

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 003**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61J 3/07 (2006.01)

B65D 47/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.05.2012 PCT/EP2012/059324**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12163704**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2012 E 12721548 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 2714162**

54 Título: **Inhalador y cápsula para un inhalador**

30 Prioridad:

27.05.2011 GB 201109087

13.01.2012 EP 12151105

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

28.07.2020

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**

**Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**DUNNE, STEPHEN, TERENCE;
BESSELER, JENS;
FRENTZEL-BEYME, JESSICA;
HOLAKOVSKY, HOLGER;
KLADDERS, HEINRICH;
ZUMBLICK, OLE y
WEILER, CLAUDIUS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 776 003 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 y cápsula para un inhalador

La presente invención se refiere a una cápsula para el alojamiento de formulaciones medicinales para el uso en un inhalador y a un inhalador correspondiente. En particular, la invención se refiere a cápsulas que están rellenas con una preparación farmacéutica en forma de polvo y a inhaladores, con los que una preparación farmacéutica en forma de polvo debe ser puesta a disposición para la inhalación, encontrándose el polvo en una cápsula y saliendo de la cápsula para la inhalación por medio de al menos un orificio en la pared de cápsula.

Por el estado de la técnica, se conocen cápsulas que se emplean en determinados dispositivos medicinales tales como inhaladores de polvo. La forma exterior de cápsulas usadas en tales inhaladores es frecuentemente (tal como también en el presente documento) la de un cilindro cerrado con extremos con forma semiesférica, siendo la longitud del cilindro mayor que su diámetro. Tales cápsulas se componen habitualmente de dos partes a modo de vaso, en concreto, un cuerpo de cápsula y un capuchón de cápsula que se insertan uno en otro de manera telescópica. Se conocen diferentes materiales de tales cápsulas. Muchas cápsulas usadas en la Medicina se componen de gelatina o gelatina dura.

El documento WO2000/07572 desvela cápsulas de plástico para el uso en inhaladores de polvo. Las cápsulas se componen de cuerpo de cápsula y capuchón de cápsula, que pueden unirse entre sí de modo que se forme un espacio hueco cerrado de volumen definido. La cápsula puede presentar elementos de enclavamiento que unen de manera fija el capuchón de cápsula con el cuerpo de cápsula. Un ejemplo de estos elementos de enclavamiento son elevaciones con forma de punto en el revestimiento interior del capuchón de cápsula que se enclavan en hendiduras con forma de punto algo mayores en el revestimiento exterior del cuerpo de cápsula. Capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula se componen ambos del mismo plástico no hidrosoluble, hidrófobo, preferentemente polietileno.

El documento WO2006/074982 A2 desvela un concepto de cierre para capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula por medio del cual es posible unir ambas partes para el transporte de la cápsula a la instalación de llenado provisionalmente por medio de un cierre previo que, al contrario que el cierre principal, puede ser abierto sin ser destruido. Los cierres son formados en el revestimiento interior del capuchón de cápsula por elevaciones a modo de segmentos o que discurren en forma anular y hendiduras adaptadas a esto que recorren periféricamente en forma anular el revestimiento exterior del cuerpo de cápsula.

El documento US 4076848 A muestra una cápsula para el alojamiento de frutos, hierbas o verduras pulverizadas, deshidratadas. La cápsula se compone de dos mitades mutuamente móviles. Al separar o girar las mitades móviles se libera una abertura, a través de la que puede verterse el contenido pulverizado, por ejemplo, en la comida.

Por el estado de la técnica se conocen distintos inhaladores de polvo, tanto inhaladores de polvo, en los que el polvo se encuentra en blísteres como aquellos en los que se encuentra el polvo antes de la inhalación en cápsulas. En el documento WO 01/72605 se divulga por ejemplo un inhalador de polvo a base de blísteres y un inhalador con un deslizador de blíster con piezas insertadas.

En los aparatos, en los que se encuentra el polvo en cápsulas, las cápsulas por regla general se abren de algún modo para poner a disposición el polvo para la pulverización: En algunos aparatos, las cápsulas se abren cortándose con hojas de cuchilla, en otros, su interior es conectado mediante agujas huecas con vías de aire. En un grupo de inhaladores, que en particular forman la base respecto a la invención presente en este caso, se perforan en las cápsulas orificios con ayuda de herramientas de aguja.

El documento WO2004/082750 A1 muestra un ejemplo de un inhalador de este tipo en el que una cápsula es pinchada en sus dos extremos por dos agujas opuestas. En el proceso de inhalación, la cápsula rota en torno a su eje transversal, siendo accionada por aire que fluye tangencialmente. Partículas que son transportadas por la rotación de la cápsula fuera de su interior son movidas después por la corriente de aire hacia la boquilla.

El documento US 5896855 muestra un inhalador, en el que están almacenadas varias cápsulas en un depósito giratorio y que, mediante un mecanismo controlado opcionalmente por motor, son alimentadas a una cámara de torbellino, donde el polvo es extraído por orificios en los extremos de cápsula también mediante una rotación de la cápsula en torno a su eje transversal. En el depósito, las cápsulas son fijadas por agujas o tapones en ambos extremos. En este sentido, las cápsulas o bien son perforadas, antes de su inserción en el depósito, en sus extremos polares y estos orificios con cerrados mediante los tapones en el depósito hasta su alimentación a la correspondiente cápsula en la cámara de torbellino; o bien las cápsulas son pinchadas por estas gujas al insertarse las cápsulas en el depósito y las agujas de pinchar permanecen en los orificios, sellándolos, hasta la alimentación de la correspondiente cápsula a la cámara de torbellino.

El documento WO04/052435 A1 y el documento US 2004/173211 A1 muestran diferentes inhaladores de polvo basados en cápsulas en los que la pulverización tiene lugar usando el denominado efecto Bernoulli. En este sentido, una cápsula que contiene la formulación de polvo se encuentra en una cámara, que está provista de un dispositivo para la apertura lateral de la cápsula. La cápsula puede moverse esencialmente solo en dirección longitudinal en la cámara y se mueve mediante un flujo de aire en paralelo al eje longitudinal de la cámara. Un inhalador mostrado presenta una boquilla que está configurada como un capuchón y está colocada sobre una parte inferior que incluye la cámara de cápsula. En la parte inferior de carcasa, está previsto un dispositivo de corte para la apertura de las cápsulas. Para el cambio de las cápsulas consumidas por nuevas, la boquilla se levanta o se libera una unión de

encaje que se encuentra entre boquilla y parte inferior de carcasa o entre boquilla y una placa introducida en la parte inferior de carcasa y unida con la cámara de cápsula. Otro Inhalador mostrado presenta un depósito tipo revólver montado de manera giratoria, intercambiable o rellenable, con varias cámaras equipadas en cada caso con una cápsula.

Tales inhaladores de polvo que utilizan el efecto Bernoulli forman el punto de partida de la invención presentada en este caso, y el modo de funcionamiento descrito a continuación se cumple también en los inhaladores que son objeto de las presentes invenciones.

En los Inhaladores considerados en este caso, el principio activo que debe aplicarse está almacenado en una cápsula en lo esencial cilíndrica y esta cápsula se inserta en la cámara de inhalación de un inhalador. La cámara de cápsula está adaptada a este respecto al tamaño de la cápsula, de tal modo que también esta está configurada en lo esencial cilíndricamente, siendo su longitud y su diámetro en cada caso algo mayores que las correspondientes medidas de la cápsula. De esta manera, una cápsula insertada en la cámara de cápsula tiene suficiente holgura para poder realizar movimientos vibratorios tanto en dirección axial como en dirección radial, pero permaneciendo a este respecto esencialmente orientada a lo largo del eje de cámara. La cámara de cápsula presenta en la zona de uno de sus dos extremos una entrada de aire y, en la zona del otro extremo, una abertura de salida de aire. La salida de aire está conectada con un canal de inhalación que conduce a la boquilla del inhalador. Por regla general, cámara de cápsula, salida de aire, canal de inhalación y abertura en la boquilla están dispuestos a lo largo de un eje común.

Para la extracción del contenido de la cápsula, la cápsula es abierta en primer lugar habitualmente por dos puntos longitudinalmente en el revestimiento. Por regla general, las aberturas se encuentran en la cercanía de los dos extremos longitudinales de la cápsula. Si se genera en la cámara de cápsula una corriente de aire desde la entrada de aire a la salida de aire, esta conduce a lo largo del eje longitudinal de la cápsula y provoca a este respecto dos cosas: por un lado, la cápsula vibra, discurriendo su dirección de movimiento principal, condicionado por la corriente de aire, a lo largo del eje longitudinal. Por otro lado, el aire que fluye en las dos aberturas de cápsula genera respecto al interior de cápsula una presión negativa, de tal modo que el polvo que se encuentra en la cápsula es aspirado por la corriente de aire y, a este respecto, pulverizado.

La presente invención se basa en el objetivo de indicar una cápsula mejorada con respecto al estado de la técnica para el uso en inhaladores y un inhalador mejorado. En particular se indicará un sistema compuesto por cápsula e inhalador, en el que la reproducibilidad de la pulverización, en particular, la extracción del polvo de la cápsula, sea mejorada. Preferentemente, se indicará un sistema en el que se reducen o minimizan las irregularidades en la apertura de las cápsulas.

El objetivo mencionado se consigue de acuerdo con la invención mediante una cápsula para el uso como reservorio para una preparación farmacéutica o formulación médica en un inhalador, comprendiendo la cápsula dos elementos de cápsula abiertos por un lado, en concreto un cuerpo de cápsula y un capuchón de cápsula, que pueden insertarse uno en otro para la formación de un espacio hueco de manera telescópica a través de sus aberturas. Cuerpo de cápsula y capuchón de cápsula se caracterizan a este respecto por que al menos uno de los dos, preferentemente ambos, además de la abertura de un lado al menos presentan respectivamente un orificio prefabricado.

Además, el objetivo de acuerdo con la invención se consigue mediante un inhalador que presenta una cámara de cápsula con una entrada de aire y una salida de aire que conduce en la dirección de una boquilla, pudiendo insertarse una cápsula en la cámara de cápsula o introducirse desde un depósito de almacenamiento o un alojamiento de cápsula en la cámara de cápsula y presentando el inhalador un deslizador, con cuyo accionamiento pueden desplazarse partes de las cápsula mutuamente de modo que se liberan orificios prefabricados en la cápsula.

Además, el objetivo se consigue de acuerdo con la invención mediante un sistema que se forma por la cápsula mencionada y el inhalador mencionado.

Además, el objetivo se consigue de acuerdo con la invención mediante un sistema que se forma por la cápsula mencionada y un inhalador que presenta una cámara de cápsula, en donde la cápsula antes de la aplicación del inhalador está almacenada en un alojamiento de cápsula que pertenece al inhalador. Este alojamiento de cápsula sella al menos un orificio y/o todos los orificios, que conduce o conducen, después de insertarse uno en otro los elementos de cápsula al espacio hueco de la cápsula. El alojamiento de cápsula está dispuesto a este respecto al menos parcialmente en la cámara de cápsula y se puede retirar de la cámara de cápsula de tal modo que la cápsula, al ser retirado el alojamiento de cápsula, permanece en la cámara de cápsula.

Además, el objetivo de acuerdo con la invención se consigue mediante un sistema que se forma por la cápsula mencionada y un inhalador, presentando la cápsula ensamblada al menos un orificio prefabricado y encontrándose en un estado de transporte del sistema en el inhalador. La cápsula está rodeada a este respecto al menos parcialmente por una lámina preferentemente extensible y/o flexible de tal manera que la lámina cierra el al menos un orificio prefabricado y/o todos los orificios de la cápsula en el estado de transporte del sistema. A este respecto, la lámina está unida con una banda de tracción y/o sobresale en parte en un extremo de la cápsula por encima de la cápsula. El inhalador presenta una abertura a través de la cual puede ser extraída la lámina en su parte que sobresale y/o en su banda de tracción fuera del inhalador, quedando al descubierto los orificios prefabricados en la cápsula.

Además, el objetivo de acuerdo con la invención se consigue mediante un sistema que se forma por una cápsula

abierta por arriba y un inhalador, encontrándose la cápsula en una cámara de vibración del inhalador o pudiendo desplazarse del almacenamiento en el inhalador a una cámara de vibración.

Además, el objetivo de acuerdo con la invención se consigue mediante un procedimiento para proporcionar un sistema compuesto de cápsula e inhalador, insertándose en primer lugar un elemento de cápsula abierto por un lado en un elemento constructivo anular y/o llenándose un alojamiento de cápsula, con una cantidad medida de preparación farmacéutica, cerrándose el elemento de cápsula y ensamblándose el elemento constructivo anular y/o el alojamiento de cápsula con todos los demás componentes del inhalador.

Perfeccionamientos ventajosos se describen a continuación y en detalle por medio de las figuras.

Una característica de la presente invención es que la cápsula compuesta puede encontrarse en dos estados distintos: En el primer estado, el al menos un orificio prefabricado está cerrado, en el segundo está expuesto. En el inhalador, en el que se inserta esta cápsula, la cápsula se pasa de su primer estado al segundo, en el que entonces la preparación farmacéutica puede salir a través del orificio prefabricado desde la cápsula.

En el sistema de acuerdo con la invención compuesto por inhalador y cápsula, se sella el al menos un orificio prefabricado en la cápsula en el estado de transporte (primer estado) del sistema y en el estado de aplicación (segundo estado) se encuentra abierto. Mediante el accionamiento de un mecanismo de deslizamiento o de tracción se deja expuesto el orificio. Previamente, el orificio está cerrado por una parte de la cápsula en sí o por un alojamiento de cápsula o similar que pertenece al inhalador.

Otra característica de la presente invención es que ambos elementos de cápsula presentan orificios prefabricados y al insertarse uno en otro a modo de telescopio dos posiciones de inserción entre sí (estas dos posiciones de inserción corresponden en esta realización al denominado primer y segundo estado de la cápsula): Una primera posición de inserción, en la que ambos elementos están insertados uno en otro de modo que los orificios prefabricados están cubiertos y el espacio hueco de la cápsula está cerrado en conjunto, y una segunda posición de inserción, en la que los orificios prefabricados en cuerpo de cápsula y capuchón de cápsula se cubren de modo que toda la cápsula presenta un orificio en el sitio de la superposición de ambos orificios.

Preferentemente, los dos elementos de cápsula están formados a modo de vaso: El espacio hueco formado por ellos, abierto por un lado, está limitado lateralmente por un revestimiento perimetral de cápsula y, respecto al lado abierto, por un extremo cerrado. Preferentemente, el revestimiento de cápsula forma una pared perimetral cilíndrica o elíptica, de tal modo que con cápsula ensamblada no se forman interiormente equinas en las que pudiera acumularse en particular preparación farmacéutica en forma de polvo y, de esta manera, quedar retenida durante una posterior extracción del polvo de la cápsula. Por el mismo motivo, los lados inferiores de cuerpo de cápsula y capuchón de cápsula y, por lo tanto, los dos extremos de la cápsula resultante en la inserción, tienen una forma convexa, en particular esencialmente a modo de semiesfera o con forma elipsoide.

Los orificios prefabricados en capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula se encuentran preferentemente en su correspondiente zona de revestimiento, de tal modo que al ser insertados uno en otro el revestimiento del otro elemento de cápsula cubre en cada caso el correspondiente orificio hasta que se obtiene la posición de inserción en la que los dos orificios son llevados a la superposición.

Por que un orificio está "prefabricado" debe entenderse que el orificio en el correspondiente elemento de cápsula se genera ya en el proceso de producción de las cápsulas en fábrica. El orificio en el correspondiente elemento de cápsula ya está presente en este sentido antes de que la cápsula individual haya sido ensamblada. En particular, el orificio o los orificios está o están ya presentes en los elementos de cápsula antes de que la cápsula en su conjunto haya sido insertada en un inhalador.

Preferentemente, capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula están estructurados sobre los lados en cada caso que hacen contacto entre sí en el estado de inserción del uno en el otro, en la zona de revestimiento de cápsula. Esta estructuración está preferentemente diseñada de modo que cumpla diferentes funciones. Por un lado, las estructuras de capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula presentan elementos de enclavamiento recíprocos. Preferentemente, esta estructura provoca, al insertar uno en otro los elementos de cápsula, que el capuchón de cápsula y el cuerpo de cápsula se enclaven en la relación entre sí en al menos dos puntos, en particular, en los denominados puntos de inserción. Mediante un enclavamiento en la primera posición de inserción se asegura que, por un lado, los orificios en las cápsulas no queden al descubierto prematuramente, por ejemplo, por sacudidas durante el transporte, y que sea necesario un proceso definido como el ensamble de los dos elementos bajo ejercicio de una presión definida para poner al descubierto los orificios. Además, los elementos de enclavamiento recíprocos entre sí de capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula están diseñados preferentemente de tal modo que los elementos de cápsula, tras su inserción uno dentro del otro hasta la primera posición de inserción, ya no pueden ser separados entre sí sin alteraciones. De esta manera se impide que la cápsula se abra accidentalmente. Preferentemente, en la zona de contacto entre capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula están presentes adicionalmente elementos de estructura que sirven como guía en la inserción de uno en otro de los dos elementos de cápsula. Estos elementos de estructura en las zonas de revestimiento de capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula orientadas las unas hacia las otras provocan que los dos elementos de cápsula solo puedan ser insertados uno en otro en orientaciones definidas. La "orientación definida" hace referencia al giro de los elementos de cápsula en torno al eje longitudinal de la cápsula, se trata, por lo tanto, de

una orientación azimutal. Preferentemente, estos elementos de estructura tienen la forma al menos de una ranura en la superficie de revestimiento exterior / interior de capuchón de cápsula / cuerpo de cápsula y respectivamente la forma de al menos un carril guía en la superficie de revestimiento interior / exterior de cuerpo de cápsula / capuchón de cápsula. De esta manera se asegura que, al insertarse uno en otro los elementos de cápsula, los orificios prefabricados en capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula puedan ser llevados de manera segura a la superposición. Se prefieren en este sentido guías en línea recta, en particular, tales que sean paralelas al eje principal de la cápsula. También son posibles variantes en las que los elementos de estructura guían en curva el movimiento de los elementos de cápsula al ser insertados uno en otro. Esto se provocaría, por ejemplo, mediante una ranura de guía o carril guía con forma roscada.

Otra característica de la presente invención -realizable tanto de manera independiente como en combinación con los aspectos mencionados anteriormente- es que la cápsula presenta, en lugar de una sección transversal cilíndrica, una sección transversal elíptica. Preferentemente, en el caso de la elipse, se trata de una que solo difiere ligeramente de la forma de un círculo (la relación de eje longitudinal a eje transversal debería ser menor del 75 %, preferentemente, de entre el 90 % y el 85 %). Tal sección transversal elíptica fuerza una determinada orientación azimutal de los dos elementos de cápsula al insertarse uno en otro y/ o una orientación definida al insertar una cápsula resultante de la inserción en un alojamiento de cápsula.

Otra característica de la presente invención es que el orificio en el elemento de cápsula exterior está configurado preferentemente como orificio oblongo, elípticamente o algo mayor que el respectivo orificio en el elemento de cápsula interior. En realizaciones del orificio exterior como orificio oblongo o como elipse, el diámetro estrecho del orificio es preferentemente al menos tan grande como el diámetro del orificio en el elemento de cápsula interior. El elemento de cápsula exterior es aquel que, de cuerpo de cápsula y capuchón de cápsula en el estado insertado uno en otro, forma en la zona de los revestimientos de cápsula adyacentes la pared exterior de la cápsula. Mediante el aumento de tamaño del orificio exterior respecto al interior se amplían las tolerancias respecto a la exactitud de la inserción de uno en otro de los elementos de cápsula. Con ello se asegura que también en caso de una inserción imprecisa esté a disposición la abertura completa de cápsula.

Otra característica de la presente invención es que una cápsula, rellena con una preparación farmacéutica, que presenta un capuchón de cápsula y/o un cuerpo de cápsula con orificios prefabricados, se usa en un inhalador, estando cubiertos los orificios prefabricados en el momento de la inserción de la cápsula en una cámara de cápsula del inhalador y quedando al descubierto mediante accionamiento de un deslizador en el inhalador.

Esto posibilita poner a disposición un inhalador basado en cápsula que preferentemente aprovecha el efecto Bernoulli para la pulverización y en el que no es necesario poner a disposición dispositivos de perforación para la perforación de la cápsula. La puesta al descubierto de orificios prefabricados ofrece diferentes ventajas en comparación con el uso de dispositivos de perforación en el inhalador: Los orificios prefabricados, condicionado esto por su proceso de fabricación, por ejemplo, en el moldeo por inyección de plástico, se pueden reproducir muy bien en tamaño y forma de cápsula a cápsula, mientras que orificios generados mediante perforación, varían individualmente en función del material de cápsula, el tamaño de cápsula y material, así como posición de perforación y geometría de las agujas y/o pueden provocar geometrías de orificio irregulares. Además, al perforar cápsulas es posible cierta formación hacia atrás de la superficie de cápsula en la zona del punto de perforación. Los orificios prefabricados presentados en este caso, por el contrario, tienen una forma estable tras su puesta al descubierto y no presentan salientes en el material de cápsula. Tales salientes en el material de cápsula se forman, por ejemplo, al presionar hacia dentro la pared de cápsula por medio de un dispositivo de perforación y pueden provocar eventualmente el depósito de preparación farmacéutica en particular en forma de polvo y, por lo tanto, en la pulverización, una extracción ligeramente reducida de la preparación fuera de la cápsula. Gracias a la posible alta precisión, por la prefabricación de los orificios, del tamaño y la forma de los orificios de cápsula, son más reproducibles tanto la cantidad como en particular también la distribución del polvo que es extraído de cápsulas en la corriente de aire en la cámara de cápsula de un inhalador. La propia pulverización de la preparación farmacéutica es así más reproducible, en particular en comparación con inhaladores con dispositivos de perforación de cápsula.

Otra característica de la presente invención es que el inhalador presenta, para el uso con cápsulas con orificios prefabricados, un deslizador y este deslizador, para dejar descubiertos los orificios de cápsula prefabricados, forma una delimitación del espacio interior de la cámara de cápsula, en particular una parte de la pared de la cámara de cápsula en sí. Para la apertura de la cápsula no es necesario formar, por lo tanto, en la cámara de cápsula aberturas adicionales que podrían influir desventajosamente en el comportamiento de la corriente durante la pulverización. No se produce la formación de aire lateral no deseado o infiltraciones de aire indebidas junto a los conductos de aire requeridos para la pulverización. El sistema se puede reproducir y es estable en lo que respecta a la resistencia a la corriente.

Comparativamente, en el caso de utilizarse un dispositivo de **perforación**, el correspondiente elemento perforador tendría que ser introducido en la cámara de cápsula a través de una o varias aberturas, lo cual podría provocar durante la inhalación corrientes de aire adicionales no deseadas. Tales aberturas adicionalmente a entrada de aire y salida de aire de la cámara de cápsula no se requieren en el inhalador de acuerdo con la invención, ya que no están orientados por su parte a una mejora de la corriente de aire en la cámara de cápsula.

El uso de un deslizador para dejar expuestos orificios prefabricados tiene, en comparación con el uso de elementos

de perforación, la ventaja adicional de que también en el caso de la aplicación múltiple, no cabe esperar ningún fenómeno de desgaste o depósitos de material. Comparativamente, pueden aparecer tales efectos desventajosos en los inhaladores con dispositivos de perforación, que se usan varias veces para la perforación, por ejemplo en inhaladores, en los que después del uso la cápsula antigua en la cámara de cápsula se sustituye regularmente por una no usada. En particular en el caso del uso de preparaciones farmacéuticas parcialmente pegajosas, en forma de polvo puede producirse, además de un desgaste de los cantos de corte o puntas también para la formación de depósito de material en las puntas perforadoras. Estos depósitos pueden conducir en el peor de los casos por un lado a pequeñas variaciones de dosis en el esparcimiento del inhalador, ya sea por la permanencia de tales depósitos en la nueva cápsula o por la formación de estos depósitos a partir del contenido de una cápsula recién perforada. Por otro lado, estos depósitos en las puntas perforadoras pueden influir al igual que los fenómenos de desgaste en las puntas en la geometría de los orificios en las cápsulas y provocan irregularidades en el tamaño y la forma de los orificios, mediante lo cual se perjudica a su vez la reproducibilidad de la extracción de la preparación farmacéutica a partir de la cápsula. Además, condicionado esto por la holgura de movimiento de la cápsula en la cámara de cápsula necesaria para el proceso de pulverización, pueden producirse variaciones de la posición de la cápsula respecto a las puntas perforadoras cuando la cápsula es perforada en la cámara de cápsula. Esto provoca, al perforarse varias cápsulas, variaciones respecto a la posición exacta de los orificios en la cápsula.

Mediante el uso de un mecanismo de deslizador para la puesta al descubierto de orificios prefabricados en cápsulas, se evitan todas las variaciones resultantes del uso de dispositivos perforadores en la forma, tamaño y posición de los orificios y las variaciones resultantes de ello en la extracción de la preparación farmacéutica. La pulverización de la preparación farmacéutica ahora es independiente del mecanismo para la apertura de los orificios en la cápsula. Esto significa también que, en caso de uso de material de cápsula frágil, se minimiza el riesgo de un resquebrajamiento, como podría suceder en particular en procesos de perforación. De esta manera, se amplía el grupo de los posibles materiales de cápsula para el uso en inhaladores.

El uso de un mecanismo de deslizamiento para la puesta al descubierto de orificios prefabricados, además tiene la ventaja de que se puede utilizar el mismo mecanismo para la puesta al descubierto de las más diferentes disposiciones de orificios en cápsulas. Por ejemplo, en caso de disposiciones cilíndricas de cápsula, cámara de cápsula y deslizador, pueden encontrarse varios orificios en la cápsula en diferentes puntos -con respecto a su perímetro. Tamaño, forma, posición, número de los orificios en una cápsula son muy variables en este concepto, en particular, en el caso de una fabricación de piezas de cápsula a partir de procesos de moldeo por inyección. En este punto pueden utilizarse los resultados de simulaciones de corriente para la pulverización de determinadas preparaciones farmacéuticas o determinados polvos para usar estructuras de orificios óptimas para cápsulas para esta determinada preparación o este determinado polvo.

Otra característica de la presente invención es que en una forma de realización preferida, los orificios prefabricados en la cápsula están cerrados por un componente adicional, que pertenece asimismo a la cápsula. En el caso de cápsulas esencialmente cilíndricas con orificios prefabricados en el revestimiento de cápsula este componente adicional tiene una estructura anular. Este anillo se desliza desde fuera a lo largo del eje longitudinal a lo largo de la cápsula de modo que cierra de manera estanca los orificios.

En una forma de realización alternativa, el al menos un orificio prefabricado en la cápsula se cierra por un componente, que pertenece al inhalador. Antes de transferirse a una cámara de cápsula, la al menos una cápsula esencialmente cilíndrica, está almacenada en un alojamiento de cápsula en el inhalador. Este alojamiento de cápsula tiene esencialmente la forma de un tubo cilíndrico que está dimensionado de tal modo que encierra de manera ajustada la parte cilíndrica de la cápsula. El al menos un orificio prefabricado en la cápsula se encuentra en la zona de revestimiento cilíndrico de la cápsula y, por lo tanto, al almacenarse o alojarse la cápsula en el inhalador es cerrado por la pared del alojamiento de cápsula. Preferentemente, la cápsula así almacenada y rellena con polvo presenta dos orificios arriba y abajo, es decir, un orificio al principio y uno al final de la zona de revestimiento cilíndrica. Preferentemente, la cápsula se compone de un cuerpo de cápsula y un capuchón de cápsula que tienen ambos al menos un orificio prefabricado, quedando al descubierto los orificios tras insertarse uno en otro cuerpo de cápsula y capuchón de cápsula, es decir, no siendo cubiertos por otro elemento de cápsula en cada caso. Alternativamente, los orificios también pueden prefabricarse tras llenado de la cápsula y tras ensamblaje de capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula fuera del inhalador. En las cápsulas pueden almacenarse, por ejemplo, cantidades de polvo de entre 0,1 miligramos y 100 miligramos de un principio activo puro o una mezcla de principios activos para su aplicación posterior.

En función del concepto de obturación de los orificios prefabricados en la cápsula, el deslizador se diseña con cuya ayuda quedan expuestos los orificios. En el caso de cápsulas, cuyos orificios al insertarse en la cámara de cápsula están cerrados con un anillo, el deslizador tiene preferentemente la forma de un cilindro hueco o varios punzones que pasan lateralmente a través en la cápsula, que deslizan el anillo desde la cápsula y por lo tanto dejan expuestos los orificios. También en este sentido, el deslizador (14) forma en particular una delimitación del espacio interior de la cámara de cápsula (13).

En el caso de cápsulas, que están almacenadas en el inhalador y cuyos orificios están cubiertos por un componente del inhalador que rodea la cápsula en el sitio de los orificios, el deslizador tiene preferentemente la forma de un émbolo. Preferentemente, este émbolo tiene el mismo diámetro que el alojamiento de cápsula y presiona la cápsula desde su alojamiento de cápsula directamente a la cámara de cápsula (que tiene un diámetro mayor que el alojamiento de cápsula). De manera especialmente preferente, el émbolo está formado como émbolo hueco y presenta la entrada de

aire para la cámara de cápsula y/o forma tras la alimentación de la cápsula en la cámara de cápsula una zona de pared de la cámara de cápsula. Cápsulas con orificios prefabricados, que se cierran por alojamientos en el inhalador, pueden usarse tanto en aparatos para un solo uso (entonces con solo una cápsula) como en aparatos multidosis (entonces con depósito de almacenamiento con varios alojamientos de cápsula).

Asimismo, son posibles conceptos de obturación en los que se obtura tanto una parte de los orificios a través de un anillo como otra parte de los orificios a través de un alojamiento de cápsula. Preferentemente, un deslizador en un sistema de este tipo, desliza la cápsula tanto desde el alojamiento de cápsula como desde el anillo.

Otra característica de la presente invención es en este sentido que el anillo está diseñado preferentemente de modo que este, en el estado completamente deslizado del deslizador, forma una obturación entre deslizador y alojamiento de cápsula y/o cámara de cápsula. Para ello, el anillo se compone en particular por un material al menos parcialmente elástico tal como, por ejemplo, PE, TPE o silicona. La obturación formada de esta manera sirve preferentemente para prevenir o reducir corrientes de aire secundarias en la cámara de cápsula (tales corrientes de aire secundarias podrían perjudicar la formación del efecto Bernoulli al usarse el inhalador). En particular, en el caso de deslizadores que forman en el estado deslizado una parte de la pared de cámara de cápsula, se sellan así hendiduras que, por lo demás, pueden existir entre deslizador y alojamiento de cápsula o entre deslizador y las otras paredes de la cámara de cápsula.

Alternativamente al mecanismo de deslizamiento descrito, el sistema compuesto por inhalador y cápsula, en particular en el caso de un sistema para aplicaciones únicas (sistema de un solo uso), este presenta un mecanismo de tracción para la puesta al descubierto de los orificios de cápsula prefabricados. Un mecanismo de tracción de este tipo ofrece las mismas ventajas que el mecanismo de deslizamiento con respecto a la exposición de los orificios prefabricados. El mecanismo de tracción está diseñado preferentemente de tal modo que la cápsula se encuentra en un alojamiento de cápsula y el alojamiento de cápsula se encuentra en la cámara de cápsula en un estado del sistema adecuado para transporte y almacenamiento. Para poner el sistema a punto para la aplicación, se extrae el alojamiento de cápsula de la cámara de cápsula, preferentemente también completamente del inhalador. A este respecto, está previsto un dispositivo que impide que la cápsula sea extraída con el alojamiento de cápsula fuera de la cámara de cápsula y/o suelte la cápsula del alojamiento de cápsula al extraer el alojamiento de cápsula.

Preferentemente, el alojamiento de cápsula es extraído a través de un tubo bucal en el inhalador, el tubo bucal forma en este sentido la salida de aire de la cámara de cápsula en dirección del extremo del lado de la boca del inhalador. Este dispositivo para la retención de la cápsula en la cámara de cápsula contiene preferentemente una barra o nervio que simultáneamente forma la delimitación superior de la cámara de cápsula. Esta barra o nervio atraviesa preferentemente en el estado de almacenamiento del sistema el alojamiento de cápsula por el lado contrario a una entrada de aire de la cámara de cápsula. El alojamiento de cápsula presenta preferentemente escotaduras configuradas con forma de ranura, gracias a las cuales el alojamiento de cápsula, al ser extraído del inhalador, puede deslizarse pasando por el nervio y, por lo tanto, separarse del mismo. Preferentemente, el componente que forma el alojamiento de cápsula presenta en el estado de transporte del sistema una zona que sobresale del inhalador en la que está formada una superficie de agarre que puede agarrar el usuario para poder extraer el alojamiento de cápsula del inhalador. De manera especialmente preferente, además, el componente que forma el alojamiento de cápsula está diseñado como capuchón que, en el estado de transporte, cubre el extremo del lado de la boca del inhalador.

Otra característica de la invención, es que, en el caso de sistemas para una única aplicación, los componentes que participan en el correspondiente mecanismo de deslizamiento o de tracción, presentan dispositivos que provocan que el correspondiente movimiento de deslizamiento o de tracción no pueda realizarse a la inversa sin alteraciones. En particular, para ello el deslizador o el alojamiento de cápsula presenta brazos de resorte u otros elementos de enclavamiento que lleva a un enclavamiento del deslizador después de la inserción en particular completa o en caso de un alojamiento de cápsula extraído, impiden una reinserción sin alteraciones del alojamiento de cápsula en la cámara de cápsula.

Los sistemas descritos para el uso único pueden diseñarse alternativamente también como sistemas con dos cápsulas. El inhalador presenta en tales formas de realización para las dos cápsulas también dos correspondientes cámaras de cápsula y dos alojamientos de cápsula. En función del fin previsto de un sistema de este tipo con dos cápsulas, las dos cápsulas son llenadas opcionalmente con diferentes formulaciones y/o diferentes cantidades de formulación. Un sistema de este tipo compuesto de inhalador y dos cápsulas se puede emplear, por ejemplo, en terapias en las que deben administrarse simultáneamente dos formulaciones medicinales a un paciente. En cápsulas con llenado diferente puede ser útil adaptar el tamaño de las cápsulas a la correspondiente cantidad de llenado. En una forma de realización de este tipo muy especial, también están adaptados las correspondientes cámaras de cápsula y alojamientos de cápsula en lo que respecta a sus tamaños a las correspondientes cápsulas. Independientemente de si se trata de una forma de realización con dos cápsulas iguales o dos diferentes, en un sistema de este tipo con dos cápsulas, el mecanismo de deslizamiento o de tracción está configurado de tal modo en el inhalador que con un movimiento se ponen al descubierto simultáneamente los orificios de las dos cápsulas. Si el sistema presenta, por ejemplo, alojamientos de cápsula que se extienden en tubos bucales del inhalador y un capuchón con su superficie de agarre o una lengüeta para tirar, al tirar del capuchón, los dos alojamientos de cápsula, unidos entre sí preferentemente en la zona de capuchón, son extraídos simultáneamente del inhalador.

En cápsulas, cuyos orificios quedan expuestos mediante un desplazamiento relativo de cuerpo de cápsula y capuchón de cápsula uno dentro de otro, el deslizador actúa asimismo sobre un extremo de la cápsula. La superficie efectiva del

deslizador es en este sentido plano o curvado de manera cóncava, de modo que se apoya de manera plana en el extremo de la cápsula y la fuerza no se transmite solo en un punto (el polo o vértice del extremo de cápsula). El deslizador para deslizar conjuntamente elementos de cápsula puede ser parte de la cámara de cápsula y/o parte del mecanismo de alimentación de la cápsula desde un depósito de almacenamiento, en caso de considerarse un inhalador con el almacenamiento de varias cápsulas. En particular, el deslizador (14) está diseñado de modo que forma una delimitación del espacio interior de la cámara de cápsula (13). En el caso de un inhalador de este tipo con depósito de almacenamiento, el transporte de cápsulas a la cámara de cápsula puede tener lugar por ejemplo desde un recipiente de almacenamiento, en el que las cápsulas se deslizan transversalmente a través de una abertura que se estrecha a lo largo de una rampa y esta abertura que se estrecha fuerza la introducción adicional uno en otro de los elementos de cápsula. En una forma de realización de este tipo, el deslizador actúa dado el caso solo indirectamente sobre la cápsula - en concreto como punzón de presión por encima en el recipiente de almacenamiento. En otra forma de realización con depósito de almacenamiento, las cápsulas se presionan desde una posición de alimentación con el deslizador hacia la cápsula. Al presionar al interior de la cámara de cápsula tiene lugar el deslizamiento adicional necesario hacia la abertura de los orificios de capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula uno en otro.

Debido a la reducida complejidad de un sistema de deslizador y los costes reducidos asociados a ello, un sistema de este tipo compuesto de cápsula con orificios prefabricados, en primer lugar cubiertos, y deslizador integrado en una cámara de cápsula es apropiado también para la fabricación de inhaladores de una única dosis (artículos desechables). En particular en aplicaciones con las que deben ser puestas a disposición para la inhalación preparaciones farmacéuticas en forma de polvo pegajosas, se forman rápidamente depósitos en cámara de cápsula, salida de aire y boquilla, de tal modo que se desea un cambio frecuente de un sistema de este tipo como el que se da con un producto de un solo uso.

Alternativamente los sistemas descritos compuestos de inhalador y cápsula de dos piezas, la invención presente en este caso comprende también un sistema que se forma por una cápsula abierta por arriba y un aparato para la inhalación de polvos secos. La función del aparato se basa en la vibración de una cápsula, es decir, en el efecto Bernoulli, y la cápsula está en este sentido abierta por arriba, opcionalmente con o sin orificios prefabricados. Los orificios prefabricados se encuentran preferentemente en o cerca de la base de la cápsula. La cápsula abierta por arriba puede llenarse desde un reservorio, es decir, un almacenamiento de polvo para varias unidades de dosis o dosis, o un depósito en forma de un almacén para varias dosis, medidas individualmente dentro del aparato, o las cápsulas pueden llenarse previamente con un volumen medido de polvo. Por lo tanto, el aparato puede ser tanto un aparato multidosis o un aparato monodosis. Las cápsulas abiertas por arriba pueden desplazarse desde su estado de almacenamiento hacia una cámara de vibración del inhalador o se encuentran - en particular en el caso de un aparato monodosis - ya en la cámara de vibración del inhalador.

Bajo la denominación "cápsula abierta por arriba" se entiende en este sentido, en general, un componente de tipo vaso, abierto por un lado. La forma de este vaso puede ser cualquiera, también por ejemplo rectangular, en cambio se prefiere (apoyándose en las cápsulas cerradas de los sistemas alternativos mencionados anteriormente) una forma esencialmente cilíndrica, en la que en particular el extremo cerrado inferior es redondeado, preferentemente configurado en forma de semiesfera, de tal manera que no resultan esquinas. De manera especialmente preferente, al menos un orificio prefabricado se encuentra en la zona inferior de la zona de revestimiento cilíndrica de la cápsula abierta por arriba y la cápsula se encuentra en el estado de almacenamiento en el aparato en un tubo preferentemente cilíndrico, que rodea la cápsula en el sitio del orificio y, así, cubre el orificio. Preferentemente, en el estado de almacenamiento, en el caso de una cápsula prellenada, la abertura superior de la cápsula está cerrada por un componente plano, que puede retirarse para la aplicación del aparato de la abertura de cápsula.

Las características individuales de la presente invención pueden utilizarse de manera independiente o combinarse entre sí.

Otras ventajas, características, propiedades y aspectos de la presente invención se desprenden de las reivindicaciones y de la siguiente descripción de formas de realización preferentes con ayuda de los dibujos. Los dibujos muestran en:

La figura 1 una representación esquemática de una cápsula de acuerdo con la invención en diferentes estados: a) capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula antes de la inserción de uno en otro, b) capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula en una primera posición de inserción y c) capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula en una segunda posición de inserción;

La figura 2 una representación esquemática de una segunda forma de realización de la cápsula de acuerdo con la invención en diferentes estados: a) capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula antes de la inserción de uno en otro y b) capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula en una segunda posición de inserción;

La figura 3 una representación esquemática de una tercera forma de realización de la cápsula de acuerdo con la invención, mostrándose capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula antes de la inserción de uno en otro;

La figura 4 una sección transversal esquemática de una cuarta forma de realización de la cápsula de acuerdo con la invención, mostrándose en la primera mitad de la imagen capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula antes de la inserción de uno en otro y en la segunda mitad de la imagen capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula después de la inserción de uno en otro.

La figura 5 una sección transversal esquemática de una quinta forma de realización de la cápsula de acuerdo con la invención, mostrándose en la primera mitad de la imagen capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula antes de la inserción de uno en otro y en la segunda mitad de la imagen capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula después de la inserción de uno en otro.

La figura 6 una representación esquemática para el modo de funcionamiento de un inhalador con depósito de almacenamiento para el uso con cápsulas de acuerdo con la invención.

La figura 7 una representación esquemática para el modo de funcionamiento de una segunda forma de realización de un inhalador con depósito de almacenamiento para el uso con cápsulas de acuerdo con la invención.

La figura 8 una representación esquemática para el modo de funcionamiento de un inhalador de un solo uso para el uso con una cápsula de acuerdo con la invención.

La figura 9 una representación esquemática para el modo de funcionamiento de una segunda forma de realización de un inhalador de un solo uso para el uso con una cápsula de acuerdo con la invención.

La figura 10 una representación esquemática para el modo de funcionamiento de una tercera forma de realización de un inhalador de un solo uso para el uso con una cápsula de acuerdo con la invención.

La figura 11 una representación esquemática de una sexta forma de realización de la cápsula de acuerdo con la invención en diferentes estados: La figura 11a muestra capuchón de cápsula, cuerpo de cápsula y anillo antes de la inserción de uno en otro, la figura 11b muestra capuchón de cápsula separado de los componentes ensamblados anillo y cuerpo de cápsula, la figura 11c muestra capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula en una segunda posición de inserción.

La figura 12 una representación esquemática para el modo de funcionamiento de una cuarta forma de realización de un inhalador de un solo uso para el uso con una cápsula de acuerdo con la invención.

La figura 13 una representación esquemática de una séptima y una octava forma de realización de la cápsula de acuerdo con la invención: la figura 13a muestra la cápsula cerrada con relleno, la figura 13b muestra la posición de orificios de la cápsula de acuerdo con la séptima y la figura 13c de acuerdo con la octava forma de realización.

La figura 14 una representación esquemática de una novena forma de realización de la cápsula de acuerdo con la invención con modo de funcionamiento correspondiente de la quinta forma de realización de un inhalador: la figura 14a muestra la cápsula con orificios prefabricados, la figura 14b la cápsula almacenada en un inhalador y la figura 14c la cápsula después del desplazamiento desde su estado de almacenamiento hacia la cámara de cápsula del inhalador.

La figura 15 una representación esquemática del modo de funcionamiento de una sexta forma de realización de un inhalador y de la construcción del sistema compuesto de cápsula (de manera similar a la sexta o novena forma de realización) e inhalador: la figura 15a muestra un elemento de cápsula con soporte anular correspondiente, la figura 15b los tubos del inhalador, en los que se insertan cápsula y anillo, la figura 15c el cierre de la cápsula en el tubo, la figura 15d una representación en despiece ordenado de los componentes o grupos de componentes del inhalador, la figura 15e la misma representación en despiece ordenado en sección longitudinal esquemática, la figura 15f el sistema ensamblado acabado compuesto de cápsula e inhalador en el estado de transporte y la figura 15g el sistema en el estado a punto para la aplicación.

La figura 16 una representación esquemática del modo de funcionamiento de una séptima de realización de un inhalador y de la construcción del sistema compuesto de cápsula (similar a la sexta o novena forma de realización) e inhalador: la figura 16a muestra la inserción de un elemento de cápsula en un tubo, la figura 16b el llenado del elemento de cápsula con polvo en la sección longitudinal esquemática a través del tubo, la figura 16c el cierre de la cápsula en el tubo en sección longitudinal esquemática del tubo, girada 90° con respecto a la figura 16b, la figura 16d una representación en despiece ordenado de los componentes o grupos de componentes del inhalador, la figura 16e una sección longitudinal esquemática del sistema ensamblado acabado compuesto de cápsula e inhalador en el estado de transporte y la figura 16f una sección longitudinal esquemática del sistema compuesto de cápsula e inhalador en el estado de aplicación.

La figura 17 una sección longitudinal esquemática de un sistema compuesto de dos cápsulas (similar a la sexta o novena forma de realización) y un inhalador de acuerdo con una octava forma de realización.

La figura 18 una representación esquemática de una décima a decimocuarta forma de realización de la cápsula de acuerdo con la invención: la figura 18a muestra la cápsula con relleno, la figura 18b muestra la cápsula de acuerdo con la décima, la figura 18c de acuerdo con la undécima, la figura 18d de acuerdo con la duodécima, la figura 18e de acuerdo con la decimotercera y la figura 18f de acuerdo con la decimocuarta forma de realización.

La figura 19 una representación esquemática para el modo de funcionamiento de la novena forma de realización de un inhalador: la figura 19a muestra el llenado de la cápsula en la cámara de cápsula en el aparato, la figura 19b el cierre posterior de la cámara de cápsula y la figura 19c el comportamiento de la cápsula durante el uso del inhalador.

La figura 20 una representación esquemática para el llenado de la cápsula en la novena forma de realización del inhalador: la figura 20a muestra la cápsula en la cámara de cápsula antes del llenado y la figura 20b durante el llenado

La figura 21 una representación esquemática del depósito de polvo para la inserción en la novena o décima forma de realización del inhalador y del vaciado del depósito: la figura 21a muestra una dosis de polvo en el depósito en estado de almacenamiento, la figura 21b al comienzo del proceso de vaciado y la figura 21c al final proceso de vaciado

La figura 22 una representación esquemática para el llenado de la cápsula en una décima forma de realización del inhalador: la figura 22a muestra la cápsula en la cámara de cápsula antes del llenado y la figura 22b durante el llenado

La figura 23 una representación esquemática para el modo de funcionamiento de la undécima forma de realización de un inhalador: la figura 23a muestra la cápsula abierta con orificio prefabricado, la figura 23b la cápsula abierta almacenada en un inhalador y la figura 23c la cápsula abierta después del desplazamiento desde su estado de almacenamiento hacia la cámara de cápsula del inhalador.

La figura 1 muestra en representación esquemática una cápsula de acuerdo con la invención que se compone de capuchón de cápsula (1) y cuerpo de cápsula (2), que tienen ambos una forma de tipo vaso y pueden insertarse uno en otro a modo de telescopio a través de sus aberturas. Esta representación y todas las siguientes deben entenderse como croquis en los que espesores de pared y detalles similares no se representan en su extensión completa o parcialmente no se reproducen necesariamente a escala entre sí.

Las cápsulas representadas en esta figura y las siguientes son llenadas preferentemente con preparación farmacéutica en forma de polvo. Preferentemente, el capuchón de cápsula (1) y el cuerpo de cápsula (2) tienen la forma de un cilindro abierto por un lado con sección transversal redonda y con otro lado cerrado, convexo, prácticamente con forma semiesférica. Capuchón de cápsula (1) y cuerpo de cápsula (2) se componen ambos preferentemente de polipropileno (PP) o polietileno (PE), de manera especialmente preferente de polietileno de alta densidad con una densidad de entre 950 y 1000 kg/m³. Alternativamente, también son posibles formas de realización en las que capuchón de cápsula (1) y cuerpo de cápsula (2) son de diferentes materiales, por ejemplo, cuerpo de cápsula de PP o PE y el capuchón de cápsula de gelatina. Los tamaños de cápsula están adaptados a los correspondientes inhaladores o a las dimensiones de las cámaras de cápsula contenidas en los mismos, en las que tienen que insertarse. Longitudes típicas de las cápsulas ensambladas son, por ejemplo, de 9 mm a 22 mm con diámetros exteriores de 4 mm a 10 mm. Ejemplos de dimensiones de cápsula pueden extraerse de la divulgación del documento WO2006/074982 A2, página 6, líneas 6 a 27. El contenido de estas líneas de referencia se incluye en su totalidad.

En relación con el diseño del material de la cápsula, para el que entran en consideración, junto con el polietileno, preferido en este caso, también todos los plásticos farmacéuticamente aceptables, se hace referencia a este respecto a la divulgación en la solicitud WO2006/074982 A2, en la página 5, líneas 6 a 31. El contenido de esas líneas se incluye en el presente documento en su totalidad, también para el alojamiento de características, en la presente solicitud.

La figura 1a muestra los dos elementos de cápsula separados (1) y (2) con los orificios prefabricados (6) y (7) antes de la inserción de uno en otro. En la forma de realización representada en este caso, en la inserción de manera telescópica de uno en otro, se coloca el capuchón de cápsula (1) sobre el cuerpo de cápsula (2). (También el caso inverso de la inserción del capuchón de cápsula (1) en el interior del cuerpo de cápsula (2) se concebible; para este caso, todas las siguientes referencias en relación con "interior" y "exterior" deberían considerarse a la inversa). Para la forma de realización seleccionada en este caso con colocación del capuchón de cápsula (1) sobre el cuerpo de cápsula (2), el diámetro exterior del capuchón de cápsula (1) es algo mayor en la zona de su abertura de vaso que el cuerpo de cápsula (2). El diámetro exterior del cuerpo de cápsula (2) es en este sitio de tamaño comparable al diámetro interior del capuchón de cápsula (1), estando ajustados los diámetros entre sí desde el punto de vista de las tolerancias de tal modo que los elementos de cápsula, al ser unidos, caben uno dentro de otro sin formar un intersticio significativo en las zonas de revestimiento de cápsula. En la representación seleccionada, por lo tanto, tras la inserción de uno dentro de otro de los elementos de cápsula, el cuerpo de cápsula (2) forma la pared interior de la cápsula en la zona de las dos zonas de revestimiento que hacen contacto entre sí de los elementos de cápsula.

La cápsula es llenada con la preparación farmacéutica preferentemente en forma de polvo, por ejemplo, mediante llenado de la preparación en el cuerpo de cápsula. Tras el llenado, el capuchón de cápsula (1) es desplazado hasta una primera posición de inserción sobre el cuerpo de cápsula (2). La flecha marcada con "p" en las figuras indica la dirección en la que los elementos de cápsula se ensamblan o se han ensamblado. Además, simbolizará la presión que debe aplicarse para este ensamblaje.

En la primera posición de inserción (véase la figura 1b), elementos de enclavamiento en la zona de revestimiento exterior del cuerpo de cápsula (2) y elementos de enclavamiento en la zona de revestimiento interior del capuchón de cápsula (1) se enclavan entre sí. En todas las figuras representadas en este caso, estos elementos de enclavamiento están representados en forma de salientes o rebordes y ranuras o acanaladuras perimetrales con forma anular. De este modo, el cuerpo de cápsula (2) tiene en la figura 1, por ejemplo, un reborde (5) perimetral orientado hacia fuera que, en la primera posición de inserción, se enclava en una primera acanaladura (4) perimetral con forma anular interiormente en el capuchón de cápsula (1). El mismo efecto se consigue mediante una ranura con forma anular en la zona de revestimiento exterior del cuerpo de cápsula (1), enclavándose en esta ranura en la posición de inserción un saliente perimetral con forma anular en la zona de revestimiento interior del capuchón de cápsula (1). Los elementos de enclavamiento, sin embargo, no tienen que estar formados forzosamente con forma anular, sino que también pueden estar formados por elevaciones más bien con forma de punto en cuerpo de cápsula y correspondientes hendiduras en capuchón de cápsula o a la inversa. En una forma de realización preferida, el cuerpo de cápsula presenta varias elevaciones con forma de punto dispuestas en forma anular que se enclavan en una correspondiente ranura perimetral preferentemente con forma anular exteriormente en el capuchón de cápsula. Respecto al diseño de tal enclavamiento formado más bien puntualmente, se remite como ejemplo a la divulgación del documento WO2006/074982 A2, desde la página 7, línea 1, hasta la página 8, línea 32. El contenido de estas líneas de referencia se incluye en su totalidad. En la primera posición de inserción (véase la figura 1b) se solapan las zonas de revestimiento de cuerpo de cápsula (2) y capuchón de cápsula (1) preferentemente de tal modo que el revestimiento del cuerpo de cápsula (2) cubre desde dentro el orificio (6) en el capuchón de cápsula (1) y el revestimiento del capuchón de cápsula (1) cubre desde fuera el orificio (7) en el cuerpo de cápsula (2). La cápsula está cerrada por completo en esta primera posición de inserción.

En la segunda posición de inserción (véase la figura 1c), capuchón de cápsula (1) y cuerpo de cápsula (2) están insertados uno en otro en tal medida que los respectivos orificios (6) y (7) se superponen. La cápsula, por lo tanto, está "abierta" en esta segunda posición de inserción en el sentido de que puede extraerse polvo desde el interior de la cápsula. El orificio prefabricado (6) en la zona de revestimiento del capuchón de cápsula (1), que en este caso se sitúa exteriormente, es mayor que el orificio (7) de la zona de revestimiento del cuerpo de cápsula (2) que se sitúa interiormente. Al ser uno de los dos orificios más pequeño que el otro, se asegura que, también en caso de irregularidades, al insertar uno en otro capuchón de cápsula (1) y cuerpo de cápsula (2), no se produzca una cobertura parcial del diámetro de orificio previsto para la extracción del polvo. El tamaño del orificio (7) que se sitúa interiormente determina en este caso preferente el tamaño total del orificio en la cápsula ensamblada. De esta manera, en el lado interior de la cápsula no se produce interiormente en el orificio un escalón en el que podría depositarse material en forma de polvo durante la extracción. Para la segunda posición de inserción, están previstos en el capuchón de cápsula (1) elementos de enclavamiento similares a los de la primera posición de inserción. Correspondientemente, el capuchón de cápsula (1) presenta en el ejemplo representado en la figura 1 una segunda acanaladura (3) en la que puede enclavarse el reborde (5) u otro elemento de enclavamiento que sobresalga en la zona de revestimiento interior del cuerpo de cápsula (2). De este modo, los dos orificios (6) y (7) son mantenidos en su superposición y los elementos de cápsula tampoco pueden ya desplazarse relativamente entre sí en caso de movimiento de la cápsula. Los elementos de enclavamiento requeridos para la primera y la segunda posición de inserción pueden realizarse, por ejemplo, mediante conformación en el moldeo por inyección de capuchón de cápsula (1) y cuerpo de cápsula (2) o mediante deformación de material en los componentes. De este modo, por ejemplo, un reborde (5) perimetral internamente en el cuerpo de cápsula puede complementarse con una acanaladura perimetral exterior.

Adicionalmente a la estructuración descrita, que debe considerarse macroscópica, de los elementos de cápsula, otra forma de realización de la cápsula de acuerdo con la invención presenta una micro- o nanoestructura o recubrimiento de superficie interiormente en un elemento de cápsula. Este es en particular aquel elemento de cápsula que forma la pared exterior de la cápsula cuando ya hacen contacto entre sí los revestimientos de cápsula -el capuchón de cápsula (1) en el ejemplo de la figura 1. La microestructura se encuentra en este sentido preferentemente en el interior en la superficie de revestimiento orientada al otro elemento de cápsula. En particular, la microestructura se extiende en una zona con forma anular de la superficie de revestimiento interior, formando esta zona con forma anular al presentarse la cápsula en la primera posición de inserción (figura 1a) una pared directa del espacio hueco de la cápsula y haciendo contacto, al presentarse la cápsula en la segunda posición de inserción (figura 1c), en la superficie de revestimiento exterior del otro elemento de cápsula (del cuerpo de cápsula (2) en el ejemplo de la figura 1).

Esta microestructura provoca un denominado efecto loto, es decir, que reduce la adherencia de determinado material a esta superficie. Para obtener el efecto óptimo, debe elegirse el tipo de la microestructura de tal modo que ofrezca las propiedades de adherencia más reducidas para la preparación farmacéutica definida que debe ser almacenada en el correspondiente tipo de cápsula. De esta manera, no se adhiere material, o solo se adhiere poco muy material de la preparación farmacéutica, por ejemplo, polvo, en la pared interior de la cápsula. Esto tiene, en particular en la zona con forma anular descrita, el efecto de que, al pasar la cápsula de la primera a la segunda posición de inserción, no se produce fricción por material adherido a la pared. Asimismo es posible una extensión de la microestructura a todas las zonas de pared interiores de la cápsula y tiene el efecto de que no se queda ningún material en la cápsula por adherencia a la pared cuando el material es extraído durante un proceso de pulverización.

La microestructura es formada por elevaciones y/o hendiduras en la superficie. Las elevaciones y/o hendiduras pueden tener la forma de puntas, semiesferas, superficies planas, cuñas, etc. Pueden presentar una disposición arbitraria o estar ordenadas, por ejemplo, en filas, círculos, en zigzag, en forma de meandro, etc.

La distancia entre las elevaciones de la estructura superficial se sitúa en el intervalo de 0,1 a 200 micrómetros,

preferentemente de 0,1 a 100 micrómetros. En el caso de preparaciones farmacéuticas en forma de polvo, son preferentes en este sentido dimensiones de estructura que sean menores que el tamaño de grano del polvo. Lo más preferente son alturas de elevaciones o profundizaciones en el intervalo de 0,1 a 50 micrómetros y distancias de 0,1 a 10 micrómetros.

Respecto al procedimiento para la generación de tal microestructura y sus propiedades, se remite a la divulgación del documento WO2004/062716 A1, desde la página 11, línea 1, hasta la página 13, línea 13. El contenido de esas líneas se incluye en el presente documento en su totalidad, también para el alojamiento de características, en la presente solicitud.

Son preferentes para la colocación de una microestructura en paredes interiores de cápsula aquellos procedimientos que no introduzcan material adicional en las cápsulas, es decir, aquellas microestructuras que puedan ser formadas únicamente en el material que forma el correspondiente elemento de cápsula. En el caso preferido de elementos de cápsula que se fabrican en procedimientos de moldeo por inyección, las microestructuras están reproducidas preferentemente ya en los correspondientes elementos de forma de las herramientas de moldeo por inyección, por decirlo así, especularmente, de tal modo que los elementos de cápsula obtengan estas microestructuras, al igual que los orificios prefabricados, ya en la primera etapa de fabricación. Alternativamente, tales microestructuras también pueden ser creadas en las paredes interiores de cápsula mediante tratamiento de superficie sustractivo como, por ejemplo, grabado o desgaste galvánico o estampado posterior, por ejemplo, por medio de un punzón expansible que se introduzca en la abertura principal del elemento de cápsula.

La figura 2 muestra una segunda forma de realización de una cápsula compuesta de un capuchón de cápsula (1) y un cuerpo de cápsula (2). Esta forma de realización se diferencia de la primera solo en que capuchón de cápsula (1) y cuerpo de cápsula (2) presentan en cada caso varios orificios prefabricados (6a) y (6b) o (7a) y (7b). En la primera posición de inserción no mostrada, todos estos orificios están cerrados por el en cada caso otro elemento de cápsula análogamente al primer ejemplo de realización. En la segunda posición de inserción (figura 2b) se superponen los correspondientes orificios (6a) y (6b) del capuchón de cápsula (1) con los orificios (7a) y (7b) del cuerpo de cápsula (2), de tal modo que la cápsula está abierta en varios puntos. En el ejemplo representado, está reproducidos en cada caso dos orificios (6a, 6b) o (7a, 7b) en capuchón de cápsula (1) y cuerpo de cápsula (2) que dan como resultado dos aberturas en la cápsula en la segunda posición de inserción. De esta manera, se pueden prever, sin embargo, cualquier cantidad de orificios. Los orificios pueden estar distribuidos por el perímetro y la longitud de la cápsula en función de la forma de las zonas de revestimiento de capuchón de cápsula (1) y cuerpo de cápsula (2). De manera especialmente preferente, la cápsula abierta resultante presenta dos orificios que se encuentran sobre la zona de revestimiento de la cápsula en cada caso cerca de los extremos opuestos de la cápsula, es decir, con respecto a la longitud de la cápsula, claramente separados entre sí.

La figura 3 muestra una tercera forma de realización de una cápsula compuesta de un capuchón de cápsula (1) y un cuerpo de cápsula (2). Esta forma de realización se diferencia de la primera solo en que los orificios (6) y (7) en capuchón de cápsula (1) y cuerpo de cápsula (2) tienen una forma elíptica en lugar de circular. Los ejes longitudinales de estas elipses están girados 90° relativamente entre sí. De esta manera, en caso de irregularidades, en el ensamblaje se asegura que las aberturas generadas en la superposición siempre ocupen una superficie total constante. En lugar de una forma de orificio elíptica, en este punto también se pueden emplear orificios oblongos correspondientemente orientados.

Las figuras 4 y 5 muestran cuerpo de cápsula (2) y capuchón de cápsula (1) esquemáticamente en la sección transversal y tras la inserción de uno en otro para diferentes formas de realización. Para que, al insertar uno en otro capuchón de cápsula (1) y cuerpo de cápsula (2), los correspondientes orificios (6) y (7) puedan ser llevados limpiamente a la superposición, los elementos de cápsula deben ser insertados uno en otro orientados uno hacia otro con respecto a su perímetro. Esto requiere una estructura y contraestructura similar a un principio de llave-cerradura en los correspondientes bordes o superficies de revestimiento de capuchón de cápsula (1) y cuerpo de cápsula (2). Además, es ventajosa una guía longitudinal que provoque que después de una primera inserción de uno en otro de los elementos de cápsula no se pueda producir un giro de los elementos de cápsula entre sí. En el ejemplo de realización de acuerdo con la figura 4, capuchón de cápsula (1) y cuerpo de cápsula (2) están diseñados de igual modo con sección transversal ligeramente elíptica. La forma de elipse obliga en este sentido la inserción orientada de uno en otro de los dos elementos de cápsula. Al ensamblarse los elementos de cápsula elípticos se obtienen en consecuencia dos orientaciones posibles giradas entre sí en 180°. Preferentemente, por ello, uno de los dos elementos de cápsula, de manera especialmente preferente el exterior (en este ejemplo, por lo tanto, el capuchón de cápsula (1)), debe presentar no solo el al menos un orificio prefabricado (6), sino presentar también una duplicación de la estructura de orificio desplazada en 180° a lo largo del perímetro del elemento de cápsula. De esta manera, independientemente de la orientación, al insertarse los dos elementos de cápsula elípticos, siempre se pone al descubierto un orificio (6) al ser insertados en la segunda posición de inserción.

En el ejemplo de realización de acuerdo con la figura 5, la zona exterior del cuerpo de cápsula (2) presenta adicionalmente a los elementos de enclavamiento no mostrados un nervio (8) que discurre paralelamente al eje longitudinal cuyo contorno se adapta a una ranura (9) aplicada también longitudinal e interiormente en el capuchón de cápsula (1). Los elementos de cápsula solo se pueden ensamblar en la orientación azimutal en la que el nervio (8) y la ranura (9) interactúan entre sí. Nervio (8) y ranura (9) forman una guía por toda la longitud de inserción. Opcionalmente pueden estar dispuestas también varias parejas de nervio y ranura a diferente distancia entre sí y/o

con diferente anchura en las superficies de revestimiento de los elementos de cápsula.

En una forma de realización no representada, la pareja estructural mostrada compuesta de nervio (8) y ranura (9) puede presentar también una banda en curva por medio de la cual un ensamblaje de los elementos de cápsula fuerce un giro de los mismos relativamente entre sí. Esto puede ser ventajoso en particular en el revestimiento y puesta al descubierto pretendido de varios orificios en la cápsula.

La figura 6 muestra esquemáticamente el modo de funcionamiento de un inhalador, en el que están almacenadas varias cápsulas de acuerdo con la invención con orificios prefabricados. En esta forma de realización están almacenadas varias cápsulas (11) en primera posición de inserción en un depósito (la representación de la cápsula (11) en primera posición de inserción no ha de entenderse en las figuras 6, 7 y 8 como fiel a la función con respecto a las posiciones de orificios y por lo tanto en este caso ha de entenderse de manera solo meramente esquemática). El depósito está representado en forma de un recipiente vertical (16), cuya sección transversal está adaptada a la extensión longitudinal de la cápsula (11), es decir, por ejemplo de manera rectangular o en forma de orificio oblongo con anchuras solo un poco mayores que la longitud y diámetro de la cápsula (11). Las cápsulas, que se encuentran en su estado de enclavamiento, están apiladas en primer lugar en el depósito. La cápsula (11) que se emplea se transporta en cada caso a un canal (17), a lo largo del cual discurre preferentemente también la corriente de aire que actúa en el inhalador. Este transporte puede basarse o bien únicamente en el efecto de la fuerza de la gravedad o apoyarse por una fuerza de resorte aplicada por encima en el depósito. En el canal (17) se ensambla la cápsula (11) mediante un deslizador (14) inmediatamente antes de la aplicación del inhalador en la segunda posición de inserción, de modo que los orificios respectivos de capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula se encuentran uno sobre otro. La reunión exacta se asegura mediante el dimensionado correspondiente. El deslizador (14) puede presentar una abertura de entrada de aire y por lo tanto formar la pared de la cámara de cápsula (13), en la que se extraerá el polvo en la corriente de aire desde la cápsula (12). De esta manera, inmediatamente después de la apertura de cápsula puede tener lugar la inhalación del contenido de cápsula. A este respecto, el deslizador (14) tiene que detenerse mediante construcción correspondiente de modo que este, junto con la delimitación de la cámara de cápsula (13), en la dirección de empuje forma una cámara de cápsula (13), cuya longitud está adaptada a la longitud de la cápsula (12) en su segunda posición de inserción de tal manera que la cápsula (12) puede moverse y vibrar de acuerdo con el efecto Bernoulli en la corriente de aire. El deslizador (14) puede ocupar por lo tanto al menos tres posiciones en el canal (17): Una primera posición, en la que puede transportarse una cápsula (11) desde el depósito hasta el canal (17), una segunda posición totalmente insertada en el canal (17), en la que la cápsula se empuja a su segunda posición de inserción (al mismo tiempo choca contra la delimitación de la cámara de cápsula (13) en la dirección de la salida de aire), y una tercera posición, ligeramente retraída con respecto a la segunda posición, en la que el deslizador forma la delimitación del lado de entrada de aire de la cámara de cápsula (13) durante la atomización. La delimitación de la cámara de cápsula (13) en dirección de la salida de aire se forma preferentemente por un tamiz (15) o por un componente conformado ventajosamente de manera aerodinámica, que solo representa una pequeña resistencia al flujo. A esta delimitación que incluye la salida de aire de la cámara de cápsula (13) le sigue una boquilla no representada, en la que inhala el usuario asimismo no representado y de esta manera genera la corriente de aire necesaria para la atomización del contenido de cápsula.

Para, después de esparcir la preparación farmacéutica desde la cápsula (12), poder equipar la cámara de cápsula (13) de nuevo con una nueva cápsula (11), está instalada en el inhalador preferentemente una posibilidad para la apertura de la cámara de cápsula (13) para extraer la cápsula usada (12). Esta posibilidad de apertura puede formarse por ejemplo por una tapa que puede cerrarse en la pared del canal (17) en el lado de la cámara de cápsula (13) opuesto al pozo (16).

La figura 7 muestra esquemáticamente el modo de funcionamiento de otra forma de realización de un inhalador, en la que están almacenadas varias cápsulas de acuerdo con la invención con orificios prefabricados. En esta forma de realización están almacenadas varias cápsulas (11) en la primera posición de inserción en un depósito en forma de pozo. En esta forma de realización, el pozo (16), en su salida al canal (17) o a la cámara de cápsula (13), presenta un estrechamiento, estando formada una pared en esta zona de estrechamiento como plano inclinado o rampa o preferentemente como carril guía cónico (18). El diámetro de pozo en el extremo del estrechamiento o en la salida del pozo corresponde al tamaño de la cápsula (12) en la segunda posición de inserción, es decir en el estado totalmente insertado uno en otro. Mediante la presión aplicada por arriba en el hueco (16) sobre las cápsulas (11) - la presión se transmite en este sentido de cápsula (11) a cápsula (11) de arriba abajo - la reducción uniforme del diámetro de pozo fuerza una reducción de la longitud de cápsula, es decir el plano inclinado o rampa o carril guía cónico (18) provoca una inserción de uno en otro de cuerpo de cápsula (2) y capuchón de cápsula (1) hasta que en la salida del pozo la cápsula (2) se encuentra en la segunda posición de inserción.

En el ejemplo ilustrativo en la figura 7, independientemente de la inserción de uno en otro de la cápsula (11) en el extremo del pozo (16), está dispuesto un deslizador (14) en el canal (17). Este deslizador (14) tiene en este caso principalmente el objetivo de empujar la cápsula (12) a la cámara de cápsula (13). Otras posibilidades de transporte de depósito a cámara de cápsula (13) son asimismo posibles, por ejemplo a través de tapas en la pared de la cámara de cápsula (13). El deslizador (14) en este ejemplo de realización adopta principalmente dos posiciones: Una primera posición, en la que la cápsula (12) ya empujada puede transportarse desde el depósito hasta el canal (17), y una posición adicional, en la que el deslizador forma la delimitación del lado de entrada de aire de la cámara de cápsula (13) durante la atomización y la cápsula (12) en la cámara de cápsula (13) tiene holgura para la vibración y/o el movimiento.

Las figuras 8, 9 y 10 muestran por medio de distintas formas de realización esquemáticamente el modo de funcionamiento de un inhalador en el que se encuentra una cápsula de acuerdo con la invención con orificios prefabricados ya en una cámara de cápsula (13). Los modos de funcionamiento mostrados en este caso, si bien pueden emplearse en cada caso también en la cámara de cápsula llena de un inhalador con varias cápsulas almacenadas, sin embargo, las formas de realización mostradas en este caso se refieren en primer lugar a inhaladores para un solo uso. Los inhaladores presentados en este caso se componen en principio únicamente de una cámara de cápsula (13) con cápsula (11) preinsertada, un deslizador (14) reposicionable dado el caso por medio de un muelle (19) y una boquilla con canal de inhalación, al que está conectada una salida de aire de la cámara de cápsula (13). La cámara de cápsula (13) presenta además de dicha salida de aire una entrada de aire. La delimitación de la cámara de cápsula (13) se forma preferentemente por un tamiz (15) o un componente o elemento conformado ventajosamente de manera aerodinámica, que representa solo una pequeña resistencia al flujo.

En la figura 8a puede verse una cámara de cápsula (13) de este tipo con cápsula (11) preinsertada en la primera posición de inserción. La cámara de cápsula (13) presenta una abertura de entrada de aire (20), a través de la que se introduce en la figura 8b un empujador o deslizador (14), con el que la cápsula (11) se empuja contra el tamiz (15), es decir contra la delimitación de la cámara de cápsula (13) en el lado de la salida de aire. Mediante presión dirigida adicionalmente en la dirección de la salida de aire de la cámara de cápsula (13) se empujan capuchón de cápsula (1) y cuerpo de cápsula (2) adicionalmente uno dentro de otro, hasta que la cápsula (12) se ha encajado hasta su segunda posición de inserción. A continuación (figura 8c) se saca el empujador o deslizador (14) de nuevo de la cámara de cápsula (13) y la cápsula encajada (12) está lista para la inhalación: Sus orificios están abiertos para esparcir el material situado en el interior, preferentemente en forma de polvo, y tiene en la cámara de cápsula (13) holgura de movimiento para la vibración y/o el movimiento. En la situación mostrada en la figura 8a de la cápsula preinsertada (11) en primera posición de inserción no es necesaria holgura de movimiento para la cápsula, o se mantendrá tan pequeña como sea posible para evitar un vuelco accidental de la cápsula al insertarse el punzón o deslizador (14).

La figura 9 muestra un inhalador en el que el deslizador (14) forma una parte de la cámara de cápsula (13) en la que está integrada la salida de aire. El deslizador (14) comprende a este respecto la delimitación de la cámara de cápsula (13) en el lado de la salida de aire. Adicionalmente puede formar también a modo de telescopio una parte de la pared lateral de la cámara de cápsula (13) (véase la figura 9); en cambio, son también posibles configuraciones sin esta característica.

La figura 9a muestra una cámara de cápsula preferentemente cilíndrica esencialmente (13) con cápsula preinsertada (11) en primera posición de inserción. La abertura de entrada de aire (20) está en este caso en el centro en el lado de la cámara de cápsula (13) opuesto a la salida de aire, es decir, con respecto a la figura, abajo en la cámara de cápsula (13). Preferentemente, la posición del deslizador (14) en esta situación de la cápsula preinsertada (11) es de modo que la cápsula (11) está situada arriba en la cámara de cápsula (13) sobre su delimitación, es decir preferentemente sobre un tamiz (15) o un elemento aerodinámico, y abajo con su zona de extremo redondeada está sumergida en la abertura de entrada de aire (20) que cierra la misma. De esta manera, durante el transporte del inhalador tras extraerse de un embalaje exterior puede impedirse que lleguen impurezas a la cámara de cápsula. En la figura 9b, la cápsula (11) se presiona por medio del deslizador (14), más específicamente con la delimitación que pertenece al mismo de la cámara de cápsula (13), contra su apoyo en la zona de la entrada de aire, de modo que capuchón de cápsula y cuerpo de cápsula se empujan adicionalmente uno dentro de otro hasta la segunda posición de inserción de la cápsula (12). En este ejemplo, el deslizador (14) no solo tiene una superficie de empuje en dirección de la cápsula (11) si no también zonas de pared que se adentran en la cámara de cápsula (13). La cámara de cápsula (13) se forma en este caso en cierto sentido por dos cilindros huecos insertados uno en otro con las aberturas, mediante lo cual obtiene lateralmente una pared doble, que se forma por la verdadera pared longitudinal (13a) de la cámara de cápsula (13) y la pared longitudinal insertada interior (14a) del deslizador (14). En este sentido, la longitud de la pared longitudinal insertada (14a) tiene que estar adaptada a la longitud de la cápsula (12) en la segunda posición de inserción, de modo que el deslizador (14) puede insertarse de manera correspondiente suficientemente en la cámara de cápsula (13). Tras encajarse la cápsula (12), el deslizador (14) tiene que retraerse de nuevo por ejemplo a su posición inicial y detenerse de modo que la longitud de la cámara de cápsula (13) para el movimiento de la cápsula (12) es fija durante la inhalación y, por lo tanto, también es definida. Preferentemente, para evitar aire secundario durante la inhalación, está diseñada o insertada una junta deslizante entre la pared longitudinal insertada (14a) del deslizador (14) y la pared longitudinal que la aloja (13a) de la cámara de cápsula (13).

Preferentemente, el inhalador de acuerdo con el modo de funcionamiento mostrado en la figura 9 se compone, además de la cápsula (11) de dos componentes que se introducen a modo de telescopio para despejar los orificios de la cápsula (11) y se separan de nuevo para la aplicación posterior del inhalador: Un componente que incluye la parte de la cámara de cápsula (13) con la entrada de aire, y un componente adicional que incluye la parte de la cámara de cápsula (13) con la salida de aire, el canal de inhalación y preferentemente también la boquilla conectada al mismo. Preferentemente, ambos componentes están fabricados en una sola pieza por ejemplo por moldeo por inyección de plástico. En función de la configuración de las superficies de agarre en el exterior del inhalador, cada uno de los dos componentes en este ejemplo de realización puede denominarse "deslizador": O bien el inhalador está conformado de modo que se mantiene abajo y la boquilla se presiona hacia adentro tal como se representa en la figura 9b, o está conformado de modo que se sujeta en un cuerpo principal que rodea la boquilla y presiona hacia dentro el otro componente.

Las figuras 10a, 10b y 10c muestran un inhalador de manera correspondiente al de las figuras 9a, 9b y 9c,

diferenciándose el inhalador en la figura 10 únicamente del anterior en que comprende un muelle (19) que provoca una reposicionamiento de los dos componentes tras encajarse uno en otro. En este ejemplo de realización, el deslizador (14) presenta un saliente exterior (14b), con el que el muelle (19), al empujarse el deslizador (14) hacia la cámara de cápsula (13), se presiona contra la fuerza del muelle. Si termina la presión exterior sobre el deslizador (14), el muelle (19) presiona el deslizador (14) de nuevo a través de su saliente (14b) hacia fuera, en concreto justamente hasta que permite un canto de tope (21) que pertenece a la sujeción del muelle (19) en el inhalador y delimita la expansión máxima del muelle (19).

La figura 11 muestra en representación esquemática otra forma de realización de una cápsula de acuerdo con la invención compuesta de capuchón de cápsula (1), cuerpo de cápsula (2) y un anillo (22). Capuchón de cápsula (1) y cuerpo de cápsula (2) tienen ambos análogamente al ejemplo de realización de la figura 1 también una forma a modo de vaso y pueden ser insertados uno en otro de manera telescópica por medio de sus aberturas, siendo válidos también en este caso aspectos descritos a este respecto de la figura 1. Por motivos del llenado más sencillo, en el ejemplo representado en la figura 11, a diferencia de los otros ejemplos representados, se ha seleccionado una forma de realización en la que el capuchón de cápsula (1) se inserta en el cuerpo de cápsula (2) (pero también son posibles formas de realización con capuchón insertado exteriormente). El cuerpo de cápsula (2) con orificio (7) aumentado respecto al capuchón de cápsula (1) forma en este caso, por lo tanto, la pared exterior de la cápsula en el área de las dos zonas de revestimiento adyacentes de los elementos de cápsula, las zonas de revestimiento de cápsula de los dos elementos de cápsula presentan análogamente a los ejemplos anteriores estructuras que interactúan entre sí.

La figura 11a muestra los dos elementos de cápsula (1) y (2) separados con los orificios prefabricados (6) y (7) antes de la inserción de uno en otro y antes del ensamblaje con el anillo (22).

La figura 11b muestra el cuerpo de cápsula (2) tras ensamblaje con el anillo (22). El anillo (22) cubre en este sentido el orificio (7) del cuerpo de cápsula (2). Esta es preferentemente la situación en la que la preparación farmacéutica preferentemente en forma de polvo es rellena en el cuerpo de cápsula (2), que después, como se muestra en la figura 11c, es cerrado con el capuchón de cápsula (1). El capuchón de cápsula (1) puede ser ensamblado, en este concepto, directamente hasta alcanzar la posición de inserción final en el cuerpo de cápsula (2).

La figura 11c muestra la cápsula ensamblada (11), en la que, análogamente al ejemplo de realización de la figura 1, capuchón de cápsula (1) y cuerpo de cápsula (2) están enclavados entre sí por medio de elementos de enclavamiento (3) y (5). Los respectivos orificios prefabricados (6) y (7) se superponen en esta cápsula ensamblada, el orificio resultante, sin embargo, en este estado es tapado por el anillo (22). La cápsula (11) se puede almacenar así o ser insertada en un inhalador adecuado. Alternativamente a la cápsula (11) mostrada en este caso, en este concepto con sellado de los orificios prefabricados (7) por medio de otro componente, por ejemplo, con forma anular, los elementos de cápsula también pueden diseñarse de tal modo que tras el ensamblaje no necesariamente tenga que superponerse en cada caso un orificio (7) en cuerpo de cápsula (2) con un orificio (6) en capuchón de cápsula, sino que en cada caso el revestimiento de cápsula del otro elemento de cápsula en el estado ensamblado de la cápsula (11) sea tan corto que deje libre el orificio respectivo. En este ejemplo de realización alternativo (no mostrado), el cuerpo de cápsula (2) presenta un orificio prefabricado (7), el capuchón de cápsula (1) tiene un orificio (6) adaptado a este orificio (7) y el revestimiento del capuchón de cápsula (1) finaliza en el estado ensamblado de la cápsula por encima del orificio (7) y deja este al descubierto.

La figura 12 muestra esquemáticamente el modo de funcionamiento de un inhalador, cuya cámara de cápsula (13) está llena ya con una cápsula de acuerdo con la invención (11), cuyos orificios prefabricados de acuerdo con el principio representado por medio del ejemplo de realización de acuerdo con la figura 11 están cerrados desde fuera a través de un anillo. De manera similar a los modos de funcionamiento mostrados en las figuras 8, 9 y 10, la forma de realización mostrada en este caso se refiere preferentemente a un inhalador para un solo uso.

La figura 12 muestra, de manera similar a la figura 9, un inhalador, en el que el deslizador (14) forma la parte de la cámara de cápsula (13) que está integrada en la salida de aire. El deslizador (14) comprende a este respecto la delimitación de la cámara de cápsula (13) en el lado de la salida de aire. Adicionalmente, el deslizador (14) forma a modo de telescopio una parte de la pared lateral de la cámara de cápsula (13). El diámetro interior de la pared longitudinal (14a) insertada que resulta de este modo es en este sentido menor que el diámetro exterior del anillo (22) que cierra los orificios prefabricados (6) y (7) en la cápsula (11). Al mismo tiempo, el diámetro de la pared longitudinal insertada (14a) es mayor que el diámetro de la cápsula esencialmente cilíndrica (12) sin anillo (22).

En la figura 12b se mueve el deslizador (14) hacia la entrada de aire que en la figura se encuentra abajo en la cámara de cápsula (13). En este sentido, el borde inferior de la pared longitudinal insertada (14a) choca contra el anillo (22).

De esta manera se presiona preferentemente en primer lugar toda la cápsula (11) hacia abajo de modo que el extremo inferior redondeado de la cápsula (11) se introduce en la abertura de entrada de aire (20) en el fondo de la cámara de cápsula de modo que la cápsula se orienta en conjunto hacia arriba y al mismo tiempo, por así decirlo, se apoya contra el punto de tope inferior (característica adicional pero no necesaria). Con la presión adicional sobre el deslizador (14) desde arriba se desplaza ahora el anillo (22) sobre el revestimiento exterior de la cápsula (12) hacia abajo. Abajo en la cámara de cápsula (13) está diseñado o insertado un alojamiento (23) para el anillo (22). El canto inferior de la pared longitudinal insertada (14a) del deslizador (14) empuja el anillo (22) hacia este alojamiento (23) a través de pequeños elementos de enclavamiento (23a) que fijan el anillo (22) en su nueva posición en el alojamiento (23). En esta posición del anillo (22), el anillo (22) ha sido separado de la cápsula (12) y los orificios prefabricados situados por encima (6) y (7) quedan al descubierto.

En otra forma de realización (no representada en la figura), el alojamiento (23) presenta una ranura que aloja el anillo (22) y forma un saliente en el lado interior del anillo (22). A través de este saliente se separa la cápsula (12) del anillo

(22) al presionar el anillo (22) hacia la ranura en la dirección de la cámara de cápsula (13). El saliente está conformado en este sentido entonces preferentemente de modo que este, de manera análoga a la abertura de entrada de aire en la forma de realización anterior, forma el punto de tope inferior para la cápsula (12) en la cámara de cápsula (13).

En la figura 12c se retrae el deslizador (14) de nuevo un fragmento en la dirección de la salida de aire, mediante lo cual la cápsula (12) obtiene holgura de movimiento para la vibración y/o el movimiento. La cápsula está preparada por lo tanto para esparcir la preparación farmacéutica situada en el interior.

En otra forma de realización, en el deslizador (14), de manera análoga a la forma de realización de la figura 10, está dispuesto un muelle (19), que provoca un reposicionamiento del deslizador tras el accionamiento.

La figura 13 muestra en representación esquemática una forma de realización adicional de una cápsula de acuerdo con la invención. En la figura 13 se muestra la cápsula como conjunto con relleno. La cápsula es esencialmente cilíndrica con extremos superior e inferior semiesféricos. La cápsula cerrada (71) presenta en su interior una dosis del polvo (40).

En la figura 13b han sido situados orificios 42a y 42b en el extremo superior semiesférico o tapa y en el extremo inferior o base de la cápsula. Para la extracción del polvo, en particular aprovechando el efecto Bernoulli en un inhalador, se requiere al menos un orificio en la base y al menos uno en la tapa de la cápsula. También se puede utilizar en cada caso más de un orificio en base y tapa. Los tamaños de orificio tienen preferentemente diámetros de entre 0,01 y 5 milímetros, preferentemente entre 0,5 y 1,5 milímetros. Los orificios son preferentemente de forma de circular, pero también pueden ser de forma ovalada, cuadrada o de otro tipo. Los orificios pueden estar formados en el proceso de moldeo por inyección, taladrados con taladradores convencionales o con láseres, punzonados o estar formados de otra manera antes de que la cápsula sea rellena con polvo.

En la figura 13c, los orificios (72) se han situado en las paredes laterales o en la zona de revestimiento cilíndrica de la cápsula cerrada (71). De esta manera, el polvo puede ser alojado de manera más sencilla en la cápsula con orificios prefabricados, dado que la cápsula puede ser alojada con ajuste preciso en un tubo cilíndrico que rodea de manera estanca la cápsula en la zona de revestimiento.

Las figuras 13b y 13c muestran únicamente variantes en las que los orificios (42a, 42b o 72) están configurados o bien en las zonas con forma semiesférica o bien en las cilíndricas de la cápsula (71). Además, sin embargo, son también posibles variantes de una cápsula (71) con un total de al menos dos orificios (42a, 42b o 72) en las que el orificio o los orificios (42a, 42b o 72) se encuentre o encuentren en un lado de la cápsula (71) en la zona con forma semiesférica y el orificio o los orificios (42a, 42b o 72) en el otro lado de la cápsula (71), en la zona de revestimiento cilíndrica. Los al menos dos orificios (42a, 42b o 72) pueden estar dispuestos, además, con respecto al perímetro circular de la cápsula (71), desplazados en 180° u otras unidades angulares. Asimismo, son posibles adicionalmente muchas variaciones en lo que respecta a la distribución de diferente número de orificios (42a, 42b o 72) en la cápsula (71), por ejemplo, en un lado (abajo con respecto a la figura 13b) puede encontrarse solo un orificio (42a, 42b o 72) y, en el otro lado (arriba), al menos dos orificios (42a, 42b o 72).

La figura 14 muestra esquemáticamente el modo de funcionamiento de un aparato (70) o inhalador en el que una cápsula (71) (figura 14a) con dos orificios prefabricados (72a, 72b) está almacenada en el aparato de tal modo que los orificios (72, 72b) están cerrados en el estado de almacenamiento (figura 14b), y la cápsula (71) es desplazada (de manera correspondiente a la cámara de cápsula (13) de formas de realización precedentes) para la utilización del aparato desde el estado de almacenamiento a una cámara de cápsula (74).

La figura 14a muestra la cápsula (71), por lo demás cerrada, con orificios prefabricados (72a, 72b). La cápsula (71) es esencialmente cilíndrica con extremos con forma semiesférica. (71a, 71b). Los orificios (72a, 72b) se encuentran en las paredes paralelas de la cápsula o en la zona de revestimiento de la cápsula en cada caso cerca de los extremos con forma semiesférica. De manera análoga, en este contexto también pueden insertarse cápsulas de acuerdo con otras formas de realización, en particular de manera correspondiente a la cápsula (11) mostrada en la figura 11c sin anillo (22) o de manera correspondiente a la cápsula mostrada en la figura 13c.

La figura 14b muestra la cápsula en su estado de almacenamiento en un aparato (70). En este estado de almacenamiento, la cápsula (71) es sujeta de manera fija en un tubo (73). Esto impide la salida de polvo fuera de la cápsula (71), dado que la pared interior del tubo cubre los orificios (72a, 72b). Dentro del aparato (70) está formada una cámara de cápsula (74). La cámara de cápsula (74) se une directamente al tubo (73) y tiene un diámetro preferentemente circular algo mayor que el tubo (73). La cámara de cápsula (74) es delimitada por una barra (75) o por medio de otro componente formado preferentemente de manera aerodinámica en la zona de la salida de aire.

En la figura 14c, el aparato (70) está dispuesto para la aplicación, es decir, que se encuentra en el estado de aplicación. La cápsula (71) ha sido introducida a través de la entrada (76) en la cámara de cápsula (74). Para ello, en el lado de la cápsula (71) opuesto a la cámara de cápsula (74) se ha introducido un deslizador con forma de émbolo en el tubo (73). La superficie de deslizamiento del deslizador delimita en el estado de aplicación la cámara de cápsula (74) en el lado opuesto a la salida de aire. Para la aplicación, el usuario aspira a través de una boquilla (78) en dirección de la flecha (92) en la representación. Al aparato (70) llega aire a lo largo de la dirección de la flecha (91) en la representación a través de la entrada (76), o a través de una conducción de aire en el deslizador que tiene preferentemente la forma de un émbolo hueco. En la corriente de aire, la cápsula (71) vibra en la cámara de cápsula (74), siendo expulsado el polvo a través de los orificios (72a, 72b) fuera de la cápsula (71).

En otra forma de realización no representada, la cápsula se aloja ya en la cámara de vibración o cámara de cápsula (74) y la cápsula (71) es rodeada con una lámina formada preferentemente con forma de tubo. La lámina hace contacto

de manera estanca con la zona de revestimiento cilíndrica de la cápsula (71) y cierra los orificios (72). Preferentemente, a este respecto, los materiales de lámina y pared de cápsula pueden estar seleccionados de tal modo que la lámina preferentemente elástica y/o fácilmente flexible se adapte por atracción electroestática a la pared de cápsula. En un punto final, la cápsula (71) preferentemente no está rodeada de manera fija por la lámina y en el otro lado sobresale claramente más allá de la cápsula (71) y/o está unida con una banda de tracción. Esta parte de lámina que sobresale más allá del final de la cápsula y/o la banda de tracción se sitúa en el estado de transporte del inhalador de tal modo en la entrada de aire que en este punto una parte de la lámina y/o de una banda de tracción sobresale fuera del inhalador. Antes de la aplicación del inhalador, se tira de la lámina desde esta parte que sobresale y/o se tira de esta banda de tracción a través de la entrada de aire de la cápsula, que no cabe a través de la entrada de aire. De esta manera se ponen al descubierto los orificios (72), la cápsula (71) obtiene su completo espacio de movimiento en la cámara de cápsula (74) y el inhalador está preparado para la aplicación.

Como alternativa, la parte que sobresale de la lámina o la banda de tracción también puede situarse en el tubo bucal del inhalador y ser extraída fuera del sistema a través del tubo bucal. En general, la abertura a través de la que se extrae la lámina fuera del sistema, puede estar cerrada en el estado de transporte. En la forma de realización en la que parte de la lámina que sobresale o la banda de tracción se sitúa en el tubo bucal, el tubo bucal puede estar cerrado, por ejemplo, por un capuchón colocado en la boquilla (78) que solo debe ser retirado antes de que se pueda extraer la lámina.

La figura 15 muestra esquemáticamente la estructura de otra forma de realización de un sistema compuesto de inhalador y cápsula, siendo el modo de funcionamiento del sistema similar al del sistema mostrado en la figura 14. Las imágenes parciales 15a a 15f representan a este respecto simultáneamente también de manera esquemática el desarrollo de un montaje del sistema. En primer lugar (figura 15a), un cuerpo de cápsula (2) con al menos un orificio prefabricado es insertado en un anillo (22) que rodea con ajuste preciso el cuerpo de cápsula (2) en la zona de su al menos un orificio prefabricado y, con ello, sella el orificio. Opcionalmente, el anillo (22) presenta interiormente uno o preferentemente varios pequeños salientes que al ensamblar cuerpo de cápsula (2) y anillo (22) predefinen una posición inferior del cuerpo de cápsula (2) en el anillo (22) de tal manera que el cuerpo de cápsula (2) no se puede desplazar hacia abajo dentro del anillo y/o se forma entre cuerpo de cápsula (2) y anillo (22) un ajuste por medio del cual el cuerpo de cápsula (2) es retenido en el anillo (22). Características que se refieren al anillo (22) de este ejemplo de realización son trasladables también al anillo (22) del ejemplo de realización de acuerdo con la figura 11 y la figura 12. La figura 15b muestra cómo el cuerpo de cápsula (2) en el anillo (22) es insertado desde abajo en un tubo (73). El tubo (73) forma en este ejemplo de realización el alojamiento de cápsula. Preferentemente el anillo (22) se enclava a este respecto desde dentro con el tubo (73) en una primera posición de enclavamiento, por ejemplo, penetrando un reborde perimetral (22a) o un elemento de enclavamiento formado de otra manera desde dentro en el tubo (73) en una correspondiente escotadura. El tubo (73) está abierto en su extremo superior de tal modo que el cuerpo de cápsula (2), cuya abertura apunta hacia arriba al colocarse en el tubo (73), puede ser llenado a través de la abertura superior del tubo (73) con polvo (40). La figura 15c muestra a continuación como -tras el llenado no representado con polvo (40)- el capuchón de cápsula (1), que preferentemente presenta también al menos un orificio prefabricado, se inserta en el tubo (73) desde arriba y así cierra en el interior del tubo (73) el cuerpo de cápsula (2) o la cápsula (71) es ensamblada en el tubo (73). El tubo (73) rodea a este respecto el capuchón de cápsula (1) preferentemente con un collar superior (73a) con ajuste preciso, de tal modo que el al menos un orificio (72b) en el capuchón de cápsula (1) está tapado o sellado por el tubo (73).

Las figuras 15d y 15e muestran cómo se ensamblan los demás componentes del inhalador -boquilla (78) y deslizador (77)- con el grupo constructivo compuesto por tubo (73), cápsula (71) llenada con polvo y anillo (22): La boquilla (78), que preferentemente está configurada de una sola pieza, contiene la cámara de cápsula (74) y una barra (75) como delimitación arriba en el interior de la cámara de cápsula (74). La boquilla se coloca desde arriba sobre el tubo (73), enclavándose con el tubo (73). Para ello, están formados elementos de enclavamiento que interactúan en boquilla (78) y tubo (73), por ejemplo, en forma de un reborde (78b) perimetral con forma anular instalado en el interior de la boquilla que se enclava arriba en el tubo (73) en una acanaladura (73b) también perimetral con forma anular exteriormente. En el lado opuesto a la boquilla, es decir, en la representación desde abajo, se coloca un deslizador (77) en el tubo (73). El deslizador (77) contiene una entrada (76) a través de la cual más tarde, al aplicar el inhalador, puede entrar aire en la cámara de cápsula (74). Preferentemente, el deslizador (77) está formado a este respecto como émbolo hueco y/o la entrada (76) se forma por un paso radialmente simétrico a lo largo del eje principal del deslizador (77). El deslizador (77) presenta en su extremo superior una reducción (77a) que está dimensionada de tal modo que esta puede penetrar en el anillo (22).

La figura 15f muestra en corte longitudinal esquemático el sistema ya ensamblado compuesto de cápsula (71) e inhalador en el estado de transporte: La cápsula (71) está preinstalada en el inhalador de tal modo que sus orificios prefabricados (72a, 72b) son tapados o sellados por el anillo (22) y/o por el interior del tubo (73) (en el ejemplo de realización representado con un total de dos orificios prefabricados (72a, 72b), un orificio (72a) es sellado por el anillo (22) y un orificio (72b), por el interior del tubo). El deslizador (77) sobresale con su extremo inferior fuera del inhalador. Para la activación del inhalador, es decir, para pasar el aparato del estado de transporte al estado de aplicación, el deslizador es presionado en su extremo que sobresale abajo en el aparato hacia el interior del aparato. Preferentemente, para ello el extremo inferior del deslizador (77) está ensanchado de tal modo que, al ser presionado con la mano, hace contacto de manera cómoda con la palma de la mano del usuario o paciente. Al ser deslizado hacia el interior, el deslizador (77) choca preferentemente con una superficie de contacto configurada con forma anular desde abajo contra la cápsula (71) y empuja esta -condicionado esto por su retención en el anillo (22)- primero junto con el anillo (22) en dirección de la cámara de cápsula (74), hasta que el anillo (22) se enclava en una segunda

posición de enclavamiento. Si se sigue deslizando el deslizador (77) en el interior del tubo (73), el deslizador (77) penetra en el anillo (22) y presiona con la reducción (77a) la cápsula (71) desde su sujeción con ajuste preciso en el anillo (22) a la cámara de cápsula (74). El estrechamiento (77a) está diseñado a este respecto preferentemente con una longitud tal que la zona reducida del deslizador (77) puede ser empujada a través del anillo (22) y del collar (73a) del tubo (73) hasta que el borde superior del deslizador (77) forma la delimitación inferior de la cámara de cápsula (74). Preferentemente, el borde superior del deslizador (77) en el estado deslizado (estado de aplicación del inhalador, véase la figura 15g) cierra al ras con el borde superior del tubo (73). El intersticio que se forma en función del diseño del sistema -por ejemplo, condicionado esto por un diámetro mayor del capuchón de cápsula (1) en comparación con cuerpo de cápsula (2) y estrechamiento (77a)- en la base de la cámara de cápsula (74) entre el borde superior del deslizador (77) y el collar (73a) arriba junto al tubo (73), es sellado en este sentido preferentemente por el anillo (22) contra la filtración no deseada de aire. El anillo (22) se compone para ello de un material al menos parcialmente elástico y sella en este estado insertado (véase figura 15g) del deslizador (77) el deslizador (77) contra el tubo (73) por debajo del collar (73a).

El inhalador está entonces, como se muestra en la figura 15g, preparado para el uso: los orificios (72a, 72b) están al descubierto y la cápsula (71) tiene el espacio de movimiento en la cámara de cápsula (74) que se requiere para el movimiento de vibración de acuerdo con el efecto Bernoulli. Preferentemente, está formado lateralmente en el deslizador (77) al menos un brazo de resorte (77b), preferentemente dos, que en el estado deslizado penetran en correspondientes entalladuras (73s) interiormente en el tubo (73). Estos brazos de resorte (77b) impiden mediante su acción interiormente en el tubo que se pueda sacar el deslizador (77) del aparato. De este modo, se demuestra al usuario que en este sentido se trata de un aparato para una única aplicación.

La figura 16 muestra esquemáticamente la estructura de otra forma de realización de un sistema compuesto de inhalador y cápsula llenada de polvo (71), pudiendo ser insertada en particular una cápsula de acuerdo con las formas de realización mostradas en la figura 11 o la figura 14. Las imágenes parciales 16a a 16e representan a este respecto simultáneamente de manera esquemática el desarrollo de un montaje del sistema.

En primer lugar (figura 16a), un cuerpo de cápsula (2) con al menos un orificio prefabricado se inserta desde arriba en un tubo (73), abierto en este ejemplo de realización esencialmente solo por un lado, que forma el alojamiento de cápsula. El tubo (73) rodea el cuerpo de cápsula (2) con ajuste preciso en la zona de su al menos un orificio prefabricado y sella con ello el orificio en el cuerpo de cápsula (2). La abertura unilateral del cuerpo de cápsula (2) apunta a este respecto hacia arriba, es decir, en la dirección desde la que ha sido introducido el cuerpo de cápsula (2) en el tubo (73).

En función de la forma del alojamiento de cápsula, es ventajoso introducir en este la cápsula (71) de manera orientada. En la forma de realización representada en este caso, el alojamiento de cápsula presenta, por ejemplo, dos ranuras (73d) que discurren longitudinalmente cuya función se explica con más detalle con ayuda de la descripción de la figura 16f. Para garantizar una obturación de los orificios (72a, 72b) mediante introducción de la cápsula (71) en el alojamiento de cápsula, la cápsula (71) es introducida en el tubo (73) preferentemente de tal modo que los orificios (72a, 72b) no se encuentren en la zona de las ranuras (73d). Para predefinir una orientación de la cápsula (71) al introducirse en el alojamiento de cápsula, pueden aplicarse técnicas descritas con ayuda de las figuras 4 y 5. Así, pues, cápsula (71) y el interior del alojamiento de cápsula pueden estar formados de manera ligeramente elíptica con respecto a su diámetro corto. Como alternativa, cápsula (71) o el interior del alojamiento de cápsula pueden presentar correspondientes parejas de nervios y surcos que discurren longitudinalmente: por ejemplo, una ranura longitudinal o surco que discurre longitudinalmente en la pared exterior de la cápsula (71) en combinación con un nervio configurado longitudinalmente en el interior del alojamiento de cápsula.

La figura 16b muestra el llenado del cuerpo de cápsula (2) dentro del tubo (73) con polvo (40) que es vertido desde arriba en la abertura unilateral del cuerpo de cápsula (2). A continuación (figura 16c), desde la misma dirección, es decir, en la representación desde arriba, se introduce el capuchón de cápsula (1) en el tubo (73) de tal forma que se cierre la cápsula (71) dentro del tubo (73). La figura 16d muestra cómo se ensamblan los demás componentes del inhalador -boquilla (78) y barra (75)- con el grupo constructivo compuesto de tubo (73) y cápsula llenada con polvo (71): El tubo (73) es empujado (ahora en la figura 16d en comparación con la figura 16c representado boca abajo) desde arriba a través de una abertura en la boquilla (78) preferentemente hasta un tope inferior formado por la cámara de cápsula (74). El lado desde el que se introduce el tubo (73) es en este sentido también el lado de la boca de la boquilla, es decir, el lado en el que el paciente coloca los labios para el uso del inhalador. Tras insertarse el tubo (73) en la boquilla (78), se desliza una barra (75) a través de un paso que se encuentra lateralmente en la boquilla. La barra (75) forma más tarde la delimitación superior de la cámara de cápsula (74) que se encuentra en la boquilla (78). El tubo (73) está insertado antes de la introducción de la barra (75) en la boquilla orientado de tal modo que dos ranuras (73d) previstas en el tubo hacen contacto con el paso en el interior de la boquilla (78) y con ello dejan espacio para la inserción de la barra (73). De esta manera, se puede introducir la barra (75) de tal manera en la boquilla (78) que atraviesa sin impedimento a través del tubo (73) la boquilla (78) preferentemente de manera transversal a través del eje principal del aparato de una pared exterior a otra de la boquilla (78). La inserción introducción orientada del tubo (73) en la boquilla (78) se predefine preferentemente por la forma exterior de los dos componentes. Así, el ejemplo representado muestra, por ejemplo, una boquilla (78) con una sección transversal esencialmente ovalada o con forma de trapecio desde el lado de la boca de la boquilla (78). El tubo (73) está formado en su zona superior -alejada del alojamiento de cápsula- preferentemente en forma de un capuchón que cubre la boquilla completamente en su extremo del lado de la boca. Esta estructura de capuchón del tubo (73) forma la pieza complementaria de la forma esencialmente ovalada o con forma de trapecio del lado de la boca de la boquilla (78), de tal modo que se predefine

una orientación en el ensamblaje por medio de la ovalidad o el eje principal de una simetría no circular. La estructura de capuchón del tubo (73) mostrada en la figura 16 ofrece también adicionalmente la ventaja de que, en el lado de la boca, las superficies exteriores de la boquilla (78) en las zonas en las que el paciente coloca sus labios, están tapadas en el estado de transporte por el tubo (73). Con ello, incluso en el caso de una extracción prematura del aparato de su envoltura, se garantiza que las zonas para el contacto con los labios permanecen exentas de suciedades hasta la aplicación del aparato.

La barra (75) forma la delimitación superior de la cámara de cápsula (74) que se encuentra en el interior de la boquilla (78). Excepto la barra (75), todos los demás componentes de la cámara de cápsula (74) son formados de una sola pieza por la boquilla (78). En el extremo inferior de la cámara de cápsula (74), es decir, en su extremo opuesto a la barra (75) y la abertura de la boquilla, la boquilla presenta una entrada (76) que, en el ejemplo representado está formada como paso central a lo largo del eje principal del sistema. El inhalador representado en este caso se compone preferentemente solo de tres piezas -boquilla (78), tubo (73) y barra (75)-, pudiendo ser fabricados todos de manera económica en un procedimiento de moldeo por inyección de plástico, de tal modo que un inhalador construido de tal manera es muy adecuado para la aplicación única, es decir, que puede estar previsto como artículo desechable tras una única aplicación.

La figura 16e muestra el sistema compuesto de inhalador y cápsula (71) en el estado ensamblado que en este caso se corresponde también con el estado de transporte. Los orificios prefabricados (no mostrados) (72a, 72b) de la cápsula (71) son cerrados por la pared interior del tubo (73). Para cápsulas (71), de las que un elemento de cápsula, por ejemplo, el capuchón de cápsula (1), tiene un diámetro exterior mayor que la parte accesible del otro elemento de cápsula, por ejemplo, el cuerpo de cápsula (2), el tubo (73) presenta una correspondiente variación del diámetro interior: el elemento de cápsula con diámetro menor se encuentra más dentro en el interior del tubo (73) que el elemento de cápsula con mayor diámetro, y el diámetro interior del tubo (73) está adaptado correspondientemente a la forma exterior de la cápsula (71), de tal modo que también este se ensancha paulatinamente de dentro hacia afuera. En el estado de transporte, la cápsula (71) está encerrada, por lo tanto, en el sistema sin un espacio de movimiento significativo. Para un asiento fijo del tubo (73) configurado como capuchón sobre la boquilla (78), el tubo presenta preferentemente en su zona superior brazos de resorte (73f) que, en el estado de transporte, presionan desde dentro contra la pared interior del tubo bucal (78d) que forma en el lado de la boca de la boquilla (78) la salida de aire de la cámara de cápsula (74). Preferentemente, tubo bucal (78d) y cámara de cápsula (74) tienen el mismo diámetro.

Para la aplicación del inhalador, se extrae después (como se muestra en la figura 16f) el tubo (73) de la boquilla (78). Las ranuras (73d) en el tubo (73) posibilitan en este sentido la extracción del tubo (73) pasando la barra (75). La barra (75) introducida en la boquilla (78) y que se extiende transversalmente a través de la abertura de la boquilla provoca que la cápsula (71) permanezca en la cámara de cápsula (74) en la boquilla (78) y no pueda ser extraída de nuevo con el tubo (73). Si se extrae el tubo (73) fuera de la boquilla (78), se extienden los brazos de resorte (73f) anteriormente comprimidos en el tubo bucal (78d) preferentemente hacia fuera de tal manera que el tubo (73) no puede volver a ser insertado (sin herramientas de ayuda) sin alteraciones en la boquilla (78). De esta manera, se pone de manifiesto al usuario que, en el caso de este aparato, se trata de un artículo desechable o un producto de un solo uso. Para facilitar al usuario la extracción del tubo (73) fuera de la boquilla (78), el tubo (73) presenta preferentemente una ayuda para el agarre (73e). Esta ayuda para el agarre, como se muestra, por ejemplo, en la figura 16d, puede estar formada por un estriamiento de la superficie lateral exterior en la zona del capuchón del tubo (73) o (no mostrado) por una lengüeta. Esta lengüeta se encuentra preferentemente centrada arriba en la zona de capuchón del tubo (73), es decir, en el lado que es opuesto a la abertura de introducción para la cápsula (71), y contiene una abertura que está dimensionada de tal modo que el usuario puede enganchar un dedo (preferentemente su dedo índice) en la abertura para a continuación sacar el tubo (73) fuera de la boquilla (78). Para que simultáneamente la boquilla puede ser sujeta cómodamente con dedos de la otra mano, está equipada preferentemente con una superficie de agarre (78c) que impide en el momento de la extracción del tubo (73) que escape la boquilla (78) de la mano o entre los dedos. Esta superficie de agarre (78c) está formada preferentemente por una variedad de elevaciones o nudos redondeados que se encuentran en particular centradamente en el exterior sobre dos lados en la boquilla (78) por debajo de la zona preferentemente ensanchada para la colocación de los labios.

La figura 17 muestra un sistema compuesto de un inhalador y dos cápsulas (71). Las funciones en este ejemplo de realización se corresponden con las del ejemplo de realización de la figura 16 con la diferencia de que están previstas dos cápsulas (71) en cámaras de cápsula (74) individuales. Todas las características que interactúan con las cápsulas (71) están, por lo tanto, diseñadas doblemente: El inhalador presenta dos cámaras de cápsula (74) con dos entradas (76), dos barras (75) y dos tubos (73) con ranuras (73d). En el estado de transporte, las paredes de los tubos (73) envuelven las cápsulas (71) de tal manera que los orificios prefabricados (72) en las cápsulas están cerrados. Los dos tubos (73) están unidos en la forma de realización representada preferentemente en una zona de cierre (73k) de tal modo que son parte de un capuchón que, análogamente al ejemplo de realización de la figura 16, cierra la abertura de la boquilla (78) en el estado de transporte. En este capuchón, está formada una ayuda para el agarre (73e) que en la figura 17 está representada en la forma de realización como lengüeta con abertura. Antes de la inhalación, el usuario retira el capuchón de la boquilla (78) tirando de la lengüeta, obteniendo así el estado representado en la figura 17. Los orificios (72) en las cápsulas (71), después de la retirada de los tubos (73) fuera de las cámaras de cápsula (74), están abiertos y las cápsulas (71) tienen el espacio de movimiento requerido para la vibración deseada. Las vías de corriente a través de las dos cámaras de cápsula preferentemente no están unidas entre sí. El inhalador presenta, por lo tanto, dos tubos bucales (78d) que están separados entre sí por una pared intermedia (78e). Ambos tubos bucales (78d) discurren paralelamente y se abren uno junto a otro en una boquilla (78) diseñada preferentemente de manera ovalada en el exterior. Los dos tubos (73) están insertados en el estado de transporte del aparato con ajuste preciso en los dos

tubos bucales (78d), estando prevista una separación (73g) entre los tubos para dejar espacio para la pared intermedia (78e).

Las dos cápsulas (71) pueden ser, en función del fin de aplicación del inhalador, idénticas o diferentes en lo que respecta a su llenado y/o forma exterior. El uso de un aparato con dos cápsulas (71) idénticas tiene la ventaja de que se puede administrar con un único aparato desechable la doble dosis de formulación y, por lo tanto, se ahorran costes de material desechable. El uso de un aparato en el que están almacenadas dos cápsulas (71) diferentemente rellenas es adecuada sobre todo para el empleo en terapias en las que se administran al mismo tiempo dos sustancias activas que por circunstancias no pueden ser almacenadas de manera estable en una formulación conjunta. Con un aparato de este tipo se asegura que ambas sustancias activas se administren en la correcta proporción de cantidad entre sí. Con ello se excluye, por ejemplo, que un usuario recurra dos veces al mismo preparado en lugar de a dos preparados distintos en un ciclo de administración.

Las cápsulas (71) y sus respectivas cámaras de cápsula (74), tubos bucales (78d) y tubos (73) pueden estar adaptadas para este fin al principio activo o dosis de formulación, por ejemplo, pueden ser de diferente tamaño o tener diferentes diámetros y/o longitudes.

La figura 18 muestra en representación esquemática una forma de realización adicional de una cápsula de acuerdo con la invención. En la figura 18a se muestra una cápsula (31) con un extremo abierto (43) (extremo superior) y con un extremo inferior cerrado (44), que tiene polvo (40) en el interior. La figura 18b muestra la forma exterior de esta cápsula (31) sin orificios prefabricados. La cápsula es esencialmente cilíndrica con extremo interior semiesférico (44). El extremo superior está preferentemente abierto, pero, en particular en cápsulas llenadas previamente, es posible cerrar las mismas para un estado de almacenamiento mediante una lámina o similar. En comparación con formas de realización descritas anteriormente, la cápsula (31) se compone, por así decirlo, solo de un elemento de cápsula, el cuerpo de cápsula.

Se ha mostrado que cuando un orificio (41) en la cápsula (31), tal como se muestra en la figura 18c, está diseñado en el centro en la cúpula del extremo inferior (44), se aumenta la dosis de polvo extraída, pero se reduce el porcentaje inhalable del polvo extraído. Para aumentar la dosis extraída y el porcentaje inhalable introducido en los pulmones del usuario, puede incorporarse un orificio (42) tal como en la figura 18d en la zona lateral del extremo inferior semiesférico (44).

Preferentemente, en este sentido se incorporan varios orificios (42), en parte también de diferente tamaño. Ha resultado especialmente ventajosa una cápsula (31) con una estructura de orificios de acuerdo con la figura 18e. En el caso de esta cápsula (31), dos grupos de orificios (42, 45) están distribuidos en el extremo semiesférico inferior (44) de la cápsula (31): un primer grupo de orificios (42) se encuentra dispuesto de forma anular alrededor del punto culminante del extremo semiesférico inferior (44) y un segundo grupo de orificios (45) se encuentra dispuesto más alejado en forma anular desde el punto culminante, preferentemente cerca de o sobre la línea de transición de la zona de cápsula con pared semiesférica y la pared cilíndrica, es decir paralela. Preferentemente, los orificios (42, 45) en sus grupos están dispuestos de manera equidistante sobre los anillos formados por los mismos. Preferentemente, cada grupo de orificios (42, 45) presenta en cada caso de 1 a 8 orificios individuales (42, 45) con tamaños de orificio con diámetros en el intervalo de 0,01 a 5 milímetros, de manera especialmente preferente en el intervalo de 0,1 milímetro a 1,5 milímetros. De manera especialmente preferente, los orificios (45) del segundo grupo son a este respecto más grandes que los orificios (42) del primer grupo. Se prefiere muy especialmente una cápsula (31) con 4 orificios (42) de un diámetro de $0,4 \pm 0,1$ milímetros para el primer grupo y 4 orificios (45) de un diámetro de $0,9 \pm 0,1$ milímetros para el segundo grupo. Con una cápsula abierta por arriba (31) de este tipo con 8 orificios (42, 45) de acuerdo con la figura 18e, en ensayos de laboratorio de la atomización de polvo a partir de cápsulas en cámaras de vibración, pudo conseguirse un porcentaje inhalable claramente mayor que en cápsulas cerradas convencionales con, en total, solo dos orificios. Adicionalmente, estos ensayos mostraron el efecto de que el porcentaje inhalable del polvo a partir de la cápsula (31) con los 8 orificios depende en menor medida de la tasa de flujo de la corriente de aire aplicada que en las cápsulas convencionales. [Para la comparación se considera el uso de una cápsula abierta, con múltiples orificios, en un inhalador correspondiente]. En el caso del uso de la cápsula abierta por arriba (31), con múltiples orificios de esta manera, es decir, el tamaño del porcentaje inspirado por el usuario (o paciente en el caso considerado ahora de una aplicación médica) del polvo a partir de la cápsula (31) es relativamente menos independiente que en el caso del uso de una cápsula convencional.

La figura 18f muestra otra forma de realización preferida de la cápsula (31), en la que el orificio (46) está incorporado en la zona de revestimiento cilíndrico inferior cerca de la zona semiesférica del extremo inferior (44) de la cápsula (31). En esta figura, el orificio (46) está diseñado por tanto en las paredes paralelas de la cápsula abierta (31). De esta manera, el polvo (40) puede almacenarse más fácilmente en la cápsula (31) con orificios prefabricados (46), dado que la cápsula puede almacenarse de manera adaptada en un tubo cilíndrico, que rodea de manera estanca la cápsula (31) entonces en la zona de revestimiento (más sobre esto en la discusión de la figura 23). El orificio prefabricado puede cerrarse por lo tanto después del llenado de la cápsula (31). La formación de más de un orificio (46) es posible tal como se muestra en la figura 18f igualmente por ejemplo en forma de dos orificios opuestos (46).

Los orificios (41, 42, 46) pueden formarse en el procedimiento de moldeo por inyección, taladrados con taladradores convencionales o con láseres, punzonados o estar formados de otra manera por adelantado, antes de que la cápsula (31) sea rellena con polvo (40),

La figura 19 muestra esquemáticamente el modo de funcionamiento de un aparato o inhalador, en el que se llena una cápsula abierta tal como por ejemplo de acuerdo con una de las formas de realización de la figura 18 dentro del aparato

y por ejemplo mediante una inhalación del paciente se genera una corriente de aire, que desplaza la cápsula en movimiento o

vibración, mediante lo cual se extrae el polvo de la cápsula.

En la figura 16a, la cápsula (31) se mantiene dentro de una cámara (32) (de manera correspondiente a la cámara de cápsula (13) o la cámara de cápsula (74) en formas de realización precedentes), presentando la cámara un orificio de entrada (33) (de manera correspondiente a la abertura de entrada de aire (20) en formas de realización precedentes) en su base y estando abierta en su lado superior (32a). La cápsula (31) se rellena dentro del aparato (no mostrado) con polvo (40) en la dirección de la flecha (34). El polvo (40) puede almacenarse en un reservorio de polvo y dosificarse por medio de una cámara de dosificación al interior de la cápsula (31), o puede almacenarse en forma de dosis medidas por adelantado en un depósito correspondiente para unidades de dosis individuales y transferirse cuando sea necesario a la cápsula abierta (31).

En la figura 19b se coloca un tamiz (35) o una rejilla u otro componente conformado preferentemente de manera aerodinámica sobre el extremo superior de la cámara (32). Este tamiz (35) u otro componente está allí para mantener en posición la cápsula rellena (31). Al mismo tiempo determina hacia arriba la holgura de movimiento de la cápsula (31) en la cámara (32).

La figura 19c muestra la cápsula durante el uso del aparato. En la figura 19c entra aire en la dirección de la flecha (38) a través del orificio (33) y sale a través del tamiz (35) y fluye en la dirección de la flecha (36) hacia la boca del paciente. Cuando el aire fluye a lo largo de la cápsula (31), esta vibra tal como muestra la flecha (37) y emite polvo desde su interior a través del extremo abierto (43) y, en el caso de formas de realización con orificios prefabricados (41, 42, 46), también a través de los orificios (41, 42, 46).

La figura 20 muestra esquemáticamente cómo puede realizarse el llenado de la cápsula abierta por arriba (31) en un inhalador de acuerdo con el modo de funcionamiento explicado por medio de la figura 19. En este sentido se considera la forma de realización en la que la cápsula (31) se rellena desde un depósito (50) en el que están almacenadas unidades del polvo (40), o dosis de polvo individuales medidas previamente. (Una forma de realización, en la que la cápsula abierta (31) se rellena a través de un dispositivo de medición directamente de un reservorio de polvo, no se explica adicionalmente en este caso. En este sentido puede emplearse cualquier procedimiento de dosificación existente en el estado de la técnica de polvo desde reservorios de polvo multidosis).

La figura 20a muestra la cápsula abierta por arriba (31) en la cámara (32) en un estado en el que tiene la holgura de movimiento necesaria para una vibración. En esta forma de realización, en la pared de la cámara (32) están introducidas dos mordazas desplazables (39) que, en este estado, forman una parte de la pared interna de la cámara (32). Sin corriente de aire en la cámara (32), la cápsula (31) se encuentra ligeramente inclinada en la cámara (32). En la figura 20b se muestra la cámara (32) durante el llenado de la cápsula (31). Para ello se han empujado las mordazas (39) hacia el interior de la cámara (32) hasta que sujetan por dos lados la cápsula (31) en una posición vertical (la dirección de las flechas horizontales representa el movimiento de las mordazas (39)). En este sentido, la cápsula (31) podía orientarse con su extremo semiesférico inferior (44) en el orificio de entrada (33) en el centro en la base de la cámara (32), de modo que su abertura superior apunta precisamente hacia arriba. Otros medios de alineación, tal como por ejemplo una mordaza (39), que presiona la cápsula (31) contra una pared de la cámara (32), son alternativamente posibles. La figura 20b muestra cómo se rellena la cápsula (31) desde arriba con polvo (40) a partir de un depósito (50) - representado solo por fragmentos en la figura. El depósito (50) está configurado de modo que presenta varios alojamientos (52) para dosis de polvo medidas individualmente. Preferentemente, el depósito (50) tiene la forma de un soporte (51) en particular anular con alojamientos (52) dispuestos de manera equidistante sobre el mismo, que están diseñados como pasos en paralelo al eje del soporte anular (51). En los alojamientos están introducidas preferentemente piezas insertadas (53), en las que se encuentra en cada caso el polvo en forma de unidades de dosis medidas. Las unidades de dosis individuales están selladas en el estado de almacenamiento, preferentemente mediante sellos (55) en particular a modo de lámina colocados en ambos lados planos del soporte (51), que cierran las aberturas superior e inferior de los alojamientos (52). Para la transferencia de una unidad del polvo (40) desde el depósito (50) hasta la cápsula abierta por arriba (31) se emplea una técnica similar a la dosificación con ayuda de una pipeta: En esta forma de realización se coloca un punzón (56) con un anillo de punzón correspondiente (57) sobre el alojamiento (52) respectivo, desde el que se transferirá el polvo a la cápsula (31), y se presiona en dirección cápsula (32). Los detalles sobre este proceso están representados en las figuras 21 a a c. La figura 21a muestra el punzón (56) colocado sobre el alojamiento (52) con anillo de punzón (57) antes de comenzar el movimiento para extraer el polvo del alojamiento (52). La pieza insertada (53), en la que se encuentra el polvo (40), tiene en el interior preferentemente la forma de un tubo cilíndrico. En el exterior, este tubo presenta en la zona superior un saliente (53a), en la zona inferior relativamente más larga, la pieza insertada (53) tiene una pared exterior cilíndrica lisa con un diámetro reducido con respecto al saliente (53a).

En la primera parte de este movimiento (representado en la figura 21b) se mueven conjuntamente punzón (56) y anillo de punzón (57) mediante presión desde arriba. A este respecto, el anillo de punzón (57) presiona la pieza insertada (53) en el saliente (53a) hacia el interior del alojamiento (52) o dentro del alojamiento (52) hacia abajo, hasta que el canto inferior del saliente (53a) incide sobre un tope (52a) en el alojamiento (52). Por debajo de este saliente (52a), el alojamiento (52) rodea la zona inferior más larga de la pieza insertada (53) preferentemente en una adaptación deslizante. El anillo de punzón (57), el saliente (53a) y por lo tanto también toda la pieza insertada (53) han llegado ahora al extremo de su movimiento dirigido hacia abajo. La pieza insertada (53) presenta preferentemente en su extremo inferior una punta, en particular tiene la forma de una aguja hueca o cánula con punta inclinada, con la que en el movimiento perfora hacia abajo la lámina inferior (55). La lámina se perfora a este respecto o se pliega hacia el lado hasta que deja de haber material de lámina delante de la abertura inferior de la pieza insertada (53).

En el curso adicional, el punzón (56) se mueve adicionalmente ahora independientemente del anillo de punzón (57) y se desliza dentro de la pieza insertada (53) hacia abajo y choca el polvo (40), tal como se muestra en la figura 21c) completamente desde la pieza insertada (53) y por lo tanto en la cápsula abierta por arriba (31) que se encuentra por debajo. El interior de la pieza insertada (53) y el exterior del punzón (56) están dimensionados de modo que existe una adaptación deslizante.

La figura 22 muestra esquemáticamente una forma de realización de un inhalador, en la que se desplaza una cápsula abierta por arriba (31) para el llenado con polvo (40) desde la cámara (32) hacia una cámara de entrada (32b). Este mecanismo puede estar configurado por ejemplo de modo que el deslizador -no mostrado- usado para desplazar la cápsula (31), presiona la cápsula (31) contra la pared de la cámara de entrada (32b) de modo que la cápsula (31) está orientada erguida hacia arriba y se encuentra axialmente por debajo del alojamiento (52) respectivo para las unidades de polvo en el depósito (50). La cápsula (31) se rellena entonces tal como se representa entonces por medio de la figura 22 y a continuación se transfiere de nuevo a la cámara (32). Después del llenado, el polvo (40) se extrae entonces mediante una corriente de aire, que se genera al inhalar el paciente en la boquilla (67), a través del tamiz (35). La extracción tiene lugar de manera análoga a los ejemplos de realización precedentes (véase en particular la figura 19). Inhaladores con tales depósitos (50) están equipados preferentemente con una mecánica para la transferencia por etapas del depósito (50), que provoca que tras el vaciado de un alojamiento (52) se coloque el siguiente alojamiento (52) a través de la cápsula (31) que va a rellenarse de nuevo. Una transferencia por etapas de este tipo puede activarse por ejemplo mediante una palanca de accionamiento, que puede provocar también otros procesos tales como por ejemplo un desplazamiento de la cápsula (31) hacia la cámara de entrada (32b), o acoplarse al movimiento de un capuchón montado en la boquilla (67). En ambos casos el mecanismo está diseñado de modo que el punzón (56) se saca del mismo con el anillo de punzón (57) antes de la transferencia del depósito (50).

En el caso de una transferencia por etapas del depósito (50) por medio de una palanca de accionamiento, los alojamientos (52) - como alternativa a la orientación axial representada - pueden estar dispuestos adaptados al mecanismo usado respectivo también radialmente en el soporte anular (51). Con respecto a la construcción de la transferencia de un depósito (50) a través de una palanca de accionamiento se remite en este caso como ejemplo a la divulgación del documento WO2008138628 con respecto a las figuras 9 y 16 usadas en el mismo en la página 20 línea 7 a página 23 línea 17 y página 25 línea 1 a página 26 línea 11. El contenido de esas líneas referenciadas también se incluye por completo para la posterior inclusión de características. Además de la mecánica citada para la transferencia por etapas, el inhalador de acuerdo con la invención puede presentar un contador o una visualización sobre las dosis restantes, un dispositivo para bloquear el aparato al alcanzar la última dosis de polvo disponible y/o un dispositivo para la reinserción de las piezas insertadas (53) empujadas hacia fuera al transferirse el depósito (50). Con respecto al bloqueo del aparato al alcanzar la última dosis se remite en este caso como ejemplo a la divulgación del documento WO2008138628 en la página 29 línea 33 a la página 30 línea 3 y con respecto a la reinserción de las piezas insertadas a la divulgación del documento WO2008138628 con respecto a las usadas la figura 17 en la página 31 líneas 19 a 32. El contenido de esas líneas referenciadas se incluye por lo tanto asimismo por completo.

Otra técnica que puede emplearse en este caso para la transferencia por etapas del depósito (50) es el acoplamiento con el movimiento de un capuchón en la boquilla (67). Con ayuda de un acoplamiento de este tipo, el inhalador puede configurarse de manera fácil de usar, de tal manera que el usuario o paciente para usar el inhalador tiene que abrir únicamente el capuchón en la boquilla (67), el aparato puede colocarse directamente para la inhalación en los labios y tras realizarse la inhalación únicamente tiene que cerrarse de nuevo el capuchón. Con respecto a la construcción de la transferencia de un depósito (50) a través del movimiento de un capuchón, que en estado cerrado cubre la boquilla (67), se remite en este caso como ejemplo a la divulgación del documento WO2007134793 con respecto a las figuras usadas en el mismo 1 y 4 en la página 8 línea 28 a página 9 línea 31, página 11 línea 22 a página 12 línea 36 y página 14 línea 4 a página 16 línea 31. El contenido de esas líneas referenciadas también se incluye por completo para la posterior inclusión de características.

la figura 23 muestra esquemáticamente el modo de funcionamiento de un aparato (60) o inhalador, en el que una cápsula (31) (figura 23a) con un orificio prefabricado (46) está almacenada en el aparato de modo que el orificio (46) está cerrado en el estado de almacenamiento (figura 23b), y la cápsula (31) (de manera correspondiente a la cámara de cápsula (13) de formas de realización precedentes) es desplazada para la utilización del aparato desde el estado de almacenamiento a una cámara de vibración (65).

La figura 23 a muestra la cápsula abierta por arriba (31) con orificio prefabricado (46) en la pared paralela próxima a la base semiesférica de la cápsula. La cápsula se ha llenado previamente con una dosis de polvo medida (no mostrada).

En la figura 23b, una cápsula (31) está almacenada de manera fija en un tubo cilíndrico (62) en el aparato (60). Un deslizador (64) con entrada mantiene en posición a la cápsula (31). Un componente plano (63) impide que el polvo en la cápsula (31) caiga antes de su uso. Puede sobresalir del aparato de modo que el usuario puede tirar directamente de la misma o de una pestaña o similar hasta que la cápsula (31) ha quedado descubierta en el interior. Preferentemente, el componente plano (63) a este respecto no se retirará por completo del aparato (60), de modo que no se genera una abertura adicional a través de la que el aire secundario puede llegar al interior del aparato (60). Preferentemente, el material del componente plano (63) se seleccionará de modo que al apoyarse sobre el borde superior de la cápsula (31) puede formar una junta dura-blanda, es decir el lado inferior dirigido a la cápsula (31) del componente plano (63) presentará por ejemplo en el caso de material sólido de la cápsula (31) una cierta elasticidad. El aparato (60) presenta una cámara de vibración (65) con un tamiz o barra (66) en el lado superior. Una boquilla (67) está dispuesta en ángulo recto con respecto a la cámara de vibración (65), otras orientaciones de la boquilla (67) tal

como por ejemplo sobre un eje con la cámara de vibración son asimismo posibles.

En la figura 23c se ha empujado la cápsula (31) hacia la cámara de vibración (65), después de sacarse en primer lugar el componente plano (63) del recorrido y el deslizador (64) con entrada se empuja tal como se muestra hacia dentro del aparato (60). Para el uso, el usuario inhala a través de la boquilla (67), aspirando aire y polvo en dirección de la flecha (69). El aire pasa al aparato (60) a través de la entrada en el deslizador (64) y en la dirección de la flecha 68. La cápsula (31) vibra en la cámara (65), expulsando la vibración el polvo a través del orificio (46) desde la cápsula (31).

Algunos constituyentes, compuestos y/o formulaciones preferidos de la preparación farmacéutica para la pieza insertada en las cápsulas de acuerdo con la invención y/o inhaladores se exponen a continuación. Los compuestos enumerados a continuación pueden emplearse individualmente o en combinación entre sí en preparaciones.

En los compuestos expuestos a continuación W es un principio farmacológicamente activo y se selecciona (por ejemplo) de un grupo que consiste en betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas del receptor LTD4 (CysLT1, CysLT2, CysLT3), inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF, inhibidores de SYK, inhibidores de PDE3, derivados de lipoxina A4, moduladores de FPRL1, antagonistas del receptor LTB4 (BLT1, BLT2), antagonistas del receptor de histamina H1, antagonistas del receptor de histamina H4, inhibidores de quinasa PI3, inhibidores de tirosina quinasas no receptoras tales como, por ejemplo, LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK o ITK, inhibidores de MAP quinasas tales como, por ejemplo, p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 o SAP, inhibidores de la vía de señales de NF- κ B tales como, por ejemplo, inhibidores de IKK quinasa, inhibidores de iNOS, inhibidores de MRP4, inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos tales como, por ejemplo, inhibidores de la 5-lipoxigenasa (5-LO), inhibidores de cPLA2, inhibidores de leucotrienos A4 hidrolasa o inhibidores de FLAP, agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), antagonistas de CRTH2, moduladores del receptor DP1, antagonistas del receptor de tromboxano, antagonistas del receptor de quimioquinas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CX3CR1, antagonistas de neuroquinina (NK1, NK2), moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato, moduladores de receptores de adenosina, moduladores de receptores purinérgicos tales como, por ejemplo, P2X7, activadores de histona desacetilasa (HDAC), antagonistas de bradiquinina (BK1, BK2), inhibidores de TACE, mucorreguladores, agonistas de PPAR gamma, inhibidores de Rho quinasa, inhibidores de la enzima convertidora de interleuquina 1-beta (ICE), moduladores del receptor tipo Toll (TLR), inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas de VLA-4, inhibidores de ICAM-1, agonistas de SHIP, antagonistas de TNF α , antagonistas del receptor de GABA α , inmunoterapéuticos, sustancias contra hinchazones de las vías respiratorias y sustancias antitusivas.

Además, pueden formarse combinaciones dobles o triples de W. Combinaciones mencionadas a modo de ejemplo de W serían:

- W representa un betamimético, combinado con un anticolinérgico, corticosteroide, inhibidor de PDE4, inhibidor de EGFR o antagonistas del receptor de LTD4,
- W representa un anticolinérgico, combinado con un betamimético, corticosteroide, inhibidor de PDE4, inhibidor de EGFR o antagonistas del receptor de LTD4,
- W representa un corticosteroide, combinado con un inhibidor de PDE4, inhibidor de EGFR o antagonista del receptor de LTD4
- W representa un inhibidor de PDE4, combinado con un inhibidor de EGFR, o antagonista del receptor de LTD4
- W representa un inhibidor de EGFR, combinado con un anticolinérgico.

Como betamiméticos se usan en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en arformoterol, carmoterol, formoterol, indacaterol, salmeterol, albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, milveterol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmefamol, soterenol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tolubuterol, zinterol y

- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 8-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 8-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 8-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida
- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-6-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida
- N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida
- N-(5-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-4,4-dipropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida
- 8-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-

- benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 8-{2-[1,1-dimetil-3-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxietil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
 - 8-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-benzimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
 - 8-{2-[1,1-dimetil-3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxietil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
 - N-[2-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida
 - 8-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-{2-[4-(6-metoxibifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-1H-quinolin-2-ona
 - 8-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)-etil)-1H-quinolin-2-ona
 - 5-[(1R)-2-(2-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil)-etilamino]-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona
 - [3-(4-{6-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-5-metil-fenil]-urea
 - 4-((1R)-2-[6-(2-(2,6-dicloro-benciloxi)-etoxi)-hexilamino]-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-metil-fenol
 - 3-(4-{6-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida
 - 3-(3-{7-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-etilamino]-heptiloxi}-propil)-bencenosulfonamida
 - 4-((1R)-2-[6-(4-(3-ciclopentanosulfonil-fenil)-butoxi)-hexilamino]-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-metil-fenol
 - N-1-adamantanil-2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]propil}fenil}acetamida
 - (1R)-5-{2-[6-(2,2-difluoro-2-fenil-etoxi)-hexilamino]-1-hidroxi-etil}-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona
 - (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
 - (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
 - (R,S)-4-(2-{[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
 - (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
 - (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona
 - (R,S)-[2-((6-[2,2-difluoro-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil)amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol
 - 4-(1R)-2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol
 - (R,S)-2-(hidroximetil)-4-(1-hidroxi-2-{[4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)-hexil]amino}etil)fenol
 - (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-fenil]formamida
 - (R,S)-4-[2-((6-(3-bromofenil)-2,2-difluoroetoxi)hexil)amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol
 - (R,S)-N-[3-(1,1-difluoro-2-{6-((2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil)amino)hexil]oxi)etil]fenil]-urea
 - 3-[3-(1,1-difluoro-2-{6-((2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)etil]fenil]imidazolidin-2,4-diona
 - (R,S)-4-[2-((6-[2,2-difluoro-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil)amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol
 - 5-((1R)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona
 - 4-((1R)-2-[[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
 - (R,S)-4-(2-{[6-(3,3-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
 - (R,S)-[2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)-4,4-difluorohexil]amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol
 - (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
 - 3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-N-(2-dietilaminoetil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-propionamida
 - N-(2-dietilamino-etil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-(2-naftalen-1-il-etoxi)-propionamida
 - 7-[2-(2-{3-[2-(2-cloro-fenil)-etilamino]-propilsulfanil}-etilamino)-1-hidroxietil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona

dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención se prefieren las sales de adición de ácido de los betamiméticos seleccionados del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobencato e 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 bromuro, sales de oxitropio, preferentemente la sal bromuro, sales de flutropio, preferentemente la sal bromuro, sales de ipratropio, preferentemente la sal bromuro, sales de aclidinio, preferentemente la sal bromuro, sales de glicopirronio, preferentemente la sal bromuro, sales de tropio, preferentemente la sal cloruro, tolterodina, sales de (3R)-1-fenil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabibiclo[2.2.2]octano. En las sales mencionadas anteriormente, los cationes representan los constituyentes farmacológicamente activos. Como aniones X⁻, las sales antes mencionadas pueden contener, preferentemente, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluenosulfonato, prefiriéndose cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato como contraiones. De todas las sales se prefieren especialmente los cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos. Otros compuestos mencionados son:

- metobromuro del éster tropanólico del ácido 2,2-difenilpropiónico
- metobromuro del éster escopínico del ácido 2,2-difenilpropiónico
- metobromuro del éster escopínico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético
- metobromuro del éster tropanólico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético
- metobromuro del éster tropanólico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencilico

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

Los compuestos mencionados anteriormente pueden emplearse en el marco de la presente invención también como sales, en las que en lugar de metobromuro, se emplean las sales meto-X, pudiendo tener X los significados mencionados anteriormente para X⁻.

30 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, tipredano y pregna-1,4-dieno-3,20-diona, 6-fluoro-11-hidroxi-16,17-[(1-metiletilideno)bis(oxi)]-21-[[4-
35 [(nitrooxi)metil]benzoil]oxi]-, (6-alfa,11-beta,16-alfa)-(9CI) (NCX-1024)

- 16,17-butilidenodioxo-6,9-difluoro-11-hidroxi-17-(metiltio)androst-4-en-3-ona (RPR-106541),
- éster (S)-fluorometílico del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico
- 40 • éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ílico) del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico,
- éster cianometílico del ácido 6-alfa,9-alfa-difluoro-11-beta-hidroxi-16alphametil-3-oxo-17alpha-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonyl)oxi-androsta-1,4-dieno-17beta-carboxílico,

45 dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o hidratos. Toda referencia a esteroides incluye una referencia a sus sales o derivados, hidratos o solvatos dado el caso existentes. Ejemplos de posibles sales y derivados de los esteroides pueden ser: sales alcalinas, tales como por ejemplo sales de sodio o de potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, dicloroactatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

50 Como inhibidores de PDE4 se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofomilast-pumafentrina, lirimilast, apremilast, arofilina, atizoram, oglemilast, tetomilast, y

- 55 • 5-[(N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-quinolina (D-4418),
- N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-2-(trifluorometil)-quinolina (D-4396 (Sch-351591)), amida de ácido N-(3,5-dicloropirid-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-indol-3-il]glioxílico (AWD-12-281 (GW-842470)), 9-[(2-fluorofenil)metil]-N-metil-2-(trifluorometil)-9H-purin-6-amina (NCS-613),
- 4-[(2R)-2-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-feniletil]-piridina (CDP-840),
- 60 • N-[(3R)-3,4,6,7-tetrahydro-9-metil-4-oxo-1-fenilpirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3-il]-4-piridinacarboxamida (PD-168787),
- 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-1-(2-metoxietil)-2(1H)-piridinona (T-440),
- 2-[4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-2-piridinil]-4-(3-piridinil)-1(2H)-ftalazinona (T-2585),
- (3-(3-ciclopentiloxi-4-metoxibencil)-6-etilamino-8-isopropil-3H-purina (V-11294A),
- 65 • beta-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamida (CDC-801),
- imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-6(5H)-ona, 9-etil-2-metoxi-7-metil-5-propil-(D-22888)

- 5-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3-[(3-metilfenil)metil]-, (3S,5S)-2-piperidinona (HT-0712),
- 4-[1-[3,4-bis(difluorometoxi)fenil]-2-(3-metil-1-oxido-4-piridinil)etil]-alfa, alfa-bis(trifluorometil)-bencenometanol(L-826141)
- N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida
- 5 • (-)-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]
- 10 • 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona
- cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]
- (R)-(+)-[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de etilo
- (S)-(-)-[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de etilo
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina
- 15 • 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina,

dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención se prefieren sales de adición de ácido seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como inhibidores de EGFR se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en cetuximab, trastuzumab, panitumumab (= ABX-EGF), Mab ICR-62, gefitinib, canertinib, erlotinib, y

- 25 • 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-ciclopentiloxiquinazolina,
- 30 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 35 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 40 • 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-metoxietil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxietil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 45 • 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,
- 50 • 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
- 55 • 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,
- 60 • 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxietoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina,
- 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina,
- 4-[[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino]-6-5-[[[2-metanosulfonil-etil]amino]metil]-furan-2-il]quinazolina,
- 65 • 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-

- quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-quinazolina,
 - 5 • 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,
 - 10 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxomorfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxiquinazolina,
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(*terc*-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
 - 15 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metilpiperidin-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,
 - 20 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina,
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[(S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-7-hidroxi-quinazolina,
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
 - 25 • 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,
 - 30 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
 - 35 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina,
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxiacetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
 - 40 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(*terc*-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
 - 45 • 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-metoxiquinazolina,
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxietoxi)-quinazolina,
 - 50 • 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-metanosulfonilpiperidin-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,
 - 55 • 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,
 - 60 • 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-metilmorfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
 - 65 • 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-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 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-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-[4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il]-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, y
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[N-[2-(etoxicarbonil)-etil]-N-[(etoxicarbonil)metil]amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, sus solvatos y/o hidratos. De acuerdo con la invención se prefieren sales de adición de ácido seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como inhibidores de EGFR se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxietoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 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-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-((4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-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-metoxiquinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(*terc*-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 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-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina,
- 5 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-idroxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 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,
- 10 • 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-
- 15 metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 20 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxiacetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 25 • 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-
- 30 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-metoxietoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 35 • 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonilpiperidin-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,
- 40 • 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,
- 45 • 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-metilmorfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-il oxi}-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,
- 50 • 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,
- 55 • 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,
- 60 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina,
- 65 • 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

- 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-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-[4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il]-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[4-(N-[2-(etoxicarbonil)-etil]-N-[(etoxicarbonil)metil]amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62, gefitinib, canertinib y erlotinib, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, sus solvatos y/o hidratos. De acuerdo con la invención se prefieren sales de adición de ácido seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como antagonistas del receptor 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 viozono, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención se prefieren sales de adición de ácido seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como antagonistas de PAF se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en lexipafant y 4-(2-clorofenil)-9-metil-2-[3(4-morfolinil)-3-propanon-1-il]-6H-tieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina

- 6-(2-clorofenil)-8,9-dihidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)carbonil]-4H,7H-ciclo-penta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,

dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención se prefieren sales de adición de ácido seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como antagonistas del receptor de LTB4 se emplean en este sentido preferentemente compuestos tales como por ejemplo amebulant (=éster etílico del ácido [[4-[[3-[[4-1-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]fenil]metil]fenil]metoxi]fenil]iminometil]-carbámico), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, solvatos, profármacos o hidratos. De acuerdo con la invención se prefieren sales de adición de ácido seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como antagonistas del receptor de LTD4 se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en montelukast, pranlukast, zafirlukast, y (E)-8-[2-[4-[4-(4-fluorofenil)butoxi]fenil]etenil]-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-1-benzopiran-4-ona (MEN-91507)

- ácido 4-[6-Acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfeniltio)propoxi]-2-propilfenoxi]-butírico (MN-001)
- 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)ciclopropano-acético
- ácido [2-[[2-(4-*tert*-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético

dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención se prefieren sales de adición de ácido seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato. Por sales o derivados para cuya formación pueden los antagonistas del receptor de LTD4 dado el caso, se entienden por ejemplo: sales alcalinas, tales como por ejemplo sales de sodio o de potasio, sales de metal alcalino, sulfobenczoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos,

propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.

Como antagonistas del receptor de histamina H1 se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, olopatadina, desloratidina y meclozina, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención se prefieren las sales de adición de ácido seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Como antagonistas del receptor de histamina H4 se emplean en este sentido preferentemente compuestos tales como por ejemplo (5-cloro-1H-indol-2-il)(4-metil-1-piperazinil)-metanona (JNJ-7777120), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención se prefieren sales de adición de ácido seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato

Como inhibidores de tirosina quinasas no receptoras, tales como, por ejemplo LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK o ITK se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en

- 2-[(2-aminoetil)amino]-4-[(3-bromofenil)amino]-5-pirimidinacarboxamida;
- 2-[[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-c]pirimidina-5-il]amino]-3-piridinacarboxamida;
- 6-[[5-fluoro-2-[3,4,5-trimetoxifenil]amino]-4-pirimidinil]amino]-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona;
- N-[3-bromo-7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina
- 7-(4-metoxifenil)-N-metil-1,6-naftiridin-5-amina;
- N-[7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(2-tienil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-etanodiamina;
- N-[7-(4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-metoxifenil)-3-fenil-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-(7-fenil-1,6-naftiridin-5-il)-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(3-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(3-clorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-fluorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-clorofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(4-metilfenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(metiltio)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(1-metiletil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-metil-1,6-naftiridin-5-amina;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N,N-dimetil-1,6-naftiridin-5-amina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,5-pentanodiamina;
- 3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-1-propanol;
- 4-[5-(4-aminobutoxi)-1,6-naftiridin-7-il]-N,N-dimetil-bencenammina;
- 4-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-1-butanol;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N-metil-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N'-metil-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-N,N'-dimetil-1,3-propanodiamina;
- 1-amino-3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propanodiamina;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-piridinilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina;
- N-[(2-aminofenil)metil]-7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-amina;
- N-[7-[6-(dimetilamino)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[3-cloro-4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)-3-metoxifenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;

- N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-3-metil-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-3-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-etanodiamina;
- N-[7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,6-naftiridina-1,3-propanodiamina;
- N,N'-bis(3-aminopropil)-7-(4-metoxifenil)-2,5-diamina;
- 5 • N-[7-(4-metoxifenil)-2-(fenilmetoksi)-1,6-naftiridin-5-il]-1,6-naftiridina-1,3-propanodiamina;
- N5-(3-aminopropil)-7-(4-metoxifenil)-N2-(fenilmetil)-2,5-diamina;
- N-[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 10 • N-[7-(3,4-dimetilfenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 1-amino-3-[[7-(2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
- 1-amino-3-[[7-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
- 1-amino-3-[[7-(4'-metoksi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
- 1-amino-3-[[7-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
- 15 • 1-amino-3-[[7-(4-bromofenil)-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
- N-[7-(4'-metoksi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-2,2-dimetil-1,3-propanodiamina;
- 1-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]-2-propanol;
- 2-[[2-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]etil]tio]-etanol;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(3-metil-5-isoxazolil)-1,6-naftiridin-5-amina;
- 20 • 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-4-pirimidinil-1,6-naftiridin-5-amina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-ciclohexanodiamina;
- N,N-dimetil-4-[5-(1-piperazinil)-1,6-naftiridin-7-il]-bencenamina;
- 4-[5-(2-metoxietoksi)-1,6-naftiridin-7-il]-N,N-dimetil-bencenamina;
- 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-4-piperidinol;
- 25 • 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-3-pirrolidinol;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2-furanilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-1,6-naftiridin-5-amina;
- 1-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-4-piperidinacarboxamida;
- 1-[3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]amino]propil]-2-pirrolidinona;
- 30 • N-[3'-5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridin-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetamida;
- N-[7-(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[4'-5-[(3-aminopropil)amino]-1,6-naftiridin-7-il][1,1'-bifenil]-3-il]-acetamida;
- N-[7-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(2-tienil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 35 • N-[7-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-(3-piridinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(6-metoksi-2-naftalenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(4-piridinilmetil)-1,6-naftiridin-5-amina;
- 40 • 3-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]metilamino]-propanonitrilo;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1,6-naftiridin-5-amina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-ciclohexanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-ciclohexanodiamina, (1R,2S)-rel-.
- N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,2-bencenodimetanamina;
- 45 • N-[7-[4-(dietilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butanodiamina;
- N-[7-[3',5'-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(3'-metoksi[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 4-[[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-1-butanol;
- 50 • N-[7-[4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
- 7-[4-(dimetilamino)fenil]-N-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)-1,6-naftiridin-5-amina;
- N-[7-[3-bromo-4-(dimetilamino)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(1-metil-1H-indol-5-il)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- 55 • N-[7-[4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-(3-bromo-4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N-[7-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
- N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
- N-[7-[4-(dimetilamino)-3-metoxifenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
- 60 • N-[7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
- N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-ciclohexanodiamina;
- 4-[[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-ciclohexanol;
- N-[7-[3-bromo-4-(4-morfolinil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,3-propanodiamina;
- N,N-dimetil-4-[5-(4-metil-1-piperazinil)-1,6-naftiridin-7-il]-bencenamina;
- 65 • 4-[[7-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]oxi]-ciclohexanol;
- N-[7-[4-[[2-(dimetilamino)etil]metilamino]fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-1,4-butanodiamina;

- éster 1,1-dimetilético del ácido [3-[[5-[(3-aminopropil)amino]-7-(4-metoxifenil)-1,6-naftiridin-2-il]amino]propil]-carbámico,

5 dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención se prefieren las sales de adición de ácido seleccionadas del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.

10 Como inhibidores de MAP quinasas se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en:

- bentamapimod (AS-602801)
- doramapimod (BIRB-796),
- 15 • 5-carbamoiindol (SD-169),
- 6-[(aminocarbonil)(2,6-difluorofenil)amino]-2-(2,4-difluorofenil)-3-piridinacarboxamida (VX-702),
- alfa-[2-[[2-(3-piridinil)etil]amino]-4-pirimidinil]-2-benzotiazoleacetronitrilo (AS-601245),
- ácido 9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocina-10-carboxílico (CEP-1347),
- 4-[3-(4-clorofenil)-5-(1-metil-4-piperidinil)-1H-pirazol-4-il]-pirimidina (SC-409),

20 dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

25 Como inhibidores de iNOS se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en: S-(2-aminoetil)isotiourea, aminoguanidina, 2-aminometilpiridina, 5,6-dihidro-6-metil-4H-1,3-tiazin-2-amina (AMT), L-canavanina, 2-iminopiperidina, S-isopropilisotiourea, S-metilisotiourea, S-etilisotiourea, S-metiltiocitulina, S-etiltiocitulina, L-NA (N^ω-nitro-L-arginina), L-NAME (éster metílico de N^ω-nitro-L-arginina), L-NMMA (N^ω-monometil-L-arginina), L-NIO (N^ω-iminoetil-L-ornitina), L-NIL (N^ω-iminoetil-lisina), ácido (S)-6-acetimidolamino-2-amino-hexanoico (1H-tetrazol-5-il)-amida (SC-51), N-[[3-(aminometil)fenil]metil]-etanimidamida (1400W), ácido (S)-4-(2-acetimidolaminoetilsulfanil)-2-amino-butírico (GW274150), 2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina (BYK191023), 2-((R)-3-amino-1-fenil-propoxi)-4-cloro-5-fluorbenzonitrilo, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-6-trifluorometil-nicotinonitrilo, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-4-cloro-benzonitrilo, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-4-tiazol-5-ilbutan-1-ol, 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-chloronicotinonitrilo, 4-((S)-3-amino-4-hidroxi-1-fenil-butilsulfanil)-6-metoxi-nicotinonitrilo, 3-fenil-3,4-dihidro-1-isoquinolinamina sustituida tal como por ejemplo (1S,5S,6R)-7-cloro-5-metil-2-aza-biciclo[4.1.0]hept-2-en-3-ilamina (ONO-1714), (4R,5R)-5-etil-4-metiltiazolidin-2-ilidenoamina, (4R,5R)-5-etil-4-metilselenazolidin-2-ilidenoamina, 4-aminotetrahidrobiopterina, (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(1-{2-oxo-2-[4-(6-trifluorometilpirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-etilcarbamoil}-2-piridin-2-il-etil)-acrilamida (FR260330), 3-(2,4-difluoro-fenil)-6-[2-(4-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-etoxi]-2-fenil-piridina (PPA250), éster metílico del ácido 3-[[[benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil]-carbamoil]-metil]-4-(2-imidazol-1-il-pirimidina-4-il)-piperazin-1-carboxílico (BBS-1), ácido (R)-1-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidina-4-il)-pirrolidin-2-carboxílico (2-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amida (BBS-2) y sus sales, profármacos o solvatos farmacéuticos.

45 Como inhibidores de iNOS en el marco de la presente invención pueden emplearse además oligonucleótidos antisentido, en particular aquellos oligonucleótidos antisentido que se unen con ácidos nucleicos codificantes de iNOS. Por ejemplo, en el documento WO 01/52902 se describen oligonucleótidos antisentido, en particular oligonucleótidos antisentido, que se unen con ácidos nucleicos codificantes de iNOS, para la modulación de la expresión de iNOS.

50 Como inhibidores de MRP4 se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en N-acetil-dinitrofenil-cisteína, cGMP, colatos, diclofenac, deshidroepiandrosterona 3-glucuronidos, deshidroepiandrosterona 3-sulfatos, dilazep, dinitrofenil-S-glutatión, estradiol 17-beta-glucuronidos, estradiol 3,17-disulfatos, estradiol 3-glucuronidos, estradiol 3-sulfatos, estrona 3-sulfatos, flurbiprofeno, folatos, N5-formil-tetrahidrofolatos, glicocolato, ácido glicolitocólico sulfato, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, ketoprofeno, ácido litocólico sulfato, metotrexato, (ácido (E)-3-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-[[3-dimetilamino]-3-oxopropil]tio]metil]tio]-propanoico), alfa-naftil-beta-D-glucurónido nitrobenzil mercaptopurina ribosida, probenecid, sildenafil, sulfipirazonas, tauroquenodesoxicolatos, taurocolato, taurodesoxicolato, taurolitocolato, topotecan, trequinsina, zaprinast y dipiridamol, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y sus sales de adición de ácido e hidratos farmacológicamente compatibles.

60 Como inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, tales como, por ejemplo, del grupo de los inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO), inhibidores de cPLA2, inhibidores de leucotrieno A4 hidrolasa o inhibidores de FLAP, se emplean en este sentido, preferentemente, compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en zileuton, tiplukast, licofelona, darapladib, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

65 Como agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) se emplean en este sentido, preferentemente, compuestos

que se seleccionan del grupo que consiste en piroxicam, diclofenaco, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, ibuprofeno, nimesulida, indometacina, sulindac, azapropazona, fenilbutazona, aspirina; meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib, tenoxicam y etoricoxib, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como antagonistas de CRTH2 se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en ramatroban y laropirant, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como moduladores del receptor de DP1 se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en ácido 7-[(1R,2R,3S,5S)-2-[[5-hidroxi-benzo[b]tien-3-il]carbonil]amino]-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]-, (5Z)-5-hepténico (S-5751), laropirant, y ácido 2-[[4-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[(3S)-3-ciclohexil-3-hidroxi-1-propin-1-il]-3-hidroxyciclopentil]butil]tio]-acético (TS-002), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como antagonistas del receptor de tromboxano se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en seratrodast, N-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-2-[(4-metilfenil)amino]-5-nitro-bencenosulfonamida (BM-573), (+/-)-sodi[2-(4-clorofenilsulfonilaminometil)-indan-5-il]acetato monohidrato (Z-335) y ácido 2-[[[4-[(4-clorofenil)sulfonil]amino]butil][[3-[[4-(1-metiletil)-2-tiazolil]metoxi]fenil]metil]amino]sulfonil]-benzoico (KP-496) dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como antagonistas del receptor de quimioquinas se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en clorhidrato de N-[5-cloro-2-[2-[(2R)-4-[(4-fluorofenil)metil]-2-metil-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]fenil]-urea (1:1) (BX-471), 2, N-[(1S,2S,4R)-4-(aminocarbonil)-1-[(3-fluorofenil)metil]-2,7-dihidroxi-7-metiloxil]-quinoxalinacarboxamida (CP-481715), (4,6-dimetil-5-pirimidinil)[4-[(3S)-4-[(1R)-2-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-3-metil-1-piperazinil]-4-metil-1-piperidinil]-metanona (Sch-417690), 2-hidroxi-N,N-dimetil-3-[[2-[[[(1R)-1-(5-metil-2-furanil)propil]amino]-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il]amino]-benzamida (SCH-527123) y 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, clorhidrato de 1,1'-[1,4-fenilenobis(metilen)]bis-, (1:8) (AMD-3100), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como antagonistas de la neuroquinina (NK1 o NK2) se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en: saredutant, nepadutant y figopitant dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato se emplean en este sentido preferentemente compuestos tales como por ejemplo sonepcizumab, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como mucorreguladores se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en: 3-[2-oxo-2-[2-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridinil]etil]-1(3H)-isobenzofuranona (MSI-2216), erdosteína, fluorovent, talniflumato, fudosteína, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como agonista de PPAR gamma se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en: rosiglitazona, ciglitazona, pioglitazona y N-[2-[2-[(3-fluorofenil)imino]-4-[4-(4-morfolinil)fenil]-3(2H)-tiazolil]etil]-N'-metil-urea (SMP-028), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como inhibidores de Rho quinasa se emplean en este sentido preferentemente compuestos, tales como por ejemplo fasudil, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como moduladores del receptor de adenosina se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en 4-(3,4-diclorofenil)-5-(4-piridinil)-2-tiazolamina (CGH-2466), 3-etil-3,9-dihidro-1-propil-8-[1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-pirazol-4-il]-1H-purina-2,6-diona (CVT-6883), N-(4-cianofenil)-2-[4-(2,3,6,9-tetrahidro-2,6-dioxo-1,3-dipropil-1H-purin-8-il)fenoxi]-acetamida (MRS-1754), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido

farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como antagonistas del receptor de bradiquinina se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en icatibant y 1-piperazinapentanaminio, delta-amino-4-[[[4-[[[2,4-dicloro-3-[[[(2,4-dimetil-8-quinolinil)oxi]metil]fenil]sulfonil]amino]tetrahidro-2H-piran-4-il]carbonil]-N,N,N-trimetil-ε-oxo-, cloruro, clorhidrato (1:1:1), (deltaS)-(MEN-16132), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como antagonistas de endotelina se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en actelion-1, ambrisentan, sitaxsentan, N-(2-acetil-4,6-dimetilfenil)-3-[[[(4-cloro-3-metil-5-isoxazolil)amino]sulfonil]-2-tiofenocarboxamida (TBC-3214) y bosentan, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como inhibidores de la enzima convertidora de interleucina 1-beta (ICE) se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en pralnacasan y N-(4-amino-3-clorobenzoil)-3-metil-L-valil-N-[(2R,3S)-2-etoxitetrahidro-5-oxo-3-furanil]-L-prolinamida (=VX-765), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como moduladores del receptor tipo Toll (TLR) se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en resiquimod, heplisav, resatorvid (TAK-242), dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como inhibidores de la HMG-CoA reductasa se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en cerivastatina, pitavastatina, rosuvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como antagonistas de VLA-4 se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en natalizumab, valategrast, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como agonistas de SHIP se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en 2,3,4,4a,5,6,6a,11,11a,11b-decahidro-4,4,6a,7,11b-pentametil-, (4aS,6aR, 11aR, 11bS)-1H-benzo[a]fluoren-9-ol (AQX-MN100) y MN-106, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como anticuerpos anti-TNF se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en infliximab, adalimumab, golimumab. CytoFab y etanercept.

Como sustancias contra hinchazones de las vías respiratorias se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina y levo-desoxiefedrina, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como sustancias antitusivas se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en hidrocodona, caramifeno, carbetapentano y dextrometorfano, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

Como sustancias de derivados de lipoxina A4 preferidos se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en

- ácido 7,9,11,13-eicosatetraenoico, 5,6,15-trihidroxi-, (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15R)-(15-epilipoxina a4),
- ácido 7,9,11,13-eicosatetraenoico, 16-(4-fluorofenoxi)-5,6,15-trihidroxi-, (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-(ATL-1),
- lipoxina activada por aspirina A(4) y análogos,
- protectina D1 (ácido 4,7,11,13,15,19-docosahexaenoico, 10,17-dihidroxi-, (4Z,7Z,10R,11E,13E,15Z,17S,19Z)-,
- resolvin E1 (ácido 6,8,10,14,16-eicosapentaenoico, 5,12,18-trihidroxi-, (5S,6Z,8E,10E,12R,14Z,16E,18R)-) y
- análogos de benzo-lipoxina A4,

dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

5 Como sustancias de moduladores de FPRL1 preferidos se emplean en este sentido preferentemente compuestos tales como, por ejemplo, éster metílico del ácido 5(S),6(R), 7-trihidroxiheptanoico, dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

10 Como sustancias de antagonistas de PI3 quinasa preferidos se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en

- 5-(quinoxalin-6-ilmetil)tiiazolidina-2,4-diona (AS-605240),
- 2-[(6-amino-9H-purin-9-il)metil]-5-metil-3-(2-metilfenil)-4(3H)-quinazolinona (C-87114),
- 15 • 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (BEZ-235),

dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

20 Como sustancias de antagonistas de CCR5 preferidos se emplean en este sentido preferentemente compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en

- maraviroc (4,4-difluoro-N-[(1S)-3-[(3-exo)-3-[3-metil-5-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-fenil propil]-ciclohexancarboxamida), CCR5mAb004
- 25 • vicriviroc ((4,6-dimetil-5-pirimidinil)[4-[(3S)-4-[(1R)-2-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil]-3-metil-1-piperazinil]-4-metil-1-piperidinil]-metanona) y
- nifediroc (éster N-[1-[(3S, 4R)-1-(ciclopentilcarbonil)-4-hidroxi-4-fenil-3-pirrolidinil]metil]-4-piperidinil]-N-2-propen-1-il-(4-nitrofenil)metílico-ácido carbámico),
- 30

dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

35 Como sustancias de antagonistas de CXCR1 o CXCR2 preferidos se emplean en este sentido preferentemente compuestos tales como, por ejemplo, 3-[[3-[(dimetilamino)carbonil]-2-hidroxifenil]amino]-4-[(R)-1-(5-metilfuran-2-il)propil]amino]ciclobut-3-eno-1,2-diona (SCH-527123),
dado el caso en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y dado el caso en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, profármacos, solvatos o hidratos.

40 De acuerdo con la invención se prefieren las sales de adición de ácido de los inhibidores de MAP quinasa, inhibidores de iNOS, inhibidores de MRP4, inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), antagonistas de CRTH2, moduladores del receptor DP1, antagonistas del receptor de tromboxano, antagonistas del receptor de quimioquinas, antagonistas de neuroquinina (NK1 o NK2), moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato, mucorreguladores, agonistas de PPAR gamma, inhibidores de rho-quinasa, moduladores del receptor de adenosina, antagonistas del receptor de bradiquinina, antagonistas de endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de interleucina 1-beta (ICE), moduladores de receptores tipo Toll (TLR), inhibidores de la HMGCoA reductasa, antagonistas de VLA-4, agonistas de SHIP, anticuerpos anti-TNF, sustancias contra hinchazones de las vías respiratorias, sustancias antitusivas, derivados de lipoxina A4, antagonistas de PI3 quinasa, moduladores de FPRL1, antagonistas de CCR5, antagonistas de CXCR1 o CXCR2, asimismo seleccionados del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato.

55 Lista de referencias

- 1 capuchón de cápsula
- 2 cuerpo de cápsula
- 3 acanaladura (en el capuchón de cápsula)
- 4 acanaladura (en el capuchón de cápsula)
- 5 reborde (en cuerpo de cápsula)
- 6, 6a, 6b orificio (en capuchón de cápsula)
- 7, 7a, 7b orificio (en cuerpo de cápsula)
- 8 nervio (en cuerpo de cápsula)
- 9 ranura (en capuchón de cápsula)
- 11 cápsula en primera posición de inserción (orificios cubiertos)

12	cápsula en segunda posición de inserción (orificios abiertos)
13	cámara de cápsula
13a	pared longitudinal (de la cámara de cápsula)
14	deslizador
14a	pared longitudinal insertada (en el deslizador)
14b	saliente (en el deslizador)
15	tamiz
16	hueco
17	canal
18	carril guía
19	muelle
20	abertura de entrada de aire
21	canto de tope
22	anillo
22a	reborde (en anillo)
23	alojamiento para anillo
23a	elemento de enclavamiento (en alojamiento para anillo)
31	cápsula (abierta por arriba)
32	cámara
32a	lado superior (de la cámara)
32b	cámara de entrada
33	orificio de entrada
34	flecha (indica la dirección de llenado)
35	tamiz
36	flecha (corriente de aire en dirección del paciente)
37	flecha (dirección de vibración)
38	flecha (corriente de aire)
39	mordaza
40	polvo
41	orificio (axialmente abajo, en cápsula abierta por abajo)
42	orificio (lateralmente abajo en zona semiesférica, en cápsula abierta por abajo)
42a	orificio (lateralmente abajo en cápsula cerrada)
42b	orificio (lateralmente arriba en cápsula cerrada)
43	extremo abierto (en cápsula abierta por arriba)
44	extremo inferior (en cápsula abierta por arriba)
45	orificio (lateralmente abajo, en cápsula abierta por arriba)
46	orificio (en cápsula abierta por arriba)
50	depósito
51	soporte
52	alojamiento (en depósito)
52a	resalte (en alojamiento)
53	pieza insertada
53a	resalte (en pieza insertada)
53b	punta (en pieza insertada)
55	sello
56	punzón
57	anillo de punzón
60	aparato
62	tubo
63	componente plano
64	deslizador con entrada
65	cámara de vibración
66	barra
67	boquilla
68	flecha (corriente de aire en la entrada)
69	flecha (dirección de aspiración)
70	aparato
71	cápsula (cerrada)
71a,b	extremos semiesféricos (de la cápsula cerrada)
72, 72a, 72b	orificios prefabricados
73	tubo

73a	collar (en tubo)
73b	acanaladura (exteriormente en el collar del tubo)
73d	ranura (en tubo)
73e	ayuda para el agarre (en tubo)
73f	brazo de resorte (en tubo)
73 g	separación (entre tubos)
73k	zona de cierre
73s	entalladura (en pared del tubo)
74	cámara de cápsula
75	barra
76	entrada
77	deslizador
77a	estrechamiento (en el deslizador)
77b	brazo de resorte (en el deslizador)
78	boquilla
78b	reborde (en el borde interno inferior de la boquilla)
78c	superficie de agarre (en la boquilla)
78d	tubo bucal (en la boquilla)
78e	pared central (en la boquilla)
91	flecha (en dirección de la corriente del aire en la entrada)
92	flecha (en dirección de aspiración)

REIVINDICACIONES

1. Sistema compuesto por un inhalador y una cápsula (11, 71), que contiene una preparación farmacéutica, preferentemente en forma de polvo,
 5 en el que la cápsula comprende dos elementos de cápsula abiertos por un lado, en concreto un cuerpo de cápsula (2) y un capuchón de cápsula (1), que están insertados uno en otro de manera telescópica a través de sus aberturas, de modo que se forma un espacio hueco, y en el que el inhalador presenta una cámara de cápsula (13, 74) para alojar una cápsula (11, 71), en el que la cámara de cápsula (13, 74) presenta una entrada de aire y una salida de aire que conduce en la dirección de una boquilla (78), y la cápsula (11, 71) puede introducirse desde un alojamiento de cápsula
 10 en la cámara de cápsula (13, 74), caracterizado por que al menos uno de los dos elementos de cápsula presenta además de la abertura de un lado al menos un orificio prefabricado (7, 6) y el inhalador presenta un deslizador (14, 77), con cuyo accionamiento la cápsula (11,71) y el alojamiento de cápsula, desde el que se introduce la cápsula (11,71) en la cámara de cápsula (13, 74), se desplazan uno con respecto a otro
 15 de modo que en la cápsula (11, 71) se libera al menos un orificio prefabricado (6, 7, 72a, 72b).
2. Sistema compuesto por un inhalador y al menos una cápsula según la reivindicación 1, caracterizado por que
 - la cápsula (11, 71), antes de la aplicación del inhalador, está almacenada en un alojamiento de cápsula que pertenece al inhalador, en el que el alojamiento de cápsula sella al menos un orificio (72a, 72b), que después de insertarse uno en otro los elementos de cápsula conduce al espacio hueco de la cápsula (11, 71), y/o sella todos los orificios (72a, 72b), que después de insertarse uno en otro los elementos de cápsula conducen al espacio hueco de la cápsula (11, 71), y
 - con el deslizador (14, 77) la cápsula (11, 71) puede desplazarse desde el alojamiento de cápsula hacia la cámara de cápsula (13, 74).
3. Sistema compuesto por inhalador y cápsula (11, 71) según la reivindicación 2, caracterizado por que el deslizador (14, 77) después de desplazarse la cápsula (11, 71) hacia la cámara de cápsula (13, 74) forma una zona de pared de la cámara de cápsula (13, 74) y/o por que en el deslizador (14, 77) está diseñada una entrada de aire para la cámara de cápsula (13, 74).
4. Sistema compuesto por inhalador y cápsula según una de las reivindicaciones 2 o 3, caracterizado por que dos cápsulas (11, 71) pertenecen al sistema y el inhalador presenta dos cámaras de cápsula (13, 74) y dos alojamientos de cápsula.
5. Sistema compuesto por inhalador y dos cápsulas según la reivindicación 4, caracterizado por que las dos cápsulas están rellenas con formulaciones distintas y/o cantidades de formulación distintas.
6. Sistema compuesto por un inhalador y una cápsula (11, 71), que contiene una preparación farmacéutica, preferentemente en forma de polvo,
 40 en el que la cápsula comprende dos elementos de cápsula abiertos por un lado, en concreto un cuerpo de cápsula (2) y un capuchón de cápsula (1), que están insertados uno en otro de manera telescópica a través de sus aberturas, de modo que se forma un espacio hueco, y en el que el inhalador presenta una cámara de cápsula (13, 74) para alojar una cápsula (11, 71), en el que la cámara de cápsula (13, 74) presenta una entrada de aire y una salida de aire que conduce en la dirección de una boquilla (78), y la cápsula (11, 71) está insertada en la cámara de cápsula (13, 74), caracterizado por que al menos uno de los dos elementos de cápsula además de la abertura de un lado presenta al menos un orificio prefabricado (7, 6) y el inhalador presenta un deslizador (14, 77), con cuyo accionamiento la cápsula (11,71) y un elemento constructivo anular, se desplazan uno con respecto a otro de modo que en la cápsula (11, 71) se libera al menos un orificio prefabricado (6, 7, 72a, 72b).
7. Sistema según la reivindicación 6, caracterizado por que la cápsula compuesta junto al cuerpo de cápsula (2) y el capuchón de cápsula (1) presenta el elemento constructivo anular, por medio del que se sella al menos un orificio (6, 7, 72a, 72b), que después de insertarse uno en otro el cuerpo de cápsula (2) y capuchón de cápsula (1) conduce al espacio hueco de la cápsula (12), y/o por medio del que se sellan todos los orificios, que después de insertarse uno en otro el cuerpo de cápsula (2) y capuchón de cápsula (1) conducen al espacio hueco de la cápsula, y por que con el deslizador (14, 77) el elemento constructivo anular puede separarse de la cápsula (11, 71), de modo que se libera el al menos un orificio prefabricado (6, 7, 72a, 72b) en la cápsula (11, 71).
8. Sistema compuesto por un inhalador y al menos una cápsula (11, 71) según la reivindicación 7 caracterizado por que tras el accionamiento del deslizador (14, 77) el elemento constructivo anular forma una obturación entre deslizador (14, 77) y alojamiento de cápsula y/o entre deslizador (14,77) y cámara de cápsula (13, 74).
9. Sistema según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que los elementos de cápsula se han fabricado a partir de un material de plástico, preferentemente ambos del mismo material y en particular de polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno o poli(tereftalato de etileno), en un procedimiento de moldeo por inyección y los

orificios prefabricados (6, 7) se han diseñado ya en el mismo procedimiento de moldeo por inyección.

- 5 10. Sistema compuesto por inhalador y cápsula (11, 71) según una de las reivindicaciones anteriores caracterizado por que el deslizador (14, 77) presenta al menos un elemento de enclavamiento, en particular al menos un brazo de resorte (77b), que con el accionamiento del deslizador en particular completo (14, 77) se enclava con otro componente del inhalador de tal manera que el deslizador (14, 77) no puede empujarse hacia atrás sin alteraciones a su posición de partida.
- 10 11. Procedimiento para proporcionar un sistema compuesto por inhalador y cápsula según una de las reivindicaciones 2 o 3 caracterizado por que en primer lugar se introduce un elemento de cápsula abierto por un lado - el cuerpo de cápsula (2) - en un alojamiento de cápsula, el cuerpo de cápsula (2) se rellena con una cantidad medida de preparación farmacéutica preferentemente en forma de polvo, el cuerpo de cápsula se cierra a continuación con un capuchón de cápsula (1) y el alojamiento de cápsula se ensambla con los otros componentes del inhalador.
- 15 12. Procedimiento para proporcionar un sistema compuesto por inhalador y cápsula según una de las reivindicaciones 7 u 8 caracterizado por que en primer lugar se introduce un elemento de cápsula abierto por un lado - el cuerpo de cápsula (2) - en un elemento constructivo anular, el cuerpo de cápsula (2) se rellena con una cantidad medida de preparación farmacéutica preferentemente en forma de polvo, el cuerpo de cápsula se cierra a continuación con un capuchón de cápsula (1) y el elemento constructivo anular se ensambla con los otros componentes del inhalador.
- 20 13. Procedimiento para proporcionar un sistema compuesto por inhalador y cápsula según la reivindicación 11 o 12 caracterizado por que tras ensamblar los componentes del inhalador el sistema se encuentra en un estado adecuado preferentemente para el transporte o el almacenamiento, en el que los orificios de la cápsula (11, 71) formada por el cuerpo de cápsula (2) y capuchón de cápsula (1) están cerrados, y por que el sistema empujando o tirando en un
25 componente del inhalador o del sistema se pasa a un estado listo para el uso, liberándose al empujar o tirar los orificios de la cápsula y/o desplazándose la cápsula (11, 71) hacia una cámara de cápsula (13, 74).

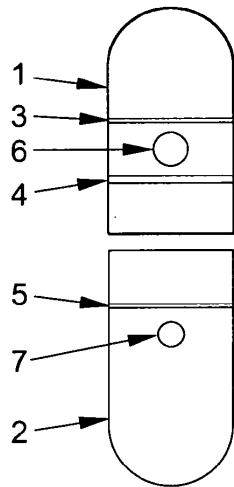


FIG. 1a

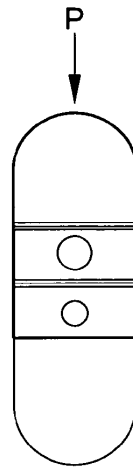


FIG. 1b

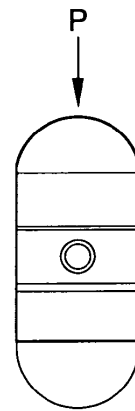


FIG. 1c

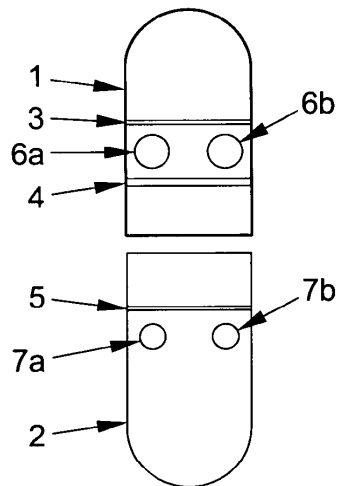


FIG. 2a

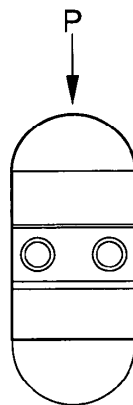


FIG. 2b

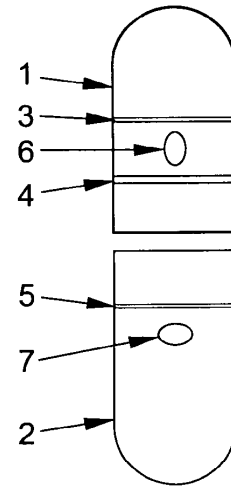


FIG. 3

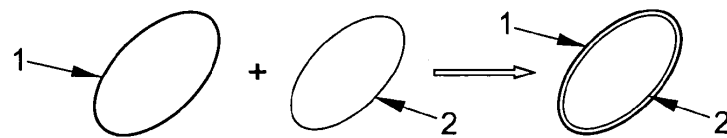


FIG. 4

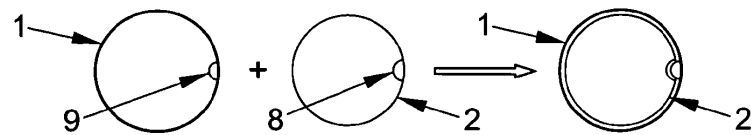


FIG. 5

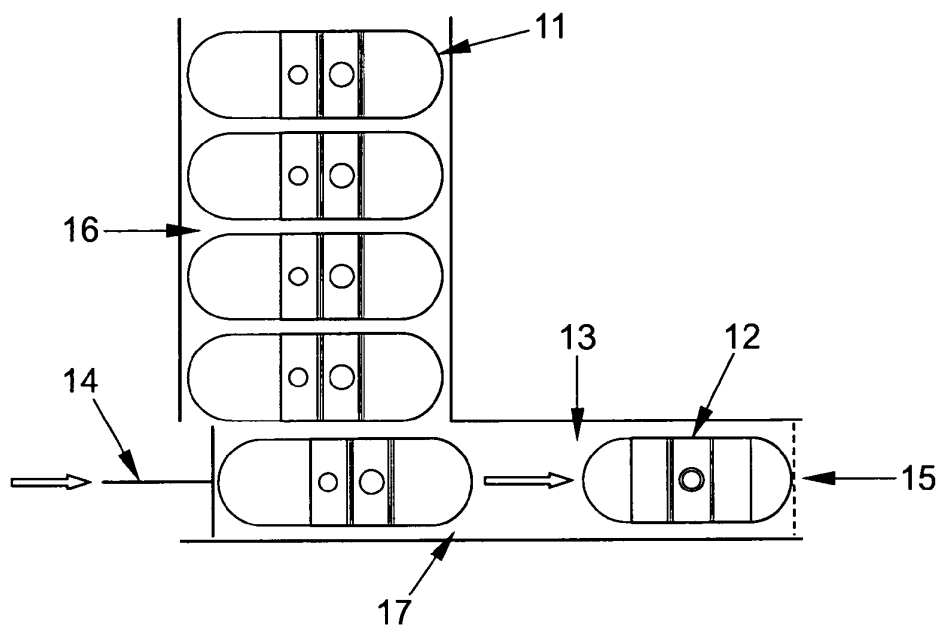


FIG. 6

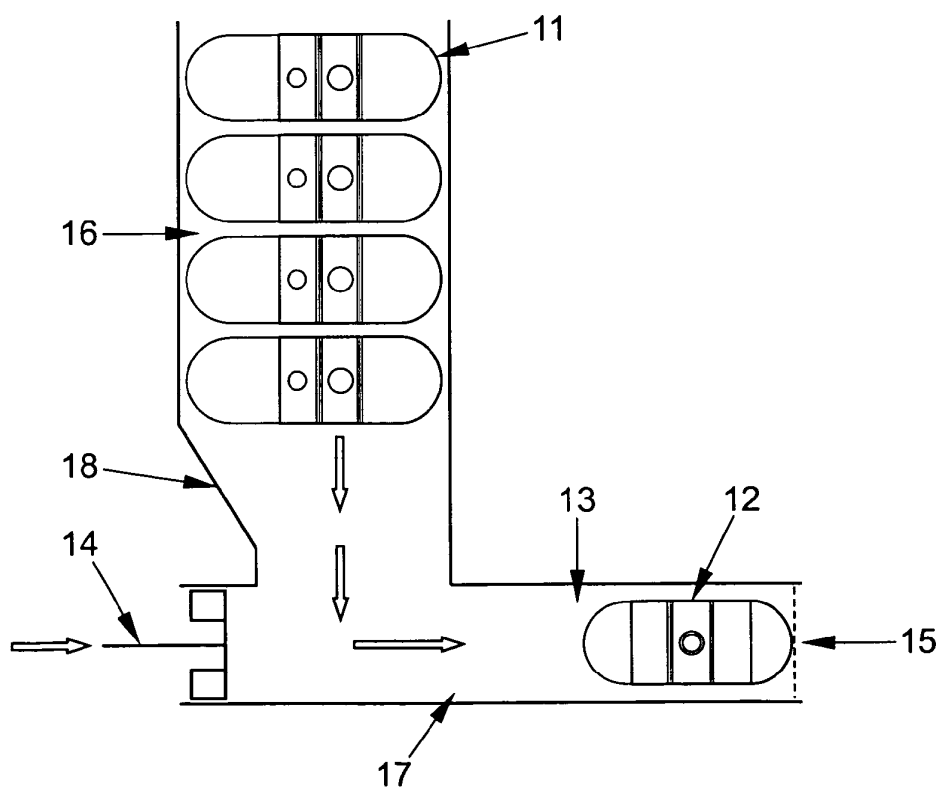


FIG. 7

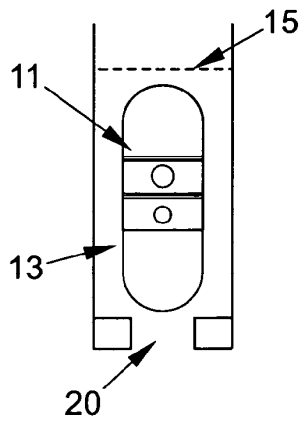


FIG. 8a

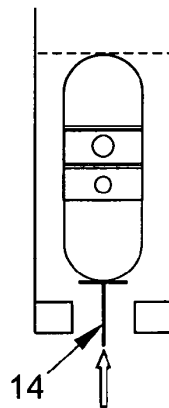


FIG. 8b

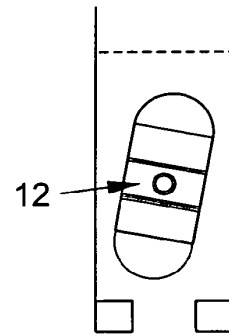


FIG. 8c

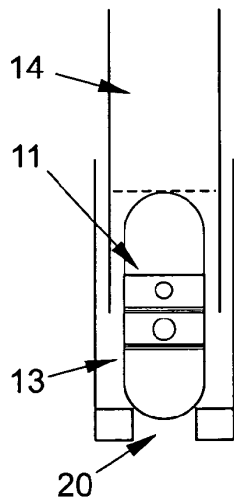


FIG. 9a

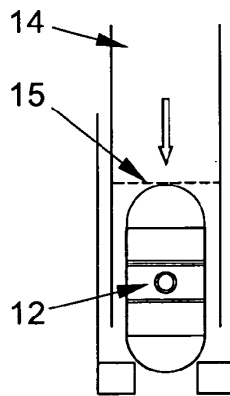


FIG. 9b

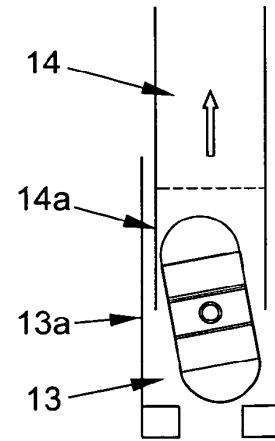


FIG. 9c

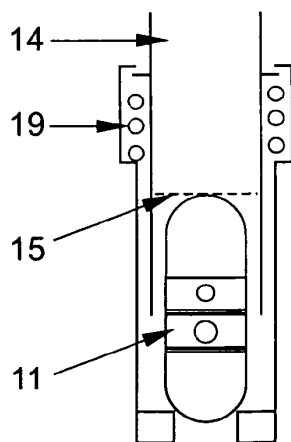


FIG. 10a

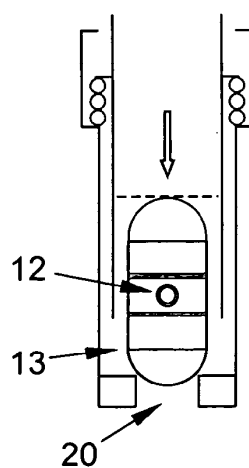


FIG. 10b

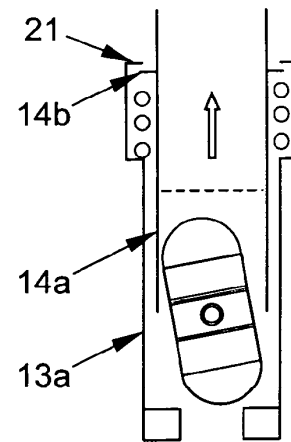


FIG. 10c

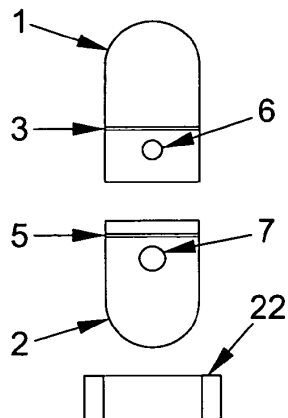


FIG. 11a

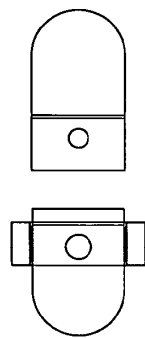


FIG. 11b

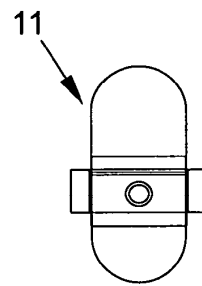


FIG. 11c

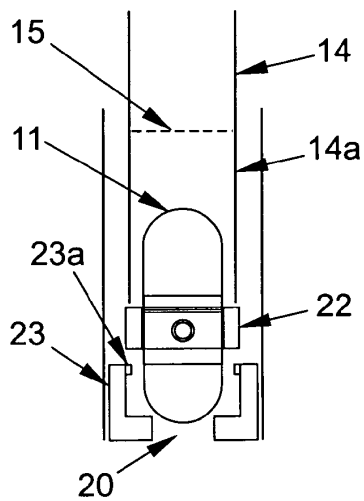


FIG. 12a

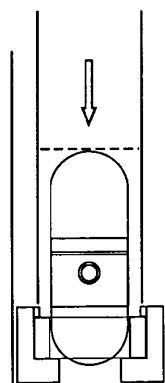


FIG. 12b

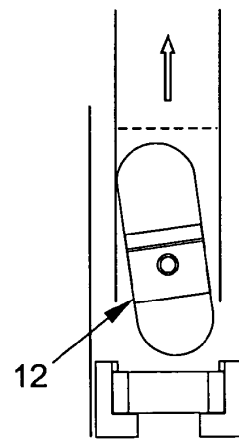


FIG. 12c

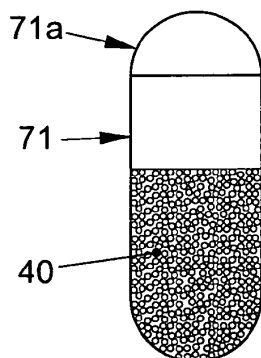


FIG. 13a

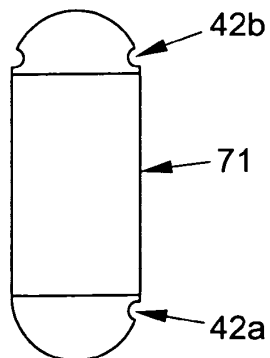


FIG. 13b

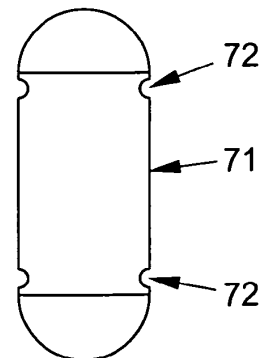


FIG. 13c

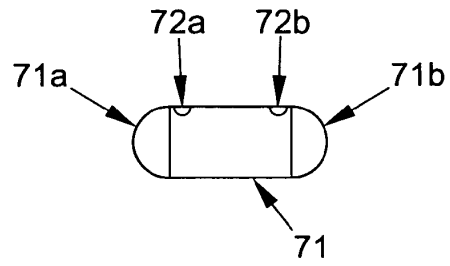


FIG. 14a

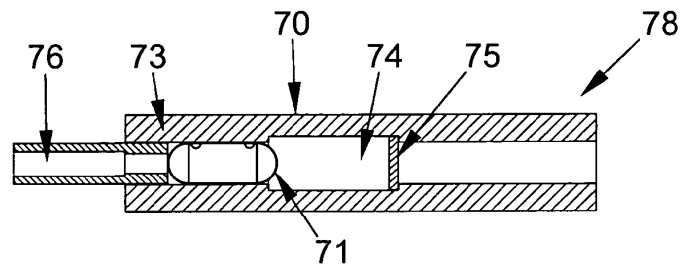


FIG. 14b

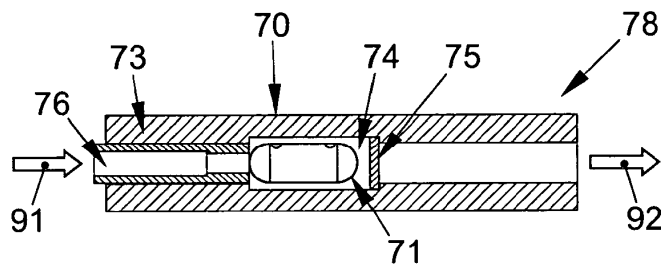


FIG. 14c

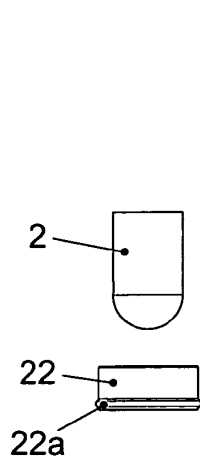


FIG. 15a

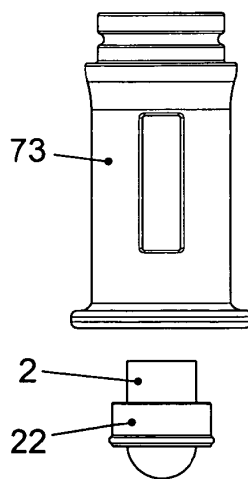


FIG. 15b

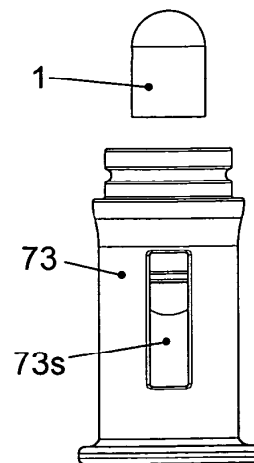


FIG. 15c

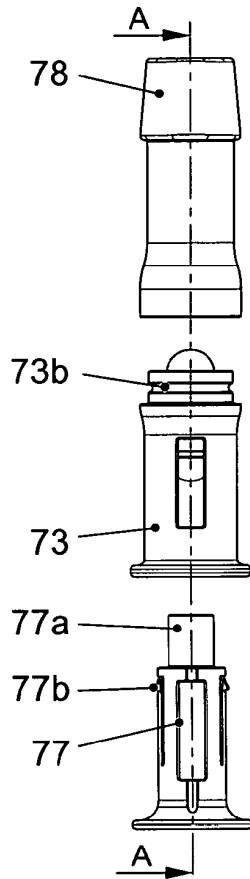


FIG. 15d

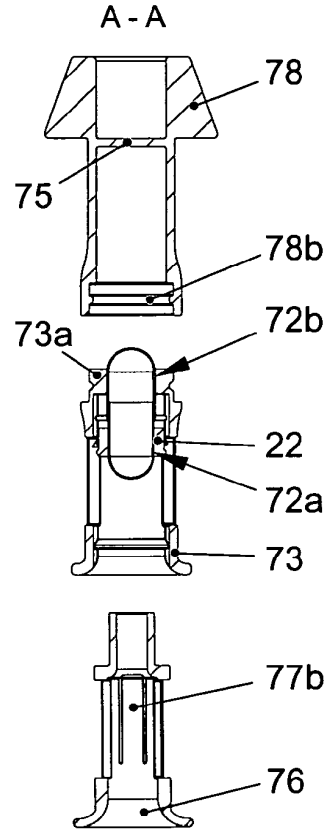


FIG. 15e

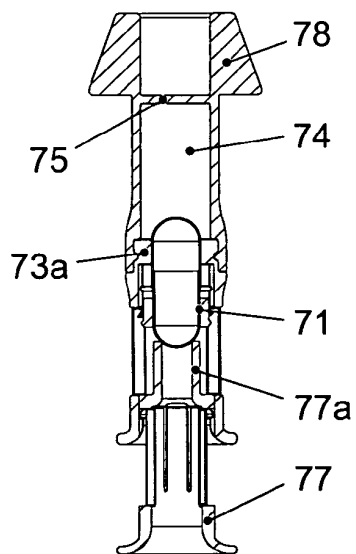


FIG. 15f

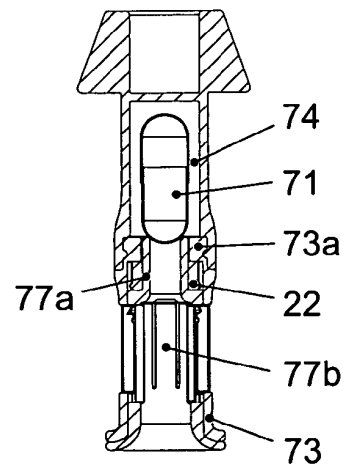


FIG. 15g

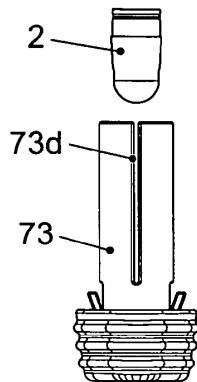


FIG. 16a

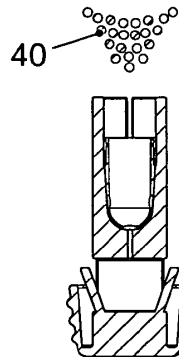


FIG. 16b

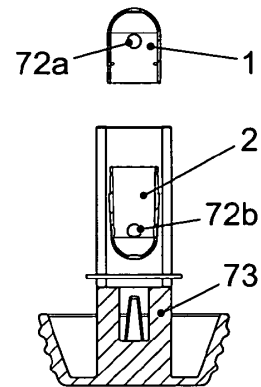


FIG. 16c

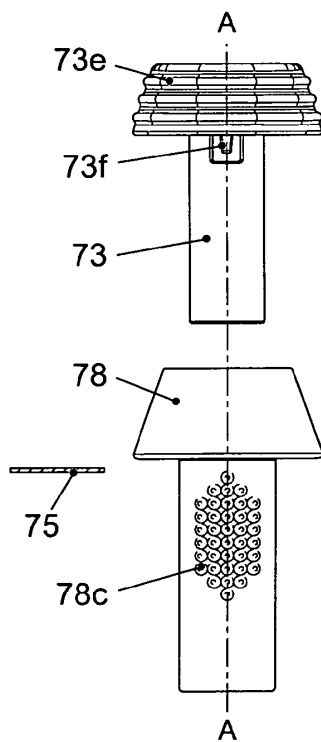


FIG. 16d

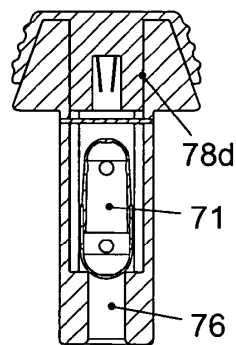


FIG. 16e

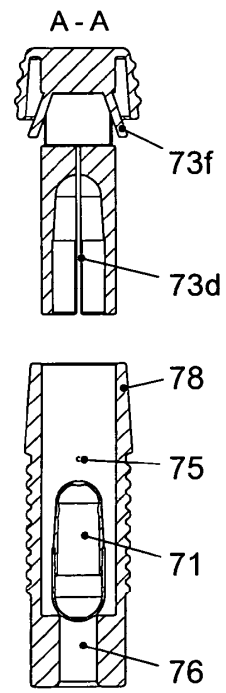


FIG. 16f

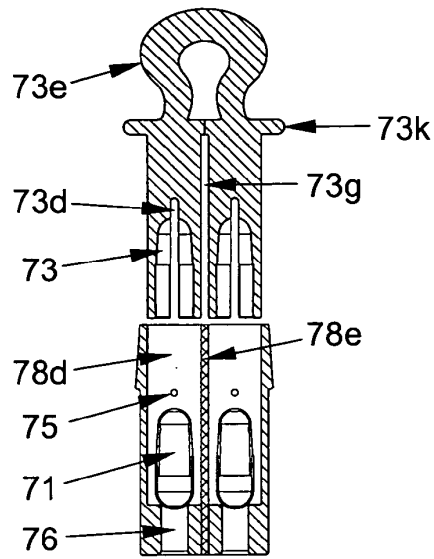


FIG. 17

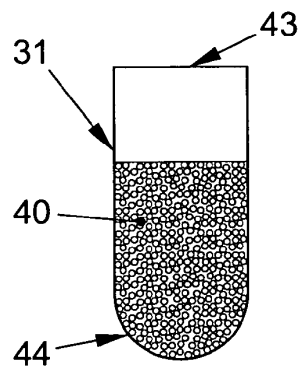


FIG. 18a

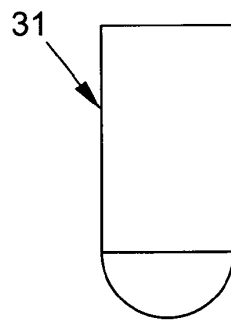


FIG. 18b

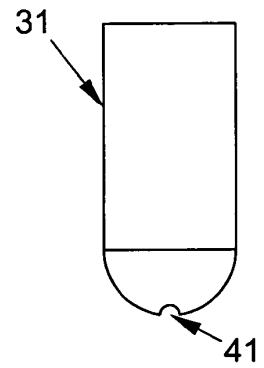


FIG. 18c

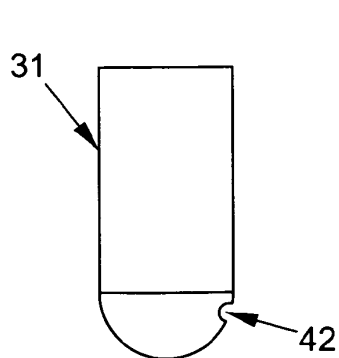


FIG. 18d

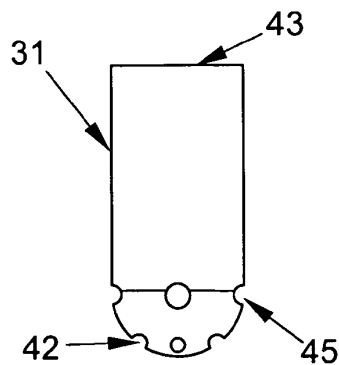


FIG. 18e

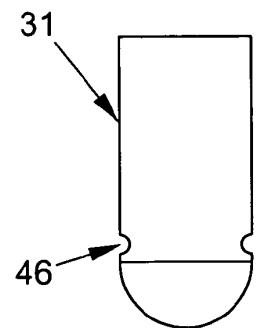
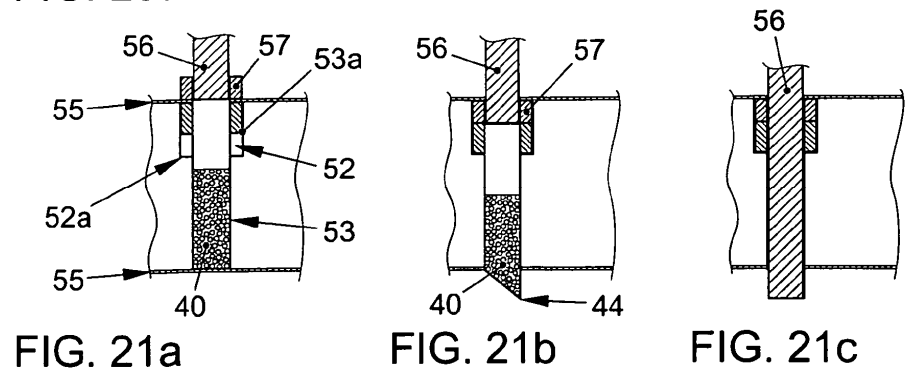
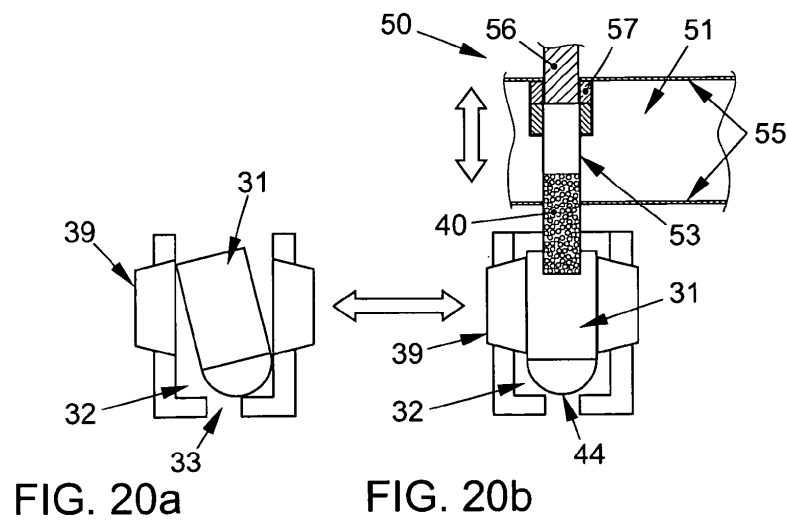
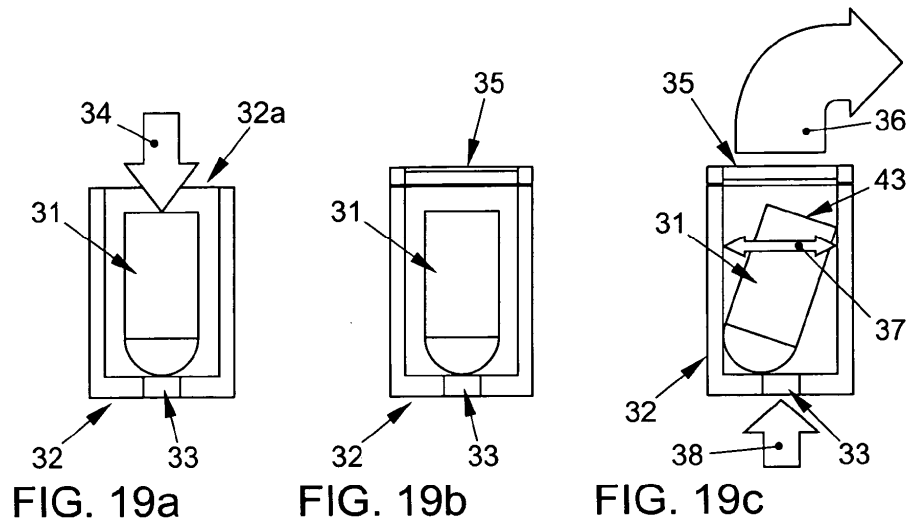


FIG. 18f



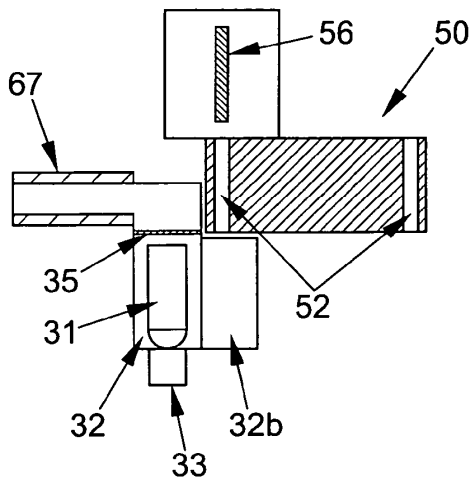


FIG. 22a

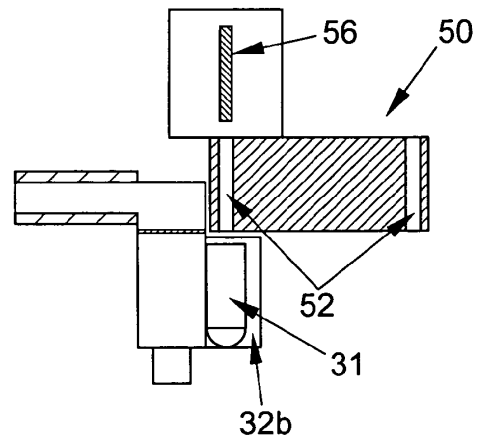


FIG. 22b

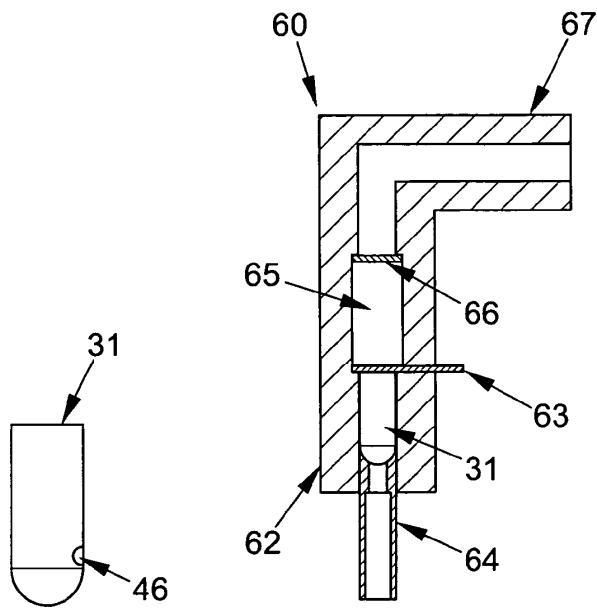


FIG. 23a

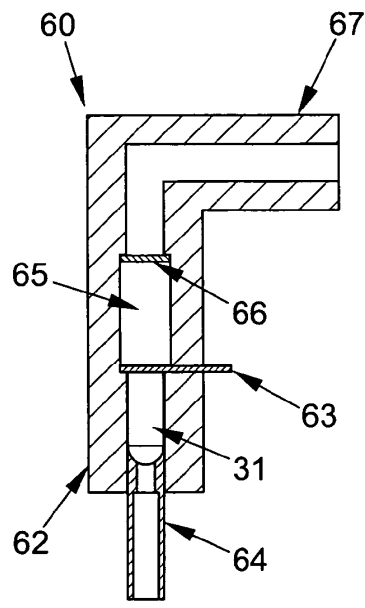


FIG. 23b

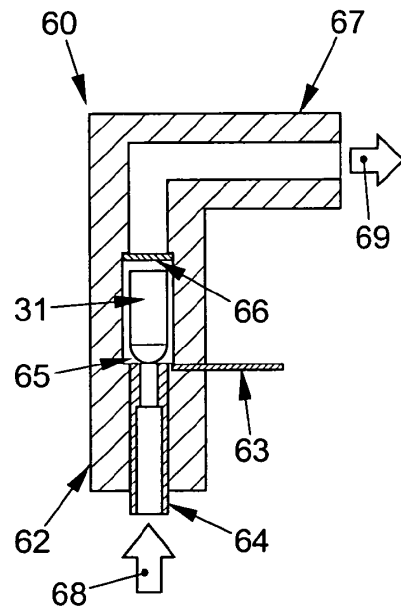


FIG. 23c