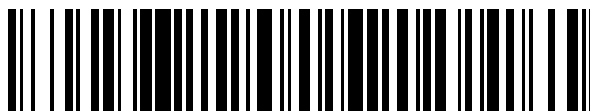


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 252**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

B05B 11/00 (2006.01)

A61M 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2009 PCT/EP2009/004435**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2009 WO09153049**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2009 E 09765629 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 2326374**

54 Título: **Inhalador**

30 Prioridad:

20.06.2008 EP 08011228

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

15.10.2020

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es:

**SPALLEK, MICHAEL;
WACHTEL, HERBERT y
BICKMANN, DEBORAH**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 787 252 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

La presente invención se refiere a un inhalador con un dispositivo suplementario que tiene una cámara para el almacenamiento intermedio de un preparado medicamentoso atomizado

5 La presente invención se refiere, en particular, a un denominado inhalador de niebla fina (SMI - siglas en inglés), es decir, un inhalador que produce solo una niebla (aerosol) que se difunde de forma sólo relativamente lenta. Inhaladores de este tipo para los fines de la presente invención son, en particular, inhaladores en los que se suministra un aerosol con una velocidad de menos de 2 m/s, de preferencia de menos de 1,5 m/s y, de manera lo más preferida, de menos de 1 m/s (en cada caso medida a una distancia de 10 cm de una tobera de distribución).

10 Punto de partida de la presente invención es un inhalador tal como se describe, en principio, en los documentos WO 91/14468 A1, WO 2005/014175 A1 y, específicamente, en el documento WO 97/12687 A1 (Figs. 6a, 6b). El inhalador conocido comprende, como depósito de un preparado medicamentoso a atomizar, un depósito insertable, rígido, con una bolsa interior que contiene el preparado medicamentoso y un medio generador de presión que tiene un muelle de accionamiento para el transporte y la nebulización del preparado medicamentoso. La atomización se
15 lleva a cabo sin el uso de un gas propulsor, a saber por la fuerza del muelle de accionamiento. Este inhalador es un SMI en el sentido de la presente invención.

Un problema con los inhaladores y también los SMIs en general es que deban ser coordinados el desencadenamiento de la atomización del preparado medicamentoso y su inhalación. Esto puede ser difícil para el usuario individual. En particular, se ha encontrado que una coordinación de este tipo es muy difícil, específicamente
20 en el caso de niños. Estudios han demostrado que el aerosol producido no es inhalado, a menudo, de forma óptima por parte de usuarios inexpertos o, por ejemplo, niños.

El documento WO 2004/091704 A1 describe un dispositivo suplementario para el almacenamiento intermedio de un preparado medicamentoso atomizado en una cámara. El dispositivo suplementario se utiliza en un denominado inhalador de dosis medida (MDI- siglas en inglés). El MDI presenta un recipiente presurizado, el cual contiene el
25 preparado medicamentoso que se ha de atomizar y gas propulsor. En el accionamiento, el preparado medicamentoso es expulsado, por medio del gas propulsor, con una presión relativamente elevada y, de manera correspondiente, con una elevada velocidad y con un elevado flujo másico. Como resultado, la expulsión es muy breve, durando, en particular, menos de 0,4 s, habitualmente durante aproximadamente 0,15 a 0,36 s. El corto tiempo de expulsión es desventajoso para la inhalación, dado que el proceso de respiración para la inhalación dura habitualmente considerablemente más tiempo. La velocidad, relativamente elevada, de más de 2 m/s, a menudo incluso superior a 8 m/s, con la que es habitualmente suministrado el aerosol por un MDI, es igualmente desventajosa para su incorporación en los pulmones, dado que las partículas (gotitas) del aerosol son depositadas
30 ampliamente, como resultado de la elevada velocidad durante una inhalación directa, en su mayor parte en las paredes de la faringe del usuario.

35 El dispositivo suplementario conocido está previsto para un MDI y sirve para ralentizar el aerosol, en particular mediante prolongación del recorrido del flujo. Por este motivo, dispositivos suplementarios de este tipo se denominan también espaciadores. Además de ello, el dispositivo suplementario sirve para un almacenamiento intermedio del aerosol producido, de modo que el usuario disponga de tiempo suficiente para inhalar el aerosol.

Otros espaciadores para uso con MDIs se describen en los documentos WO 95/20414 A1 y WO 00/33902 A1.

40 El documento WO 02/78818 A2 describe un inhalador nasal que comprende una cámara, un recipiente con una parte dispensadora dispuesta en un paso de entrada de dosificación en la cámara, en donde la cámara comprende, adicionalmente, una válvula de entrada de aire de una vía y una salida con un paso de salida de aire.

El documento WO 2007/141201 A1 describe un adaptador para la fijación de un inhalador portátil en un circuito respiratorio de un sistema de ventilador.

45 El documento WO 2007/141203 A1 describe un inhalador portátil, que puede utilizarse para la administración nasal al fijar una pieza para la nariz en la boquilla del inhalador.

Objeto de la presente invención es proporcionar un inhalador, lo más preferiblemente un SMI, con un dispositivo suplementario que comprende una cámara para el almacenamiento intermedio de un preparado medicamentoso atomizado, posibilitándose con ello una simplificación de la inhalación, incluso de aerosoles suministrados con
50 escasa velocidad y/o evitándose y/o al menos minimizándose problemas que aparecen en la coordinación de inspiración y el funcionamiento de un inhalador.

El objeto anterior se consigue mediante un inhalador de acuerdo con la reivindicación 1. Perfeccionamientos ventajosos son objeto de las reivindicaciones subordinadas.

La presente invención se basa en la idea de combinar un nebulizador portátil para la nebulización, exenta de gas

propulsor, de un preparado medicamentoso o un SMI con un dispositivo suplementario que comprende una cámara para el almacenamiento intermedio del aerosol producido, disponiéndose la cámara aguas abajo de una tobera de suministro del inhalador.

5 Se ha encontrado que gracias al dispositivo suplementario se puede alcanzar, incluso en un inhalador, el cual produce el aerosol que se ha de inhalar a lo largo de un tiempo comparativamente largo, preferiblemente de más de 1 segundo, y/o con una velocidad comparativamente baja, de preferencia de menos de 2 m/s, de manera particularmente preferida de menos de 1,5 m/s (medida a una distancia de 10 cm de una tobera de suministro), una inhalación de la sustancia activa sorprendentemente mejorada, en particular en el caso de niños pequeños o de demás personas que tienen problemas de coordinación. La coordinación del accionamiento del inhalador, es decir, 10 la producción del aerosol, y se simplifica esencialmente la inhalación. El aerosol es producido por el inhalador y se pulveriza en la cámara del dispositivo suplementario. El usuario puede entonces inhalar el aerosol mediante una inspiración lo más profunda posible, pero que está exenta de cualquier coacción de coordinación o sincronización.

15 La solución propuesta permite una inhalación de la sustancia activa mejor definida con un contenido de sustancia activa que, en el análisis final, es por término medio superior y/o fluctúa menos, depositándose esta sustancia activa en los pulmones. Esto permite una terapia mejorada de niños y/o una ampliación de la indicación o el uso de otros preparados medicamentosos. Por lo tanto, en el análisis final, se puede utilizar de forma universal un inhalador exento de gas propulsor o SMI.

Preferiblemente, el dispositivo suplementario tiene una válvula, de modo que se puede evitar una espiración en el inhalador o la cámara, es decir, un reflujo de aire del lado de suministro del dispositivo suplementario a la cámara.

20 Otras ventajas, características, propiedades y aspectos de la presente invención resultarán evidentes a partir de las reivindicaciones y de la siguiente descripción de una forma de realización preferida con ayuda de los dibujos, en donde:

Fig. 1 es una sección esquemática de un inhalador en estado no tensado;

25 Fig. 2 es una sección esquemática a través del inhalador, girado en 90° con respecto a la Fig. 1, en estado tensado;

Fig. 3 es una sección esquemática a través del inhalador, correspondiente a la Fig. 1, con dispositivo suplementario incorporado;

Fig. 4 es una vista esquemática, en despiece, del nebulizador y del dispositivo suplementario con diferentes accesorios; y

30 Fig. 5 es una vista esquemática de los resultados de los ensayos.

En las figuras se han utilizado los mismos números de referencia para partes idénticas o similares, lográndose propiedades o ventajas correspondientes o equiparables, incluso cuando no se ha repetido la descripción relevante.

35 Las Figs. 1 y 2 muestran un inhalador 1 portátil propuesto, para la nebulización exenta de gas propulsor de un preparado medicamentoso 2 en una vista esquemática en estado no tensado (Fig. 1) y en estado tensado (Fig. 2). Las Figs. 1 y 2 muestran el inhalador 1 con un recipiente 3 que contiene el preparado medicamentoso 2.

Durante la nebulización del preparado medicamentoso 2, preferiblemente un líquido, se forma un aerosol 14 respirable (Fig. 1), el cual puede ser inspirado o inhalado por un usuario o paciente (no representado). Normalmente, la inhalación tiene lugar al menos una vez al día, pero en particular varias veces al día, de preferencia a intervalos predeterminados de tiempo, en particular en función de la enfermedad padecida por el paciente.

40 El inhalador 1 comprende el recipiente 3, preferiblemente incorporable y opcionalmente intercambiable, que contiene el preparado medicamentoso 2. El recipiente 3 forma por lo tanto un depósito para el preparado medicamentoso 2 que se ha de nebulizar. Preferiblemente, el recipiente 3 contiene una cantidad suficiente de preparado medicamentoso 2 o de sustancia activa para varias dosis del preparado medicamentoso 2, es decir, para permitir un cierto número de nebulizaciones o aplicaciones. Un recipiente 3 típico, tal como se describe en el documento WO 45 96/06011 A1, acoge un volumen de aproximadamente 2 a 10 ml. La construcción preferida del recipiente 3 se describe en el documento WO 00/49988 A2.

50 El recipiente 3 está configurado preferiblemente, en esencia, de forma cilíndrica o a modo de cartucho, y puede ser insertado en el inhalador 1 y opcionalmente intercambiado desde abajo, después de abrir éste. De preferencia, es de construcción rígida, estando contenido en particular el preparado medicamentoso 2 en una bolsa 4 plegable en el recipiente 3.

El inhalador 1 comprende también un generador de presión 5, para el transporte y la nebulización del preparado medicamentoso 2, en particular en cada caso en una cantidad de dosificación predeterminada y opcionalmente ajustable.

5 El inhalador 1 o el generador de presión 5 comprende, en particular, un soporte 6 para el recipiente 3 y un muelle de accionamiento 7 asociado, que está solo parcialmente representado, preferiblemente con un elemento de bloqueo 8 asociado que es accionable manualmente para el desbloqueo, un elemento de transporte, preferiblemente un tubo de transporte 9 en forma de un capilar, con una válvula opcional, en particular una válvula de retención 10, una cámara de presión 11 y/o una tobera de suministro 12, en particular en la región de una boquilla 13.

El recipiente 3 está fijado en el inhalador 1 por medio de una acción apretada o enclavada a través del soporte 6, de tal manera que el tubo de transporte 9 se sumerge en el recipiente 3. En este caso, el soporte 6 puede estar construido de manera que el recipiente 3 puede ser intercambiado.

10 Al tensar axialmente el muelle de accionamiento 7, el soporte 6 es movido en las figuras hacia abajo con el recipiente 3 y el tubo de transporte 9, y el preparado medicamentoso 2 – o más precisamente, la dosis siguiente - es aspirada desde el recipiente 3 a la cámara de presión 11 del generador de presión 5 a través de la válvula de retención 10.

15 Durante el subsiguiente destensado después del accionamiento del elemento de bloqueo 8, el preparado medicamentoso 2 es puesto bajo presión en la cámara de presión 11, moviendo de nuevo hacia arriba el tubo de transporte 9, con la válvula de retención 10 ahora cerrada, mediante destensado del muelle de accionamiento 7, de modo que este tubo de transporte 9 actúa entonces como un punzón de presión. Esta presión expulsa el preparado medicamentoso 2 a través de la tobera de suministro 12, siendo nebulizado en el aerosol 14 preferiblemente respirable, tal como se muestra en las Figs. 1 y 3.

20 El usuario o paciente (no representado) puede inhalar el aerosol 14, siendo aspirado aire de entrada a través de al menos un orificio 15 de aire de entrada en la boquilla 13.

Durante el proceso de nebulización el recipiente 3 es movido de nuevo a su posición original por el muelle de accionamiento 7. El recipiente 3 realiza, por lo tanto, un movimiento ascendente durante el proceso de tensado y durante el proceso de nebulización.

25 El inhalador 1 comprende, en particular, una primera parte (parte superior) 16 de la carcasa y una parte interna 17 giratoria con respecto a la anterior (Fig. 2) con una parte superior 17a y una parte inferior 17b (Fig. 1), mientras que una segunda parte (parte inferior) 18 de la carcasa, que en particular puede ser hecha funcionar o girar manualmente, está fijada de forma liberable, en particular está insertada en la parte interna 17, preferiblemente por medio de un cierre de seguridad o elemento de retención 19. En particular, el cierre de seguridad o el elemento de retención 19 están contruidos de manera que se prevenga una apertura accidental del inhalador 1 o una retirada de la segunda parte 18 de la carcasa. En particular, con el fin de liberar la segunda parte 18 de la carcasa el elemento de retención 19 es presionado en contra de la fuerza del muelle. Con el fin de insertar y/o reemplazar el recipiente 3, la segunda parte 18 de la carcasa se puede desprender del inhalador 1. La segunda parte 18 de la carcasa forma preferiblemente una parte inferior de la carcasa a modo de caperuza y/o rodea o ataca por encima a una parte extrema libre inferior del recipiente 3.

35 La segunda parte 18 de la carcasa puede girarse con relación a la primera parte 16 de la carcasa, siendo girada conjuntamente la parte interna 17. De este modo, el muelle de accionamiento 7 es tensado en la dirección axial por medio de un engranaje (no representado en detalle) que actúa sobre el soporte 6. Durante el tensado, el recipiente 3 es movido axialmente hacia abajo o (sigue siendo) movido con su parte extrema a la segunda parte 18 de la carcasa o hacia su extremo de la cara frontal, hasta que el recipiente 3 adopte una posición final mostrada en la Fig. 2. En este estado, el muelle de accionamiento 7 o el inhalador 1 es tensado y bloqueado.

El inhalador 1 tiene preferiblemente un dispositivo para la ventilación forzosa del recipiente 3.

45 Al tensar por vez primera, tiene lugar, preferiblemente, un pinchado o apertura en el lado del fondo del recipiente 3. En particular, pasa a apoyarse en la base 21 del recipiente un muelle 20, que actúa axialmente y dispuesto en la parte 18 de la carcasa, muelle que, para fines de ventilación, pincha con un elemento punzante 22 al recipiente 3 o se proporciona un sellado en la base, en particular estanco a los gases cuando se hace contacto por vez primera.

El dispositivo para la ventilación forzosa está formado en este caso, por lo tanto, por el elemento punzante 22, que es sostenido o formado por el muelle 20. Sin embargo, también son posibles otras soluciones de diseño.

50 Ha de observarse que durante el punzonamiento para los fines de ventilación se abre únicamente la envoltura exterior del recipiente 3. La bolsa 4 que contiene el preparado medicamentoso 2 queda intacta. A medida que la formulación medicamentosa 2 se retira de la bolsa 4 a través del tubo de transporte 9, se pliega la bolsa 4 flexible. Para la compensación de la presión puede fluir el aire ambiente al recipiente 3 a través del orificio de ventilación o de punzonamiento.

55 Con el fin de utilizar el inhalador 1 debe insertarse primero el recipiente 3. Esto se realiza, de preferencia, retirando o eliminando la segunda parte 18 de la carcasa. A continuación, el recipiente 3 es insertado o desplazado axialmente en la parte interna 17. Al mismo tiempo se abre el recipiente 3 en el extremo superior o se fija. Esto tiene lugar por parte del elemento de transporte, es decir, el tubo de transporte 9, que punzona a un sello del recipiente 3, de

ES 2 787 252 T3

preferencia previsto en el extremo superior y, a continuación, se inserta, a través de un tabique en el extremo superior del recipiente 3 en el interior de la bolsa 4. Así, se establece la unión fluida entre el recipiente 3, o más precisamente, entre la bolsa 4 en el recipiente 3 a través del tubo de transporte 9 hacia el generador de presión 5 o hacia la cámara de presión 11.

- 5 A continuación, se desplaza de nuevo la segunda parte 18 de la carcasa. Ahora puede tener lugar el tensado por vez primera del inhalador 1. En esta fase, el recipiente 3 es luego punzonado en su base por parte del elemento de punzonamiento 22, es decir, es ventilado forzosamente, como se ha explicado previamente.

- 10 Antes del uso por vez primera y después de haber insertado y conectado de modo fluido el recipiente 3, el inhalador 1 es preferiblemente tensado y accionado varias veces. Este denominado primado desplaza todo aire presente en el preparado medicamentoso 2 en el tubo de transporte 9 y en el generador de presión 5 hasta la tobera de suministro 12. A continuación, el inhalador 1 está preparado para la inhalación.

La cantidad de preparado medicamentoso 2 suministrado por pulverización o proceso de nebulización asciende de preferencia a aproximadamente 10 μl hasta 50 μl , en particular de aproximadamente 10 μl a 20 μl , lo más preferiblemente a aproximadamente 15 μl .

- 15 El muelle de accionamiento 7 está instalado de preferencia en un estado pretensado, con el fin de alcanzar una elevada presión del muelle. En el inhalador 1 propuesto la presurización y el transporte del preparado medicamentoso 2 tiene lugar durante el proceso de nebulización, a saber solamente por la fuerza elástica, en particular sólo por la fuerza del muelle de accionamiento 7.

- 20 El inhalador 1 está construido de preferencia de manera que el preparado medicamentoso 2 en el generador de presión 5 o en la cámara de presión 11 alcanza durante el suministro una presión de 5 MPa a 60 MPa, en particular de aproximadamente 10 MPa a 50 MPa. De manera particularmente preferida, durante el suministro o la nebulización del preparado medicamentoso 2 se alcanza una presión de aproximadamente 5 MPa a 60 MPa, más particularmente de aproximadamente 10 a 30 MPa, en la tobera de suministro 12 o en los orificios de la tobera. El preparado medicamentoso 2 se convierte luego en el aerosol 14, cuyas gotitas tienen un diámetro aerodinámico de hasta 20 μm , de preferencia de aproximadamente 3 μm a 10 μm . La acción de nebulización o el efecto de nebulización se alcanzan o se sustentan adicionalmente por chorros que preferiblemente se interceptan, los cuales son suministrados por la tobera de suministro 12.

- 30 El inhalador 1 está construido de preferencia de manera que el aerosol 14 es suministrado con una baja velocidad, en particular con una velocidad de menos de 2 m/s, de manera particularmente preferida de aproximadamente 1,6 m/s o menos (medida en cada caso a una distancia de 10 cm de la tobera de suministro 12). Así, el inhalador 1 está configurado, de preferencia, como un SMI. La baja velocidad de suministro puede obtenerse o sustentarse por chorros que se interceptan del preparado medicamentoso 2, los cuales son suministrados por la tobera de suministro 12, y/o por una adecuada elección de la fuerza elástica.

- 35 De manera particularmente preferida, la construcción del inhalador 1 es tal que la generación de aerosol dura más de 0,7 s, más preferiblemente al menos 1 s y, en particular, más de al menos 1,5 s. La duración para nebulizar una dosis o para accionar el inhalador 1 es, por lo tanto, de más de 0,7 s, más preferiblemente de al menos aproximadamente 1 s, más particularmente de más de 1,5 s.

El inhalador 1 tiene un dispositivo suplementario 23 con una cámara 24 para el almacenamiento intermedio del aerosol 14 producido por el inhalador 1, tal como se muestra en una sección esquemática en la Fig. 3.

- 40 La cámara 24 está dispuesta o está adaptada para ser dispuesta aguas abajo de la tobera de suministro 12. Sirve para la recogida y el almacenamiento intermedio del aerosol 14 producido por el inhalador 1.

El dispositivo suplementario 23 o su cámara 24 es de construcción al menos en esencia cilíndrica, alargada o cónica.

- 45 De preferencia, la cámara 24 es de sección transversal mayor que la boquilla 13 del inhalador 1 y/o se ensancha al menos por tramos hacia el extremo de suministro o el extremo libre del dispositivo suplementario 23. Esto asegura que el aerosol 14 golpee una pared de la cámara 24 a lo largo del área posible más pequeña. De este modo es posible minimizar la deposición o el asentamiento en la pared de la cámara del preparado medicamentoso 2 nebulizado.

- 50 La cámara 24 tiene preferiblemente un volumen de más de 0,1 l, en particular de más de 0,2 l, lo más preferiblemente de aproximadamente 0,2 a 0,6 l. En particular, el dispositivo suplementario 23 o el tamaño de la cámara 24 está adaptado al inhalador 1 de manera que el aerosol 14 producido por el accionamiento del inhalador 1 puede ser recogido al menos esencialmente por completo por la cámara 24, sin que el aerosol 14 o el preparado medicamentoso 2 nebulizado se deposite o se asiente esencialmente junto a la pared interior de la cámara.

- 55 El dispositivo suplementario 23 comprende, en la realización mostrada, preferiblemente una carcasa 25, la cual es, en particular, de construcción alargada y/o cilíndrica.

El dispositivo suplementario 23 o su carcasa 25 son de construcción, de preferencia, al menos esencialmente rígida. Sin embargo, el dispositivo suplementario 23, la cámara 24 o la carcasa 25 pueden ser, en teoría, de construcción flexible, hinchable y/o telescópica, en particular con el fin de minimizar la demanda de espacio en el caso de no utilizarlo y/o para fines de transporte.

5 El dispositivo suplementario 23 o la carcasa 25 tienen un miembro de conexión 26 para la conexión con la boquilla 13.

De preferencia, el dispositivo suplementario 23 o el miembro de conexión 26 pueden ser enchufados, mediante un efecto de apriete, en la boquilla 13 y/o pueden ser liberados de nuevo por el inhalador 1 o la boquilla 13. Sin embargo, el dispositivo suplementario 23 puede estar conectado o puede ser conectado, en caso necesario, también de forma firme o no soltable con el inhalador 1.

10 La boquilla 13 tiene al menos un orificio de aire de entrada 15. Al menos un orificio de aire de entrada 15 queda abierto cuando el dispositivo suplementario 23 ha sido conectado, en particular enchufado, tal como se muestra en la Fig. 3. Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante un correspondiente diseño cónico de la boquilla 13 y un diseño del miembro de conexión 26, complementario a la anterior, mediante un tope (no representado) y/o mediante otras características de diseño.

15 De preferencia, el dispositivo suplementario 23 no puede ser girado con relación al inhalador 1. En la realización, esto se consigue diseñando la boquilla 13 del inhalador 1 con un contorno exterior no circular, sino preferentemente ovalado, al cual está adaptado correspondientemente el miembro de conexión 26. Sin embargo, aquí también son posibles otras soluciones de diseño.

20 El dispositivo suplementario 23 o la carcasa 25 comprenden, preferiblemente, un miembro de suministro 27 para suministrar el aerosol 14. El miembro de suministro 27 está dispuesto, preferiblemente, en el extremo de la cámara 24 o de la carcasa 25 que está enfrentado al miembro de conexión 26.

De manera particularmente preferida, el miembro de conexión 26 y el miembro de suministro 27 están conformados de una pieza con la carcasa 25. Sin embargo, también son posibles otras soluciones de diseño.

25 Preferiblemente, la cámara 24 o la carcasa 25 son de construcción, al menos en parte o en conjunto, transparente. Esto ayuda a la limpieza, en particular.

El dispositivo suplementario 23 tiene de preferencia, en el extremo de suministro, una válvula 28 para evitar un reflujo de aire a la cámara 24. De esta forma es posible evitar que en la espiración fluya aire a la cámara 24, que desplace hacia fuera al aerosol 14, por ejemplo a través de la boquilla 13 conectada y los orificios de aire de entrada 15.

La válvula 28 es, de preferencia, una válvula de retención.

30 De manera particularmente preferida, la válvula 28 está incorporada en miembro de conexión 27. De manera particularmente preferida, la válvula 28 puede ser desprendida del dispositivo suplementario 23 o de la carcasa 25, por ejemplo para fines de limpieza.

35 Alternativa o adicionalmente a la válvula 28, el inhalador 1 propuesto puede tener también un dispositivo de válvula (no representado) en la región de la boquilla 13 y/o del o de los orificios de aire de entrada 15, con el fin de prevenir un reflujo hacia fuera de aire desde la cámara 24 a través de la boquilla 13 y a través del o de los orificios de aire de entrada 15.

Alternativa o adicionalmente, el dispositivo suplementario 23 puede tener también un dispositivo de válvula adicional (no representado), por ejemplo entre el miembro de conexión 26 y la boquilla 13, con el fin de permitir la entrada de un flujo de aire en la cámara 24, pero de prevenir su salida.

40 De preferencia, el dispositivo suplementario 23 comprende, alternativa o adicionalmente, al menos una válvula 32 para la expulsión del aire espirado, tal como se representa esquemáticamente en la Fig. 3. En particular, la Fig. 3 muestra dos válvulas 32 de este tipo en estado abierto. Los lóbulos de la válvula están levantados en este caso alejados de los orificios de salida asociados. La al menos una válvula 32 está dispuesta, de preferencia, en el extremo de suministro y, en particular, en el miembro de suministro 27. Sin embargo, también son posibles otras soluciones de diseño.

Al inspirar un usuario (no representado) abre la válvula 28, tal como se representa con línea discontinua en la Fig. 3. Las válvulas 32 están cerradas. El aerosol 14 es aspirado de la cámara 24 y es emitido a través del miembro de suministro 27. Al espirar el usuario, la válvula 28 se cierra o está cerrada. Las válvulas 32 se abren y permiten que sea expulsado el aire de espiración, sin que el aire de espiración fluya en la cámara 24 o afecte al aerosol 14.

50 El dispositivo suplementario 23 o su miembro de suministro 27 pueden estar equipados en el extremo de suministro preferiblemente con una boquilla suplementaria 29, un tubo 30 y/o una máscara facial 31, tal como se muestra a título de ejemplo en la Fig. 4. En particular, se pueden conectar, de manera particularmente preferida enchufar, a elección, diferentes piezas extremas, tales como la boquilla suplementaria 29, el tubo 30 y/o la máscara facial 31 al dispositivo suplementario 23 o a su miembro de suministro 27.

Ensayos han demostrado que el uso propuesto del dispositivo suplementario 23 con el inhalador 1, es decir, el almacenamiento intermedio propuesto del aerosol 14 producido por el inhalador 1 en una cámara 24 suficientemente grande, puede contribuir esencialmente a que una gran proporción de la sustancia activa sea recogida en los pulmones al inhalar, incluso en el caso de problemas de coordinación.

- 5 La Fig. 5 adjunta ilustra la proporción de sustancia activa que se suministra en conjunto a los pulmones (DeT) y la proporción de sustancia activa depositada en la garganta (Garganta) en función de la cantidad de dosis total para diferentes inhaladores.

10 El eje vertical muestra la cantidad porcentual de la dosis respectiva que es suministrada en realidad, en donde DeT muestra la proporción que se pone a disposición de los pulmones al inhalar, y Garganta indica la proporción que se deposita en la garganta. La deposición de sustancia activa se determinó sobre la base del contenido declarado utilizando un modelo de garganta según Finlay. Se tomó como base un volumen inhalado de en total 0,5 l.

15 Los ensayos se llevaron a cabo para diferentes aparatos o combinaciones de aparatos y a diferentes caudales, tal como se representa en el eje horizontal. RMT indica los resultados del inhalador 1 sin dispositivo suplementario 23, RMT+AC indica los resultados cuando el inhalador 1 se combina con el dispositivo suplementario 23. pMDI+AC da los resultados cuando un MDI convencional se combina con el dispositivo suplementario 23. Los números 5, 10, 20 y 30 indican en cada caso el caudal en l/mm.

20 La Fig. 5 muestra que el uso del dispositivo suplementario 23 conduce a una disminución de la deposición en la garganta. Esto es favorable para aplicaciones pediátricas, ya que, por norma general, la sustancia activa depositada en la garganta no contribuye a la terapia, sino que, a menudo, conduce a efectos secundarios (sistémicos). El uso del dispositivo suplementario 23 es bueno, ya que se puede detectar un ligero depósito en la garganta sólo por encima de un caudal de 20 l/min, cuando se utiliza el dispositivo suplementario 23. En el caso de todos los caudales, la deposición en la garganta con la combinación propuesta del inhalador 1 (SMI) con el dispositivo suplementario 23 es menor que la del inhalador 1 (SMI) solo. La DeT se puede correlacionar con el posible efecto terapéutico. La combinación propuesta del inhalador 1 (SMI) con el dispositivo suplementario 23 tiene siempre una DeT mayor que un MDI convencional con el dispositivo suplementario 23. Se puede detectar la pérdida de DeT mediante el uso del dispositivo suplementario 23 en comparación con el inhalador 1 propuesto sin dispositivo suplementario 23, pero se estima que es esencialmente menor que en el caso de un MDI convencional. Por lo tanto, se puede partir de una eficacia superior o de una mayor proporción de sustancia activa que llega a los pulmones en el caso de la solución propuesta.

- 30 La realización preferida del inhalador 1 se describe en el documento WO 91/14468 A1 y el documento WO 97/12687 A1.

En contraposición a los aparatos fijos o similares, el inhalador 1 propuesto está diseñado para ser portátil y, en particular, es un aparato manual móvil.

35 En virtud de su forma cilíndrica y un tamaño práctico de menos de 9 a 15 cm de longitud y 2 a 4 cm de ancho, el inhalador 1 puede ser portado en todo momento por el paciente. El nebulizador pulveriza un volumen definido del preparado medicamentoso 2 aplicando una presión elevada a través de pequeñas toberas, con el fin de formar aerosoles 14 inhalables.

El inhalador 1 propuesto trabaja, en particular, de forma puramente mecánica. El generador de presión 5 para transportar y nebulizar el preparado medicamentoso 2 está construido como una bomba y/o para funcionar mecánicamente.

- 40 El inhalador 1 propuesto está diseñado, en particular, para una nebulización breve del preparado medicamentoso 2, por ejemplo para una a dos inhalaciones. Sin embargo, también puede estar diseñado o puede emplearse para una nebulización más prolongada o continua.

En lo que sigue se enumeran ingredientes, compuestos y/o formulaciones preferidos del preparado medicamentoso 2.

45 Los compuestos enumerados más abajo se pueden utilizar solos o en combinación en el dispositivo de acuerdo con la invención. En los compuestos abajo mencionados, **W** es una sustancia farmacológicamente activa y se selecciona (por ejemplo) de entre betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF e inhibidores de PI3-quinasa. Además, pueden combinarse combinaciones dobles o triples de **W** y pueden utilizarse en el dispositivo de acuerdo con la invención. Las combinaciones de **W** pueden ser, por ejemplo:

- 50
- **W** designa un betamimético, combinado con un anticolinérgico, corticosteroide, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4,
 - **W** designa un anticolinérgico, combinado con un betamimético, corticosteroide, inhibidor de PDE4, inhibidor de EGFR o antagonista de LTD4,
 - **W** designa un corticosteroide combinado con un inhibidor de PDE4, inhibidor de EGFR o antagonista de LTD4,

ES 2 787 252 T3

- **W** designa un inhibidor de PDE4, combinado con un inhibidor de EGFR o antagonista de LTD4,
- **W** designa un inhibidor de EGFR, combinado con un antagonista de LTD4.

5 Los compuestos utilizados como betamiméticos son preferiblemente compuestos seleccionados de entre albuterol, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmefamol, salmeterol, soterenol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tolubuterol, zinterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248 y

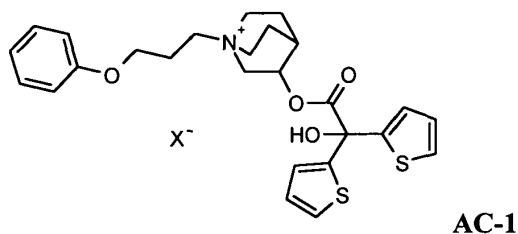
- 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencil-sulfonamida
- 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona
- 10 - 4-hidroxi-7-[2-{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]-aminoetil-2(3H)-benzotiazolona
- 1-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol
- 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxi-fenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol
- 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol
- 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol
- 15 - 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol
- 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol
- 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona
- 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc.-butilamino)etanol
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 20 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-fenoxi-acetato de etilo)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 8-[2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 25 - 8-[2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 8-[2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- ácido 4-(4-[2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metilpropil]fenoxi)-butírico
- 8-[2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil]-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 30 - 1-(4-etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc.-butilamino)etanol
- 2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-[2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino]-etil)-benzaldehído
- N-[2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-[2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino]-etil)-fenil]-formamida
- 8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-[2-[4-(6-metoxi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino]-etil)-1H-quinolin-2-ona
- 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona
- 35 - 5-[2-(2-[4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona
- [3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-5-metil-fenil]-urea
- 4-(2-{6-[2-(2,6-dicloro-benciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol
- 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencilsulfonamida
- 3-(3-{7-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-heptiloxi}-propil)-bencilsulfonamida

- 4-(2-{6-[4-(3-ciclopentansulfonyl-fenil)-butoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol
- N-adamantan-2-il-2-(3-{2-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-propil]-fenil)-acetamida,

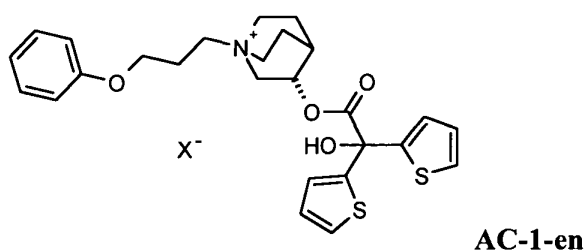
opcionalmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y opcionalmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, las sales por adición de ácidos de los betamiméticos se seleccionan preferiblemente de entre el hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Los anticolinérgicos utilizados son preferiblemente compuestos seleccionados de entre sales de tiotropio, con preferencia la sal bromuro, sales de oxitropio, con preferencia la sal bromuro, sales de flutropio, con preferencia la sal bromuro, sales de ipratropio, con preferencia la sal bromuro, sales de glicopirronio, con preferencia la sal bromuro, sales de tropio, con preferencia la sal cloruro, tolterodina. En las sales precedentemente mencionadas los cationes son constituyentes farmacológicamente activos. Como aniones, las sales precedentemente mencionadas pueden contener, de preferencia, el cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluenosulfonato, siendo preferidos como iones conjugados cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato. De todas las sales se prefieren particularmente los cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

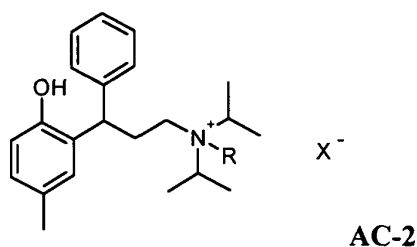
Otros anticolinérgicos preferidos se seleccionan de las sales de la fórmula **AC-1**



en donde X⁻ designa un anión con una carga negativa simple, con preferencia un anión seleccionado de entre el fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato, con preferencia un anión con una carga negativa simple, de manera particularmente preferida un anión seleccionado de entre el fluoruro, cloruro, bromuro, metanosulfonato y p-toluenosulfonato, de manera particularmente preferida bromuro, opcionalmente en forma de sus racematos, enantiómeros o hidratos. Son de particular importancia aquellas combinaciones farmacéuticas que contienen los enantiómeros de la fórmula **AC-1-en**

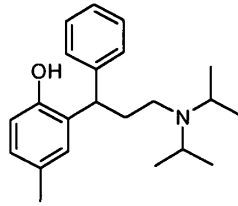


en donde X⁻ puede tener los significados precedentemente mencionados. Otros anticolinérgicos preferidos se seleccionan de las sales de la fórmula **AC-2**



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

2-base.



AC-2-base

Otros compuestos especificados son:

- metobromuro del 2,2-difenilpropionato de tropenol,
- 5 - metobromuro del 2,2-difenilpropionato de escopina
- metobromuro del 2-fluoro-2,2-difenilacetato de escopina
- metobromuro del 2-fluoro-2,2-difenilacetato de tropenol,
- metobromuro del 3,3',4,4'-tetrafluorobencilato de tropenol,
- metobromuro del 3,3',4,4'-tetrafluorobencilato de escopina,
- 10 - metobromuro del 4,4'-difluorobencilato de tropenol,
- metobromuro del 4,4'-difluorobencilato de escopina,
- metobromuro del 3,3'-difluorobencilato de tropenol,
- metobromuro del 3,3'-difluorobencilato de escopina,
- metobromuro del 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato de tropenol;
- 15 - metobromuro del 9-fluoro-fluoreno-9-carboxilato de tropenol;
- metobromuro del 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato de escopina;
- metobromuro del 9-fluoro-fluoreno-9-carboxilato de escopina;
- metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de tropenol;
- metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de escopina;
- 20 - metobromuro del bencilato de ciclopropiltropina;
- metobromuro del 2,2-difenilpropionato de ciclopropiltropina;
- metobromuro del 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de ciclopropiltropina;
- metobromuro del 9-metil-fluoreno-9-carboxilato de ciclopropiltropina;
- metobromuro del 9-metil-xanteno-9-carboxilato de ciclopropiltropina;
- 25 - metobromuro del 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxilato de ciclopropiltropina;
- metobromuro del metil 4,4'-difluorbencilato de ciclopropiltropina;
- metobromuro del 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de tropenol;
- metobromuro del 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de escopina;
- metobromuro del 9-metil-xanteno-9-carboxilato de tropenol;
- 30 - metobromuro del 9-metil-xanteno-9-carboxilato de escopina;
- metobromuro del 9-etil-xanteno-9-carboxilato de tropenol;
- metobromuro del 9-difluorometil-xanteno-9-carboxilato de tropenol;

- metobromuro del 9-hidroximetil-xanteno-9-carboxilato de escopina.

Los compuestos arriba mencionados también se pueden utilizar como sales en el marco de la presente invención, utilizando en lugar del metobromuro las sales meto-X, en donde X puede tener los significados previamente dados en esta memoria para X.

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

- 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-7-carbotionato de (S)-fluorometilo,

- 10 - 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-17-propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17-carbotionato de (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ilo),

- 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dieno-17-carboxilato de cianometilo,

- 15 opcionalmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y opcionalmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos. Toda referencia a esteroides incluye una referencia a cualquiera de sus sales o derivados, hidratos o solvatos que puedan existir. 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, dicloroacetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos

- 20 Inhibidores de PDE4 que se pueden utilizar son preferiblemente compuestos seleccionados de entre enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofomilast, pumafentrina, lirimilast, arofilina, atizoram, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325,366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-84247), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-1294A, CI-101S, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370 y

- N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida

- 25 - (-)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)ciclohexano-1-carboxílico]

- 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona

- 30 - cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol]

- [4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de (R)-(+)-etilo

- [4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de (S)-(-)-etilo

- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina

- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(terc.-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina,

- 35 opcionalmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y opcionalmente en forma de sus sales por adición de ácidos, los solvatos y/o hidratos farmacológicamente aceptables. De acuerdo con la invención, las sales por adición de ácidos de los betamiméticos se seleccionan preferiblemente de entre el hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

- 40 Los antagonistas de LTD4 utilizados son preferiblemente compuestos seleccionados de entre montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-507B, VUF-K-8707, L-733321 y

- ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropanoacético,

- 45 - ácido 1-(((1R)-3-(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metilciclopropanoacético

- ácido [2-[[2-(4-terc.-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético,

- opcionalmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y opcionalmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente aceptables. De acuerdo con la invención, las sales por adición de ácidos de los betamiméticos se seleccionan preferiblemente de entre el hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato. Por sales o derivados que los antagonistas de LTD4 pueden ser opcionalmente capaces de formar, se entienden, por ejemplo: sales de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sales de metales alcalinotérreos, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos.
- 5
- 10 Inhibidores de EGFR que se pueden utilizar son preferiblemente compuestos seleccionados de entre cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 y
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 15
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
 - 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 20
- 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
- 25
- 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
- 30
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
 - 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-((4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
 - 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-((4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 35
- 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
- 40
- 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
- 45
- 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

ES 2 787 252 T3

- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-a-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrolo[2-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
- 5 - 4-[(3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil)amino]-6-(5-[[2-metanosulfonil-etil]amino]metil)-furan-2-il)quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N,N-a-(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
- 15 - 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-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 20 - 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-metansulfonilamino-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
- 25 - 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
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina
- 30 - 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
- 35 - 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-metanosulfonil-amino-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- 40 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

ES 2 787 252 T3

- 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,
- 5 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-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
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 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
- 15 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-il)oxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 20 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 25 - 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-isopropilcarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-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
- 30 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 35 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 40 - 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-metanosulfonyl-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
- 5 - 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-metanosulfonyl-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
- 10 - 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-metanosulfonyl-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 15 opcionalmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y opcionalmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. De acuerdo con la invención, las sales por adición de ácidos de los betamiméticos se seleccionan preferiblemente de entre el hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.
- 20 Los agonistas de dopamina utilizados son preferiblemente compuestos seleccionados de entre bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropiniroi, talipexol, tergurida y viozan, opcionalmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y opcionalmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. De acuerdo con la invención, las sales por adición de ácidos de los betamiméticos se seleccionan preferiblemente de entre el hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.
- 25 Antihistamínicos H1 que se pueden utilizar son preferiblemente compuestos seleccionados de entre epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, cetotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorofenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina, opcionalmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y opcionalmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables. De acuerdo con la invención, las sales por adición de ácidos de los betamiméticos se seleccionan preferiblemente de entre el hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.
- 30 Además, también pueden utilizarse macromoléculas inhalables, tal como se describen en el documento EP 1 003 478 A1 o CA 2297174 A1.
- 35 Además, el compuesto se puede seleccionar de entre los derivados de alcaloides del cornezuelo de centeno, los triptanos, los inhibidores de CGRP, los inhibidores de la fosfodiesterasa V, opcionalmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, opcionalmente en forma de sus sales por adición de ácidos, sus solvatos y/o hidratos farmacológicamente aceptables.
- 40 Ejemplos de derivados de alcaloides del cornezuelo de centeno son dihidroergotamina y ergotamina.

Lista de símbolos de referencia

- 1 inhalador
- 45 2 preparado medicamentoso
- 3 recipiente
- 4 bolsa
- 5 generador de presión

- 6 soporte
- 7 muelle de accionamiento
- 8 elemento de bloqueo
- 9 tubo de transporte
- 5 10 válvula de retención
- 11 cámara de presión
- 12 tobera de suministro
- 13 boquilla
- 14 aerosol
- 10 15 orificio de aire de entrada
- 16 primera parte de la carcasa (parte superior)
- 17 parte interna
- 17a parte superior de la parte interna
- 17b parte inferior de la parte interna
- 15 18 segunda parte de la carcasa (parte inferior)
- 19 elemento de retención
- 20 muelle (en la parte inferior de la carcasa)
- 21 base del recipiente
- 22 elemento de punzonamiento
- 20 23 dispositivo suplementario
- 24 cámara
- 25 carcasa
- 26 miembro de conexión
- 27 miembro de suministro
- 25 28 válvula
- 29 boquilla suplementaria
- 30 tubo
- 31 máscara facial
- 32 válvula
- 30

REIVINDICACIONES

1. Inhalador (1) portátil para la nebulización, exenta de propulsor, de un preparado medicamentoso (2), que tiene un generador de presión (5) para transportar y nebulizar el preparado medicamentoso (2), en donde el generador de presión está construido como una bomba y/o trabaja mecánicamente, comprendiendo el inhalador (1), además, una boquilla (13) que tiene al menos un orificio para aire de entrada (15) y una tobera de suministro (12) para suministrar el preparado medicamentoso (2) nebulizado en forma de un aerosol (14), en la boquilla (13), caracterizado por que el inhalador (1) tiene un dispositivo suplementario (23) con una cámara (24) para el almacenamiento intermedio del aerosol (14), en donde la cámara (24) está dispuesta o está destinada a ser dispuesta aguas abajo de la tobera de suministro (12), en donde la cámara (24) es de construcción al menos sustancialmente cilíndrica, alargada o cónica, en donde el dispositivo suplementario (23) o una carcasa (25) del mismo tiene un miembro de conexión (26) para conectarlo a la boquilla (13), y en donde el al menos un orificio para aire de entrada (15) permanece abierto cuando el dispositivo suplementario (23) está unido a la boquilla (13).
2. Inhalador de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la cámara (24) tiene una sección transversal mayor que la boquilla (13) y/o se ensancha al menos en partes hacia el extremo de suministro del dispositivo suplementario (23).
3. Inhalador de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que el dispositivo suplementario (23) se puede fijar sobre la boquilla (13), preferiblemente mediante sujeción y/o se puede separar del inhalador (1) o la boquilla (13).
4. Inhalador de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la cámara (24) tiene un volumen de más de al menos 0,1 l, de preferencia más de 0,2 l, más particularmente de aproximadamente 0,2 a 0,6 l.
5. Inhalador de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la boquilla (13) tiene dos orificios para aire de entrada (15) que están dispuestos por debajo de la boquilla de suministro (12) en relación con su posición a lo largo del eje longitudinal del inhalador (1), mientras que la parte principal de la cámara (24) para el almacenamiento intermedio del aerosol (14) se extiende por encima de la boquilla de suministro (12).
6. Inhalador de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el dispositivo suplementario (23) comprende, en particular en el extremo de suministro, una válvula (28) para evitar un reflujo de aire en la cámara (24) y/o la boquilla (13) y/o para succionar en el aerosol y/o al menos una válvula (32) para espirar aire espirado.
7. Inhalador de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el dispositivo suplementario (23) está equipado o está destinado a ser equipado preferiblemente de forma selectiva con una boquilla suplementaria (29), un tubo (30) y/o una máscara facial (31).
8. Inhalador de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el inhalador (1) es un inhalador de niebla fina (SMI) que está construido de manera que el aerosol (14) es suministrado con una velocidad de menos de 2 m/s, de manera preferida de aproximadamente 1,6 m/s o menos, a una distancia de 10 cm de la tobera de suministro (12).
9. Inhalador de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado por que el inhalador (1) está construido de manera que suministra y nebuliza 10 a 50 µl del preparado medicamentoso (2) a lo largo de un periodo de al menos 1 s, en particular a lo largo de 1,5 s, en cada accionamiento o en forma de la dosis.
10. Inhalador de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el inhalador (1) está construido de manera que nebuliza cantidades definidas del preparado medicamentoso (2) a presiones de 10 a 60 MPa.
11. Inhalador de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la generación de presión o la nebulización tiene lugar mediante fuerza elástica.

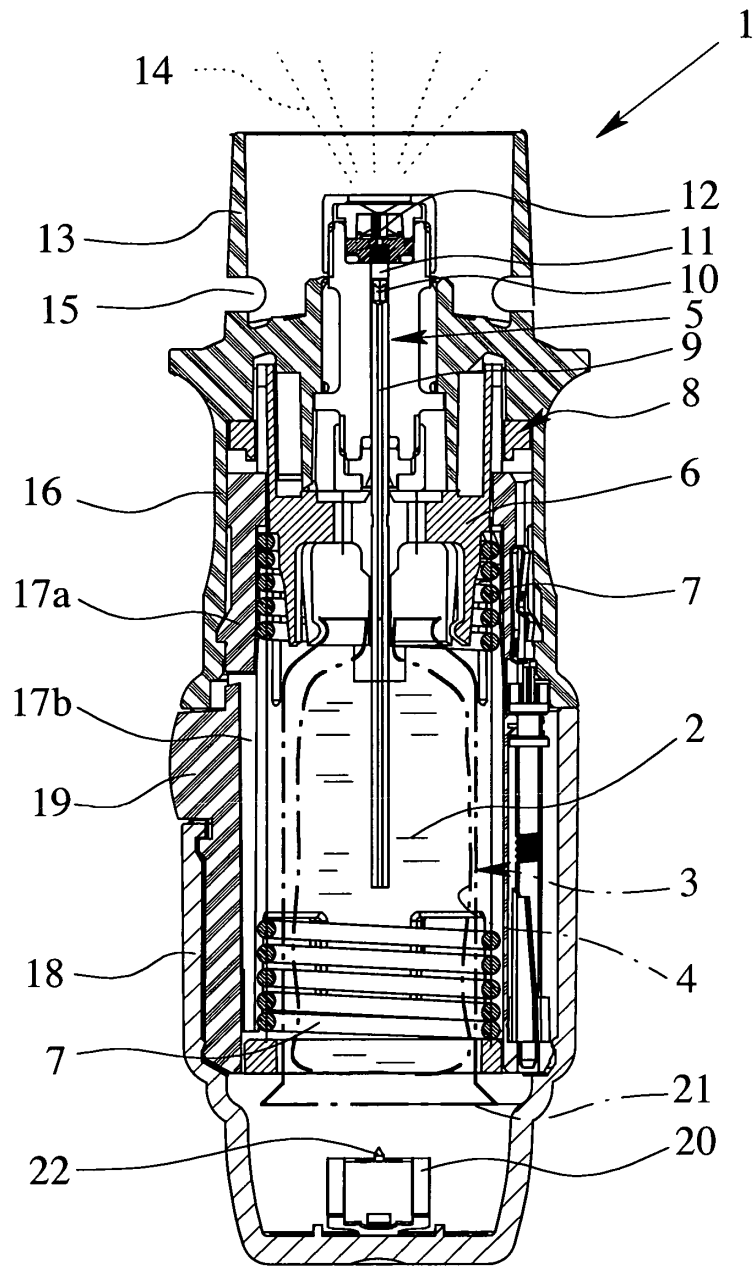


Fig. 1

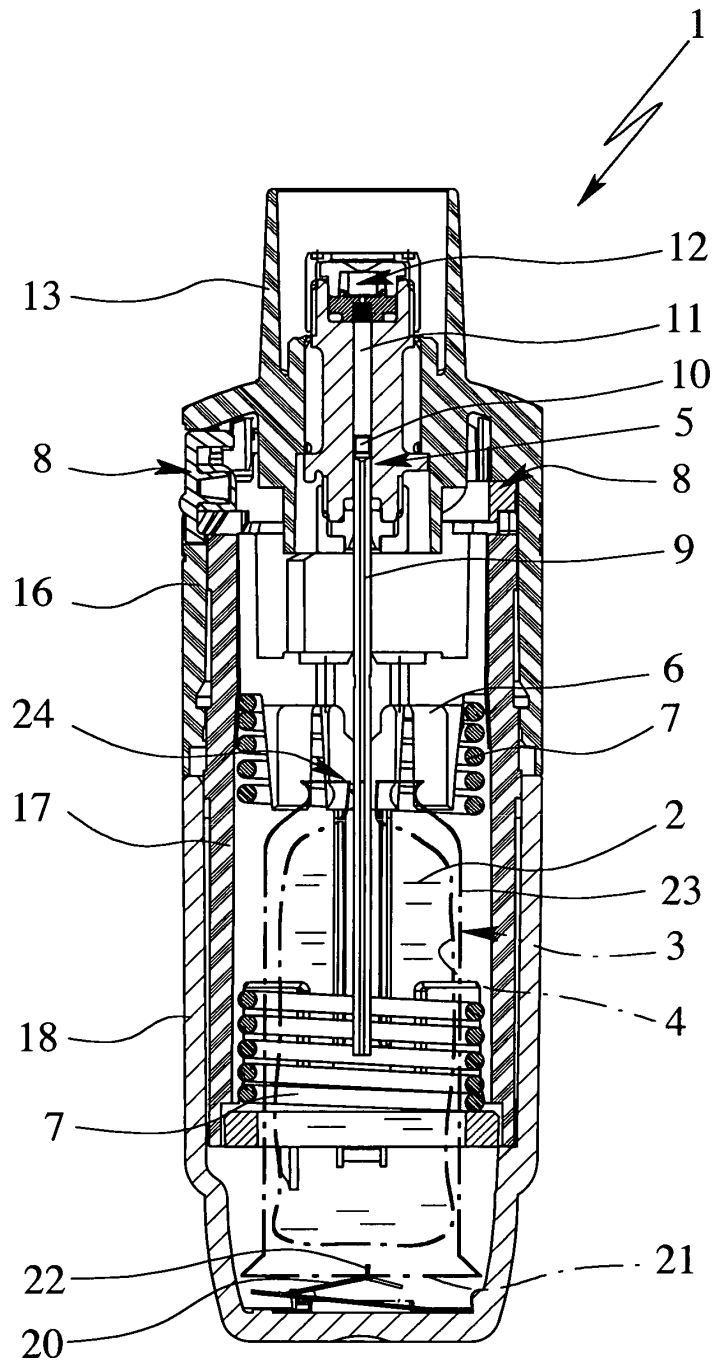


Fig. 2

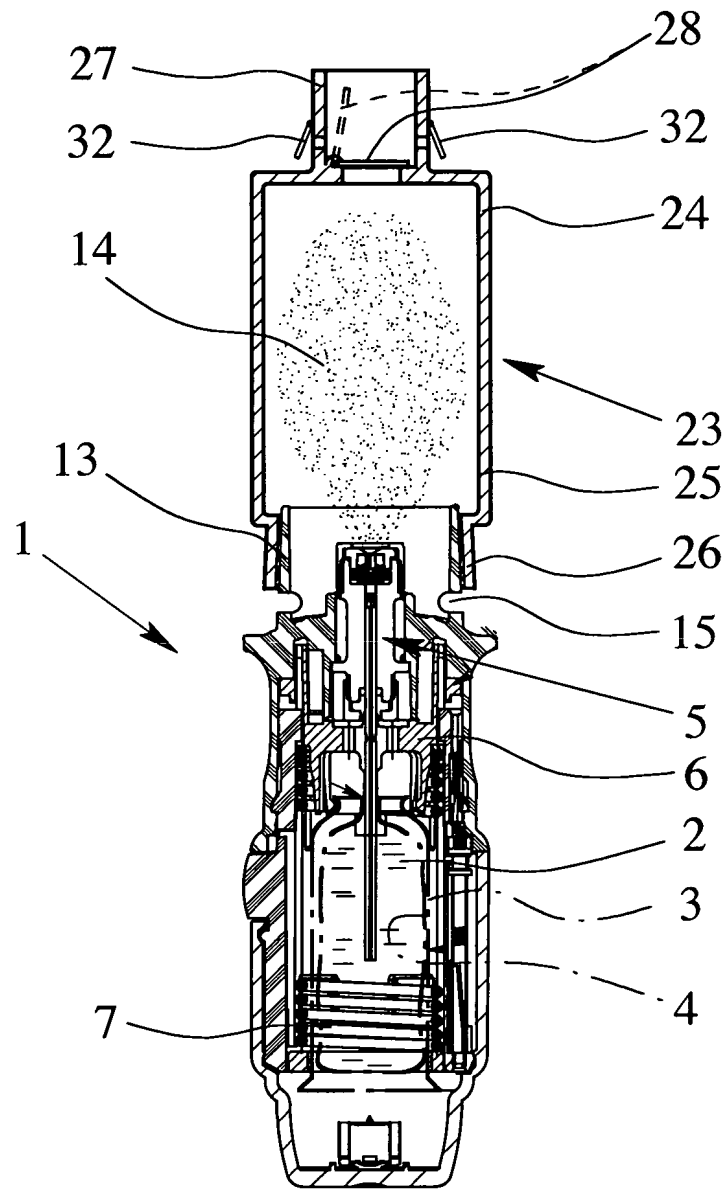


Fig. 3

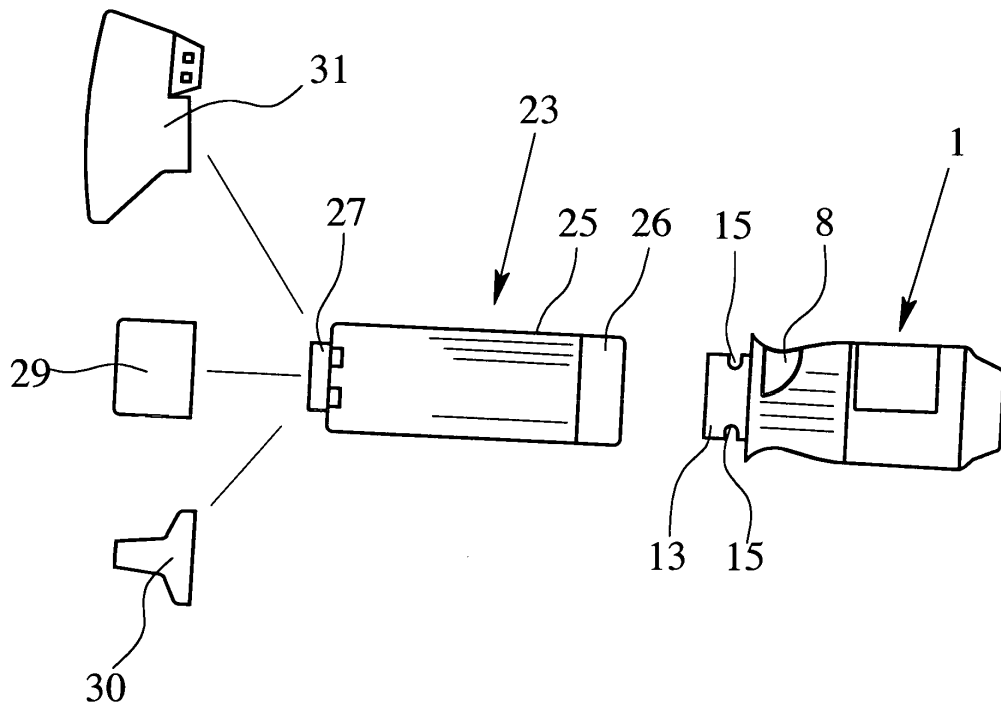


Fig. 4

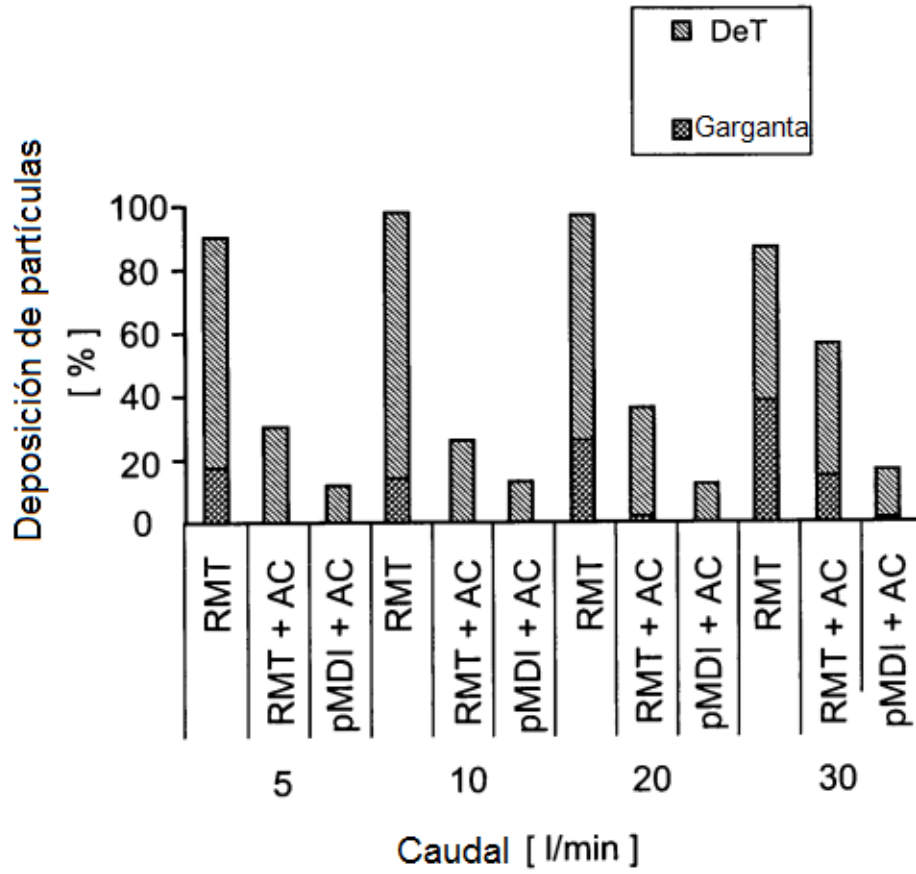


Fig. 5