio se forma con un elemento de levas capaz de realizar varias acciones de perforación a ambos dispositivos de perforación.

35 El documento US 8.006.695 describe un dispositivo para la inhalación de un medicamento a partir de una cápsula perforable. Contiene un cuerpo envolvente que aloja la cápsula de medicamento. Los medios de cierre cierran el cuerpo envolvente. Dichos medios se pueden mover respecto del cuerpo envolvente; los medios de perforación son adecuados para perforar una cápsula de medicamento. El movimiento de los medios de cierre respecto del cuerpo envolvente hace que se muevan los medios de perforación. La invención también proporciona un depósito para una cápsula de medicamento. El depósito tiene una cámara adecuada para recibir una cápsula de medicamento, y los medios de generación de turbulencia en un flujo de fluido a través de la cámara, de manera que, durante el uso, el flujo de fluido turbulento hace vibrar la cápsula alojada en la cámara para esparcir el medicamento contenido dentro de la cápsula.

45 El documento US 7.694.676 describe un inhalador para inhalar compuestos farmacéuticos en polvo a partir de cápsulas. Incluye una parte inferior; una placa que se puede enganchar a la parte inferior y con la que se puede cerrar la parte inferior; un depósito para recibir las cápsulas, que se adapta para bajar hasta la parte inferior; una boquilla que se puede enganchar a la placa; una tapa que cubre la boquilla en posición cerrada y la engancha mediante un elemento de cierre, la parte inferior, la placa, la placa, la boquilla y la tapa que se enganchan entre sí por medio de una única articulación.

50 El documento US 8.022.082 desvela un inhalador que contiene un cuerpo envolvente con dos ventanas; una plataforma en la que hay puertos de entrada de aire y que está provista de una pantalla asegurada por un cuerpo envolvente; una cámara de inhalación conectada a la plataforma en la que hay un botón pulsador con dos clavijas afiladas y un contador móvil de resorte; una boquilla conectada al cuerpo envolvente, a la plataforma y a una cubierta por medio de un husillo para que pueda abrirse o cerrarse; y tres orificios con diámetros inferiores a 1 mm en la región central alrededor de la cámara de la cápsula y debajo de la pantalla y el cuerpo envolvente de esta.

60 El documento US 7.252.087 desvela un inhalador que utiliza un elemento accionador multifuncional. El elemento accionador multifuncional, según lo divulgado en el documento US '087, permite en una primera posición funcional desenganchar un elemento de cierre de una parte inferior del cuerpo envolvente, y en una segunda posición funcional permite que una boquilla pivote alejándose de la parte inferior del cuerpo envolvente.

El documento US 7.284.553 desvela un inhalador de polvo que funciona según el principio de Bernoulli. Desvela un inhalador con una cámara de cápsulas que incluye elementos elevados, ya sea en la superficie interna de la cámara de cápsulas, o en la superficie externa de la cápsula.

65

El documento WO 2012/047182 A2 desvela un inhalador adecuado para la administración de medicamentos en forma de polvo seco utilizados en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias a partir de cápsulas. Este dispositivo permite la inhalación del medicamento.

5 Aunque en el estado de la técnica se analizaron muchos tipos de inhaladores para la administración de medicamentos, todavía se necesita diseñar y desarrollar inhaladores mejorados para la administración de fármacos de inhalación o en polvo, basados en los factores que influyen el cumplimiento del tratamiento, como el fármaco que se debe administrar, la facilidad de uso y las preferencias del paciente. Por lo tanto, la presente invención tiene por objeto satisfacer de manera apropiada estas y otras necesidades actuales al continuar mejorando los inhaladores conocidos en términos de su manejabilidad.

De este modo, la invención se destina a mejorar los dispositivos de inhalación con un sistema de dos bisagras con el que dispersar los contenidos de la composición farmacéutica en polvo.

15 En el uso normal del inhalador de polvo seco, el paciente abre la tapa, luego la boquilla, e inserta la cápsula que contiene la composición farmacéutica en polvo. A continuación, presiona el elemento accionador para perforar la cápsula que contiene la composición farmacéutica en polvo. Los elementos de perforación unidos al elemento accionador perforan la cápsula en un lado, lo que permite que salga la composición farmacéutica en polvo contenida en la cápsula cuando el paciente inhala de la boquilla.

20 El diseño de «dos bisagras» del inhalador que se describe en la presente invención emplea dos bisagras separadas. Una bisagra es para la tapa y la boquilla; y la segunda, para la placa base. El paciente debe abrir la placa base solo cuando sea necesario. El uso de una segunda bisagra evita la apertura accidental de la placa base, de manera que se impide la contaminación del medicamento. Asimismo, manejar y almacenar el dispositivo resulta muy cómodo gracias al elemento accionador no sobresaliente.

Además, la forma del inhalador, redonda en la parte superior y, por un lado, está configurada en un ángulo de tal manera que el paciente puede agarrar el dispositivo de manera apropiada y es muy cómodo accionarlo sin perder el control de la sujeción.

### 30 **Objetivos de la invención**

Un objetivo de la presente invención consiste en superar los inconvenientes de la técnica anterior.

35 La presente invención también se destina a proporcionar un inhalador con sistemas de dos bisagras (6, 8).

Asimismo, también se busca proporcionar un inhalador con un sistema de dos bisagras, en el que la boquilla (3) y la tapa (1) están unidas a una sola bisagra (8).

40 Más aún, se pretende ofrecer un inhalador con un sistema de dos bisagras, en el que la placa de base (4) se conecta a una bisagra independiente de la bisagra de la boquilla y tapa (6).

Otro objetivo de la presente invención es proveer un inhalador que utiliza una placa de base (4) sin agujeros.

45 Finalmente, se busca ofrecer un inhalador en el que el agarre (9) está colocado en posición distal al elemento accionador (5).

### **Resumen de la invención**

50 La presente invención se relaciona con un inhalador que comprende un cuerpo envolvente (2), una placa de base (4) que cubre el cuerpo envolvente (2), un depósito de medicamento (10) integrado con la placa de base (4), una boquilla (3) que se apoya sobre la placa de base (4), una tapa (1) que cubre la boquilla (3), al menos un elemento de perforación (11), un elemento accionador (5), y un resorte (12). Se caracteriza en que el inhalador es un sistema de dos bisagras (6,8), incluidas en el cuerpo envolvente (2), en el que la placa de base (4) está unida a una bisagra (6).  
55 La boquilla (3) y la tapa (1) están unidas a otra bisagra (8), y la placa base (4) está articulada a una bisagra distinta de la bisagra de la boquilla (3) y la tapa (1).

### **Breve descripción de los dibujos adjuntos**

60 La figura 1 ilustra los componentes esenciales del inhalador según la presente invención, el cuerpo envolvente (2), que incluye la placa de base (4) y que está cubierta por esta, la boquilla (3) y el agarre (9). La placa de base (4) está unida a la bisagra (6); y la boquilla (3) y la tapa (1) están articuladas a otra bisagra (8) distinta de la bisagra de la placa de base. El agarre (9) se coloca en posición distal respecto del elemento accionador (5).

65 La figura 2 ilustra la vista superior del depósito de medicamento (10) montado en el lado inferior de la placa de base (4).

La figura 3 ilustra la vista cerrada de la boquilla (3) sobre la placa de base (4), que está integrada con el depósito de medicamento (10). Las dos bisagras (6, 8) están marcadas claramente.

5 La figura 4 ilustra la vista parcial radial del inhalador y muestra la tapa (1), la boquilla (3), los elementos de perforación (11), el elemento accionador (5), el resorte (12), el depósito del medicamento (10), las ventanas de inspección (7), y la boquilla y la tapa unidas a la bisagra (8).

La figura 5 ilustra la perspectiva lateral del inhalador en una posición completamente cerrada.

10 La figura 6 ilustra la vista superior de la placa de base (4) del inhalador sin agujeros.

La figura 7 ilustra el inhalador con un sistema de dos bisagras diferenciadas (6, 8).

15 La figura 8 ilustra el gráfico de la raíz cuadrada de la caída de presión frente a la tasa de flujo del presente inhalador, y muestra una resistencia relativamente alta al flujo de aire.

### **Descripción detallada de la invención**

20 Esta sección presenta un resumen simplificado de la invención para garantizar una comprensión básica de algunos de sus aspectos. Este resumen no es una visión exhaustiva de la presente invención. No se busca identificar los elementos esenciales o clave de la invención, ni definir el alcance de esta. Su único propósito es presentar un concepto general de la invención de manera simplificada, como introducción a una descripción detallada de aquella, que se presentará después.

25 Según la presente invención, se trata de un inhalador para inhalar composiciones farmacéuticas en polvo a partir de cápsulas insertadas en un depósito de medicamentos que se facilita en el inhalador antes de su uso. Según la presente invención, después de que la cápsula se inserta en el depósito de medicamento del dispositivo, el paciente puede presionar un elemento accionador que puede moverse desde una posición de reposo. De este modo, se coordina con al menos un elemento de perforación que puede entrar en el depósito de medicamento. Al menos un  
30 elemento perforador agujerea la cápsula, tras lo que se libera la composición farmacéutica.

Otros aspectos, ventajas y características destacados de la invención serán evidentes a los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción, que, junto con los dibujos anexos, desvela realizaciones de la invención a título de  
35 ejemplo.

Según la presente invención como se muestra en las figuras 1, 2, 3 y 4, el inhalador consiste principalmente en un cuerpo envolvente (2) que sostiene la placa de base (4) y que está cubierta por esta última; la boquilla (3) con el agarre (9); la placa de base (4), unida a la bisagra (6), mientras que la boquilla (3) y la tapa (1) están articuladas a otra bisagra (8) distinta de la bisagra de la placa de base; el agarre (9), colocado en posición distal respecto al  
40 elemento accionador (5). La ventana de inspección (7) permite, además, examinar los elementos internos del dispositivo. En la parte inferior de la placa de base (4), se monta un depósito de medicamento (10). Uno o más elementos de perforación (11) para perforar las cápsulas se fijan en el interior del elemento accionador (5), y también se configura un resorte (12) para unir el elemento accionador. Se caracteriza por el hecho de que, al presionar el accionador desde el exterior, el resorte (12) se comprime y permite que los elementos de perforación (11) se  
45 muevan linealmente y perforen la cápsula, liberando el medicamento del interior de la cápsula, tras lo que se retrae el elemento de resorte.

Los términos utilizados en la siguiente descripción y reivindicaciones no se limitan a los significados bibliográficos, sino que el inventor los usa únicamente para permitir una comprensión clara y coherente de la invención.  
50

La tapa (1) protege los componentes del dispositivo evitando la entrada de polvo u otras partículas extrañas.

La boquilla (3) es el componente a través del cual el paciente inhala la composición farmacéutica en polvo.

55 La placa de base (4) asegura que el depósito de medicamento (10) esté bien sujeto y siempre permanezca alineado con la boquilla (3) para asegurar una circulación fluida del medicamento.

60 El elemento accionador (5) se ocupa de bloquear y desbloquear la tapa (1) y mantiene los elementos de perforación (11) en una posición adecuada. Cuando el elemento accionador (5) se desplaza hacia adelante, garantiza una perforación adecuada de la cápsula de tal modo que el paciente pueda inhalar la composición farmacéutica en polvo.

La bisagra (6) mantiene la placa de base (4) en una posición apropiada, de forma que el depósito de medicamento (10) siempre esté alineado con la boquilla (3).  
65

La ventana de inspección (7) permite ver el interior del depósito de medicamento (10) y confirmar que la cápsula se encuentre dentro de dicho depósito (10).

5 La bisagra (8) es responsable del movimiento adecuado de la tapa (1) y de la boquilla (3). El agarre (9) de la boquilla permite al paciente abrirla para que la cápsula que contiene la composición farmacéutica en polvo pueda colocarse en el depósito de medicamento (10).

En una realización de la presente invención, el inhalador se utiliza de la siguiente manera.

- 10 a) La tapa (1) se abre presionando el elemento accionador (5).  
b) Se tira hacia arriba de la tapa (1) y se aleja de la base para exponer la boquilla (3).  
c) La boquilla (3) se abre tirando del agarre (9) situado a ambos lados de la boquilla (3).  
d) La cápsula se coloca en el depósito de medicamento (10) del inhalador que se ilustra en la presente invención.  
e) La boquilla (3) se cierra correctamente. La tapa (1) se mantiene abierta.  
15 f) El inhalador de la presente invención se mantiene en una posición tal que la boquilla (3) se orienta hacia arriba.  
g) Se presiona el elemento accionador (5) para mover el elemento de perforación (11) y perforar las cápsulas.  
h) La composición farmacéutica en polvo se inhala de la cápsula.

20 El dispositivo puede estar hecho de cualquier material adecuado. Preferentemente el dispositivo está hecho de plástico, por ejemplo, ABS (acrilonitrilo butadieno estireno), PC (policarbonato), PA (poliacetal) o PS (poliestireno), o mezclas de ellos, o de un material antiestático como delrin o acero inoxidable.

Según la invención, el inhalador permite que se administre la composición farmacéutica de manera más fiable en comparación con los dispositivos conocidos de la técnica anterior.

25 Las ventajas del inhalador actual son las siguientes.

1. El paciente debe abrir la placa base solo cuando sea necesario. El uso de una segunda bisagra evita la apertura accidental de la placa base, de manera que se impide la contaminación del medicamento.  
30 2. Asimismo, manejar y almacenar el dispositivo resulta muy cómodo gracias al elemento accionador no sobresaliente.  
3. Además, la forma del inhalador, redonda en la parte superior y, por un lado, está configurada en un ángulo de tal manera que el paciente puede agarrar el dispositivo de manera apropiada y es muy cómodo accionarlo sin perder el control de la sujeción.

35 Se sometió a medición un inhalador con sistema de dos bisagras y una placa de base sin agujeros, y se observó que tiene una resistencia al flujo de aproximadamente  $0,07 \text{ l/min}^{-1}$ , lo que dio como resultado un caudal aproximado de  $40 \text{ l/min}^{-1}$  con una caída de presión cercana a 4 kPa a través del inhalador.

40 La resistencia al flujo puede calcularse utilizando las fórmulas:  $R = P^{0.5}/Q$  donde Q es el caudal (l/min); P, la caída de presión (kPa) a través del inhalador; y R, la resistencia al flujo [ $\text{kPa}^{0.5} \text{ (l/min)}$ ].

En el sistema, las caídas de presión de inhalación de entre 2 kPa y 6 kPa produjeron unos caudales resultantes de entre 25 y 55 l/min.

45 La presente invención se refiere al uso de un inhalador como se describe anteriormente para la administración de una composición farmacéutica en polvo adecuada para el tratamiento del asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica por inhalación.

50 La curva de la caída de presión en función del caudal depende de la construcción del inhalador.

El inhalador según la presente invención se sometió a prueba para medir su resistencia al flujo, característica importante de los inhaladores.

55 Según el principio de Bernoulli, cuando la raíz cuadrada de la caída de presión se representa en función del caudal, la resistencia del inhalador es la pendiente de la parte lineal de la curva. La figura 8 muestra un gráfico de ejemplo para un inhalador según la presente invención. Dicho gráfico indica una resistencia relativamente alta al flujo de aire, pues la curva aumenta rápidamente con el caudal.

60 El inhalador según la presente invención puede incluir unas prestaciones de diseño basadas en reconocer que cada medicamento en polvo tiene características diferentes. Por lo tanto, para aumentar la eficiencia de la administración, los parámetros de flujo del inhalador deben ajustarse de manera ventajosa para el medicamento específico que se está administrando. Estos ajustes se pueden establecer configurando el flujo de aire. El flujo de aire puede controlarse perforando un orificio de suministro de aire adicional o aumentando y disminuyendo el tamaño del orificio de suministro de aire.  
65

Preferentemente, la composición farmacéutica en polvo de la cápsula ha de ser un medicamento en polvo seco. El término «cápsula» debe entenderse en sentido amplio e incluye cualquier receptáculo adecuado para composiciones farmacéuticas en polvo. La cápsula puede componerse de cualquier material adecuado, como por ejemplo gelatina, HPMC o plástico.

En una realización, la invención indica que una composición farmacéutica que incluye productos farmacéuticos en polvo puede administrarse por inhalación. En este contexto, se prefieren especialmente las composiciones farmacéuticas seleccionadas entre los anticolinérgicos, los agonistas  $\beta_2$ , los esteroides, los inhibidores de la PDE IV, los antagonistas LTD4 y los inhibidores de quinasa de EGFR.

Los anticolinérgicos disponibles para su uso se seleccionan preferentemente entre el bromuro de TROTROPÍUM, el bromuro de oxitropio, el bromuro de flutropio, el bromuro de ipratropio, las sales de glicopirronio, el cloruro de tropio, la tolterodina, 2,2-difenilpropionato metobromuro de tropenol, 2,2-difenilpropionato metobromuro de escopina, 2-fluoro-2, 2-difenilacetato metobromuro de tropenol, 2-fluoro-2,2-difenilacetato metobromuro de tropenol, 3,3',4,4'-tetrafluorobencilato metobromuro de tropenol, 3,3',4,4'-tetrafluorobencilato metobromuro de escopina, 4,4'-difluorobencilato metobromuro de tropenol, 4,4'-difluorobencilato metobromuro de escopina, 3,3'-difluorobencilato metobromuro de tropenol, 3,3'-difluorobencilato metobromuro de escopina, 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, 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, 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, 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, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros o diastereómeros de ellos y de manera alternativa en forma de solvatos o hidratos de ellos.

Los agonistas  $\beta_2$  utilizados se seleccionan preferentemente entre albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmeterol, salmefamol, soterenol, sulfoneterol, tiaramida, terbutalina, tolbuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)-etilamino]-hexil-oxi]-butil}-benzenesulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolina-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-o]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-dimetilaminoph-enil)-2-metil-2-propilamino]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-tert.-butilamino)etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(tert.-butilamino)-etanol, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros o diastereómeros de ellos y, de manera alternativa, en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables, disolventes o hidratos de ellos.

Los esteroides utilizados preferentemente se seleccionan entre prednisolona, prednisona, butixocortpropionato, RPR-106541, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, ST-126, dexametasona, (S)-fluorometil6.cuadratura.,9.cuadratura.-difluoro-17.cuadratura.-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11.cuadratura.-hidroxi-16.cuadratura.-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17.cuadratura.-carbotionato, (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) 6.cuadratura.,9.cuadratura.-difluoro-11.cuadratura.-hidroxi-16.cuadratura.-metil-3-oxo-17.cuadratura.-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17.cuadratura.-carbotionato y etiprednol-dicloroacetato (BNP-166), opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros o diastereómeros de ellos y, de manera alternativa, en forma de sales y derivados de ellas, sus disolventes o hidratos.

Los inhibidores de la PDE IV que pueden utilizarse preferiblemente se seleccionan de entre la emprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), CP-325.366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, NCS-613, pumafentrina, (-)-p-[(4aR\*, 10bS\*)-9-etoxi-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1, 6]naffiridin-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-metilisotioureido]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], acetato de (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno], acetato de (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno], CDP-840, Bay-198004, D-4418, PD-

168787, T-440, T-2585, arofilina, atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, CDC-3052, D-22888, YM-613, Z-15370, 9-ciclopentil-5, 6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3.4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(tert. butil)-9H-pirazolo[3.4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, opcionalmente, en forma de racematos, enantiómeros, o diastómeros de estos y, de manera alternativa, en forma de sales de adición de ácidos de estos,

5

Los antagonistas LTD4 utilizados se seleccionan preferiblemente entre montelukast, ácido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropano-acético, ácido 1-(((1(R)-3(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,

10 pranlukast, zafirlukast, ácido [2-[[2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 y L-733321, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros o diastereómeros de ellos, de manera alternativa en forma de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, así como opcionalmente en forma de sales y derivados de ellas, sus disolventes o hidratos. Los inhibidores de la quinasa de EGFR utilizados se seleccionan preferiblemente entre cetuximab,

15 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-ciclopropilmetoxiquinoazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolina-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofurano-3-il)oxil]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolina-4-il)-etoxil]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxiquinoazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(R)-(tetrahidrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etilnilfenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-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-[(R)-(1-feniletil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etilnilfenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropirina-3-iloxi)-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-(2-acetilaminoetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-7-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carboni-1]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etilnilfenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexano-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-etilnilfenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-etilnilfenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-etilnilfenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxietoxi)-quinazolina, 4-[(3-etilnilfenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-iloxi]-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofurano-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinoazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, y 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinoazolina, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros o diastereómeros de ellos, y

60 opcionalmente en forma de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sus disolventes o hidratos.

Entre los ejemplos de sales de adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables que los compuestos pueden ser capaces de formar, se encuentran las sales seleccionadas entre el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferiblemente clorhidrato, bromhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

65

Las composiciones farmacéuticas en polvo pueden contener las sustancias activas antes mencionadas, así como las sales, sus ésteres o combinaciones de estas sustancias activas, sales y ésteres.

5 Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, debe entenderse que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo de inhalación, que comprende:
- un cuerpo envolvente (2),
  - 5 - una placa de base (4) que cubre el cuerpo envolvente (2),
  - un depósito de medicamento (10) integrado en la placa de base (4),
  - una boquilla (3) situada sobre la placa base (4),
  - una tapa (1) que cubre la boquilla (3),
  - al menos un elemento de perforación (11),
  - 10 - un elemento accionador (5),
  - un resorte (12),
- caracterizado porque** el dispositivo inhalador es un sistema de dos bisagras (6, 8), incluidas en el cuerpo envolvente (2), en el que
- 15 - la placa de base (4) está unida a una bisagra (6),
  - la boquilla (3) y la tapa (1) están unidas a otra bisagra (8), en la que
  - la placa de base (4) está articulada por separado de la boquilla (3) y de la tapa (1).
- 20 2. Un dispositivo de inhalación según la reivindicación 1, en el que los elementos de perforación (11) se fijan desde el interior del elemento accionador (5).
3. Un dispositivo de inhalación según la reivindicación 1, en el que el resorte (12) está configurado para unir el elemento accionador (5) con el depósito de medicamento (10).
- 25 4. Un dispositivo de inhalación según la reivindicación 3, en el que, para facilitar la perforación, el elemento accionador (5) al recibir presión hace que se comprima el elemento de resorte (12), lo que permite que los elementos de perforación (11) se muevan linealmente.
- 30 5. Un dispositivo de inhalación según la reivindicación 1, en el que el dispositivo incluye, además, un agarre (9) en la boquilla (3), que ofrece una empuñadura para que se pueda abrir (3).
6. Un dispositivo de inhalación según la reivindicación 1, en el que el dispositivo comprende, además, una ventana de inspección (7) para ver el interior del dispositivo.
- 35 7. Un dispositivo de inhalación según la reivindicación 1, en el que el depósito de medicamento (10) está montado en la parte inferior de la placa de base (4).
8. Un dispositivo de inhalación según la reivindicación 1, en el que el depósito de medicamento (10) está diseñado para contener una cápsula con composición farmacéutica en polvo.
- 40 9. Un dispositivo de inhalación según la reivindicación 8, en el que la composición farmacéutica en polvo es adecuada para el tratamiento del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica por inhalación.
- 45 10. Un dispositivo de inhalación según la reivindicación 8, en el que la composición farmacéutica en polvo contenida dentro de la cápsula es un medicamento en polvo seco.

FIG 1

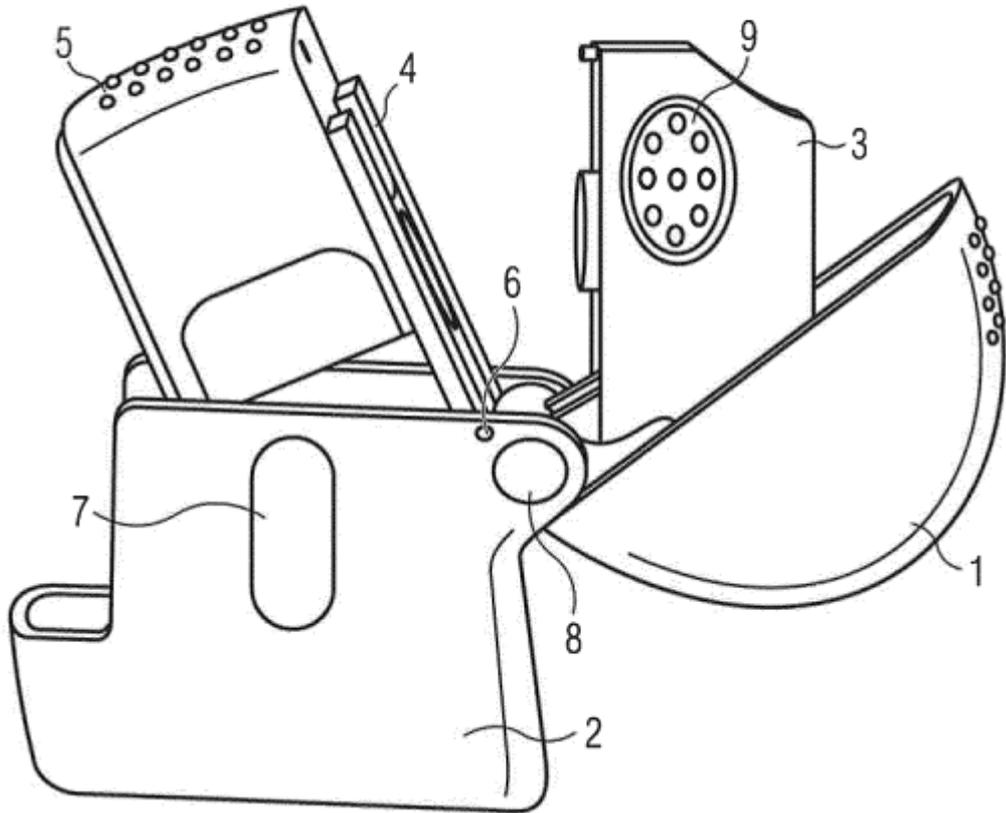


FIG 2

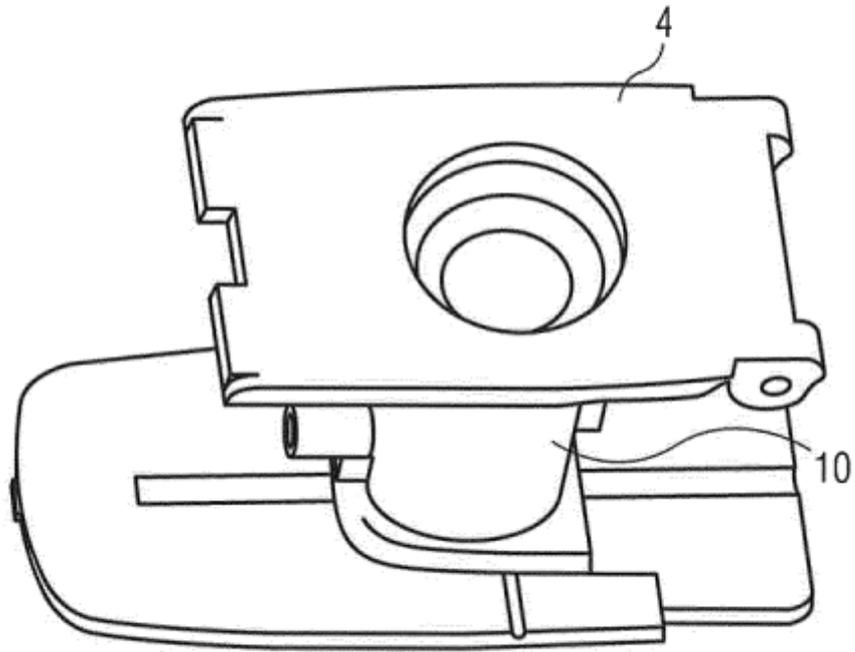


FIG 3

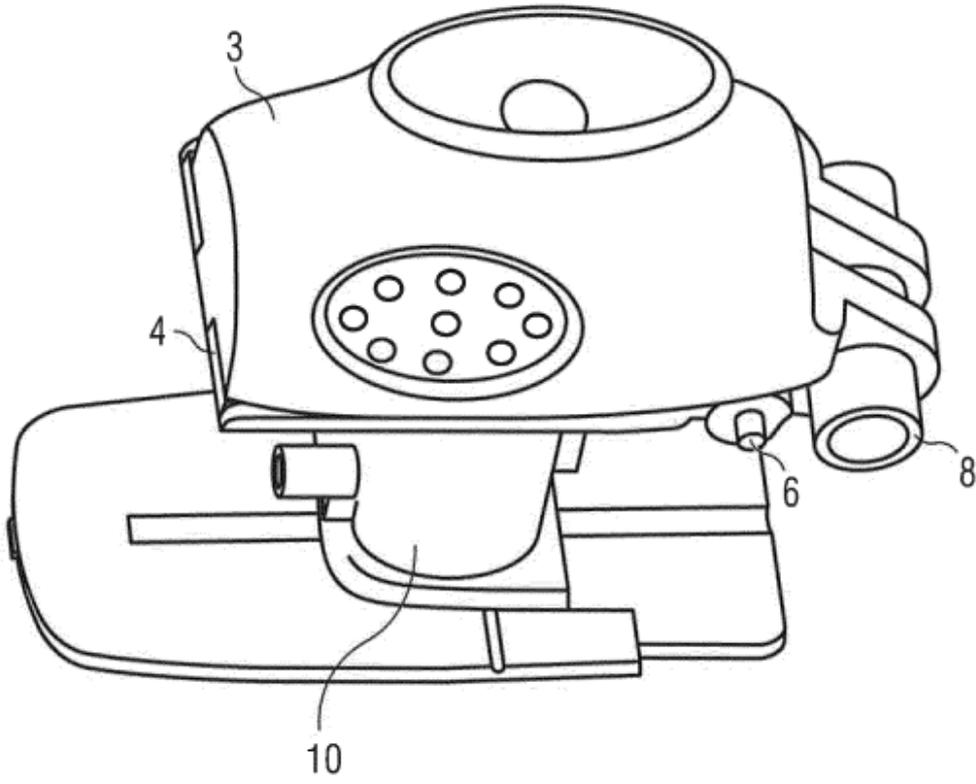


FIG 4

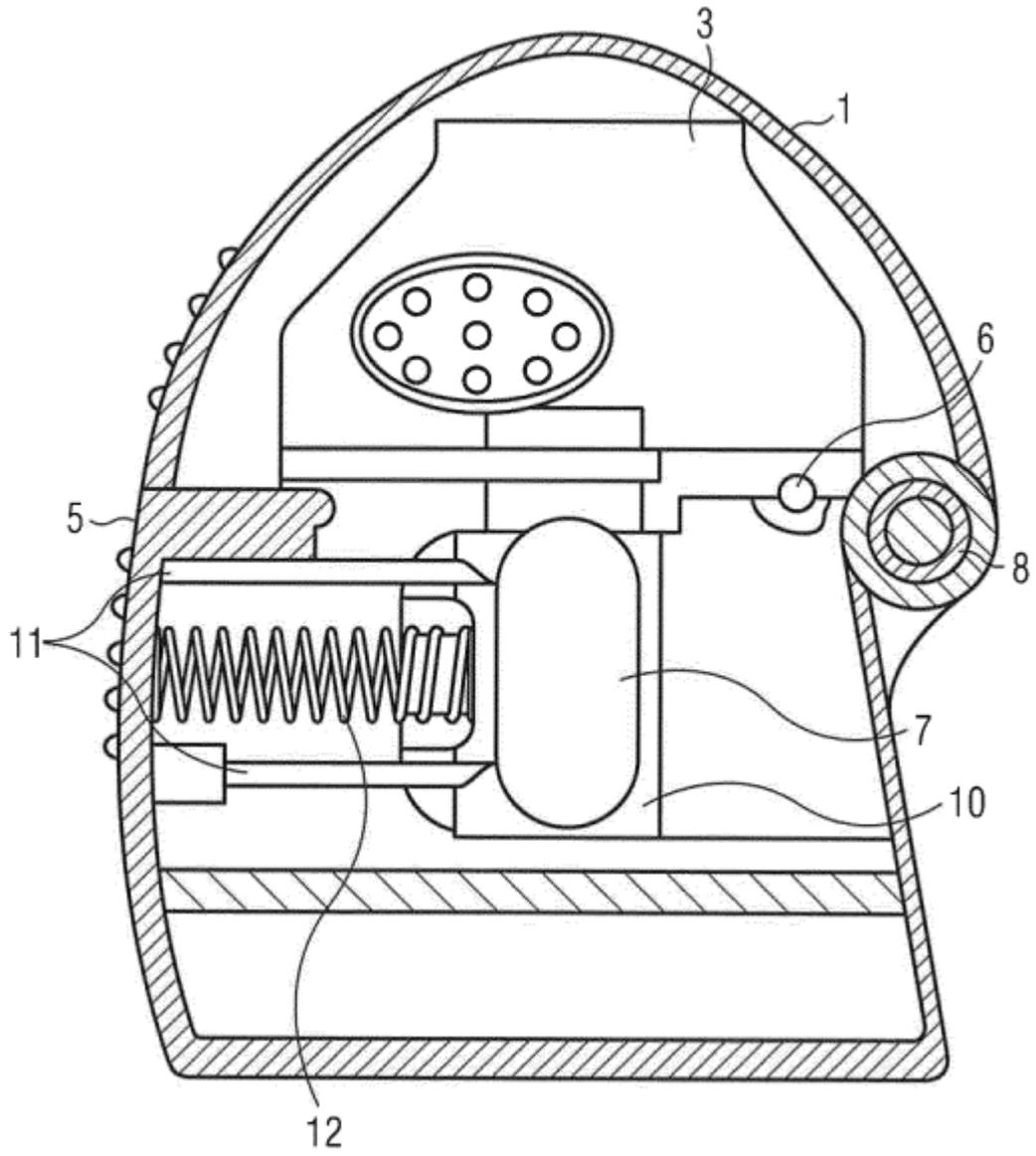


FIG 5

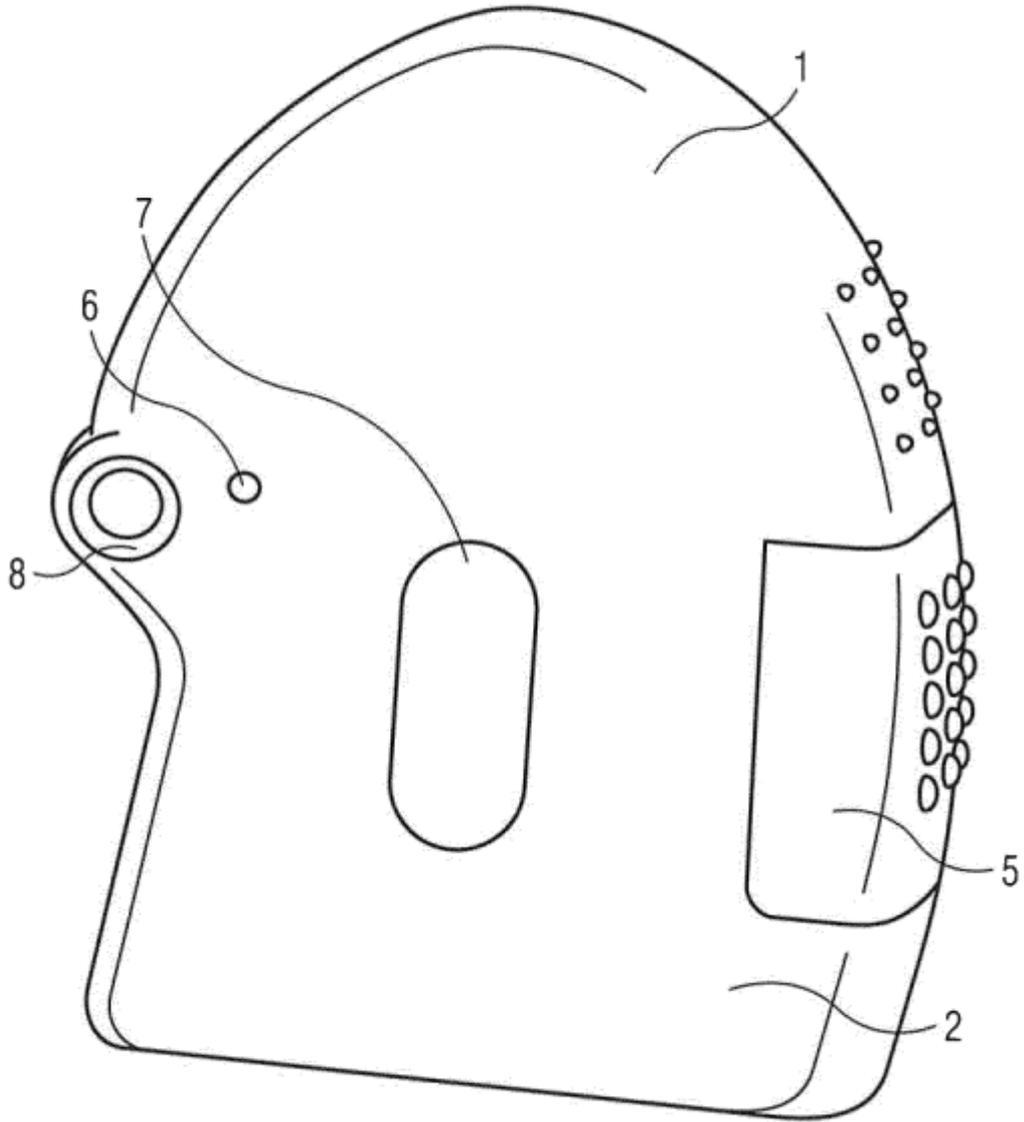


FIG 6

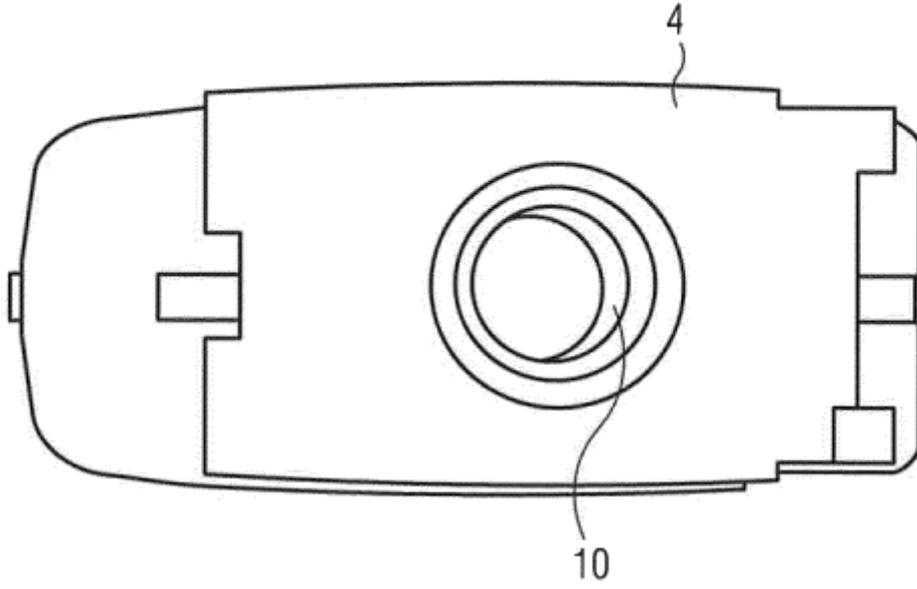


FIG 7

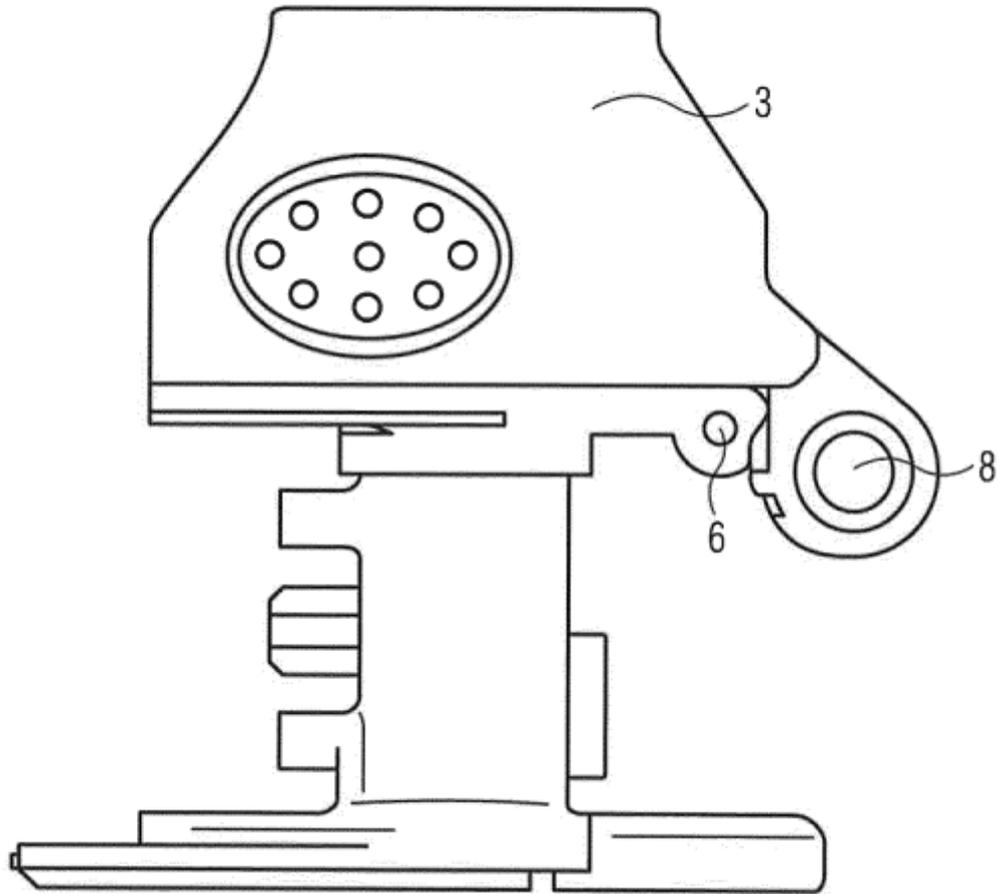


FIG 8

