



PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

10-154613

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-154613-00000-0000

Fecha: 2010-12-09 11:00:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

INHALADOR

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

20-01-2011

(FORMA P-10)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PETITORIO SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 10-154613- -00000-0000 Fecha: 2010-12-09 11:00:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 107	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE: 1 ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, Alemania		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Michael SPALLEK Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania 2. Herbert WACHTEL Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania 3. Deborah BICKMANN Am Taunusblick 16, 55430 Urbar, Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2009/004435</u> Fecha: <u>19 de junio de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/153049 A8</u> Fecha: <u>23 de diciembre de 2009</u>			
6 Título (54) INHALADOR			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61M 015/000</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 20 de junio de 2008	(31) Número de Solicitud 08011228.7

9	Comprobante de pago No.: <u>10-97,052</u>	Fecha: <u>16 de noviembre de 2010</u>
	Comprobante de pago No.: <u>10-96,899</u>	Fecha: <u>16 de noviembre de 2010</u>
	Comprobante de pago No.: <u>10-99,171</u>	Fecha: <u>22 de noviembre de 2010</u>
	Comprobante de pago No.: <u>10-101,643</u>	Fecha: <u>30 de noviembre de 2010</u>

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
☒	Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$52.000.oo.
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒	Poderes, si fuere el caso.
☒	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐	Declaraciones.
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☐	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
☒	Arte final 12x12
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☒	Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

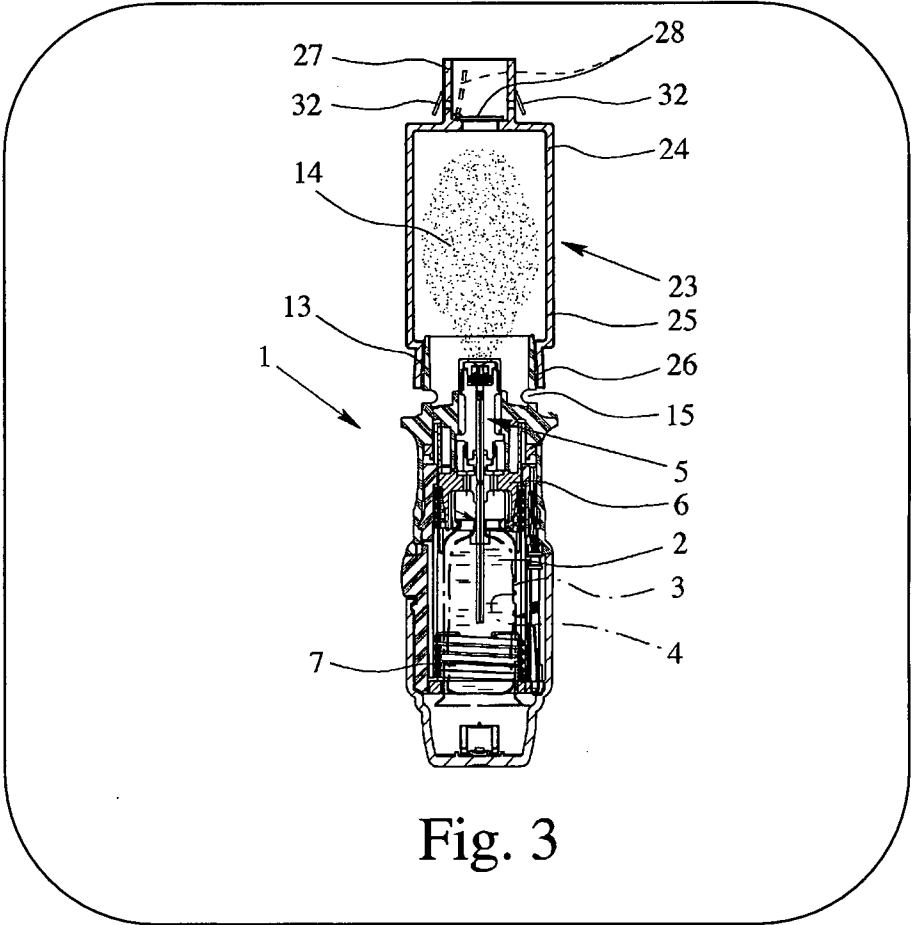


Fig. 3

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : *Luiz Clemencia de Paez*
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/153049 A8

Descripción:

Páginas 31 en el idioma original

Páginas 27 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s) 5

2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

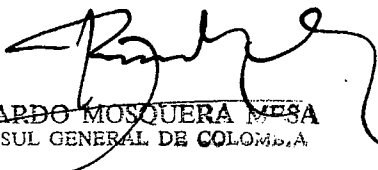
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen ----- está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER -----

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

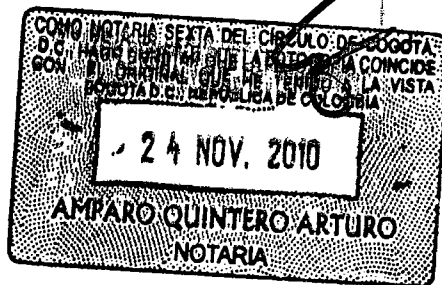
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación	US \$	6.-
Fondo Rotatorio	US \$	100.-
Tasa consular	US \$	1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
170 ENE - 11 A 11:44
SECRETARÍA DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA
24 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

1045133
NOTA

COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en **D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY**

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

**BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**

in/en

ppa.

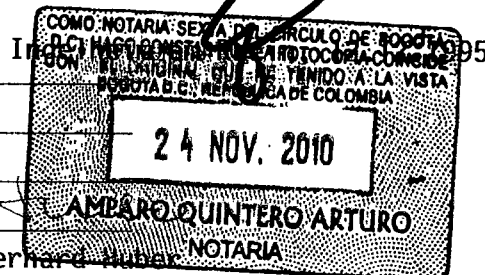
ppa.

Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gernard Huber

Firma

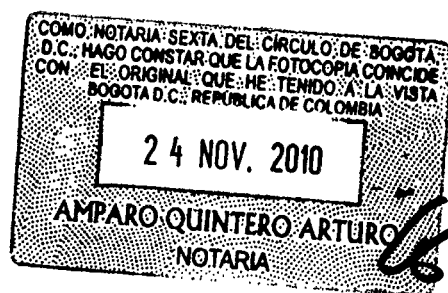


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* the legal existence of the company with Power-of-Attorney, (2) that it is in actual company purposes, and (3) that the persons who Power of Attorney is authorized to do so. To this end show the Consul the evidence to prove the above facts and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,.

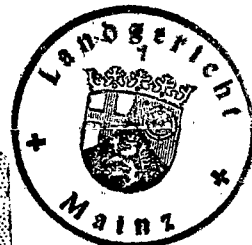
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

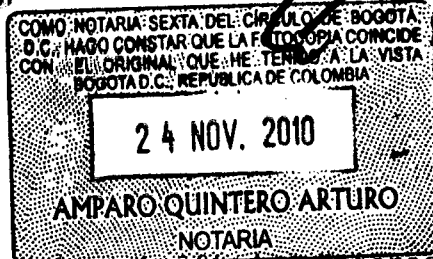
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

[Signature]
Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempel~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte ~~zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.~~

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 881



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

[Signature]
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

24 NOV. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

8

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

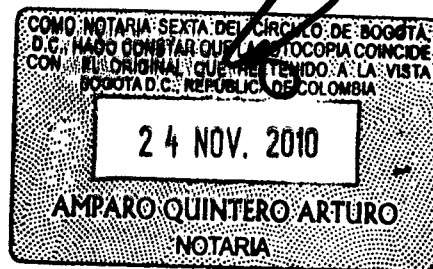
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.



9

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

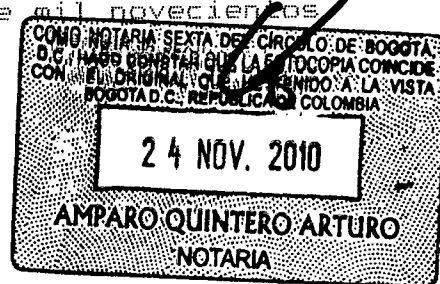
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



LUZ C.A.
TRADUCIDA
Resolución No. 55 y Minutaria

10

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

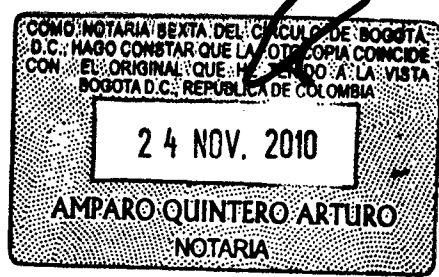
Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKost0 del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 109 del 10 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERVEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
C.C. 599 Minutic
[Firma]



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Handwritten signature]

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

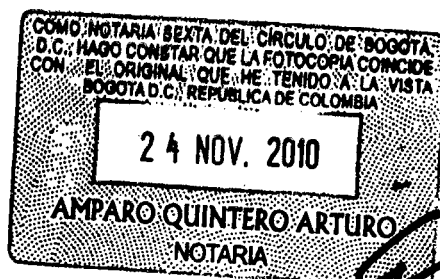
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE REGISTRACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Handwritten signature]
CUYA FIRMA AUTORIZA
DOCUMENTOS QUE PRESENTA
LAS FUNCIONES INDICADAS

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

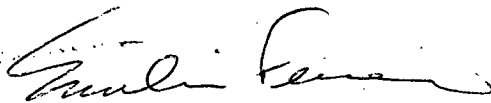
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

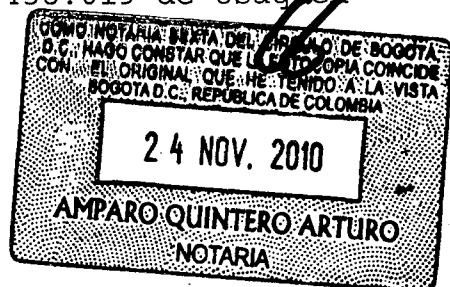
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

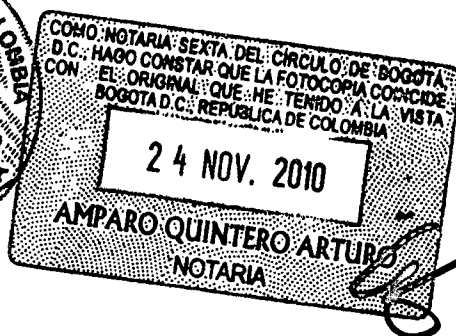
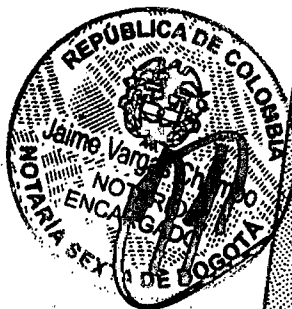
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante el **03 NOV 2009**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTA D.C.
 Compareció (eron) *Amparo Quintero*
su Cónyuge
Jaime Vargas
 Quien(es) exhibió (aron) la(s) C.C.
C.C. 458 012 17 142
C.C. 35 456 04 70273
 Y declaró (aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emili Gama
Suz Clemencia Soler



60
60
(2)

Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Michael SPALLEK, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Herbert WACHTEL, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Deborah BICKMANN, Am Taunusblick 16, 55430 Urbar, Germany, a citizen of
Germany

inventor/s of an invention related to:

"INHALER"

for which a first application was filed in **Europe**

Serial No.: **EP 08011228.7**

Filing Date: **June 20, 2008**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

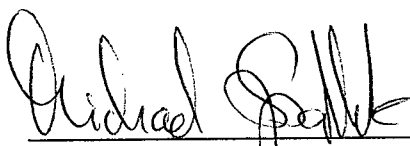
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

**Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India,
Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela,
Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates**

aforesaid without any restriction whatever.

Done and signed at



Michael SPALLEK

April 9, 2009

Date

Herbert WACHTEL

Date

Deborah BICKMANN

Date

IZATION ON REVERSE

Personally appeared, Michael SPALLEK, signer and sealer of the foregoing instrument and acknowledged the same to be his free act and deed before me this 9 day of April, 2009.

Heidi K Seaman

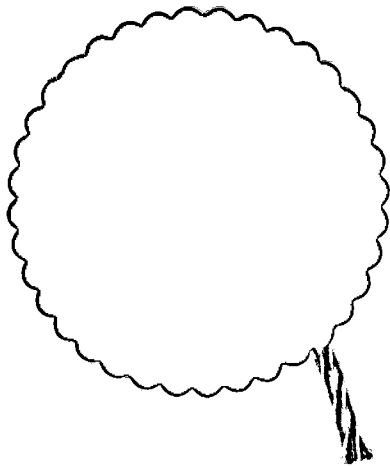
Notary Public

HEIDI K. SEAMAN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES 11/30/2012

13

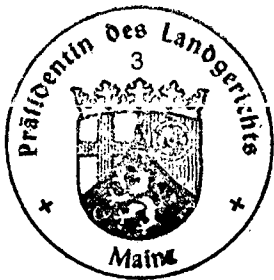
Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

Ingelheim am Rhein, the 04th day of October 2010 /Ge



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Müller' or similar, written over the 'Notary public' text.

Notary public



Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert: 3.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 06.10.10

Beyer
Beyer

Justizbeschäftigte

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

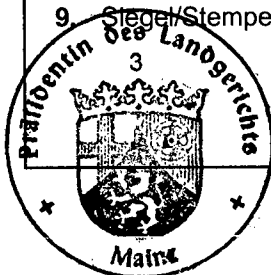
1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde**
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 06.10.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 1830/2010
9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift

Marliese Dicke
Marliese Dicke



14
TRADUCCION OFICIAL 339/2010 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS
REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL
AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR
EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA.

CESIÓN DE INVENTORES

A cambio de una compensación valiosa y adecuada, de cuya
suficiencia y recibo acusamos recibo, los abajo firmantes (los cedentes)

MICHAEL SPALLEK, Boehringer Ingelheim GmbH. CD Patents,
Binger Strauss 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, un
ciudadano de Alemania

HERBERT WACHTEL, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents,
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemanaia,
ciudadano alemán;

DEBORAH BICKMANN, Am Taunusblick 16, 55430, Urbar, Alemania,
ciudadana alemana

Inventores de un invento relacionado con:

"INHALADOR"

para el cual se presentó una primera solicitud en Europa, con
número de serie EP 08011228.7

Fecha de radicación: 20 de junio de 2008

Por la presente cedemos y transferimos todos nuestros
derechos, título e interés sobre el mismo a

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Residente en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania,

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

SPALLEK el 9 de abril de 2009 autenticada con nota de
Apostilla 1830/2010.

Personalmente compareció MICHAEL SPALLEK, firmante y quien
fijó el sello en el documento precedente y reconoció que lo
hizo en forma libre y voluntaria ante mí el 9 de abril de
2009. Firmado: HEIDI K. SEAMAN, notario público

SELLO: HEIDI K. SEAMAN, NOTARIO PÚBLICO. MI CARGO VENCE EL 30
DE NOVIEMBRE DE 2012

2 horas, 436 palabras

COLO-9255-841-160-6

ECN\ECN\ID-182046\WPCL002G

Bogotá, 11 de noviembre de 2010.

Edmundo Calado
Edmundo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

PSD

16

La presente traducción oficial No. 0135A/10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una apostilla en alemán en un documento en inglés (Assignment of Inventors).



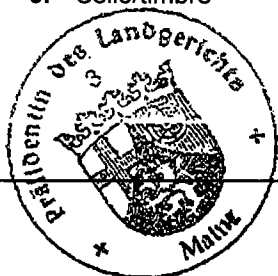
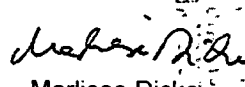
Factura de gastos:

Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKostO¹ del. 26.7.1957
en conexión con § 45 KostO²
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 06.10.2010

Beyer

Empleada ante la Autoridad
Judicial

APOSTILLA	
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	República Federal de Alemania
Este documento público	
2. está firmado por	Horst Heintskill
3. en su calidad de	Notario
4. lleva el sello de	Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein
Certificado	
5. en	Maguncia
6. el	6 de octubre de 2010
7. por la	Presidenta del Tribunal Regional
8. bajo el No.	1830/2010
9. Sello/timbre	10. Firma
	
 Marliese Dicke	

SELLO: PRESIDENTA DEL TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogotá, D.C., 10 de noviembre de 2010

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.
² KostO = Reglamento de gastos notariales


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

629794

Haroldo Toro
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2010 NOV 11 VIA ID: 12

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Michael SPALLEK, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Herbert WACHTEL, Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany, a citizen of Germany
Deborah BICKMANN, Am Taunusblick 16, 55430 Urbar, Germany, a citizen of Germany

inventor/s of an invention related to:

"INHALER"

for which a first application was filed in **Europe**

Serial No.: **EP 08011228.7**

Filing Date: **June 20, 2008**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

residing in

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

Done and signed at

Michael SPALLEK

Date

Herbert Wachtel
Herbert WACHTEL

April 22, 2009
Date

Deborah Bickmann
Deborah BICKMANN

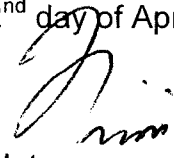
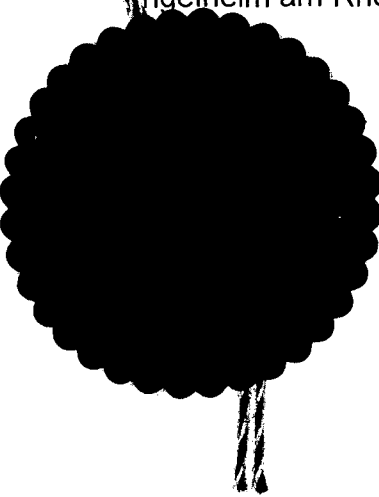
April 22, 2009
Date

UR.Nr. 684/2009

It is herewith certified that above signatures of

- Mr. Dr. Herbert Heinrich Wilhelm **Wachtel**, born 30th day of October 1961, residing at 55218 Ingelheim/Rhein, Im Mühlengarten 4, personally known,
- Ms. Deborah **Bickmann**, born 11th day of March 1979, residing at 56182 Urbar, Am Taunusblick 16, identified by presentation of her valid ID-card, were duly given in my presence.

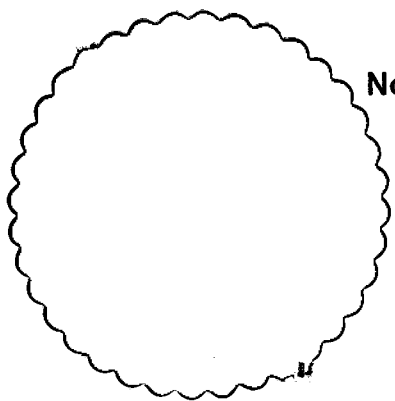
Ingelheim am Rhein, the 22nd day of April 2009 /Ge



Notar

Conformity of the above copy with the original
is hereby certified.

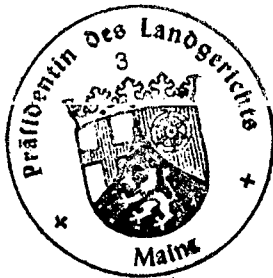
Ingelheim am Rhein, the 04th day of October 2010 /Ge



[Handwritten signature]
Notary public

18

A vertical line with a small circle at the top and bottom, possibly a staple or a decorative element.



Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert: 3.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 10,00 €

Mainz, den 06.10.10

Beyer
Beyer

Justizbeschäftigte

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

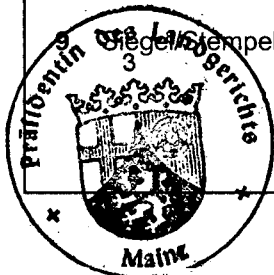
1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde**
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 06.10.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 1827/2010

10. Unterschrift

Marliese Dicke
Marliese Dicke



19

A quien se ha cedido todos los derechos y título sobre dicha invención para los siguientes territorios:

ARGENTINA, BRASIL, CANADA, CHILE, CHINA, COLOMBIA, ECUADOR, EGIPTO, INDIA, INDONESIA, PAQUISTAN, PERÚ, SURAFRICA, TAIWAN, TAILANDIA, URUGUAY, VENEZUELA, VIET NAM, ESTADOS MIEMBROS DE LA GCC Y EMIRATOS ÁRABES UNIDOS

Sin ninguna restricción.

Expedido y firmado en

POR HERBERT WACHTEL, 22 DE ABRIL DE 2009.

POR DEBORAH BICKMANN, 22 DE ABRIL DE 2009

Se certifica la conformidad de la copia anterior con el original. Ingelheim am Rhein, 4 de octubre de 2010/Ge

Firmado: notario público

UR. Nr 684/2009

Se certifica que las firmas precedentes de

Dr. HERBERT HEINRICH WILHEIM WACHTEL, nacido el 30 de octubre de 1961 residente en 55218 Ingelheim/Rhein, im Mühlengarten 4, a quien conozco personalmente y de

La señora DEBORAH BICKMANN, nacida el 11 de marzo de 1979, residente en 56182 Urbar, Am Taunusblick 16, identificada por presentación de su tarjeta de identidad válida fueron escritas en mi presencia.

Ingelheim am Rhein, 22 de abril de 2009/Ge

Firmado: notario.

APOSTILLE 1827/2010 ✓

A continuación aparece otra cesión del mismo tenor de la anterior, pero firmada solamente por el inventor MICHAEL

Eduardo Calado
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

20

La presente traducción oficial No. 0135B/10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una apostilla en alemán de un Registro Notarial No. 684/2009 en inglés, en un documento redactado asimismo en idioma inglés (Assignment of Inventors).



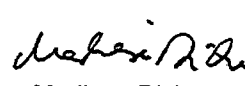
Factura de gastos:

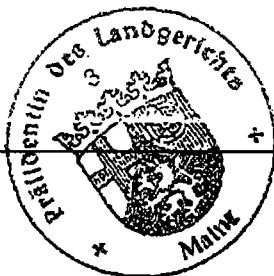
Tasa por impartir la legalización
Valor: 3.000,00 €
JVKostO¹ del 26.7.1957
en conexión con § 45 KostO²
Tasa: 10,00 €

Maguncia, 06.10.2010

Beyer

Empleada ante la Autoridad
Judicial

APOSTILLA	
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	República Federal de Alemania
Este documento público	
2. está firmado por	Horst Heintskill
3. en su calidad de	Notario
4. lleva el sello de	Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein
Certificado	
5. en	Maguncia
6. el 6 de octubre de	2010
7. por la	Presidenta del Tribunal Regional
8. bajo el No.	1827/2010
9. Sello/timbre	10. Firma
 Marliese Dicke	



SELLO: PRESIDENTA DEL TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogotá, D.C., 10 de noviembre de 2010

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.

² KostO = Reglamento de gastos notariales


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

21

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 December 2009 (23.12.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/153049 A8

- (51) International Patent Classification:
A61M 15/00 (2006.01) A61M 11/06 (2006.01)
B05B 11/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/004435

(22) International Filing Date:
19 June 2009 (19.06.2009)

(25) Filing Language: English

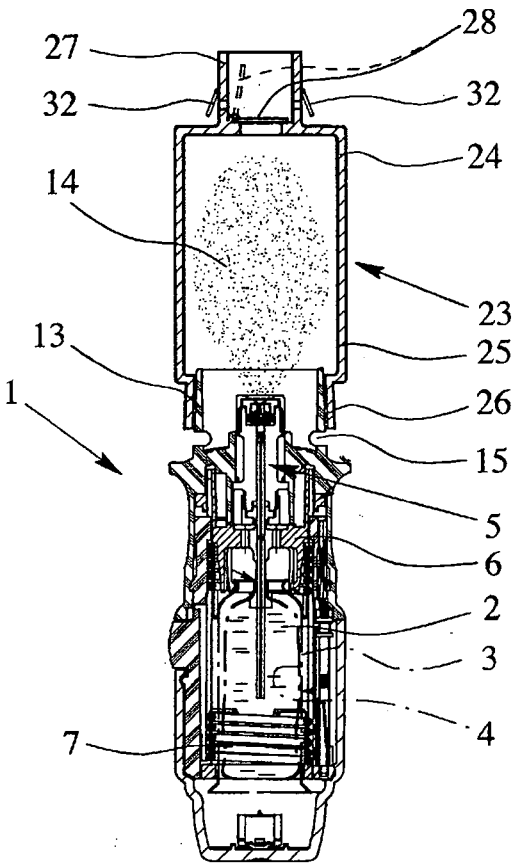
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08011228.7 20 June 2008 (20.06.2008) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **SPALLEK, Michael** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **WACHTEL, Herbert** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **BICKMANN, Deborah** [DE/DE]; AmTaunusblick 16, 55430 Urbar (DE).

[Continued on next page]

(54) Title: INHALER



(57) Abstract: An inhaler (1) is proposed for the propellant-free nebulisation of a medicament preparation. The inhaler produces an aerosol at low speed. The inhaler is combined with an add-on device (23) for intermediate storage of the aerosol produced, so as to allow easier inhalation, particularly for children.

Fig. 3

WO 2009/153049 A8

22

WO 2009/153049 A8



(74) **Agent:** HÄCKEL, Stefan; Gesthuysen, Von Rohr & Eg-
gert, Huyssenallee 100, 45128 Essen (DE).

(81) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(48) **Date of publication of this corrected version:**

25 February 2010

(15) **Information about Correction:**

see Notice of 25 February 2010

23

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 December 2009 (23.12.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/153049 A1

(51) International Patent Classification:
A61M 15/00 (2006.01) *A61M 11/06* (2006.01)
B05B 11/00 (2006.01)

(71) Applicant (*for all designated States except US*):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/004435

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **SPALLEK, Michael** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **WACHTEL, Herbert** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). **BICKMANN, Deborah** [DE/DE]; AmTaunusblick 16, 55430 Urbar (DE).

(22) International Filing Date:
19 June 2009 (19.06.2009)

(25) Filing Language: English

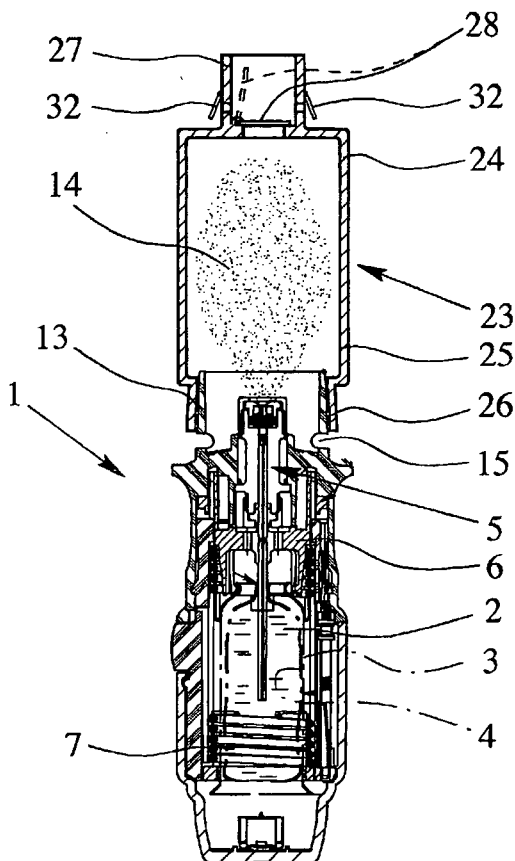
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08011228.7 20 June 2008 (20.06.2008)

EP (74) Agent: **HÄCKEL, Stefan**; Gesthuysen, Von Rohr & Egert, Huyssenallee 100, 45128 Essen (DE).

[Continued on next page]

(54) Title: INHALER



(57) Abstract: An inhaler (1) is proposed for the propellant-free nebulisation of a medicament preparation. The inhaler produces an aerosol at low speed. The inhaler is combined with an add-on device (23) for intermediate storage of the aerosol produced, so as to allow easier inhalation, particularly for children.

Fig. 3

WO 2009/153049 A1

27

(81) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

25

Inhaler

The present invention relates to an inhaler according to the preamble of claim 1 and the use of an add-on device having a chamber for the intermediate storage of an atomised medicament preparation.

The present invention relates in particular to a so-called soft mist inhaler (SMI), i.e. an inhaler of the type which produces only a relatively slowly spreading spray mist (aerosol). Inhalers of this kind for the purposes of the present invention are in particular inhalers in which an aerosol is delivered at a speed of less than 2 m/s, preferably less than 1.5 m/s and most preferably less than 1 m/s (in each case measured at a distance of 10 cm from a dispensing nozzle).

The starting point of the present invention is an inhaler as described in principle in WO 91/14468 A1 and specifically in WO 97/12687 A1 (Figs. 6a, 6b). The known inhaler comprises as a reservoir for a medicament preparation which is to be atomised an insertible, rigid container having an inner bag containing the medicament preparation and a pressure producing means having a drive spring for conveying and nebulising the medicament preparation. Atomisation is carried out without the use of a propellant gas, namely by the force of the drive spring. This inhaler is an SMI in the sense of the present invention.

A problem with inhalers and SMIs in general is that the triggering of the atomisation of the medicament preparation and breathing in have to be coordinated. This may be difficult for the individual user. In particular, it has been found that such coordination is very difficult specifically for children. Studies have shown that the aerosol produced by unskilled users or, for example, children is often not optimally inhaled.

WO 2004/091704 A1 discloses an add-on device for the intermediate storage of an atomised medicament preparation in a chamber. The add-on device is used in a so-called metered dose inhaler (MDI). The MDI comprises a pressurised container

26

which contains the medicament preparation that is to be atomised and propellant gas. On actuation, the medicament preparation is expelled by means of the propellant gas at comparatively high pressure and correspondingly high speed and with a high mass flow. As a result, the expulsion is very brief, lasting in particular for less than 0.4 s, usually for about 0.15 to 0.36 s. The short expulsion time is disadvantageous for inhalation as the process of breathing in for inhalation usually lasts considerably longer. The comparatively high speed of more than 2 m/s often even above 8 m/s, at which the aerosol is usually delivered by an MDI, is also disadvantageous for receiving it into the lungs as the particles (droplets) of the aerosol are largely deposited on the walls of the user's throat as a result of the high speed during direct inhalation.

The known add-on device is provided for an MDI and serves to slow down the aerosol, particularly by lengthening the flow path. For this reason, add-on devices of this kind are also known as spacers. Moreover, the add-on device serves for intermediate storage of the aerosol produced so that the user has sufficient time to inhale the aerosol.

Object of the present invention is to provide an inhaler, most preferably an SMI, and the use of an add-on device with a chamber for intermediate storage of an atomised medicament preparation, thereby making it possible to simplify inhalation even of aerosols delivered at low speed and/or preventing or at least minimising problems occurring in the coordination of breathing in and the operation of an inhaler.

The above object is achieved by means of an inhaler according to claim 1 or its use according to claim 12. Advantageous embodiments are subject of the subclaims.

The present invention is based on the idea of combining a portable nebuliser for propellant-free nebulising of a medicament preparation or an SMI with an add-on device comprising a chamber for intermediate storage of the aerosol produced, the chamber being arranged downstream of a delivery nozzle of the inhaler.

It has been found that thanks to the add-on device, even in an inhaler which produces the aerosol that is to be inhaled over a comparatively long time, preferably more than 1 second, and/or at comparatively low speed, preferably less than 2 m/s, most preferably less than 1.5 m/s (measured at a distance of 10 cm from a delivery nozzle), it is possible to achieve surprisingly improved inhalation of the active substance, particularly in small children or other people who have problems of coordination. Coordinating the actuation of the inhaler, i.e. the production of the aerosol, and breathing in is made substantially easier. The aerosol is produced by the inhaler and sprays into the chamber of the add-on device. The user can then inhale the aerosol by breathing in as deeply as possible but without any compulsion of coordination or synchronisation.

The proposed solution allows better defined inhalation of the active substance with a content of active substance which is, in the last analysis, higher on average and/or fluctuates less, this active substance being deposited in the lungs. This allows improved therapy of children and/or a broadening of the indication or the use of other medicament preparations. Thus, in the last analysis, it renders a propellant free inhaler or SMI universally usable.

Preferably, the add-on device has a valve so as to prevent the user from breathing out into the inhaler or chamber, i.e. to prevent air from flowing back from the delivery side of the add-on device into the chamber.

Further advantages, features, properties and aspects of the present invention will become apparent from the claims and the following description of a preferred embodiment according to the drawings, wherein:

- Fig. 1 is a schematic section through an inhaler in the untensioned state;
Fig. 2 is a schematic section through the inhaler, rotated through 90° relative to Fig. 1, in the tensioned state;
Fig. 3 is a schematic section through the inhaler, corresponding to Fig. 1, with the add-on device attached;

Fig. 4 is a schematic exploded view of the nebuliser and the add-on device with different accessories; and

Fig. 5 is a schematic view of test results.

5 In the figures, the same reference numerals have been used for identical or similar parts where corresponding or comparable properties and advantages are achieved, even if the relevant description has not been repeated.

10 Figs. 1 and 2 show a proposed portable inhaler 1 for the propellant free nebulisation of a medicament preparation 2 in a schematic view in the untensioned state (Fig. 1) and in the tensioned state (Fig. 2). Figs. 1 and 2 show the inhaler 1 with a container 3 holding the medicament preparation 2.

15 During the nebulisation of the medicament preparation 2, preferably a liquid, a respirable aerosol 14 (Fig. 1) is formed which can be breathed in or inhaled by a user or patient (not shown). Normally, inhalation takes place at least once a day, but particularly several times a day, preferably at specified intervals of time, more particularly depending on the complaint suffered by the patient.

20 The inhaler 1 comprises the preferably insertible and optionally exchangeable container 3 holding the medicament preparation 2. The container 3 thus forms a reservoir for the medicament preparation 2 which is to be nebulised. Preferably, the container 3 contains a sufficient quantity of medicament preparation 2 or active substance for several doses of the medicament preparation 2, i.e. to allow a number
25 of nebulisations or applications. A typical container 3 as disclosed in WO 96/06011 A1 holds a volume of about 2 to 10 ml. With regard to the preferred construction of the container 3 reference is additionally made to WO 00/49988 A2.

30 The container 3 is preferably substantially cylindrical or cartridge-shaped and can be inserted into the inhaler 1 from below, after it has been opened, and optionally exchanged. It is preferably of rigid construction, the medicament preparation 2 being contained in particular in a collapsible bag 4 in the container 3.

29

The inhaler 1 also comprises a conveying device, particularly a pressure generator 5, for conveying and nebulising the medicament preparation 2, particularly in a predetermined and optionally adjustable dosage amount in each case.

5

The inhaler 1 or pressure generator 5 comprises in particular a holder 6 for the container 3 and associated drive spring 7 which is only partly shown, preferably having an associated locking element 8 which is manually operable to release it, a conveying element, preferably a conveying tube 9 in the form of a capillary, with an optional valve, particularly a non-return valve 10, a pressure chamber 11 and/or a delivery nozzle 12, particularly in the region of a mouthpiece 13.

The container 3 is fixed in the inhaler 1 by means of the holder 6, particularly by a clamping or latching action, such that the conveying tube 9 protrudes into the container 3. The holder 6 may be constructed such that the container 3 can be exchanged.

When the drive spring 7 is axially tensioned, the holder 6 with the container 3 and the conveying tube 9 is moved downwards in the figures and the medicament preparation 2 - or more precisely the next dose - is sucked out of the container 3 into the pressure chamber 11 of the pressure generator 5 through the non-return valve 10.

During the subsequent release of tension after actuation of the locking element 8, the medicament preparation 2 in the pressure chamber 11 is placed under pressure by moving the conveying tube 9 back up, with the non-return valve 10 now closed, by releasing the tension on the drive spring 7, so that this conveying tube 9 now acts as a pressure ram. This pressure expels the medicament preparation 2 through the delivery nozzle 12, where it is nebulised into the preferably respirable aerosol 14, as shown in Figs. 1 and 3.

30

The user or patient (not shown) can inhale the aerosol 14, while preferably supply air can be sucked into the mouthpiece 13 through at least one supply air opening 15.

30

During the nebulisation process the container 3 is moved back into its original position by the drive spring 7. The container 3 thus performs a lifting movement during the tensioning process and during the nebulisation process.

5

The inhaler 1 comprises in particular a first housing part (upper part) 16 and an inner part 17 which is rotatable relative thereto (Fig. 2) having an upper part 17a and a lower part 17b (Fig. 1), while a second housing part (lower part) 18, which is in particular manually operable or rotatable, is releasably attached, in particular pushed onto the inner part 17, preferably by means of a safety closure or retaining element 19. In particular, the safety closure or retaining element 19 is constructed such that accidental opening of the inhaler 1 or removal of the second housing part 18 is prevented. In particular, in order to release the second housing part 18, the retaining element 19 has to be pressed in against spring force. In order to insert and/or replace the container 3, the second housing part 18 can be detached from the inhaler 1. The second housing part 18 preferably forms a cap-like lower housing part and/or engages around or over a lower free end portion of the container 3.

The second housing part 18 can be rotated relative to the first housing part 16, whereby the inner part 17 is also rotated. In this way the drive spring 7 is tensioned in the axial direction by means of a gear (not shown in detail) acting on the holder 6. During tensioning the container 3 is moved axially downwards or with its end portion (further) into the second housing part 18 or towards the end face thereof, until the container 3 assumes an end position shown in Fig. 2. In this state the drive spring 7 or inhaler 1 is clamped and locked.

The inhaler 1 preferably has a device for forcibly ventilating the container 3.

When tensioning first takes place, the container 3 is preferably pierced in its base or opened. In particular, an axially acting spring 20 arranged in the housing part 18 comes to abut on the container base 21 and with a piercing element 22 pierces the

31

container 3 or an in particular gas tight seal provided in the base for ventilation purposes when contact is first made.

The device for forcible ventilation is thus formed in this case by the piercing element 22, which is held or formed by the spring 20. However, other design solutions are also possible.

It should be noted that during the piercing for ventilation purposes only the outer shell of the container 3 is opened. The bag 4 containing the medicament preparation 2 remains undamaged. As the medicament formulation 2 is removed from the bag 4 through the conveying tube 9 the flexible bag 4 collapses. For pressure equalisation, ambient air can flow into the container 3 through the ventilation or piercing opening.

In order to use the inhaler 1, first of all the container 3 has to be inserted. This is preferably done by removing or pulling out the second housing part 18. The container 3 is then axially inserted or pushed into the inner part 17. At the same time the container 3 is opened at the head end or attached. This is done by means of the conveying element, i.e. the conveying tube 9, which pierces a seal preferably provided at the head end of the container 3 and is then inserted through a septum at the head end of the container 3 into the interior of the bag 4. Thus the fluidic connection between the container 3, or more accurately between the bag 4 in the container 3, via the conveying tube 9 to the pressure generator 5 or pressure chamber 11 is produced.

Then the second housing part 18 is pushed on again. The inhaler 1 can now be tensioned for the first time. At this stage the container 3 is then pierced at its base by the piercing element 22, i.e. forcibly ventilated, as explained previously.

Before being used for the first time and after the container 3 has been inserted and fluidically connected, the inhaler 1 is preferably tensioned and actuated several times. This so-called priming displaces any air present in the medicament preparation 2 in

B2

the conveying tube 9 and in the pressure generator 5 to the delivery nozzle 12. The inhaler 1 is then ready for inhalation.

The quantity of medicament preparation 2 delivered per spray or nebulisation process
5 is preferably about 10 μ l to 50 μ l, more particularly about 10 μ l to 20 μ l, most preferably about 15 μ l.

The drive spring 7 is preferably installed in a biased state in order to achieve a high spring pressure. In the proposed inhaler 1 the pressurisation and conveying of the
10 medicament preparation 2 during the nebulisation process namely takes place preferably only by spring force, and more particularly only by the force of the drive spring 7.

The inhaler 1 is preferably constructed such that the medicament preparation 2 in the
15 pressure generator 5 or in the pressure chamber 11 reaches a pressure of 5 MPa to 60 MPa, particularly about 10 MPa to 50 MPa during delivery. Particularly preferably, during the delivery or nebulisation of the medicament preparation 2, a pressure of about 5 MPa to 60 MPa, more particularly about 10 to 30 MPa, is reached at the delivery nozzle 12 or at the nozzle openings thereof. The medicament preparation 2
20 is then converted into the aerosol 14, the droplets of which have an aerodynamic diameter of up to 20 μ m, preferably about 3 μ m to 10 μ m. The nebulising activity or nebulising effect is achieved or further assisted by preferably intercepting jets delivered by the delivery nozzle 12.

25 The inhaler 1 is preferably constructed such that the aerosol 14 is delivered at low speed, particularly at a speed of less than 2 m/s, most preferably about 1.6 m/s or less (in each case measured at a distance of 10 cm from the delivery nozzle 12). The inhaler 1 is thus preferably in the form of an SMI. The low delivery speed can be obtained or assisted by intercepting jets of the medicament preparation 2, which are
30 delivered by the delivery nozzle 12 and/or by a suitable choice of spring force.

33

Particularly preferably, the construction of the inhaler 1 is such that the aerosol generation lasts for more than 0.7 s, more preferably at least about 1 s and in particular at least 1.5 s. The time taken to nebulise a dose or to actuate the inhaler 1 is thus more than 0.7 s, more preferably at least about 1 s, more particularly more
5 than 1.5 s.

The inhaler 1 has an add-on device 23 with a chamber 24 for intermediate storage of the aerosol 14 produced by the inhaler 1, as is shown in a schematic section in Fig. 3.

10 The chamber 24 is arranged or adapted to be arranged downstream of the delivery nozzle 12. *It serves to receive and intermediately store the aerosol 14 produced by the inhaler 1.*

Preferably, the add-on device 23 or its chamber 24 is at least substantially cylindrical,
15 elongate or conical in construction.

Preferably, the chamber 24 is of larger cross section than the mouthpiece 13 of the inhaler 1 and/or it widens out at least in parts towards the delivery end or free end of the add-on device 23. This ensures that the aerosol 14 strikes a wall of the chamber
20 24 over the smallest possible area. In this way it is possible to minimise the deposition or settling of the nebulised medicament preparation 2 on the wall of the chamber.

The chamber 24 preferably has a volume of more than 0.1 l, particularly more than
25 0.2 l, most preferably about 0.2 to 0.6 l. In particular, the add-on device 23 or the size of the chamber 24 is adapted to the inhaler 1 such that the aerosol 14 produced on actuation of the inhaler 1 can be at least substantially entirely received by the chamber 24 without the aerosol 14 or the nebulised medicament preparation 2 essentially being deposited or settling on the inner wall of the chamber.

30

The add-on device 23 in the embodiment shown preferably comprises a housing 25 which is in particular elongate and/or cylindrical in construction.

34

The add-on device 23 or its housing 25 is preferably at least substantially rigid in construction. However, the add-on device 23, the chamber 24 or the housing 25 may theoretically also be flexible, inflatable and/or telescopic in construction, in order to
5 minimise the space taken up when not in use and/or for transportation purposes, in particular.

The add-on device 23 or the housing 25 preferably has a connecting member 26 for connecting to the inhaler 1, particularly the mouthpiece 13 thereof.

10

Preferably, the add-on device 23 or the connecting member 26 can be fitted onto the mouthpiece 13, particularly by a clamping effect, and/or can be released again from the inhaler 1 or mouthpiece 13. However, the add-on device 23 may if necessary be connected or connectable to the inhaler 1 in a fixed or non-removable manner.

15

In the embodiment shown, the mouthpiece 13 preferably has at least one supply air opening 15. Particularly preferably, at least one supply air opening 15 remains open when the add-on device 23 has been attached, particularly fitted on, as shown in Fig. 3. This may be achieved for example by corresponding conical design of the
20 mouthpiece 13 and a complementary design of the connecting member 26, by a stop (not shown) and/or other design features.

Preferably, the add-on device 23 is not rotatable relative to the inhaler 1. This is achieved in the embodiment by designing the mouthpiece 13 of the inhaler 1 with a
25 non-circular but preferably oval outer contour to which the connecting member 26 is matched accordingly. However, other design solutions are also possible.

The add-on device 23 or housing 25 preferably comprises a delivery member 27 for delivering the aerosol 14. The delivery member 27 is preferably arranged on the end
30 of the chamber 24 or of the housing 25 which is opposite the connecting member 26.

35

Particularly preferably, the connecting member 26 and the delivery member 27 are formed in one piece with the housing 25. However, other design solutions are also possible.

- 5 Preferably, the chamber 24 or the housing 25 is at least partly or totally transparent in construction. This assists cleaning, in particular.

- 10 The add-on device 23 preferably has, at the delivery end, a valve 28 for preventing air from flowing back into the chamber 24. In this way it is possible to prevent air from flowing into the chamber 24 as the user breathes out, which would force out the aerosol 14 through the attached mouthpiece 13 and the supply air openings 15, for example.

The valve 28 is preferably a non-return valve.

15

Particularly preferably, the valve 28 is incorporated in the connecting member 27. Particularly preferably, the valve 28 can be detached from the add-on device 23 or the housing 25, for example for cleaning purposes.

- 20 Alternatively or in addition to the valve 28 the proposed inhaler 1 may also have a valve device (not shown) in the region of the mouthpiece 13 and/or the supply air opening or openings 15 to prevent air from flowing back out of the chamber 24 through the mouthpiece 13 and out through the supply air opening or openings 15.

- 25 Alternatively or in addition, the add-on device 23 may also have an additional valve device (not shown), for example between the connecting member 26 and the mouthpiece 13, to allow air to flow into the chamber 24 but prevent it from flowing out. In this case the supply air openings 15 may be dispensed with altogether and/or may be covered or closed off by the add-on device 24.

30

Preferably, the add-on device 23 comprises, alternatively or in addition, at least one valve 32 for blowing out the exhaled air, as schematically shown in Fig. 3. In

36

particular, Fig. 3 shows two such valves 32 in the opened state. Valve flaps are lifted away from the associated outlet openings. The at least one valve 32 is preferably at the delivery end and in particular is arranged on the delivery member 27. However, other design solutions are also possible.

5

When a user (not shown) breathes in, the valve 28 opens, as shown by broken lines in Fig. 3. The valves 32 are closed. The aerosol 14 is sucked out of the chamber 24 and emitted through the delivery member 27. As the user breathes out, the valve 28 closes or is closed. The valves 32 open and allows the exhaled air to be blown out

10 without this air flowing into the chamber 24 or affecting the aerosol 14.

The add-on device 23 or its delivery member 27 may be equipped at the delivery end, preferably with an add-on mouthpiece 29, a tube 30 and/or a face mask 31, as shown by way of example in Fig. 4. In particular, different end pieces such as the add-on

15 mouthpiece 29, the tube 30 and/or the face mask 31 can be selectively attached to the add-on device 23 or its delivery member 27, most preferably by fitting on.

Tests have shown that the proposed use of the add-on device 23 with the inhaler 1, i.e. the proposed intermediate storage of the aerosol 14 produced by the inhaler 1 in a

20 sufficiently large chamber 24 may substantially contribute to a higher proportion of the active substance being received in the lungs on inhalation, even where there are problems of co-ordination.

The enclosed Fig. 5 illustrates the proportion of active substance which is supplied for the lungs as a whole (DeT) and the proportion of active substance deposited in the

25 throat (Throat) as a function of the overall dosage amount for different inhalers.

The vertical axis shows the percentage amount of the respective dose which is actually delivered, while DeT shows the proportion which is made available to the

30 lungs on inhalation, and Throat indicates the proportion which is deposited in the throat. The deposition of active substance was determined on the basis of the

37

declared content using a Finlay throat model. An inhaled volume of 0.5 l in all was taken as the basis.

The tests were carried out for different apparatus or combinations of apparatus and at different flow rates, as plotted on the horizontal axis. RMT indicates the results of the inhaler 1 without the add-on device 23. RMT+AC indicates the results when the inhaler 1 is combined with the add-on device 23. pMDI+AC gives the results when a conventional MDI is combined with the add-on device 23. The numbers 5, 10, 20 and 30 each indicate the flow rate in l/min.

Fig. 5 shows that the use of the add-on device 23 leads to a reduction in the throat deposits. This is favourable for paediatric applications as active substance deposited in the throat generally does not contribute to the therapy but instead often leads to (systemic) side effects. The use of the add-on device 23 is good as a slight deposit in the throat can only be detected above a flow rate of 20 l/min when the add-on device 23 is used. At all the flow rates, the deposition in the throat with the proposed combination of the inhaler 1 (SMI) with the add-on device 23 is lower than that of the inhaler 1 (SMI) on its own. The DeT can be correlated with the possible therapeutic effect. The proposed combination of the inhaler 1 (SMI) with the add-on device 23 always has a higher DeT than a conventional MDI with the add-on device 23. The loss of DeT by the use of the add-on device 23 compared with the proposed inhaler 1 without the add-on device 23 is detectable but must be estimated as being substantially lower than in a conventional MDI. Therefore, with the proposed solution, a higher efficacy or a higher proportion of active substance reaching the lungs can be assumed.

To complete the disclosure of the present application and with regard to the preferred embodiment of the inhaler 1, reference is hereby made, by way of a precaution, to the total disclosure of both WO 91/14468 A1 and also WO 97/12687 A1.

In contrast to freestanding appliances or the like, the proposed inhaler 1 is preferably designed to be portable and in particular is a mobile hand-held device.

By virtue of its cylindrical shape and handy size of less than 9 to 15 cm long and 2 to 4 cm wide, the inhaler 1 can be carried by the patient at all times. The nebuliser sprays a defined volume of the medicament preparation 2 by the application of high pressure through small nozzles, so as to form inhalable aerosols 14.

The proposed inhaler 1 operates purely mechanically, in particular. However, the inhaler 1 may theoretically operate by any other method. In particular, the expression "conveying device" or "pressure generator" must be understood in very general terms. For example, the pressure required for the delivery and nebulisation may also be produced by propellant gas, a pump or any other suitable method.

The proposed inhaler 1 is designed in particular for the brief nebulisation of the medicament preparation 2, for example for one to two breaths. However, it may also be designed or used for longer or continuous nebulisation.

Some preferred ingredients, compounds and/or formulations of the medicament preparation 2 are listed below.

The compounds listed below may be used in the device according to the invention on their own or in combination. In the compounds mentioned below, W is a pharmacologically active substance and is selected (for example) from among the betamimetics, anticholinergics, corticosteroids, PDE4-inhibitors, LTD4-antagonists, EGFR-inhibitors, dopamine agonists, H1-antihistamines, PAF-antagonists and PI3-kinase inhibitors. Moreover, double or triple combinations of W may be combined and used in the device according to the invention. Combinations of W might be, for example:

- W denotes a betamimetic, combined with an anticholinergic, corticosteroid, PDE4-inhibitor, EGFR-inhibitor or LTD4-antagonist,
- W denotes an anticholinergic, combined with a betamimetic, corticosteroid, PDE4-inhibitor, EGFR-inhibitor or LTD4-antagonist,

- W denotes a corticosteroid, combined with a PDE4-inhibitor, EGFR-inhibitor or LTD4-antagonist
- W denotes a PDE4-inhibitor, combined with an EGFR-inhibitor or LTD4-antagonist
- 5 - W denotes an EGFR-inhibitor, combined with an LTD4-antagonist.

The compounds used as betamimetics are preferably compounds selected from among albuterol, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenaline, ibuterol, isoetharine, isoprenaline, levosalbutamol, mabuterol, meluadrine, metaproterenol, orciprenaline, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrine, salmefamol, salmeterol, soterenol, sulphonterol, terbutaline, tiaramide, tolubuterol, zinterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248 and

- 3-(4-{6-[2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzyl-sulphonamide
- 15 - 5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one
- 4-hydroxy-7-[2-{[2-{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl}ethyl]-amino}ethyl]-2(3H)-benzothiazolone
- 20 - 1-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol
- 1-[3-(4-methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol
- 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol
- 25 - 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol
- 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol
- 30 - 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol
- 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-one

40

- 1-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol
- 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(ethyl 4-phenoxy-acetate)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 5 - 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-acetic acid)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 8-{2-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 10 - 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 8-{2-[2-(4-ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 15 - 8-{2-[2-(4-ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 4-(4-{2-[2-hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-butyric acid
- 20 - 8-{2-[2-(3,4-difluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 1-(4-ethoxy-carbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert-butylamino)ethanol
- 2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-benzaldehyde
- 25 - N-[2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-phenyl]-formamide
- 8-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(6-methoxy-biphenyl-3-ylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-1H-quinolin-2-one
- 8-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(6-phenethylamino-hexylamino)-ethyl]-1H-quinolin-2-one
- 30 - 5-[2-(2-{4-[4-(2-amino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-phenyl}-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one

- [3-(4-{6-[2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-5-methyl-phenyl]-urea
- 4-(2-{6-[2-(2,6-dichloro-benzyloxy)-ethoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol
- 5 - 3-(4-{6-[2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzylsulphonamide
- 3-(3-{7-[2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-heptyloxy}-propyl)-benzylsulphonamide
- 4-(2-{6-[4-(3-cyclopentanesulphonyl-phenyl)-butoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol
- 10 - N-Adamantan-2-yl-2-(3-{2-[2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide

optionally in the form of the racemates, enantiomers, diastereomers thereof and

15 optionally in the form of the pharmacologically acceptable acid addition salts, solvates or hydrates thereof. According to the invention the acid addition salts of the betamimetics are preferably selected from among the hydrochloride, hydrobromide, hydriodide, hydrosulphate, hydrophosphate, hydromethanesulphonate, hydronitrate, hydromaleate, hydroacetate, hydrocitrate, hydrofumarate, hydrotartrate, hydroxalate,

20 hydrosuccinate, hydrobenzoate and hydro-p-toluenesulphonate.

The anticholinergics used are preferably compounds selected from among the tiotropium salts, preferably the bromide salt, oxitropium salts, preferably the bromide salt, flutropium salts, preferably the bromide salt, ipratropium salts, preferably the

25 bromide salt, glycopyrronium salts, preferably the bromide salt, trospium salts, preferably the chloride salt, tolterodine. In the above-mentioned salts the cations are the pharmacologically active constituents. As anions the above-mentioned salts may preferably contain the chloride, bromide, iodide, sulphate, phosphate, methanesulphonate, nitrate, maleate, acetate, citrate, fumarate, tartrate, oxalate,

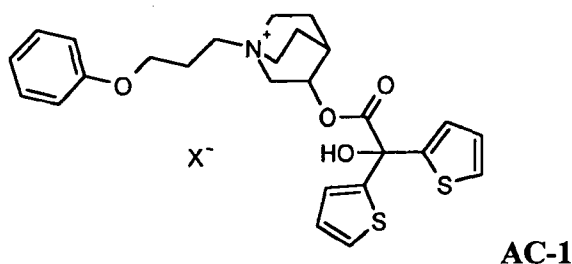
30 succinate, benzoate or p-toluenesulphonate, while chloride, bromide, iodide, sulphate, methanesulphonate or p-toluenesulphonate are preferred as counter-ions.

42

Of all the salts the chlorides, bromides, iodides and methanesulphonates are particularly preferred.

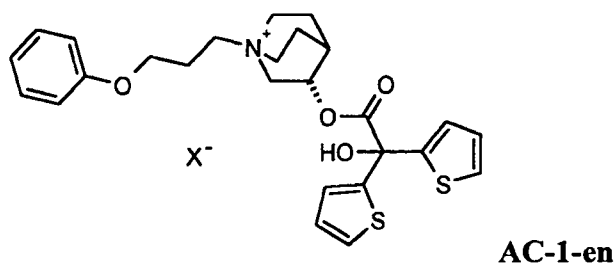
Other preferred anticholinergics are selected from among the salts of formula AC-1

5

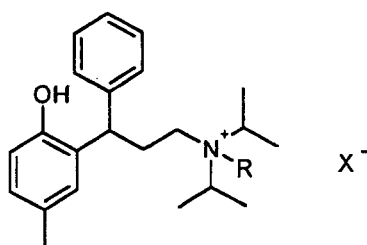


wherein X⁻ denotes an anion with a single negative charge, preferably an anion selected from among the fluoride, chloride, bromide, iodide, sulphate, phosphate, methanesulphonate, nitrate, maleate, acetate, citrate, fumarate, tartrate, oxalate, succinate, benzoate and p-toluenesulphonate, preferably an anion with a single negative charge, particularly preferably an anion selected from among the fluoride, chloride, bromide, methanesulphonate and p-toluenesulphonate, particularly preferably bromide, optionally in the form of the racemates, enantiomers or hydrates thereof. Of particular importance are those pharmaceutical combinations which contain the enantiomers of formula AC-1-en

wherein X⁻ may have the above-mentioned meanings. Other preferred anticholinergics are selected from the salts of formula AC-2

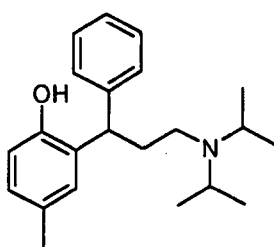


213



AC-2

wherein R denotes either methyl or ethyl and wherein X^- may have the above-mentioned meanings. In an alternative embodiment the compound of formula AC-2
 5 may also be present in the form of the free base AC-2-base.



AC-2-base

Other specified compounds are:

- 10 - tropenol 2,2-diphenylpropionate methobromide,
- scopine 2,2-diphenylpropionate methobromide,
- scopine 2-fluoro-2,2-diphenylacetate methobromide,
- tropenol 2-fluoro-2,2-diphenylacetate methobromide;
- tropenol 3,3',4,4'-tetrafluorobenzilate methobromide,
- 15 - scopine 3,3',4,4'-tetrafluorobenzilate methobromide,
- tropenol 4,4'-difluorobenzilate methobromide,
- scopine 4,4'-difluorobenzilate methobromide,
- tropenol 3,3'-difluorobenzilate methobromide,
- scopine 3,3'- difluorobenzilate methobromide;
- 20 - tropenol 9-hydroxy-fluorene-9-carboxylate methobromide;
- tropenol 9-fluoro-fluorene-9-carboxylate methobromide;
- scopine 9-hydroxy-fluorene-9-carboxylate methobromide;
- scopine 9-fluoro-fluorene-9-carboxylate methobromide;

- tropenol 9-methyl-fluorene-9-carboxylate methobromide;
- scopine 9-methyl-fluorene-9-carboxylate methobromide;
- cyclopropyltropine benzilate methobromide;
- cyclopropyltropine 2,2-diphenylpropionate methobromide;
- 5 - cyclopropyltropine 9-hydroxy-xanthene-9-carboxylate methobromide;
- cyclopropyltropine 9-methyl-fluorene-9-carboxylate methobromide;
- cyclopropyltropine 9-methyl-xanthene-9-carboxylate methobromide;
- cyclopropyltropine 9-hydroxy-fluorene-9-carboxylate methobromide;
- cyclopropyltropine methyl 4,4'-difluorobenzilate methobromide.
- 10 - tropenol 9-hydroxy-xanthene-9-carboxylate methobromide;
- scopine 9-hydroxy-xanthene-9-carboxylate methobromide;
- tropenol 9-methyl-xanthene-9-carboxylate methobromide;
- scopine 9-methyl-xanthene-9-carboxylate methobromide;
- tropenol 9-ethyl-xanthene-9-carboxylate methobromide;
- 15 - tropenol 9-difluoromethyl-xanthene-9-carboxylate methobromide;
- scopine 9-hydroxymethyl-xanthene-9-carboxylate methobromide,

The above-mentioned compounds may also be used as salts within the scope of the present invention, wherein instead of the methobromide the metho-X salts are used, wherein X may have the meanings given hereinbefore for X⁻.

As corticosteroids it is preferable to use compounds selected from among beclomethasone, betamethasone, budesonide, butixocort, ciclesonide, deflazacort, dexamethasone, etiprednol, flunisolide, fluticasone, loteprednol, mometasone, prednisolone, prednisone, rofleponide, triamcinolone, RPR-106541, NS-126, ST-26 and

- (S)-fluoromethyl 6,9-difluoro-17-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene-17-carbothionate
- (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)6,9-difluoro-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-propionyloxy-androsta-1,4-diene-17-carbothionate,
- 30 - cyanomethyl 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tertamethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carboxylate

- optionally in the form of the racemates, enantiomers or diastereomers thereof and optionally in the form of the salts and derivatives thereof, the solvates and/or hydrates thereof. Any reference to steroids includes a reference to any salts or derivatives, hydrates or solvates thereof which may exist. Examples of possible salts and derivatives of the steroids may be: alkali metal salts, such as for example sodium or potassium salts, sulphobenzoates, phosphates, isonicotinates, acetates, dichloroacetates, propionates, dihydrogen phosphates, palmitates, pivalates or furoates.
- 10 PDE4-inhibitors which may be used are preferably compounds selected from among enprofyllin, theophyllin, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofimilast, pumafentrin, lirimilast, arofyllin, atizoram, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325.366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, Cl-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-15 58997, Z-15370 and
- N-(3,5-dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluoromethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamide
 - (-)p-[(4aR*,10bS*)-9-ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamide
 - 20 - (R)-(+)-1-(4-bromobenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidone
 - 3-(cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-isothioureido]benzyl)-2-pyrrolidone
 - cis[4-cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexane-1-carboxylic acid]
 - 25 - 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-phenyl)cyclohexan-1-one
 - cis[4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol]
 - 30 - (R)-(+)-ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-ylidene]acetate
 - (S)-(-)-ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-ylidene]acetate

- 2/16
- 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine
 - 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(*tert*-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine
- 5 optionally in the form of the racemates, enantiomers or diastereomers thereof and optionally in the form of the pharmacologically acceptable acid addition salts thereof, the solvates and/or hydrates thereof. According to the invention the acid addition salts of the betamimetics are preferably selected from among the hydrochloride, hydrobromide, hydriodide, hydrosulphate, hydrophosphate, hydromethanesulphonate, 10 hydronitrate, hydromaleate, hydroacetate, hydrocitrate, hydrofumarate, hydrotartrate, hydroxalate, hydrosuccinate, hydrobenzoate and hydro-*p*-toluenesulphonate.

- The LTD4-antagonists used are preferably compounds selected from among montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 15 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321 and
- 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methylcyclopropane-acetic acid,
 - 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-dichlorothieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropaneacetic acid
 - 20 - [2-[[2-(4-*tert*-butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]acetic acid
- optionally in the form of the racemates, enantiomers or diastereomers thereof and optionally in the form of the pharmacologically acceptable acid addition salts, solvates and/or hydrates thereof. According to the invention the acid addition salts of the betamimetics are preferably selected from among the hydrochloride, 25 hydrobromide, hydriodide, hydrosulphate, hydrophosphate, hydromethanesulphonate, hydronitrate, hydromaleate, hydroacetate, hydrocitrate, hydrofumarate, hydrotartrate, hydroxalate, hydrosuccinate, hydrobenzoate and hydro-*p*-toluenesulphonate. By salts or derivatives which the LTD4-antagonists may optionally be capable of forming are meant, for example: alkali metal salts, such as for example sodium or potassium salts, 30 alkaline earth metal salts, sulphobenzoates, phosphates, isonicotinates, acetates, propionates, dihydrogen phosphates, palmitates, pivalates or furoates.

47

EGFR-inhibitors which may be used are preferably compounds selected from among cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 and

- 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline
- 5 - 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline
- 4-[(R)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-{{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}}-7-cyclopentylmethoxy-quinazoline
- 10 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-quinazoline
- 15 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{{[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino})-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline
- 20 - 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}}-7-cyclopentylmethoxy-quinazoline
- 4-[(R)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-{{[4-(N,N-to-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline
- 25 - 4-[(R)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-({[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino})-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline
- 4-[(R)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-({[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino})-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline
- 4-[(R)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-({[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino})-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline
- 30 - 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-quinazoline

28

- 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-quinazoline
- 5 - 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline
- 10 - 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-7-to-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinyl-carbonyl)amino]-quinazoline
- 4-[(R)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
- 15 - 3-cyano-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-quinoline
- 4-{[3-chloro-4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{[(2-methanesulphonyl-ethyl)amino]methyl}-furan-2-yl)quinazoline
- 20 - 4-[(R)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N,N-to-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline
- 25 - 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-{[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-quinazoline
- 30 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline

- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-7-methoxy-quinazoline
- 5 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-methanesulphonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
- 10 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
- 15 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-
- 20 quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-quinazoline
- 25 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-
- 30 [(dimethylamino)sulphonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

- 
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulphonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline
 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-quinazoline
 - 5 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methanesulphonylamino-ethoxy)-quinazoline
 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline
 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
 - 10 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
 - 15 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulphonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethanesulphonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methanesulphonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-quinazoline
 - 20 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methanesulphonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline
 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline
 - 25 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
 - 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline
 - 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
 - 30 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

51

- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline
- 5 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline
- 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
- 10 - 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methanesulphonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
- 15 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-isopropylloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
- 20 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline
- 25 - 4-[(3-ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline
- 30 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline

S2

- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2,2,1]hept-5-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline
- 5 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline
- 10 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methanesulphonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline
- 15 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methanesulphonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
- 20 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline
- 25 - 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-methanesulphonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline
- 4-[(3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline

optionally in the form of the racemates, enantiomers, diastereomers thereof and
 30 optionally in the form of the pharmacologically acceptable acid addition salts, solvates or hydrates thereof. According to the invention the acid addition salts of the betamimetics are preferably selected from among the hydrochloride, hydrobromide,

53

hydriodide, hydrosulphate, hydrophosphate, hydromethanesulphonate, hydronitrate, hydromaleate, hydroacetate, hydrocitrate, hydrofumarate, hydrotartrate, hydroxalate, hydrosuccinate, hydrobenzoate and hydro-p-toluenesulphonate.

- 5 The dopamine agonists used are preferably compounds selected from among bromocriptin, cabergoline, alpha-dihydroergocryptine, lisuride, pergolide, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurid and viozan, optionally in the form of the racemates, enantiomers, diastereomers thereof and optionally in the form of the pharmacologically acceptable acid addition salts, solvates or hydrates thereof.
- 10 According to the invention the acid addition salts of the betamimetics are preferably selected from among the hydrochloride, hydrobromide, hydriodide, hydrosulphate, hydrophosphate, hydromethanesulphonate, hydronitrate, hydromaleate, hydroacetate, hydrocitrate, hydrofumarate, hydrotartrate, hydrooxalate, hydrosuccinate, hydrobenzoate and hydro-p-toluenesulphonate.
- 15 H1-Antihistamines which may be used are preferably compounds selected from among epinastine, cetirizine, azelastine, fexofenadine, levocabastine, loratadine, mizolastine, ketotifen, emedastine, dimetindene, clemastine, bamipine, cexchlorpheniramine, pheniramine, doxylamine, chlorphenoxamine,
- 20 dimenhydrinate, diphenhydramine, promethazine, ebastine, desloratidine and meclozine, optionally in the form of the racemates, enantiomers, diastereomers thereof and optionally in the form of the pharmacologically acceptable acid addition salts, solvates or hydrates thereof. According to the invention the acid addition salts of the betamimetics are preferably selected from among the hydrochloride,
- 25 hydrobromide, hydriodide, hydrosulphate, hydrophosphate, hydromethanesulphonate, hydronitrate, hydromaleate, hydroacetate, hydrocitrate, hydrofumarate, hydrotartrate, hydroxalate, hydrosuccinate, hydrobenzoate and hydro-p-toluenesulphonate.

- In addition, inhalable macromolecules as disclosed in EP 1 003 478 A1 or CA
- 30 2297174 A1 may also be used.

54

In addition, the compound may be selected from among the ergot alkaloid derivatives, the triptans, the CGRP-inhibitors, the phosphodiesterase-V inhibitors, optionally in the form of the racemates, enantiomers or diastereomers thereof, optionally in the form of the pharmacologically acceptable acid addition salts, the
5 solvates and/or hydrates thereof.

Examples of ergot alkaloid derivatives are dihydroergotamine and ergotamine.

SS

List of reference numerals

	1	inhaler
5	2	medicament preparation
	3	container
	4	bag
	5	pressure generator
	6	holder
10	7	drive spring
	8	locking element
	9	conveying tube
	10	non-return valve
	11	pressure chamber
15	12	delivery nozzle
	13	mouthpiece
	14	aerosol
	15	supply air opening
	16	first housing part (upper part)
20	17	inner part
	17a	upper part of the inner part
	17b	lower part of the inner part
	18	second housing part (lower part)
	19	retaining element
25	20	spring (in the lower housing part)
	21	container base
	22	piercing element
	23	add-on device
	24	chamber
30	25	housing
	26	connecting member
	27	delivery member
	28	valve
	29	add-on mouthpiece
35	30	tube
	31	face mask
	32	valve

56

Claims:

1. Portable inhaler (1) for the propellant-free nebulisation of a medicament preparation (2), having a pressure generator (5) preferably constructed as a pump and/or operating mechanically, and having a delivery nozzle (12) for delivering the nebulised medicament preparation (2) as an aerosol (14), particularly into a mouthpiece (13),

characterised in

that the inhaler (1) has an add-on device (23) with a chamber (24) for intermediate storage of the aerosol (14), wherein the chamber (24) is arranged or adapted to be arranged downstream of the delivery nozzle (12).

2. Inhaler according to claim 1, characterised in that the add-on device (23) can be fitted onto the mouthpiece (13) preferably by clamping and/or is removable from the inhaler (1) or mouthpiece (13).

3. Inhaler according to claim 1 or 2, characterised in that the add-on device (23) or the chamber (24) is at least substantially cylindrical, elongate or conical in construction.

4. Inhaler according to one of the preceding claims, characterised in that the chamber (24) has a volume of more than at least 0.1 l, preferably more than 0.2 l, more particularly of about 0.2 to 0.6 l.

5. Inhaler according to one of the preceding claims, characterised in that the mouthpiece (13) has at least one supply air opening (15) which remains open when the add-on device (23) is attached, particularly pushed on.

6. Inhaler according to one of the preceding claims, characterised in that the add-on device (23) comprises in particular at the delivery end a valve (28) for preventing air from flowing back into the chamber (24) and/or the mouthpiece (13)

57

and/or for sucking in the aerosol and/or at least one valve (32) for blowing out exhaled air.

5 7. Inhaler according to one of the preceding claims, characterised in that the add-on device (23) is equipped or adapted to be equipped preferably selectively with an add-on mouthpiece (29), a tube (30) and/or a face mask (31).

10 8. Inhaler according to one of the preceding claims, characterised in that the inhaler (1) is constructed so that the aerosol (14) is expelled at low speed, particularly at a speed of less than 2 m/s, particularly preferably of about 1.6 m/s or less, at a spacing of 10 cm from the delivery nozzle (12)

15 9. Inhaler according to one of the preceding claims, characterised in that the inhaler (1) is constructed so that it delivers and nebulises 10 to 50 µl of the medicament preparation (2) over a period of at least 1 s, particularly over 1.5 s, on each actuation or as the dose.

20 10. Inhaler according to one of the preceding claims, characterised in that the inhaler (1) is constructed so as to nebulise defined amounts of the medicament preparation (2) under pressures of 10 to 60 MPa.

11. Inhaler according to one of the preceding claims, characterised in that the pressure generation or nebulisation is carried out by spring force.

25 12. Use of an add-on device (23) with a chamber (24) in a portable inhaler (1), wherein the inhaler (1) is designed for propellant-free nebulisation of a medicament preparation (2) by means of a pressure generator (5) constructed as a pump, wherein the medicament preparation (2) can be delivered through a delivery nozzle (12) as an aerosol (14) at a speed of less than 2 m/s at a distance of 10 cm from the delivery
30 nozzle (12), the chamber (24) being connected to the inhaler (1), downstream of the

58

delivery nozzle (12), for intermediate storage of the nebulised medicament preparation (2).

59

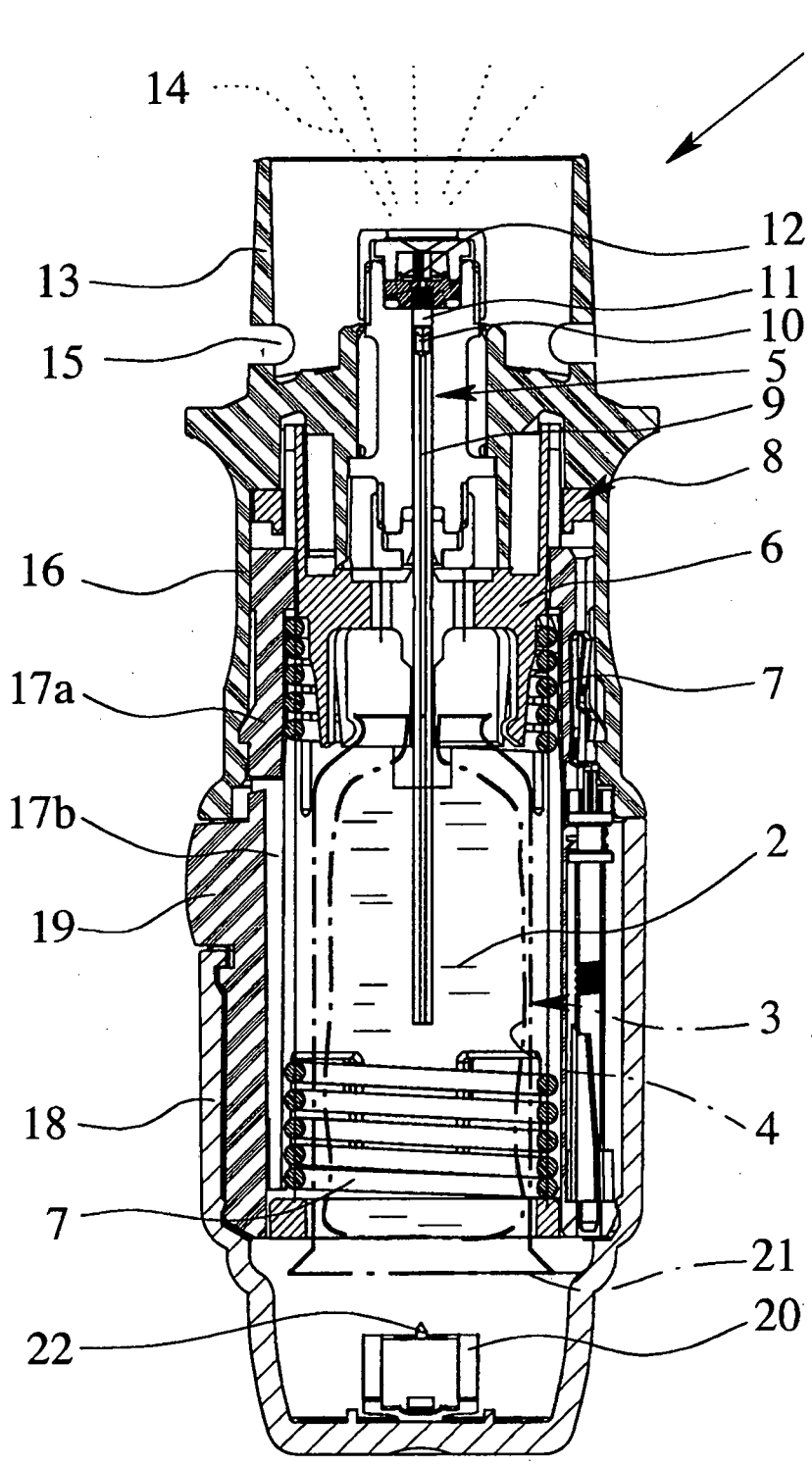


Fig. 1

60

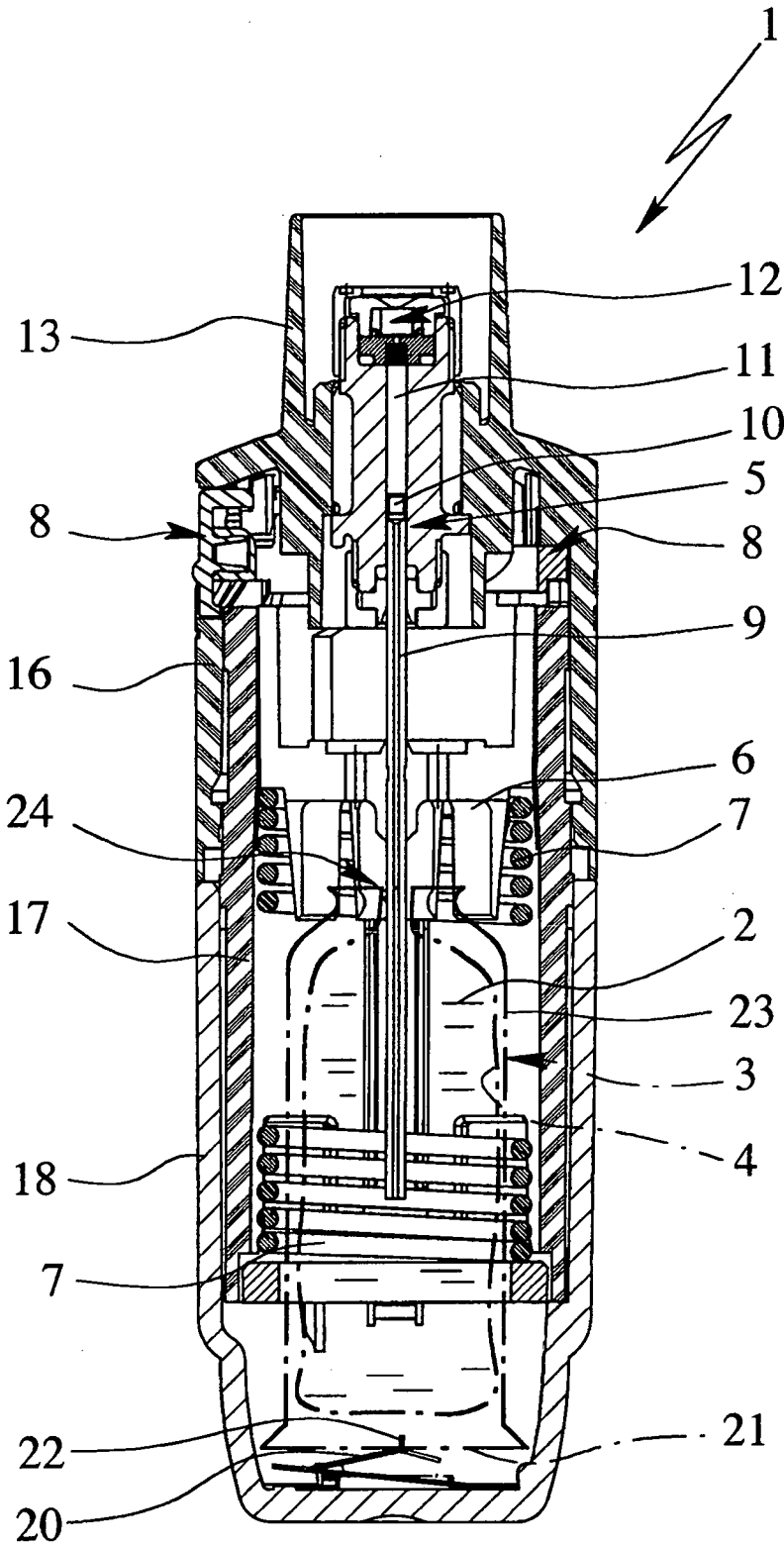


Fig. 2

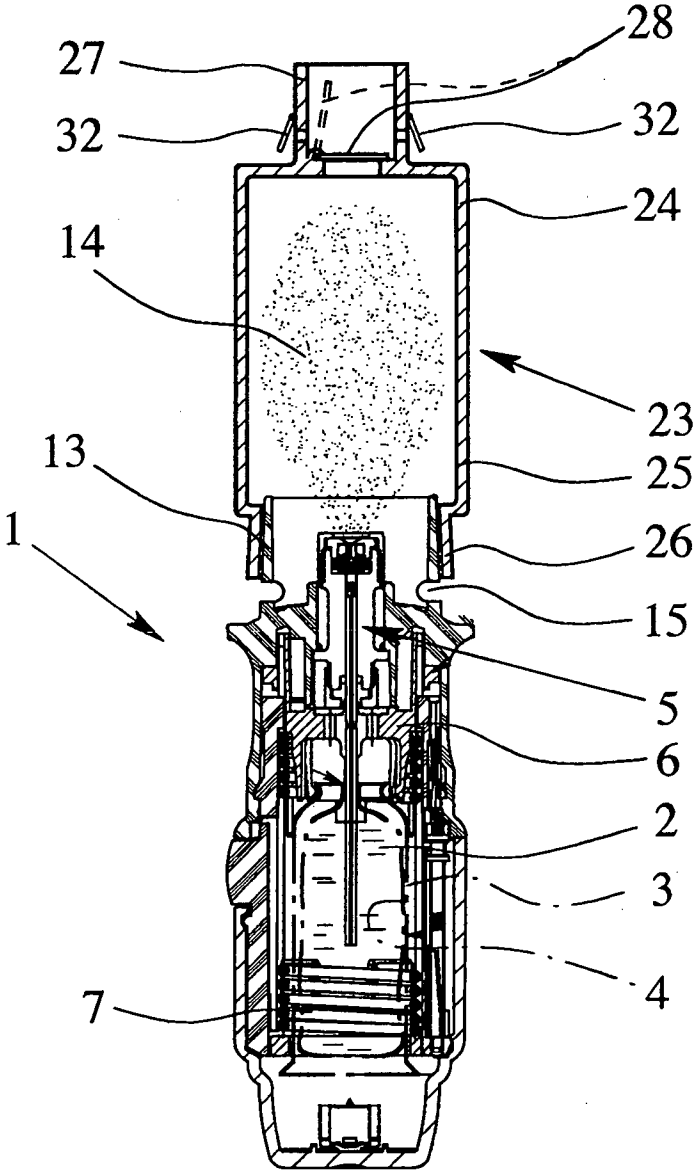


Fig. 3

62

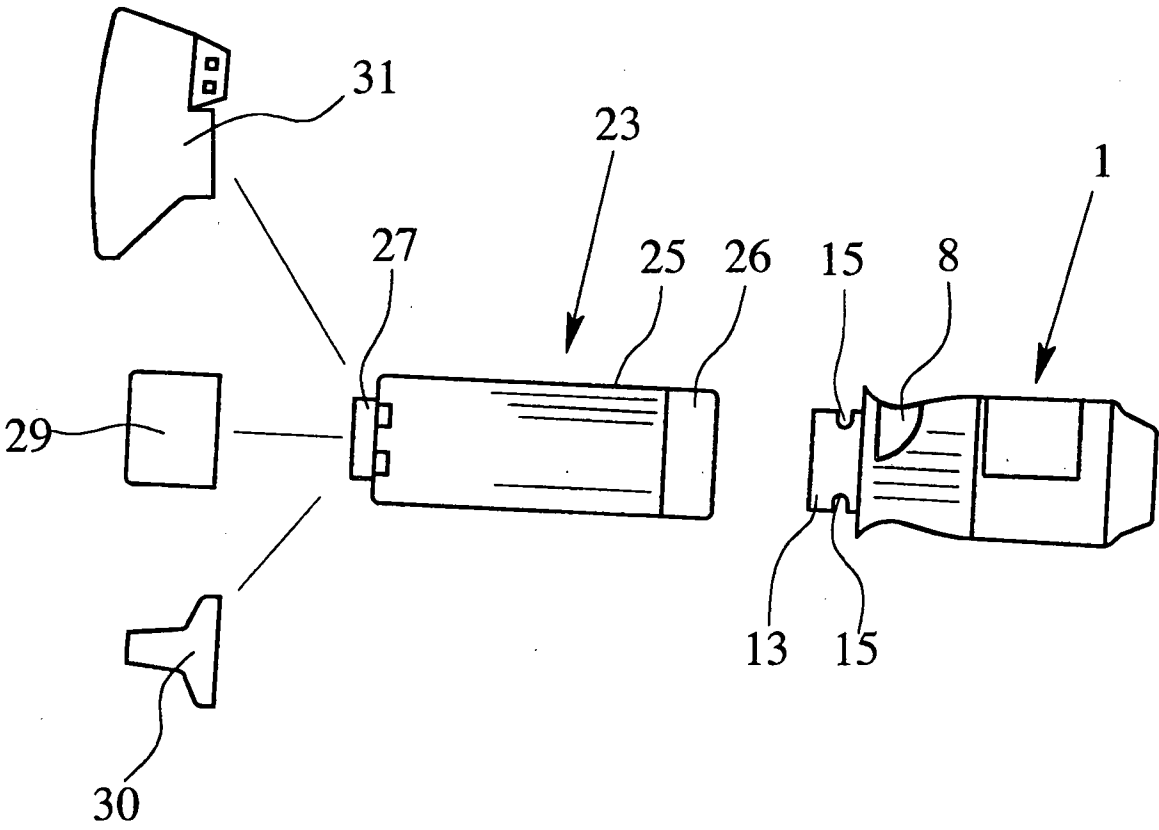


Fig. 4

63

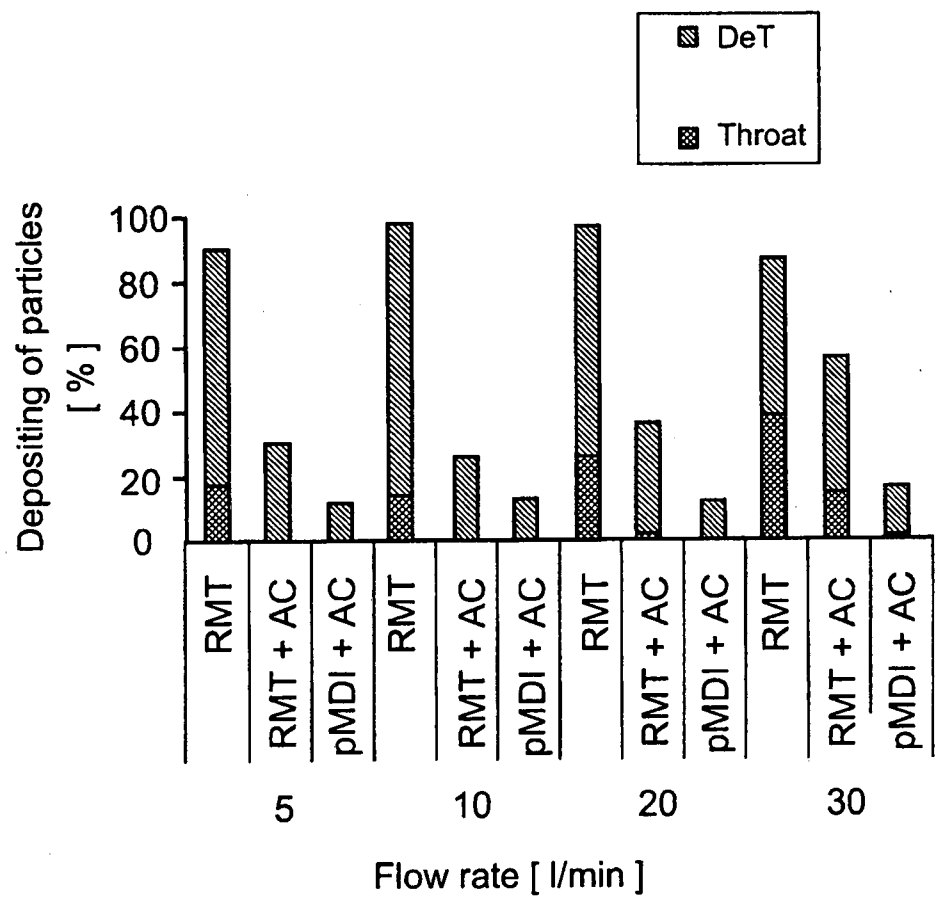


Fig. 5

64

Inhalador

La presente invención se refiere a un inhalador conforme a la cláusula precharacterizante de la reivindicación 1, así como al uso de un dispositivo
5 suplementario con una cámara para el almacenamiento intermedio de un preparado medicamentoso pulverizado.

La presente invención se refiere, en particular, a un denominado inhalador de rocío húmedo no irritante (inhalador Soft-Mist (SMI - siglas en inglés), es decir, inhaladores que generan una pulverización (aerosol) que se difunde de forma sólo
10 relativamente lenta. Inhaladores de este tipo en el sentido de la presente invención son, en particular, inhaladores en los que se expulsa un aerosol con una velocidad de menos de 2 m/s, de preferencia de menos de 1,5 m/s y, de manera muy particularmente preferida, de menos de 1 m/s (en cada caso medida a una distancia de 10 cm de una tobera de distribución).

Punto de partida de la presente invención es un inhalador tal como se
15 representa en un principio básico en el documento WO 91/14468 A1, y en una ejecución concreta en el documento WO 97/12687 A1 (Fig. 6a, 6b). El inhalador conocido presenta, como depósito de un preparado medicamentoso a pulverizar, un depósito insertable, rígido, con una bolsa interior con el preparado medicamentoso y
20 un generador de presión con un muelle de accionamiento para el transporte y la pulverización del preparado medicamentoso. La pulverización tiene lugar libre de gas propulsor, a saber por la fuerza del muelle de accionamiento. Este inhalador representa un SMI en el sentido de la presente invención.

En los inhaladores y también en los SMIs en general es problemático el que
25 deban ser coordinados el desencadenamiento de la pulverización del preparado medicamentoso y su inhalación. Esto puede suponer una dificultad para los distintos usuarios. En particular, se ha demostrado que una coordinación de este tipo es muy difícil, especialmente en el caso de niños. Estudios han demostrado que el aerosol generado no es inhalado, a menudo, de forma óptima por parte de usuarios inexpertos
30 o, por ejemplo, niños.

El documento WO 2004/091704 A1 da a conocer un dispositivo suplementario para el almacenamiento intermedio de un preparado medicamentoso pulverizado en una cámara. El dispositivo suplementario se emplea en un denominado inhalador de dosis medida (Metered Dose Inhaler - MDI). El MDI presenta un depósito bajo presión,
35 el cual contiene el preparado medicamentoso a pulverizar, así como gas propulsor. En

el accionamiento, el preparado medicamentoso es expulsado, en virtud del gas propulsor, con una presión relativamente elevada y, de manera correspondiente, con una elevada velocidad y con una elevada corriente de masa. En consecuencia, la expulsión tiene lugar sólo durante un corto periodo de tiempo, en particular durante
5 menos de 0,4 s, en la mayoría de los casos durante aproximadamente 0,15 - 0,36 s. La corta duración de la expulsión es desventajosa para la inhalación, dado que la inspiración para la inhalación dura habitualmente 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 expulsado el aerosol por un MDI, es igualmente desventajosa
10 para su incorporación en los pulmones, dado que las partículas (gotitas) del aerosol son depositadas, en virtud de la elevada velocidad, en el caso de una inhalación directa, en su mayor parte en la pared de la faringe del usuario.

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

La presente invención tiene por misión indicar un inhalador, de manera
20 particularmente preferida un SMI, y el uso de un dispositivo suplementario con una cámara para el almacenamiento intermedio de un preparado medicamentoso pulverizado, posibilitándose una simplificación de la inhalación también de aerosoles expulsados con escasa velocidad y/o evitándose y/o al menos minimizándose problemas en la coordinación de inspiración y accionamiento de un inhalador.

25 El problema anterior se resuelve mediante un inhalador conforme a la reivindicación 1 o el uso conforme a la reivindicación 12. Otros perfeccionamientos ventajosos son objeto de las reivindicaciones subordinadas.

La presente invención se basa en la idea de combinar un pulverizador portátil para la pulverización, exenta de gas propulsor, de un preparado medicamentoso y,
30 respectivamente, un SMI con un dispositivo suplementario con una cámara para el almacenamiento intermedio del aerosol generado, disponiéndose la cámara aguas abajo de una tobera de distribución del inhalador.

Se ha demostrado que mediante el dispositivo suplementario se puede alcanzar, también en el caso de un inhalador, el cual genera el aerosol a inhalar a lo
35 largo de un tiempo comparativamente largo, preferiblemente de más de 1 s, 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 distribución), una inhalación del principio activo sorprendentemente mejorada, en particular en el caso de niños pequeños o de demás personas con dificultades de coordinación. La coordinación del accionamiento del inhalador, es decir, la generación del aerosol, y se simplifica esencialmente la inhalación. El aerosol es generado por el inhalador y se pulveriza la cámara del dispositivo suplementario. El usuario puede entonces inhalar el aerosol mediante una inspiración lo más profunda posible, pero que está exenta de presiones de coordinación o sincronización.

- 5
- 10 La solución conforme a la propuesta permite una inhalación del principio activo mejor definida con una proporción en última instancia por término medio superior y/o menos oscilante, que se deposita en los pulmones. Esto permite una terapia mejorada de niños y/o una ampliación de la indicación o el empleo de otros preparados medicamentosos. En última instancia, con ello se puede emplear de forma más
- 15 universal también un inhalador exento de gas propulsor o SMI.

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

- 20 Otras ventajas, características, propiedades y aspectos de la presente invención resultan de las reivindicaciones y de la siguiente descripción de una forma de realización preferida con ayuda de los dibujos. Estos muestran:

- Fig. 1 un corte esquemático de un inhalador en estado no tensado;
- 25 Fig. 2 un corte esquemático, girado en 90° con respecto a la Fig. 1, del inhalador en estado tensado;
- Fig. 3 un corte esquemático, correspondiente a la Fig. 1, del inhalador con dispositivo suplementario incorporado;
- 30 Fig. 4 una representación esquemática, en despiece, del pulverizador y del dispositivo suplementario con diferentes piezas componentes; y
- 35 Fig. 5 una representación esquemática de los resultados de los ensayos.

63

En las figuras se usan los mismos números de referencia para partes iguales o similares, lográndose propiedades o ventajas correspondientes o comparables, incluso cuando se ha suprimido una descripción repetida.

Las Figs. 1 y 2 muestran un inhalador 1 portátil, conforme a la propuesta, para la pulverización exenta de gas propulsor de un preparado medicamentoso 2 en una representación esquemática en estado no tensado (Fig. 1) y un estado tensado (Fig. 2). Las Figs. 1 y 2 muestran el inhalador 1 con un recipiente 3 con el preparado medicamentoso 2.

En la pulverización del preparado medicamentoso 2, preferiblemente un líquido, se forma un aerosol 14 para el paso por los pulmones (Fig. 1), el cual puede ser inspirado o inhalado por un usuario o paciente, no representado. Habitualmente, la inhalación tiene lugar al menos una vez al día, en particular varias veces al día, de preferencia a intervalos predeterminados de tiempo, en particular en función de la enfermedad del paciente.

El inhalador 1 presenta el recipiente 3, preferiblemente incorporable y eventualmente intercambiable, con el preparado medicamentoso 2. El recipiente 3 forma por lo tanto un depósito para el preparado medicamentoso 2 a pulverizar. Preferiblemente, el recipiente 3 contiene una cantidad suficiente de preparado medicamentoso 2 o de principio activo para varias dosis del preparado medicamentoso 2, es decir, hacer posible varias pulverizaciones o aplicaciones. Un recipiente 3 típico, tal como se da a conocer en el documento WO 96/06011 A1, acoge un volumen de aprox. 2 a 10 ml. En relación con la estructura preferida del recipiente 3 se remite de forma complementaria al documento WO 00/49988 A2.

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

El inhalador 1 presenta, además, un dispositivo de transporte, en particular un generador de presión 5, para el transporte y la pulverización del preparado medicamentoso 2, en particular en cada caso en una cantidad de dosificación predeterminada, eventualmente ajustable.

El inhalador 1 o el generador de presión 5 presenta, en particular, un soporte 6 para el recipiente 3, un muelle de accionamiento 7 asociado, sólo parcialmente representado, preferiblemente con un elemento de bloqueo 8 asociado, accionable

manualmente para el desbloqueo, un elemento de transporte, preferiblemente un tubo de transporte 9 configurado como capilar, con una válvula opcional, en particular una válvula de retención 10, una cámara de presión 11 y/o una tobera de distribución 12, en particular en la zona de una boquilla 13.

- 5 El recipiente 3 se fija en el inhalador 1 de forma 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 configurado 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 representaciones hacia abajo con el recipiente 3 y el tubo de transporte 9, y el preparado medicamentoso 2 - mejor dicho la dosis siguiente - es aspirado desde el recipiente 3 a la cámara de presión 11 del generador de presión 5 a través de la válvula de retención 10.

- 15 En 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 y actúa entonces como un punzón de presión. Esta presión expulsa el preparado medicamentoso 2 a través de la tobera de distribución 12, siendo pulverizado en el aerosol 14 que pasa preferiblemente por los pulmones, tal como se indica en las Figs. 1 y 3.

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

- 25 Durante el proceso de pulverización el recipiente 3 es movido de nuevo a su posición de partida por el muelle de accionamiento 7. El recipiente 3 realiza, por lo tanto, un movimiento de carrera durante el proceso de tensado y durante el proceso de pulverización.

- 30 El inhalador 1 presenta, en particular, una primera parte de la carcasa (parte superior) 16 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), en donde junto a la parte interna 17 está fijada de forma liberable, en particular está insertada una segunda parte de la carcasa (parte inferior) 18, en particular manualmente accionable o giratoria, preferiblemente por medio de un cierre de seguridad o elemento de soporte 19. En particular, el cierre de seguridad o el elemento de soporte 19 está configurado de

manera que esté excluida una apertura inadvertida del inhalador 1 o una retirada de la segunda parte de la carcasa 18. En particular, para desprender la segunda parte de la carcasa 18 el elemento de soporte 19 es presionado en contra de la fuerza del muelle. Para incorporar y/o intercambiar el recipiente 3, la segunda parte de la carcasa 18 se
5 puede desprender del inhalador 1. La segunda parte de la carcasa 18 forma preferiblemente una parte inferior de la carcasa a modo de caperuza y/o rodea o ataca por encima a una zona extrema libre inferior del recipiente 3.

La segunda parte de la carcasa 18 puede girarse con relación a la primera parte de la carcasa 16, siendo girada conjuntamente la parte interna 17. Con ello, el
10 muelle de accionamiento 7 es tensado en dirección axial a través de un accionamiento, no representado en detalle, que actúa sobre el soporte 6. Con el tensado, el recipiente 3 es movido axialmente hacia abajo o (sigue siendo) movido con su zona extrema a la segunda parte de la carcasa 18 o hacia su extremo del lado frontal, hasta que el recipiente 3 adopte una posición final indicada en la Fig. 2. En
15 este estado, el muelle de accionamiento 7 o el inhalador 1 es tensado y bloqueado.

El inhalador 1 presenta preferiblemente un dispositivo para la ventilación forzada del recipiente 3.

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 el fondo 21 del
20 recipiente un muelle 20, que actúa axialmente y dispuesto en la parte 18 de la carcasa, muelle que, para la ventilación, pincha con un elemento punzante 22 al recipiente 3 o a un sellado en el lado del fondo, en particular estanco a los gases en el apoyo por vez primera.

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

Ha de observarse que en el punzonamiento para la ventilación se abre únicamente la envoltura exterior del recipiente 3. La bolsa 4 con el preparado medicamentoso 2 queda intacta. En el caso de la extracción de la formulación
30 medicamentosa 2 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.

Para utilizar el inhalador 1 debe emplearse primero el recipiente 3. Esto se realiza, de preferencia, retirando o eliminando la segunda parte de la carcasa 18. A
35 continuación, el recipiente 3 es introducido o desplazado axialmente en la parte interna

17. En este caso tiene lugar una apertura o cierre en el lado superior del recipiente 3. 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 preferencia previsto en el lado superior y, a continuación, es introducido, a través de un tabique en el lado superior del recipiente 3 en el interior de la bolsa 4. Así, se establece la unión fluida entre el recipiente 3 - mejor dicho 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.

A continuación, se suspende de nuevo la segunda parte de la carcasa 18. Ahora puede tener lugar el tensado por vez primera del inhalador 1. En este caso, el recipiente 3 es punzonamiento por el lado del fondo por el elemento de punzonamiento 22, es decir, es ventilado forzosamente, como ya se ha explicado.

Antes del uso por vez primera tiene lugar, después de la aplicación o unión fluida del recipiente 3, un tensado preferiblemente múltiple y un accionamiento del inhalador 1. Mediante este denominado primado, el aire eventualmente presente en el tubo de transporte 9 y en el generador de presión 5 hasta la tobera de distribución 12 es desplazado por el preparado medicamentoso 2. A continuación, el inhalador 1 está preparado para la inhalación.

La cantidad de preparado medicamentoso 2 expulsado por carrera o proceso de pulverización asciende de preferencia a aproximadamente 10 μ l hasta 50 μ l, en particular de aproximadamente 10 μ l a 20 μ l, de manera muy particularmente preferida a aproximadamente 15 μ l.

El muelle de accionamiento 7 esta montado, de preferencia pretensado, con el fin de alcanzar una elevada presión de transporte. En el inhalador 1 conforme a la propuesta la puesta a presión y el transporte del preparado medicamentoso 2 tiene lugar durante el proceso de pulverización, a saber solamente por la fuerza elástica, en particular sólo por la fuerza del muelle de accionamiento 7.

El inhalador 1 está configurado de preferencia de manera que el preparado medicamentoso 2 en el generador de presión 5 o en la cámara de presión 11 alcanza en la distribución una presión de 5 MPa a 60 MPa, en particular de aproximadamente 10 MPa a 50 MPa. De manera particularmente preferida, en la distribución o pulverización del preparado medicamentoso 2 se alcanza una presión de aproximadamente 5 MPa a 60 MPa, en particular de aproximadamente 10 a 30 MPa, en la tobera de distribución o en los orificios de la tobera. El preparado medicamentoso 2 se transforma luego en el aerosol 14, cuyas gotitas presentan un diámetro aerodinámico de hasta 20 μ m, de preferencia de aproximadamente 3 μ m a 10 μ m. La

acción de pulverización o el efecto de pulverización es determinado o sustentado por rayos que preferiblemente se cruzan, los cuales son distribuidos por la tobera de distribución 12.

El inhalador 1 está configurado de preferencia de manera que el aerosol 14 es distribuido 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 distribución 12). Así, el inhalador 1 está configurado, de preferencia, como SMI. La baja velocidad de distribución puede determinarse o sustentarse por rayos del preparado medicamentoso 2 que preferiblemente se cruzan, los cuales son distribuidos por la tobera de distribución 12, y/o por la correspondiente elección de la fuerza elástica.

De manera particularmente preferida, el inhalador 1 está configurado de manera que la generación de aerosol dura en cada caso más de al menos 1, en particular más de al menos 1,5 s. La duración para la pulverización de una dosis o de un accionamiento del inhalador 1 es, por lo tanto, de al menos 1 s, en particular superior a 1,5 s.

El inhalador 1 presenta un dispositivo suplementario 23 con una cámara 24 para el almacenamiento intermedio del aerosol 14 generado por el inhalador 1, tal como se muestra en un corte esquemático conforme a la Fig. 3.

La cámara 24 está dispuesta o se puede disponer aguas abajo de la tobera de distribución 12. Sirve para la recogida y el almacenamiento intermedio del aerosol 14 generado por el inhalador 1.

De preferencia, el dispositivo suplementario 23 o su cámara 24 está configurado en esencia de forma cilíndrica, alargada o cónica.

De preferencia, la cámara 24 está ampliada en sección transversal con respecto a la boquilla 13 del inhalador 1 y/o se amplía al menos por tramos hacia el extremo de distribución o el extremo libre del dispositivo suplementario 23. Con ello se puede conseguir que el aerosol 14 incida en una extensión lo más pequeña posible sobre una pared de la cámara 24. Así, se puede minimizar la precipitación o la separación en la pared de la cámara del preparado medicamentoso 2 pulverizado.

La cámara 24 presenta preferiblemente un volumen de más de 0,1 l, en particular de más de 0,2 l, de manera particularmente preferida 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 generado por el accionamiento del inhalador 1 puede ser recogido esencialmente por completo por la

12

cámara 24, sin que el aerosol 14 o el preparado medicamentoso 2 pulverizado precipite o se separe esencialmente junto a la pared interior de la cámara.

El dispositivo suplementario 23 presenta en el ejemplo de representación preferiblemente una carcasa 25, la cual está configurada en particular de forma
5 alargada y/o cilíndrica.

El dispositivo suplementario 23 o su carcasa 25 está configurado de preferencia, al menos esencialmente rígido. Sin embargo, el dispositivo suplementario 23, la cámara 24 o la carcasa 25 puede estar configurado básicamente, también de forma flexible, hinchable y/o telescópico, en particular con el fin de poder minimizar la
10 demanda de espacio en el caso de no utilizarlo y/o para el transporte.

El dispositivo suplementario 23 o la carcasa 25 presenta preferiblemente una pieza de conexión 26 para la unión con el inhalador 1, en particular su boquilla 13.

De preferencia, el dispositivo suplementario 23 o la pieza de conexión 26 puede ser enchufada, en particular de forma apretada, en la boquilla 13 y/o puede ser
15 liberada de nuevo por el inhalador 1 o la boquilla 13. Sin embargo, el dispositivo suplementario 23 puede estar unido o puede ser unido, en caso necesario, también de forma firme o no soltable con el inhalador 1.

En el ejemplo de representación, la boquilla 13 presenta, preferiblemente, al menos un orificio de aire de entrada 15. De manera particularmente preferida, al
20 menos un orificio de aire de entrada 15 queda abierto con el dispositivo suplementario 23 conectado, en particular enchufado, tal como se representa en la Fig. 3. Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante una correspondiente configuración cónica de la boquilla 13 y una configuración de la pieza de conexión 26, complementaria a la anterior, mediante un tope no representado y/o mediante demás medidas
25 constructivas.

De preferencia, el dispositivo suplementario 23 no puede ser girado con relación al inhalador 1. En el ejemplo de representación esto se puede conseguir debido a que la boquilla 13 del inhalador 1 presenta un contorno exterior no redondo, sino aquí preferentemente ovalado, al cual está adaptada correspondientemente la
30 pieza de conexión 26. Sin embargo, aquí también son posibles otras soluciones constructivas.

El dispositivo suplementario 23 o la carcasa 25 presenta, preferiblemente, una pieza de entrega 27 para la entrega del aerosol 14. La pieza de entrega 27 está dispuesta, preferiblemente, en el extremo de la cámara 24 o de la carcasa 25
35 enfrente a la pieza de conexión 26.

73

De manera particularmente preferida, la pieza de conexión 26 y la pieza de entrega 27 están conformadas enterizas en la carcasa 25. Sin embargo, también son posibles otras soluciones constructivas.

5 Preferiblemente, la cámara 24 o la carcasa 25 está configurada, al menos en parte o en conjunto transparente. Esto es particularmente ventajoso para su limpieza.

El dispositivo suplementario 23 presenta, de preferencia, una válvula 28 para evitar un reflujo de aire a la cámara 24. De esta forma se puede 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.

10 En el caso de la válvula 28 se trata, de preferencia, de una válvula de retención.

De manera particularmente preferida, la válvula 28 está montada en la pieza 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
15 fines de limpieza.

Alternativa o adicionalmente a la válvula 28, el inhalador 1 conforme a la propuesta puede presentar también un dispositivo de válvula (no representado) en la zona de la boquilla 13 y/o del o de los orificios de aire de entrada 15, con el fin de bloquear un reflujo hacia fuera de aire desde la cámara 24 a través de la boquilla 13 y
20 a través del o de los orificios de aire de entrada 15.

Alternativa o adicionalmente, el dispositivo suplementario 23 puede presentar también un dispositivo de válvula adicional (no representado), por ejemplo entre la pieza 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 bloquear su salida. En este caso, los orificios de aire de
25 entrada 15 pueden también suprimirse por completo y/o ser cubiertos o cerrados por el dispositivo suplementario 24.

De preferencia, el dispositivo suplementario 23 presenta, 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
30 válvulas 32 de este tipo en estado abierto. Los lóbulos de la válvula están levantados en este caso de los orificios de salida asociados. La al menos una válvula 32 está dispuesta, de preferencia, en el lado de entrega, en particular junto a la pieza de entrega 27. Sin embargo, también son posibles otras soluciones constructivas.

Al inspirar un usuario, no representado, abre la válvula 28, tal como se
35 representa con línea discontinua en la Fig. 3. Las válvulas 32 están cerradas. El

aerosol 14 es aspirado de la cámara 24 y es distribuido a través de la pieza de entrega 27. Al espirar, la válvula 28 se cierra o está cerrada. Las válvulas 32 se abren y permiten un soplado del aire de espiración, sin que el aire de espiración fluya en la cámara 24 o afecte al aerosol 14.

- 5 El dispositivo suplementario 23 o su pieza de entrega 27 puede estar equipado o equiparse en el lado de entrega preferiblemente con una boquilla adicional 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 10 30 y/o la máscara facial 31 al dispositivo suplementario 23 o a su pieza de entrega.

- Investigaciones han demostrado que el uso conforme a la propuesta del dispositivo suplementario 23 en el inhalador 1, es decir, el almacenamiento intermedio conforme a la propuesta del aerosol 14 generado por el inhalador 1 en una cámara 24 suficientemente grande, puede contribuir esencialmente a que una gran proporción del principio activo sea recogida en los pulmones al inhalar, también en el caso de 15 problemas de coordinación.

La Fig. 5 adjunta representa la porción de principio activo que se proporciona en conjunto a los pulmones (DeT) y la porción de principio activo depositada en la faringe (garganta) en función de la cantidad de dosis total para diferentes inhaladores.

- 20 El eje vertical muestra la proporción porcentual de la dosis respectiva que es distribuida en realidad, en donde DeT representa la porción proporcionada a los pulmones al inhalar, y garganta representa la porción que se deposita en la faringe. La deposición de principio activo se determinó referida al contenido declarado utilizando un modelo de faringe según Finlay. Se tomó como base un volumen inhalado de en 25 total 0,5 l.

- 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 muestra el resultado del inhalador 1 sin dispositivo suplementario 23, RMT+AC muestra el resultado de la combinación del inhalador 1 con el dispositivo 30 suplementario 23. pMDI+AC muestra el resultado en la combinación de un MDI usual con el dispositivo suplementario 23. Los números 5, 10, 20 y 30 indican en cada caso el caudal en l/mm.

- De la Fig. 5 resulta que el uso del dispositivo suplementario 23 conduce a una disminución de la deposición en la faringe. Esto es favorable para aplicaciones 35 pediátricas, ya que, por norma general, el principio activo depositado en la faringe no

coopera en la terapia, sino que, a menudo, conduce a efectos secundarios (sistémicos). El empleo del dispositivo suplementario 23 es bueno, ya que sólo por encima de un caudal de 20 l/min se puede detectar, al emplear el dispositivo suplementario 23, una escasa deposición en la faringe. En el caso de todos los caudales la deposición en la faringe en el caso de la combinación conforme a la propuesta del inhalador 1 (SMI) con el dispositivo suplementario 23 es menor que la del inhalador 1 (SMI) solo. La DeT es correlacionable con el posible efecto terapéutico. La combinación conforme a la propuesta del inhalador 1 (SMI) con el dispositivo suplementario 23 presenta siempre una DeT mayor que un MDI habitual con el dispositivo suplementario 23. Se puede detectar la pérdida de DeT mediante el empleo del dispositivo suplementario 23 en comparación con el inhalador 1 conforme a la propuesta sin dispositivo suplementario 23, pero es esencialmente menos estimable que en el caso de un MDI habitual. Por lo tanto, se puede partir de una actividad superior o de una mayor proporción de principio activo que llega a los pulmones en el caso de la solución conforme a la propuesta.

Para completar la divulgación de la presente solicitud de patente y para la ejecución preferida del inhalador 1 se remite por previsión al contenido completo de la divulgación tanto del documento WO 91/14468 A1 como del documento WO 97/12687 A1.

En contraposición a los aparatos fijos o similares, el inhalador 1 conforme a la propuesta está configurado preferiblemente de forma transportable, en particular se trata de un aparato manual móvil.

Debido a su forma cilíndrica y un tamaño práctico de al menos 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 presiones elevadas a través de pequeñas toberas, de modo que se producen aerosoles inhalables.

El inhalador 1 conforme a la propuesta trabaja, en particular, de forma puramente mecánica. Sin embargo, el inhalador 1 puede también trabajar, básicamente, de cualquier otra manera. En particular, la expresión "dispositivo de transporte" o "generador de presión" se ha de entender en un sentido muy general. Por ejemplo, la presión necesaria para la distribución y pulverización puede generarse también mediante un gas propulsor, una bomba o de cualquier otra manera.

El inhalador 1 conforme a la propuesta está configurado para una pulverización breve del preparado medicamentoso 2, por ejemplo para una a dos inhalaciones. Sin

76

embargo, también puede estar configurado o puede emplearse para una pulverización más prolongada o continua.

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

5 Los compuestos mencionados más abajo se pueden usar solos o en combinación en el dispositivo según la invención. En los compuestos abajo mencionados W es un principio farmacológicamente activo y se selecciona (por ejemplo) del grupo consistente en betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de
10 dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF e inhibidores de PI3-quinasa. Además, pueden combinarse combinaciones dobles o triples de W y pueden pasar a emplearse en el dispositivo según la invención. Las combinaciones de W mencionadas a modo de ejemplo serían:

- W representa un betamimético, combinado con un anticolinérgico,
15 corticosteroide, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4,
- W representa un anticolinérgico, combinado con un betamimético, corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4,
- 20 - W representa un corticosteroide combinado con inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4,
- W representa un inhibidor de PDE4, combinado con inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4,
- W representa un inhibidor de EGFR, combinado con un antagonista de LTD4,

25 Como betamiméticos se usan, en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionadas del grupo que consiste en albuterol, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina,
30 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
- 35 - 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]-amino}etil]-2(3H)-

benzotiazolona

- 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol
- 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol
- 5 - 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol
- 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol
- 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol
- 10 - 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
- 15 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(éster etílico del ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 20 - 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
- 25 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 30 - ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico
- 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 35 - 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
- 5 - 8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-{2-[4-(6-metoxi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-1H-quinolin-2-ona
- 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona
- 5-[2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona
- 10 - [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
- 15 - 3-(3-{7-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-heptiloxi}-propil)-bencilsulfonamida
- 4-(2-{6-[4-(3-ciclopentansulfonil-fenil)-butoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol
- 20 - N-adamantan-2-il-2-(3-{2-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-propil}-fenil)-acetamida,

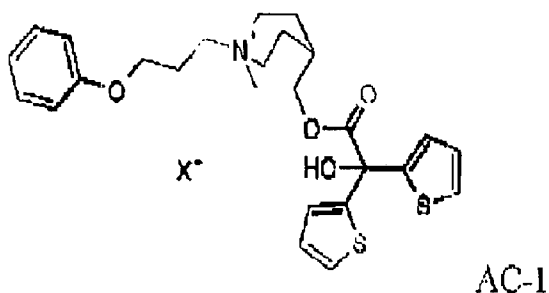
eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. Según la invención se prefieren, preferiblemente, las sales por adición de ácidos de los betamiméticos, seleccionadas del grupo consistente en hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

30 Como anticolinérgicos se emplean aquí, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo que consiste en sales de tiotropio, con preferencia la sal de bromuro, sales de oxitropio, con preferencia la sal de bromuro, sales de flutropio, con preferencia la sal de bromuro, sales de ipratropio, con preferencia la sal de bromuro, sales de glicopirronio, con preferencia la sal de bromuro, sales de trospio, 35 con preferencia la sal de cloruro, tolterodina. En las sales precedentemente

79

5 mencionadas los cationes representan los componentes farmacológicamente activos. Como aniones, las sales precedentemente mencionadas pueden contener, de preferencia, 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.

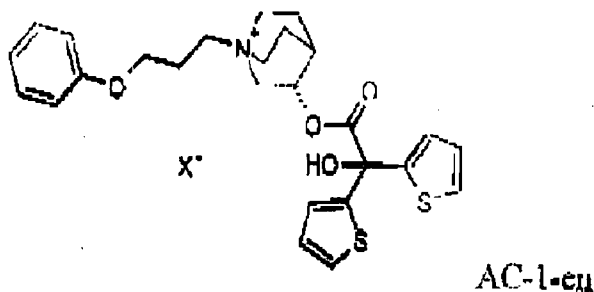
Asimismo, anticolinérgicos preferidos se seleccionan de las sales de la fórmula AC-1



10

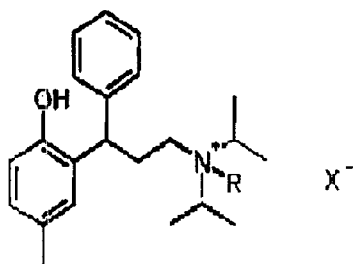
en donde X^- es un anión con carga negativa simple, con preferencia un anión seleccionado del grupo formado por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluensulfonato, con preferencia un anión con carga negativa simple, con preferencia especial un anión seleccionado del grupo formado por fluoruro, cloruro, bromuro, metansulfonato y p-toluensulfonato, en especial con preferencia bromuro, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o hidratos. Tienen singular importancia aquellas combinaciones de fármacos que contienen los enantiómeros de la fórmula AC-1-en

20



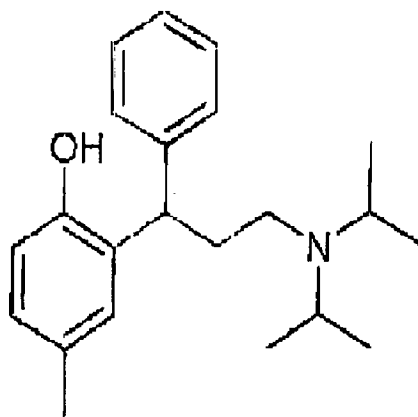
en donde X^- puede presentar los significados precedentemente mencionados. Anticolinérgicos adicionalmente preferidos se seleccionan de las sales de la fórmula

AC-2



AC-2

- 5 en donde R es metilo o etilo y en donde X⁻ puede presentar los significados previamente mencionados. En una forma de realización alternativa, el compuesto de la fórmula AC-2 también puede existir en forma de la base libre AC-2-base.



AC-2-base

Otros compuestos mencionados son:

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

Los compuestos previamente mencionados también se pueden emplear como sales en el marco de la presente invención, empleando en lugar del metobromuro las sales meto-X, en donde X puede tener los significados previamente citados para X⁻.

Como corticosteroides se usan aquí, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo consistente en beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, etiprednol, flunisolida, fluticasona, loteprednol, mometasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, triamcinolona, RPR-106541, NS-126, ST-26 y

- (S)-fluorometiléster del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-7-carbotiónico
- (S)-(2-oxo-tetrahidro-furan-3S-il)éster del ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotiónico,

82

- éster cianometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17-carboxílico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos. Toda
- 5 referencia a esteroides incluye una referencia a sus sales o derivados, hidratos o solvatos eventualmente 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, dicloroacetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o también furoatos.
- 10 Como inhibidores de PDE4 se usan en este caso, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo que consiste en 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,
- 15 CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370 y
 - N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida
 - (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s]-[1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida
 - (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona
 - 20 - 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona
 - ácido cis [4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico]
 - 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona
 - 25 - cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]
 - (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato
 - (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato
 - 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina
 - 30 - 9-ciclopentil-1,5,6-dihidro-7-etil-3-(terc-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina,
- eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por
- 35 adición de ácidos de los betamiméticos seleccionados del grupo compuesto por

hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato.

5 Como antagonistas de LTD4 se usan aquí, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo que consiste en montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-507B, VUF-K-8707, L-733321 y

- 10 - ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropano-acético,
 - ácido 1-(((1(R)-3-(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropanacético
 - ácido [2-[[2-(4-terc.-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético,
- 15 eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos de los betamiméticos seleccionadas del grupo compuesto por
- 20 hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfito, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato. Por sales o derivados, para cuya formación están eventualmente en condiciones los antagonistas de LTD4, se entienden, a modo de ejemplo: sales alcalinas, tales como, por ejemplo, sales de sodio o de potasio, sales alcalinotérreas, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos,
- 25 palmitatos, pivalatos o también furoatos.

 Como inhibidores de EGFR se usan aquí, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo consistente en cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 y

- 30 - 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
- 35 - 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-

84

- ciclopentiloxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina
 - 5 - 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
 - 10 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina
 - 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
 - 15 - 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
 - 20 - 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina
 - 25 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopentilmetoxi-quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina
 - 30 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
 - 35 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-

85

- [(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-idroxi-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-metansulfonil-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-
- 10 [(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
- 15 - 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-
- 20 [(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
- 25 - 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
- 30 - 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
- 35 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,

86

- 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-
5 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
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina
15
- 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,
- 20 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
25
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 30 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
35

87

- 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
- 5 - 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-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
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 15 - 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
- 20 - 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-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 25 - 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
- 30 - 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-azabicyclo[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
- 5 - 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
- 10 - 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
- 15 - 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-metansulfonil-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
- 20 - 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
- 25 - 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,

eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y

30 eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos de los betamiméticos seleccionados del grupo compuesto por hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato,

35 hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-

toluensulfonato.

Como agonistas de dopamina se usan aquí, con preferencia, compuestos que están seleccionados del grupo que consiste en bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropiniroi, talipexol, 5 tergurida y viozan, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos farmacológicamente compatibles. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos de los betamiméticos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, 10 hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato.

Como antihistamínicos H1 se usan aquí, con preferencia, compuestos seleccionados del grupo compuesto por epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, 15 levocabastina, loratadina, mizolastina, cetotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorofeniramina, feniramina, doxilamina, clorofenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereoisómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos o hidratos 20 farmacológicamente tolerables. De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácidos de los betamiméticos seleccionados del grupo compuesto por hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p- 25 toluenosulfonato.

Además, pueden utilizarse macromoléculas inhalables, tal como se dan a conocer en el documento EP 1 003 478 A1 o CA 2297174 A1.

Además, el compuesto puede provenir del grupo de los derivados de alcaloides del cornezuelo de centeno, los triptanos, los inhibidores de CGRP, los inhibidores de la 30 fosfodiesterasa V, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, sus solvatos y/o hidratos farmacológicamente tolerables .

Como derivados de alcaloides madre de maíz: dihidroergotamina, ergotamina.

Lista de símbolos de referencia

	1	Inhalador
	2	Preparado medicamentoso
	3	Recipiente
5	4	Bolsa
	5	Generador de presión
	6	Soporte
	7	Muelle de accionamiento
	8	Elemento de bloqueo
10	8	Tubo de transporte
	10	Válvula de retención
	11	Cámara de presión
	12	Tobera de distribución
	13	Boquilla
15	14	Aerosol
	15	Orificio de aire de entrada
	16	Primera parte de la carcasa (parte superior)
	17	Parte interna
	17a	Parte superior de la parte interna
20	17b	Parte inferior de la parte interna
	18	Segunda parte de la carcasa (parte inferior)
	19	Elemento de sujeción
	20	Muelle (en la parte inferior de la carcasa)
	21	Fondo del recipiente
25	22	Elemento de punzonamiento
	23	Dispositivo suplementario
	24	Cámara
	25	Carcasa
	26	Pieza de conexión
30	27	Pieza de entrega
	28	Válvula
	29	Boquilla suplementaria
	30	Tubo
	31	Máscara facial
35	32	Válvula

91

REIVINDICACIONES

1. Inhalador (1) portátil para la pulverización, exenta de gas propulsor, de un preparado medicamentoso (2), con un generador de presión (5) configurada preferiblemente como bomba y/o que trabaja mecánicamente y con una tobera de distribución (12) para la distribución del preparado medicamentoso (2) pulverizado en forma de aerosol (14), en particular en una boquilla (13), caracterizado porque el inhalador (1) presenta un dispositivo suplementario (23) con una cámara (24) para el almacenamiento intermedio del aerosol (14), en donde la cámara (24) está dispuesta o puede ser dispuesta aguas abajo de la tobera de distribución (12).
2. Inhalador según la reivindicación 1, caracterizado porque el dispositivo suplementario (23) puede ser enchufado, de preferencia de forma apretada, en la boquilla (13) y/o puede ser separado del inhalador (1) o la boquilla (13).
3. Inhalador según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el dispositivo suplementario (23) o la cámara (24) está configurado en esencia de forma cilíndrica, alargada o cónica.
4. Inhalador según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la cámara (24) presenta un volumen de más de al menos 0,1 l, de preferencia más de 0,2 l, en particular de aproximadamente 0,2 a 0,6 l.
5. Inhalador según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la boquilla (13) presenta al menos un orificio para aire de entrada (15), el cual queda abierto en el caso de un dispositivo suplementario (23) conectado, en particular enchufado.
6. Inhalador según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el dispositivo suplementario (23) presenta, en particular en el lado de entrega, una válvula (28) para evitar un reflujo de aire en la cámara (24) y/o la boquilla (13) y/o para succionar el aerosol y/o al menos una válvula (32) para espirar aire de espiración.

7. Inhalador según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el dispositivo suplementario (23) está equipado o puede ser equipado en el lado de entrega, de preferencia a elección, con una boquilla suplementaria (29), un tubo (30) y/o una máscara facial (31).

5

8. Inhalador según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el inhalador (1) está configurado de manera que el aerosol (14) es distribuido 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, a una distancia de 10 cm de la tobera de distribución (12).

10

9. Inhalador según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el inhalador (1) está configurado de manera que por cada accionamiento o como dosis distribuye y pulveriza en cada caso 10 a 50 µl del preparado medicamentoso (2) a lo largo de un tiempo de al menos 1 s, en particular de más de 1,5 s.

15

10. Inhalador según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el inhalador (1) está configurado de manera que pulveriza cantidades definidas del preparado medicamentoso (2) a presiones de 10 a 60 MPa.

20

11. Inhalador según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la generación de presión o la pulverización tiene lugar mediante fuerza elástica.

25

12. Uso de un dispositivo suplementario (23) con una cámara (24) en un inhalador (1) portátil, en donde el inhalador (1) para la pulverización exenta de gas propulsor de un preparado medicamentoso (2) por medio de un generador de presión (5) configurado como bomba, en donde el preparado medicamentoso (2) puede ser distribuido a través de una tobera de distribución (12) en forma de un aerosol (14) con una velocidad de menos de 2 m/s a una distancia de 10 cm de la tobera de distribución (12), en donde la cámara (24) se conecta aguas abajo de la tobera de distribución (12) en el inhalador (1) para el almacenamiento intermedio del preparado medicamentoso (2) pulverizado.

30

35

Resumen
INHALADOR

- 5 Se propone un inhalador (1) para la pulverización, exenta de gas propulsor, de un preparado medicamentoso. El inhalador genera un aerosol con una baja velocidad. El inhalador se combina con un dispositivo suplementario (23) para el almacenamiento intermedio del aerosol generado, con el fin de posibilitar una inhalación más sencilla, en particular para niños.

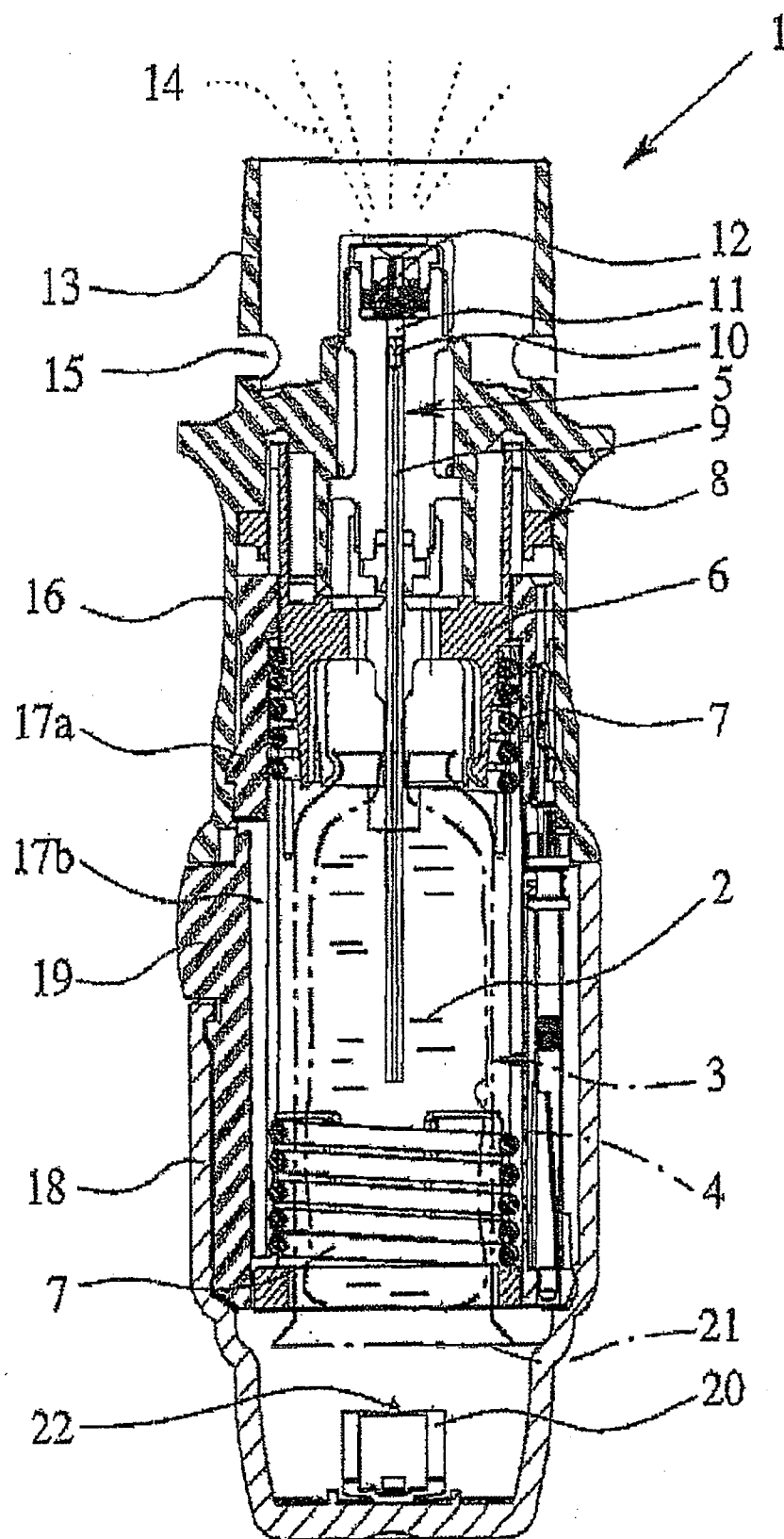


Fig. 1

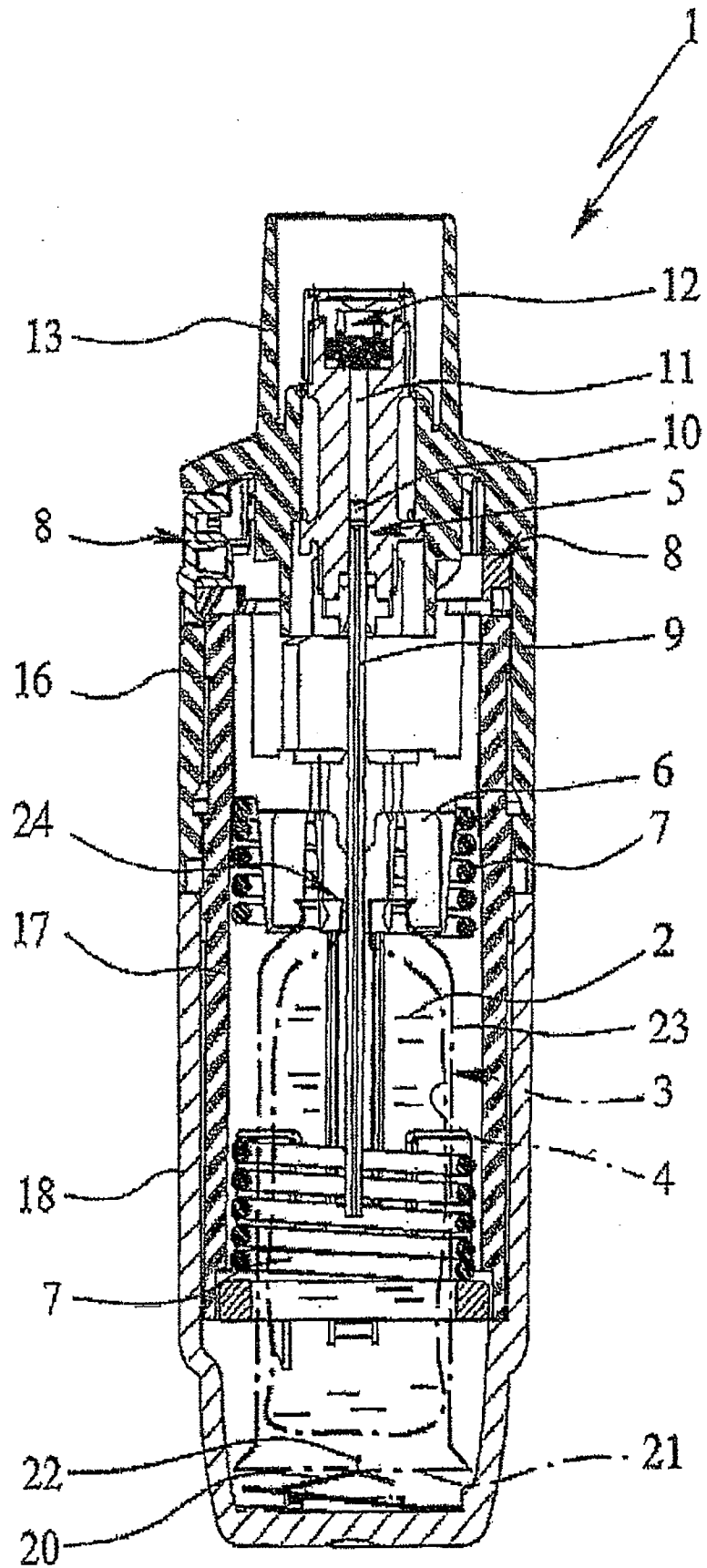


Fig. 2

9b

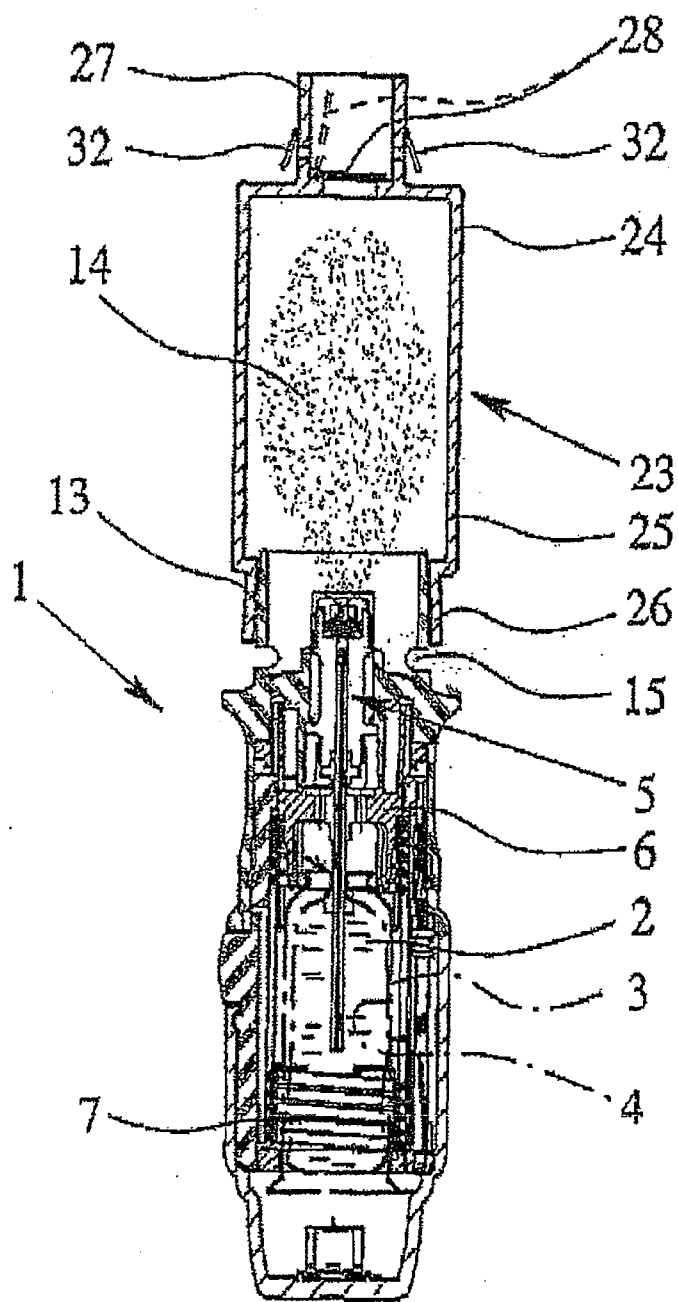


Fig. 3

97

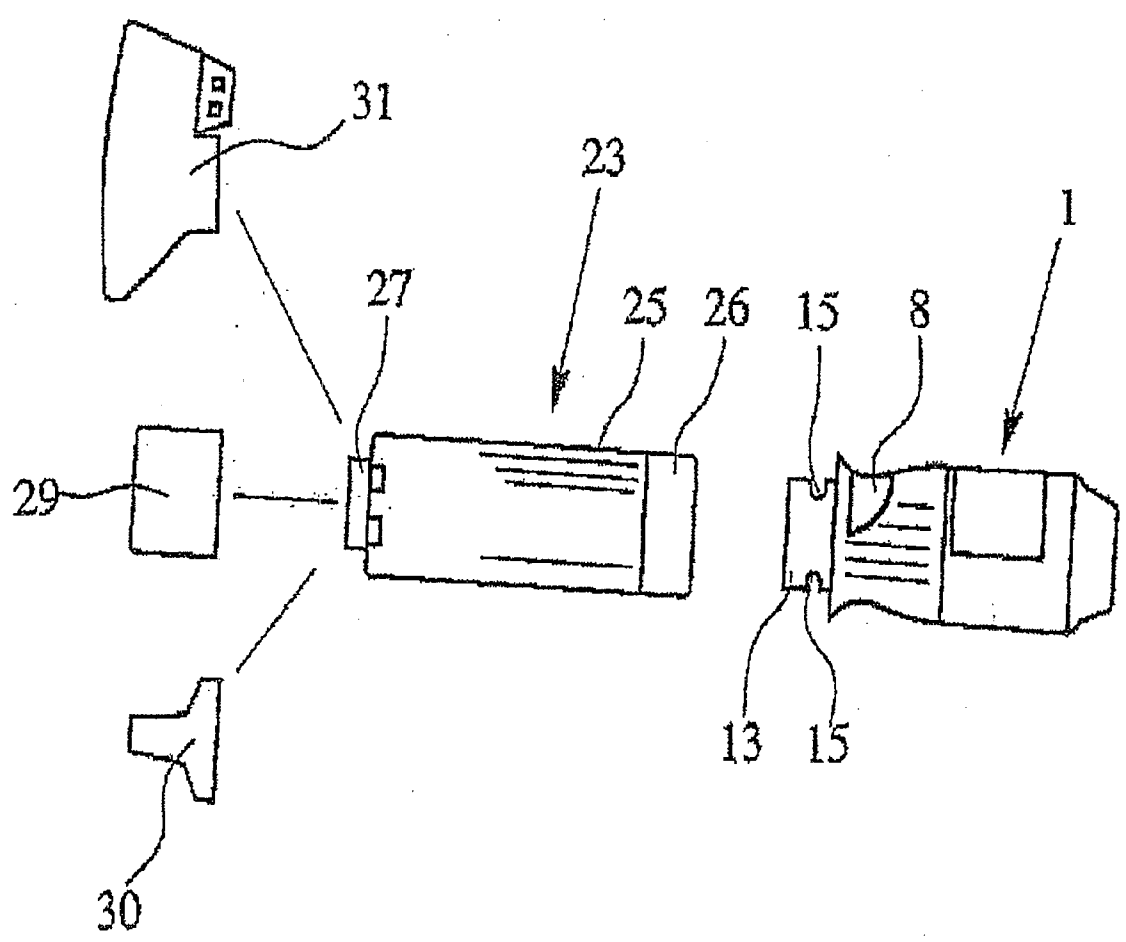


Fig. 4

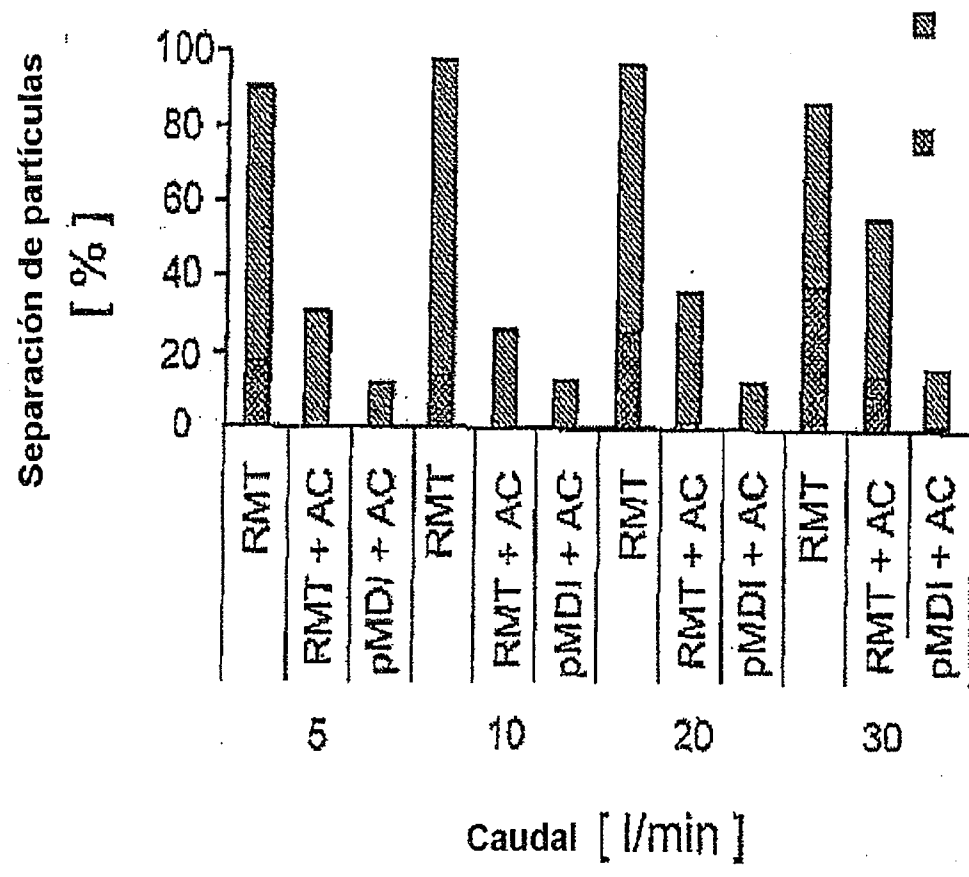


Fig. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/004435

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61M15/00 B05B11/00 A61M11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61M B05B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/78818 A (TRUDELL MEDICAL INT [CA]) 25 October 2001 (2001-10-25) page 10, line 7 - page 17, line 2 figures 1-8	1-4,7-12
X	DE 299 20 790 U1 (VWP MASCHINENBAU UND SERVICE G [DE]) 18 May 2000 (2000-05-18) page 1, lines 4-9 page 2, line 26 - page 4, line 2 page 7, line 1 - page 8, line 28 figure 1	1,3,4, 7-10,12
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 July 2009

Date of mailing of the international search report

28/07/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040.

Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Azaizia, Mourad

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/004435

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/091704 A (TRUDELL MEDICAL INT [CA]) 28 October 2004 (2004-10-28) cited in the application page 5, lines 8-19 page 7, lines 9-16 page 10, line 30 - page 11, line 6 figures 3,4,7-9 -----	1-12
Y	WO 2005/014175 A (BOEHRINGER INGELHEIM MICROPART [DE]; SPITZ MICHAEL [DE]; REINECKE HOLG) 17 February 2005 (2005-02-17) the whole document -----	1-12
A	WO 2007/141203 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G [DE]; HO) 13 December 2007 (2007-12-13) the whole document -----	1-12
A	WO 2005/079997 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; WUTTKE GILBERT [DE]; KUNZE HUBERT [DE]) 1 September 2005 (2005-09-01) the whole document -----	1-12
A	WO 00/33902 A (CIPLA LIMITED [IN]; WAIN CHRISTOPHER PAUL [GB]; LULLA AMAR [IN]; RAO X) 15 June 2000 (2000-06-15) the whole document -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/004435

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0178818	A	25-10-2001	AU 4867301 A	30-10-2001
DE 29920790	U1	18-05-2000	NONE	
WO 2004091704	A	28-10-2004	CA 2520708 A1	28-10-2004
			EP 1613380 A1	11-01-2006
			JP 2006523486 T	19-10-2006
			MX PA05011177 A	25-05-2006
WO 2005014175	A	17-02-2005	AT 345173 T	15-12-2006
			AU 2004263251 A1	17-02-2005
			BR PI0412673 A	03-10-2006
			CA 2532174 A1	17-02-2005
			DE 602004003249 T2	01-03-2007
			DK 1644129 T3	19-03-2007
			EC SP066286 A	28-07-2006
			EP 1644129 A1	12-04-2006
			ES 2276327 T3	16-06-2007
			HK 1086780 A1	27-04-2007
			HR 20060435 T3	31-05-2007
			JP 2009513365 T	02-04-2009
			KR 20060054294 A	22-05-2006
			NZ 544556 A	28-11-2008
			US 2007210029 A1	13-09-2007
WO 2007141203	A	13-12-2007	CA 2653422 A1	13-12-2007
			DE 102006025871 A1	06-12-2007
			EP 2029205 A1	04-03-2009
WO 2005079997	A	01-09-2005	CA 2557020 A1	01-09-2005
			EP 1720659 A1	15-11-2006
			JP 2007522902 T	16-08-2007
			US 2005183718 A1	25-08-2005
			US 2007062519 A1	22-03-2007
WO 0033902	A	15-06-2000	AT 304873 T	15-10-2005
			AU 2945999 A	26-06-2000
			CA 2354561 A1	15-06-2000
			DE 69927402 D1	27-10-2005
			DE 69927402 T2	26-01-2006
			DK 1137452 T3	14-11-2005
			EP 1137452 A1	04-10-2001
			ES 2249886 T3	01-04-2006
			ZA 9811257 A	31-01-2001

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61M 015/000	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 08011228.7	(32) Fecha 20/06/2008	(33) País EP
		(72) Inventor(es) MICHAEL SPALLEK Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 20/01/2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 23/12/2009	
Fecha de presentación de la solicitud: 19/06/2009		N° publicación: WO 2009/153049 A8	
No. de solicitud PCT/EP2009/004435			
(54) Título: INHALADOR			

Reivindicación(es):

1. Inhalador (1) portátil para la pulverización, exenta de gas propulsor, de un preparado medicamentoso (2), con un generador de presión (5) configurada preferiblemente como bomba y/o que trabaja mecánicamente y con una tobera de distribución (12) para la distribución del preparado medicamentoso (2) pulverizado en forma de aerosol (14), en particular en una boquilla (13), caracterizado porque el inhalador (1) presenta un dispositivo suplementario (23) con una cámara (24) para el almacenamiento intermedio del aerosol (14), en donde la cámara (24) está dispuesta o puede ser dispuesta aguas abajo de la tobera de distribución (12).
2. Inhalador según la reivindicación 1, caracterizado porque el dispositivo suplementario (23) puede ser enchufado, de preferencia de forma apretada, en la boquilla (13) y/o puede ser separado del inhalador (1) o la boquilla (13).
3. Inhalador según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el dispositivo suplementario (23) o la cámara (24) está configurado en esencia de forma cilíndrica, alargada o cónica.
4. Inhalador según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la cámara (24) presenta un volumen de más de al menos 0,1 l, de preferencia más de 0,2 l, en particular de aproximadamente 0,2 a 0,6 l.
5. Inhalador según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la boquilla (13) presenta al menos un orificio para aire de entrada (15), el cual queda abierto en el caso de un dispositivo suplementario (23) conectado, en particular enchufado.
6. Inhalador según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el dispositivo suplementario (23) presenta, en particular en el lado de entrega, una válvula (28) para evitar un reflujo de aire en la cámara (24) y/o la boquilla (13) y/o para succionar el aerosol y/o al menos una válvula (32) para espirar aire de espiración.

7. Inhalador según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el dispositivo suplementario (23) está equipado o puede ser equipado en el lado de entrega, de preferencia a elección, con una boquilla suplementaria (29), un tubo (30) y/o una máscara facial (31).
8. Inhalador según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el inhalador (1) está configurado de manera que el aerosol (14) es distribuido 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, a una distancia de 10 cm de la tobera de distribución (12).
9. Inhalador según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el inhalador (1) está configurado de manera que por cada accionamiento o como dosis distribuye y pulveriza en cada caso 10 a 50 µl del preparado medicamentoso (2) a lo largo de un tiempo de al menos 1 s, en particular de más de 1,5 s.

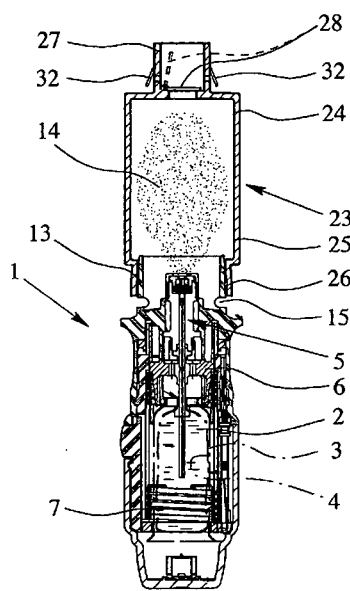


Fig. 3

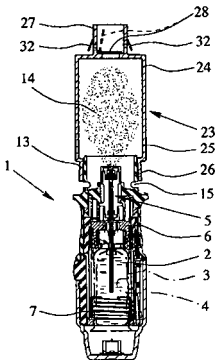


Fig. 3

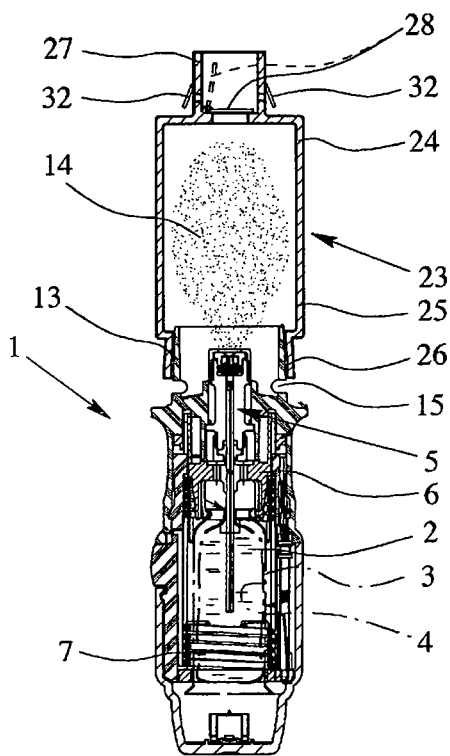


Fig. 3

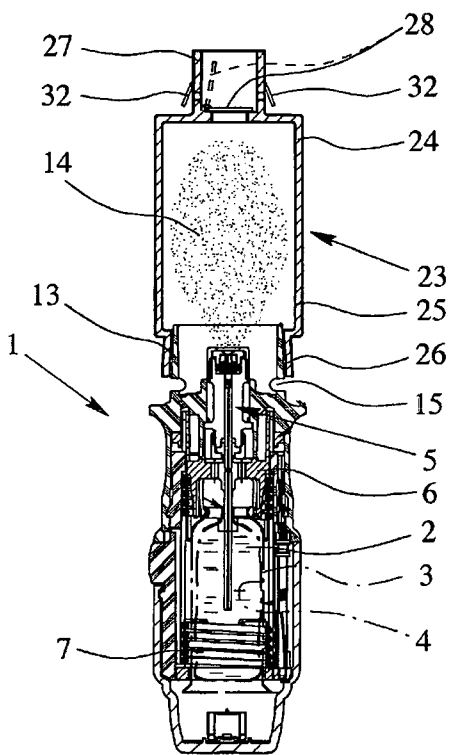


Fig. 3

104

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 97,052
FECHA : NOVIEMBRE 16 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-154613- -00000-0000

Fecha: 2010-12-09 11:00:38
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 107

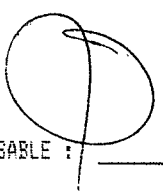
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320742	16/11/2010	43,729,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
		TOTAL :	\$ 20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

0010:09255-841-160-6

105

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : B00174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 96,899
FECHA : NOVIEMBRE 16 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-154613-00000-0000

Fecha: 2010-12-09 11:00:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

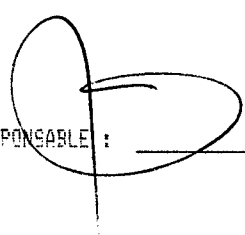
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320742	16/11/2010	43,729,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			13,000.00
		TOTAL :	\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CCLO: 09255-841-160-6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900174089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 99,171
FECHA : NOVIEMBRE 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-154613- -00000-0000
Fecha: 2010-12-09 11:00:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	146320753	22/11/2010	62,139,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	20,000.00
99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
TOTAL :		\$ 20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CATA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

0010:GR55-841-160-6

107

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

417 : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 101,643
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-154613- -00000-0000

Fecha: 2010-12-09 11:00:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

==== CONSIGNACION ====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
CABELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146320912	29/11/2010	79,672,000.00

==== CONCEPTO ====

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	354,000.00
		TOTAL :	\$ 354,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:09255-841-160-6



No. 10-154613- -00000-0000

Fecha: 2010-12-09 11:00:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADMIS

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

Apoderado(a) y/o Representante de

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA

Radicación No.	10 154613
Solicitud internacional	PCT/EP2009/004435
Fecha inicio fase nacional	20/01/2011
Trámite	11
Evento	378
Actuación	416
Oficio No.	12470
Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Director de Nuevas Creaciones (C)

14 MAR 2011

adpall