

OK



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-38425

21 EXPEDIENTE No.

54 TÍTULO

BLISTER PARA INHALADORES

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K9/00

A61K31/46

71 SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

A61M15/00

DOMICILIO

55216 INGELHEIM, ALEMANIA

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D. C.,

FN 21 05 2007

Publicación

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-038425- -00000-0000

Fecha: 2007-04-18 16:15:19 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 84**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.Dirección: Binger Strasse 173,
55218 Ingelheim,
AlemaniaDomicilio: 55218 Ingelheim,
Alemania**IDENTIFICACIÓN**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Michael KRUEGER**
Kupfalzstrasse 19,
55218 Ingelheim,
Alemania3. **Michael TRUNK**
Im Bruehl 5,
55218 Ingelheim,
Alemania2. **Burkhard METZGER**
Hausgartenstrasse 24,
55218 Ingelheim,
Alemania4. **Joerg SCHIEWE**
Rieslingstrasse 80,
55129 Mainz,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/055313Fecha: 17 de octubre de 2005Publicación Internacional No. WO 2006/045715 A1Fecha: 4 de mayo de 2006

6

Título (54)**BLISTER PARA INHALADORES**

7

Clasificación Internacional (51) A61M 15/00A61K9/00 A61K31/46

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

21 de octubre de 2004

(31) Número de Solicitud

04025038.3

9

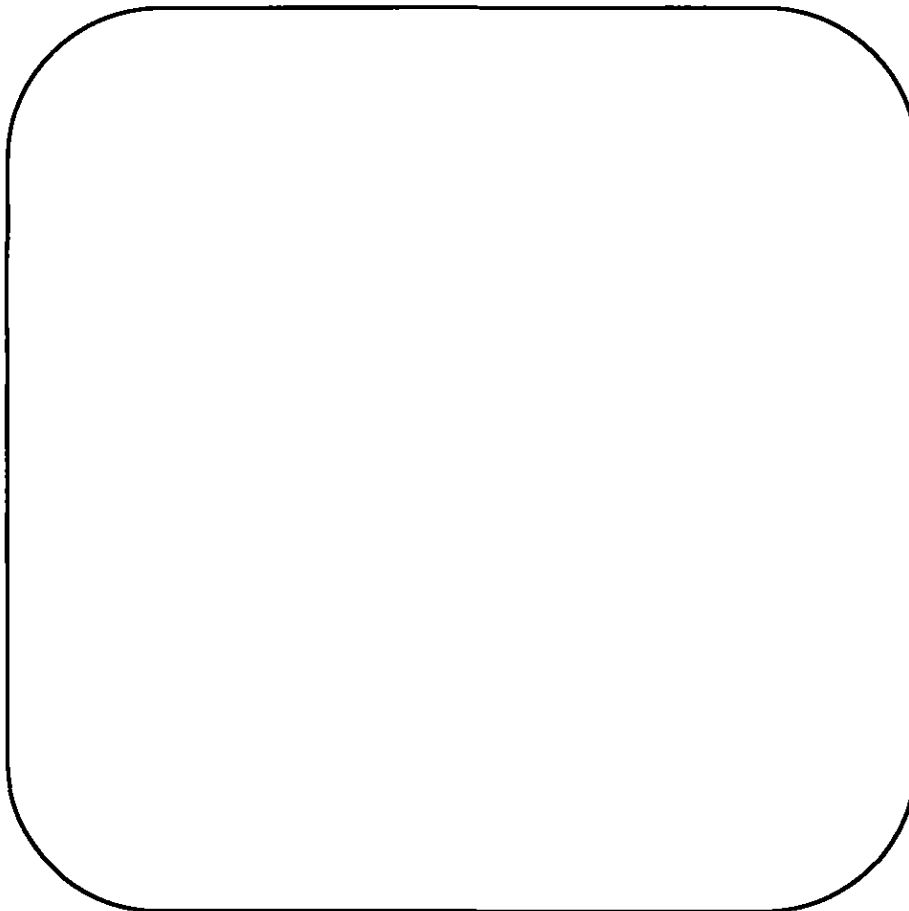
Comprobante de pago No.: 07-28,123**Fecha:** 9 de abril de 2007

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ 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 acredita 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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

MSM

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2006/045715 A1**

Descripción:

Páginas 22 en el idioma original

Páginas 17 en español

Reivindicaciones: Número (s) 18

Figuras: Número (s)

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.

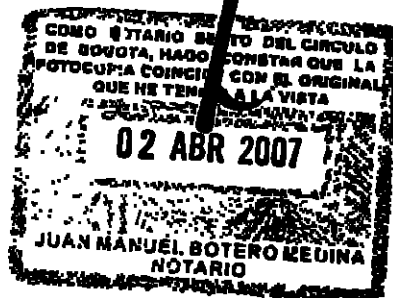
Munich, 18 de Diciembre de 1995


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



BOLETA DE VOTO 1003111



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Alonso

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

ME-4 A 11:44
SECRETARÍA DE BOGOTÁ D.C.

COMO SE VIENE SEATO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 ABR 2007

JUAN MANUEL BOTERO LELINA
NOTARIO

1045133 *And*

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

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

REPRESENTACION Y PODER

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

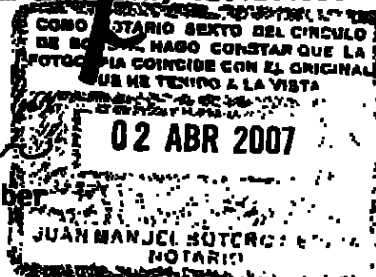
por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero 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, enseñanzas, 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, desistír, 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 Ingelheim am Rhein, 12.12.1995
BOEHRINGER INGELHEIM
In/en INTERNATIONAL GMBH
ppq. Dr. Dieter Laudien pp. Dr. Gerhard Huber
Signature Dr. Dieter Laudien Firma Dr. Gerhard Huber

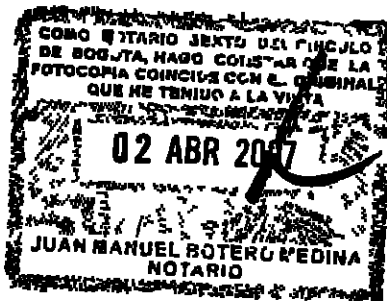


LEGALIZACION

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* on the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA Segun 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

due a consular certificate in company which grants it is in actual exercise of the persons who execute the above. To this effect, please prove the above facts (1), (2)

1000000

UF Nr. 2859 / 95 V

Vorseitige vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren

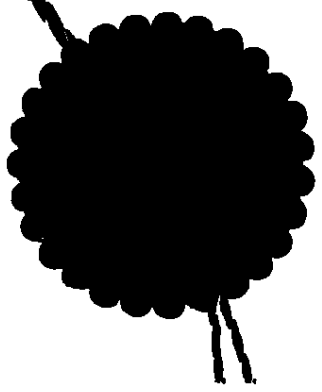
- 1 Dr Dieter L a u d i e n Dipl -Chemiker wohnhaft in 55127 Mainz
- 2 Dr Gerhard H u b e r Rechtsanwalt wohnhaft in 55411 Bingen

mir bekannt

beglaubige ich hiermit

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregi
ter 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/hn

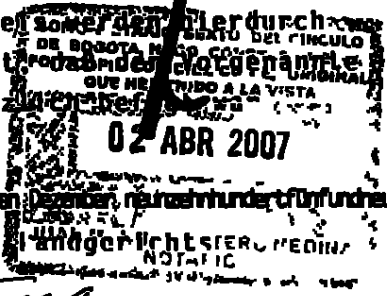


Peter Wirth
| Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 F 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors
Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des bei-
gedruckten Dienst - ~~scheins~~ - siegel sowie der hierdurch
bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der oben genannte
zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt ist.



Kostenberechnung
Gebühr für Legalisa-
tion
(Wert DM 500,-)
JVKostO v 28.7.1987
BGBI I S 881
DM 20,-
Mainz, den 12. DEZ 1995
[Signature]
Amtsinspektor



Mainz den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfnfundneunzig
Der Prsident des Amtsgerichts
[Signature]
(Dr. Hans Paul Mllerberg)

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:)

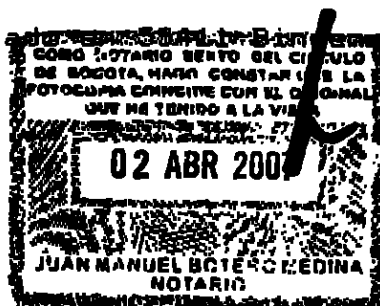
Handwritten signature/initials

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 Bogotá, D.C.
- a quienes conozco en persona.



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

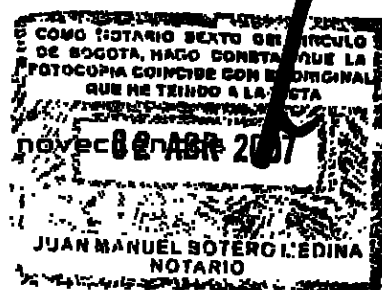
Prof. Dr. Weirich

(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 y cinco



UZ 48-
REPUBLICA
F. Laudien
Resolución No. 57- Ministros

9

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización

(Valor: DM 5.000,-)

JVKostO del 26 de julio 1957

Gacetas Oficial I Pag. 861

DM 20,--

Mainz, 13 de diciembre de 1995

Fdo.: firma ilegible

Inspector

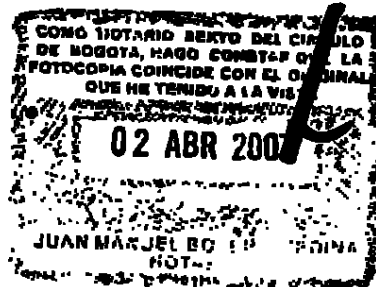
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecesentes por el
Consuládo de Colombia en Munich bajo el No. 169 del 10 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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
INDUCCIÓN
Firma Arriaga de la Se
1

3



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

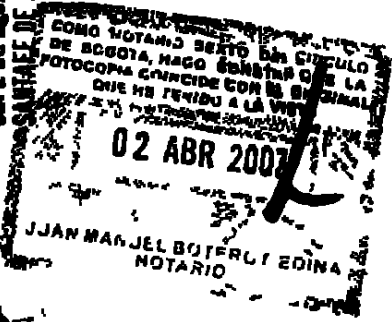
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL VOTO

1996 ENE 10 A 11 33

JEFE DE ASESORIA
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE
EXTERIORES

[Handwritten signature]

CUYA FIRMA
FUE
LAS FUNCIONES

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

- 1. Michael KRUEGER
- 2. Burkhard P. METZGER
- 3. Michael TRUNK
- 4. Joerg SCHIEWE

Domiciliado(s)

en

- 1. Kurpfalzstrasse 19, 55218 Ingelheim, Alemania
- 2. Hausgartenstrasse 24, 55218 Ingelheim, Alemania
- 3. Im Bruehl 5, 55218 Ingelheim, Alemania
- 4. Rieslingstrasse 60, 55129 Mainz, Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
inventor(es) de la invención: *Blister para inhaladores*

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(amos), sin
Limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Alemania

domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Alemania**

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Firma/Signature

Michael Krueger
Michael KRUEGER

Michael Trunk
Michael TRUNK

CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-374

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

- 1. Michael KRUEGER
- 2. Burkhard P. METZGER
- 3. Michael TRUNK
- 4. Joerg SCHIEWE

of

- 1. Kurpfalzstrasse 19, 55218 Ingelheim, Germany
- 2. Hausgartenstrasse 24, 55218 Ingelheim, Germany
- 3. Im Bruehl 5, 55218 Ingelheim, Germany
- 4. Rieslingstrasse 60, 55129 Mainz, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
"Blister for Inhalers"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of **Boehringer Ingelheim International GmbH**

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Germany

Domiciled in **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Germany**

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

Burkhard P. Metzger
Burkhard P. METZGER

Joerg Schiewe
Joerg SCHIEWE

UR.Nr. 522/2007

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

A quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 12th day of March
200 6 before me, a Notary Public of

Ingelheim/Rhein-----

personally appeared Mr.Michael Krüger,Mr.Michael
Trunk,Mr.Burkhard P.Metzger,Mr.Jörg Schiewe-

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

- | | |
|---------------|---------------|
| 5. at | 6. the |
| 7. by | |
| 8. No. | |
| 9. Seal/stamp | 10. Signature |
| | |



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. Ist unterschrieben von Alfred Fuchs in Ingelheim

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

Wert: 20.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 18,00 €

Mainz, 18.03.07

Re
Justizangestellte

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 18.03.2007

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 428/2007

9. Siegel/Stempel



10. Unterschrift

Willi Kestel
(Willi Kestel)

TRADUCCION OFICIAL No. 11970

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual los señores

1. Michael KRUEGER
2. Burkhard P. METZGER
3. Michael TRUNK
4. Joerg SCHIEWE

domiciliados en

2. Kurpfalzstrasse 19, 55218 Ingelheim, Alemania
3. Hausgartenstrasse 24, 55218 Ingelheim, Alemania
4. Im Bruehl 5, 55218 Ingelheim, Alemania
5. Rieslingstrasse 60, 55129 Mainz, Alemania

declaran bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) Inventor(es) de la invención

„Blister para Inhaladores

y declaran así mismo que cede(n) y transfiere(n) sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim International GmbH, constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay cuatro firmas ilegibles de los mencionados señores.-

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

Sigue certificación notarial en inglés de las firmas antecedentes, el 12 de marzo de 2007 en Ingelheim am Rhein bajo UR No. 522/2007 por el notario de Ingelheim am Rhein, Alemania, Alfred Fuchs.- Fdo.: firma ilegible - Hilo y oblea notarial.

Cálculo de Costas
Derechos de legalización
Valor: 20.000,00 €
JVKostO del 26.7.1957
en combinación con Art. 45 KostO
Derechos: 18.00 €
Mainz, 16.03.07
Fdo.: firma ilegible
Funcionaria judicial

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
- 2. Ha sido firmado por Alfred Fuchs
- 3. Actuando en calidad de notario
- 4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs

Certificado

- 5. en Mainz
- 7. por el Presidente del Tribunal Regional
- 8. bajo el No. 428/2007
- 9. Sello
Tribunal Regional de Mainz
(sello redondo No. 15 – en tinta)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
593217
SALA DE FIRMAS DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LAS FUNCIONES JUDICIALES
JEFE DE LA SALA DE FIRMAS DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.
2007 MAR 1 P 12:58
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
6. el 16 de marzo de 2007
10. Firma (Willi Kestel)

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

Bogotá, 13 de abril de 2007.
C. 1891

LUZ ARRIAGA DE HESSEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.599 Min. Justicia

O NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

[Handwritten signature]

CONCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTA FE DE BOGOTA. 17 ABR 2007



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. Mai 2006 (04.05.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/045715 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61M 15/00 (2006.01)

55218 INGELHEIM (DE). TRUNK, Michael [DE/DE];
Im Bruehl 5, 55218 INGELHEIM (DE). SCHIEWE, Ju-
erg [DE/DE]; Rieslingsstrasse 60, 55129 MAINZ (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/RP2005/055313

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Strasse 173,
55216 INGELHEIM (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

17. Oktober 2005 (17.10.2005)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

04025038.3 21. Oktober 2004 (21.10.2004) EP

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PI, PT, RO, RU, SC, SD, SI, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM,
CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR,
HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN,
MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG): BOEHRINGER
INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE];
Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse
173, 55216 INGELHEIM (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRUEGER, Michael
[DE/DE]; Kurpfalzstrasse 19, 55218 INGELHEIM (DE).
METZGER, Burkhard [DE/DE]; Hausgartenstrasse 24,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BLISTER FOR INHALERS

(54) Bezeichnung: BLISTER FÜR INHALATOREN

(57) Abstract: The invention relates to a blister for dosing an inhaler with a pharmaceutical preparation, characterised in that the blister is at least partially made from a desiccating plastic. The invention further relates to said blisters, filled with a pharmaceutical preparation.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der Erfindung ist ein Blister für die Beschickung eines Inhalators mit einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass der Blister zumindest partiell aus einem entwässernden Kunststoff gefertigt ist. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind erfindungsgemäße Blister, die mit einer pharmazeutischen Zubereitung befüllt sind.

WO 2006/045715 A1

Blister für Inhalatoren

Die Erfindung betrifft eine Primärverpackung für Inhalationsformulierungen als integraler Bestandteil eines einsatzfähigen Pulverinhalators, insbesondere zur
5 Aufbewahrung von Arzneimittelformulierungen, die Tiotroplumbromid-Monohydrat enthalten.

Stand der Technik

Die medizinische auf die pulmonale Inhalation ausgerichtete Aerosoltherapie mittels
10 Vernebler, Dosieraerosol oder Trockenpulverinhalator spielt eine wichtige Rolle in der Behandlung von zahlreichen Lungenkrankheiten.

Auf dem Gebiet der Pulverinhalatoren sind Einzeldosen und Mehrdosen-Geräte bekannt. In Einzeldosen-Pulverinhalatoren kann die Dosierung in Form von
15 Kapseln vorgenommen werden, die eine Pulverformulierung enthalten. Pulverformulierungen enthalten den Wirkstoff in mikronisierter Form (mit einer Teilchengröße von ca. 1 – 5 μm), und meist ein oder mehrere Hilfsstoffe. Wird eine Kapsel als Behälter verwendet, dann wird diese in dem Pulverinhalatoren vor dem
20 Inhalationsmanöver durch Anstechen, Quetschen oder Scheren geöffnet, damit das Pulver durch den Atemzug des Patienten aus der Kapsel gefördert werden kann und ein luftgetragenes Aerosol erzeugt wird, das der Patient einatmet. Bei den Pulverinhalatoren unterscheidet man zwischen Mehrdosis-Pulverinhalatoren, die die Formulierung in Form eines Pulvervorrats enthalten, aus dem durch eine eingebaute Dosiereinheit die jeweilige Einzeldosis entnommen wird und
25 Pulverinhalatoren mit vordosierten, verpackten Einzeldosen, die entweder gemeinsam in dem Gerät bevorratet sind oder bei Gebrauch einzeln in das Gerät eingesetzt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind besonders Mehrdosispulverinhalatoren
30 mit vordosierten, verpackten Einzeldosen, die in einem Blisterband oder einer Blisterscheibe angeordnet sind, von Interesse. In jedem Fall ist oft die Art und Weise, wie die Pulverformulierung in dem Gerät verpackt vorliegen, für die Produktqualität und damit die Eignung für die Inhalative Anwendungen entscheidend.

- 2 -

Beispiele für Inhalatoren, die auf den genannten beiden Prinzipien aufbauen sind im Stand der Technik bekannt. So offenbaren die DE 3348370 und die DE 3336486 Inhalatoren, die eine scheibenförmige Blisterpackung, die mehrere kreisförmig angeordnete Kavitäten aufweist, beinhalten. Die einzelnen Kavitäten
5 enthalten jeweils eine Dosis eines zur Inhalation bestimmten Medikamenten-Pulvers. Die Kavitäten sind beidseitig z.B. durch eine Siegelfolie geschlossen. Zum Ausbringen des Medikamentenpulvers wird die Kavität geöffnet. Ein Luftkanal verbindet die geöffneten Kavität mit dem Mundstück des Inhalators. Beispielfhaft wird der Inhalator der DE 3336486 näher beschrieben. Dieser weist ein Gehäuse
10 auf, in dem sich eine Kammer (Vorratskammer) findet, die einen Lufteinlass aufweist und in welcher sich ein scheibenförmiger, runder Blister mit abgepackten Medikamententaschen befindet. Der Blister ist lose mit einer runden, rotierbaren Scheibe verbunden. Auf der Scheibe sind umlaufend Löcher ausgebildet, die in axialer Richtung Kontakt mit den Medikamententaschen haben, d.h. die Taschen
15 und Löcher liegen über- bzw. untereinander. Die Kammer weist einen Luftauslass auf. Der Inhalator weist auch einen Kolben auf, der so angeordnet ist, dass er jeweils eine Medikamententasche durchstossend öffnen kann, so dass das Medikament in die Kammer freigesetzt wird und über ein Mundstück eingeatmet werden kann. Es wird auf die Zeichnungen der Patentanmeldung bzw. der US-
20 Patentschrift verwiesen.

Die DE 4106379 beschreibt ein Inhalationsgerät, in das ein Blister oder ähnliches für ein pulverförmiges Medikament eingebracht werden kann. Der Blister besteht aus zwei voneinander abziehbaren Materialbahnen, die wenigstens einen Behälter
25 definieren, in dem sich das Medikament befindet. Das Gerät ist versehen mit einer Einrichtung, die zum Öffnen eines Behälters die beiden Materialbahnen an einer Öffnungsstation voneinander abzieht. Über ein Auslassteil, etwa ein Mundstück, das mit dem geöffneten Behälter verbunden ist, kann der Benutzer das pulverförmige Medikament aus dem geöffneten Behälter inhalieren. Dabei kann
30 eine der Materialbahnen auch eine Trägerbahn mit mehreren Taschen sein und die andere Materialbahn eine Abdeckbahn. Jede Tasche und der angrenzende Bereich der Abdeckbahn bilden dann einen Behälter. An der Öffnungsstation kann eine

Antriebseinrichtung vorgesehen sein, die die Trägerbahn und die Abdeckbahn voneinander abzieht. Diese Antriebseinrichtung besteht z.B. aus zwei Antriebsrädern (z.B. Zahnräder), welche die Abdeckbahn in Antriebseingriff zwischen sich halten. Auch in diesem Fall definiert jeder einzelne Blister ein Art Vorratskammer im Inhalator, die über einen Luftkanal mit dem Mundstück verbunden ist.

Bezüglich der Verpackung der Medikamentenpulver unterscheidet man zwischen der Primärverpackung und der Sekundärverpackung.

10 Die Primärverpackung ist dadurch gekennzeichnet, dass sie sich unmittelbar mit der Inhalationsformulierung in Kontakt befindet.

Gegebenenfalls kann die Primärverpackung von einem zweiten äußeren Schutz umgeben sein, dem Sekundärpackmittel.

Das Primärpackmittel kann dabei z.B. eine Kapsel, ein fester oder flexibler Blister mit Kavitäten oder eine Scheibe mit Kavitäten sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Kapseln jedoch ausgenommen.

Das Sekundärpackmittel kann ein Blister sein, eine Tasche, ein Beutel oder ein anderes Behältnis. Das Sekundärpackmittel umschließt dabei in der Regel das Primärpackmittel vollständig. Sekundärpackmittel werden insbesondere dann verwendet, wenn das Primärpackmittel keinen ausreichenden Schutz vor Feuchtigkeit bietet.

Die Primärverpackungen können aus synthetischen Kunststoffen, wie Polyethylen, Polycarbonat, Polyester, Polypropylen oder Polyethylenterephthalat u.a. gefertigt sein. Auch eignen sich zum Beispiel Verbundmaterialien aus Kunststoff und Aluminium oder nur Aluminium.

Das Primärpackmittel und gegebenenfalls das Sekundärpackmittel haben die Aufgabe, den Wirkstoff als auch die gesamte Inhalationsformulierung vor chemischer oder physikalischer Veränderung zu schützen. Zu den physikalischen Veränderungen zählen dabei insbesondere Veränderungen, die das Ausbringen

- 4 -

der vorbestimmten Feinpartikeldosis verändern können. Unter dem Begriff Feinpartikeldosis versteht man dabei die Dosis, die die Lunge des Patienten erreicht. Letztere wird von den Wechselwirkungen der mikronisierten Wirkstoffpartikel untereinander als auch der Wechselwirkungen mit den Hilfsstoffen
5 beeinflusst. Es hat sich gezeigt, dass besonders durch Änderung des Feuchtigkeitsgrades im Inneren der Verpackung diese Wechselwirkungen derart verändert werden können, dass die Feinpartikeldosis deutlich verändert, insbesondere deutlich vermindert wird. Derartige Veränderungen schließen dabei das Eindringen von Wasser in die Verpackung genauso ein, wie das Entfernen von
10 Wasser aus dem Inneren der Verpackung.

Daher ist es eine Hauptaufgabe der Verpackung, die chemische Zusammensetzung der Atmosphäre im Inneren der Verpackung konstant zu halten, um physikalischen oder chemischen Veränderungen der Wirkstoffformulierung
15 vorzubeugen, bzw. die Inhalationsformulierung stabil zu halten. In diesem Zusammenhang unterscheidet man zwischen einer auf eine kurze Zeit ausgerichteten Stabilität, die die Inhalationsformulierung *per se* besitzen muss, auch wenn sich nicht durch das Packmittel ausreichend geschützt wird („*in-use-Stabilität*“) und der Langzeitstabilität, d.h. der Stabilität, die gewährleistet sein muss,
20 solange sich die Inhalationsformulierung in dem ungeöffneten Packmittel befindet.

Die Verpackung muss also gewährleisten, dass die Inhalationsformulierung langfristig stabil bleibt. Kann das Material und die konstruktive Gestaltung des Primärpackmittels dies nicht gewährleisten, bedarf es des Sekundärpackmittels.
25 Die Auswahl eines geeigneten Materials für das Primärpackmittel wird durch zwei Faktoren bestimmt: Zum einen muss das Material die angesprochene Schutzfunktion erfüllen können. Zum anderen muss das Material derart sein, dass der Primärpackung die zur Verwendung in dem Pulverinhalator notwendige Form gegeben werden kann und das Primärpackmittel die ihr zugeordnete Funktion
30 erfüllen kann.

Bevorzugt werden als Materialien Kunststoffe aus der Gruppe der thermoplastischen Polymere wie z.B. Polystyrole, Polyolefine, Polyamide, Polyvinylchloride oder

- 5 -

Polyurethane verwendet. Diese besitzen die notwendige Steifheit bzw. Beweglichkeit, um die mechanischen Aufgaben des Primärpackmittels zu erfüllen. Ihr Nachteil besteht darin, dass sie in beide Richtungen für Luftfeuchtigkeit durchlässig sind. Damit besteht ein Bedarf, die Fähigkeit der Verpackungen, das Inhalationspulver stabil aufzubewahren, zu erhöhen.

Es wurde nun überraschenderweise beobachtet, dass pharmazeutische Formulierungen, die Tiotropiumbromid-Monohydrat als Wirkstoff enthalten in ihren physico-chemischen Eigenschaften auf Änderung des Feuchtigkeitsgrades reagieren. Eine Lösung dieses Problems konnte dadurch gefunden werden, dass als Primärpackmittel Materialien verwendet wurden, in die ein Entwässerungsmittel eingearbeitet ist.

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Verpackungen in Form eines Blisterbands oder einer Blisterscheibe für Inhalationspulver enthaltend einen feuchtigkeitsempfindlichen Arzneistoff oder eine feuchtigkeitsempfindliche Formulierung zur Verwendung als integraler Bestandteil eines einsatzfähigen Pulverinhalators, um Arzneistoff oder Formulierung vor einer Feuchtigkeitsaufnahme (z. B. einer Wasseraufnahme) zu schützen. Eine weitere Aufgabe der Verpackung besteht darin, den Austausch von Materie zwischen ihrem Inneren und der Umgebung zu minimieren.

Bevorzugt besteht das Behältnis aus einem Kunststoff, in den ein entwässerndes Material eingearbeitet ist und das die chemische und physikalische Stabilität der pharmazeutischen Zubereitung wesentlich verbessert.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, Inhalationsformulierungen enthaltend einen feuchtigkeitsempfindlichen Arzneistoff in einem Mehrdosis-Pulverinhalator mit vordosierten Einzeldosen so zu verpacken, dass das Eindringen von Feuchtigkeit in die Formulierung gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten Behältnissen verzögert wird.

- 6 -

Beschreibung der Erfindung im Detail

Die Erfindung betrifft einen Blister ausgewählt aus der Gruppe der Blisterstreifen oder der Blisterscheiben, zur Verpackung für Inhalationsformulierungen enthaltend einen feuchtigkeitsempfindlichen Arzneistoff oder eine feuchtigkeitsempfindliche

- 5 Arzneistoffformulierung, wobei der Blister zunächst ein Basiselement aufweist, welches aus einem thermoplastischen Kunststoff besteht und wenigstens zwei durch einen Steg von einander getrennte Kavitäten aufweist. Die Kavitäten sind wenigstens nach einer Seite hin offen, gegebenenfalls auch nach zwei, sich gegenüberliegenden Seiten. Diese Öffnungen sind im einsatzfertigen Blister
10 geschlossen, z.B. durch eine mit dem Basiselement fest verbundene Siegelfolie. Bevorzugt sind Blisterscheiben.

- In den Kavitäten befindet sich das Inhalationspulver. Der befüllte Blister mit verschlossenen Kavitäten ist integraler Bestandteil eines gebrauchsfertigen
15 Pulverinhalators.

Der Blister ist dadurch charakterisiert, dass zumindest ein Teil der Wandung des Basiselements aus einem entwässerndem Material besteht.

- 20 Die Gestalt des erfindungsgemäßen Blisters wird durch den zu verwendenden Pulverinhalator vorgegeben. Das Basiselement kann so ausgestaltet sein, dass die pharmazeutische Formulierung mit ihm direkt in Kontakt steht oder indirekt.

- Mit dem erfindungsgemäßen Blister wird eine Inhalationsformulierung, die
25 bevorzugt ein feuchtigkeitsempfindliches Anticholinergikum beinhaltet, gegebenenfalls in einem amorphen Zustand vorliegt, und für längere Zeit in einem Pulverinhalator aufbewahrt werden muss, bevor sie ausgebracht wird, gegenüber dem Eindringen von Feuchtigkeit von der Außenumgebung besser abgeschirmt als es bei den aus dem Stand der Technik bekannten, vergleichbaren Blistern der Fall
30 ist.

- 7 -

Das verminderte Eindringen von Feuchtigkeit in den Blister verbessert die Langzeit- und die Anbruchstabilität einer Inhalationsformulierung.

5 Die Langzeitstabilität wird bei einem verpackten und versiegelten Blister oder einem verpackten und versiegelten Pulverinhalator durch Langzeit-Lagerungen gemessen, in dem man die Verlängerung des Feuchteschutzes in Abhängigkeit von der Blister- bzw. Pulverinhalator-Leckrate in mg/Jahr vom Masseanteil Molekularsieb darstellt.

10 Die Anbruchstabilität wird bei einem nicht mehr verpackten und versiegelten (d.h. angebrochenen) Pulverinhalator oder der aus einer Blisterereinheit entnommenen Kapsel gemessen. Die Parameter der Messung entsprechen den Angaben, wie für die Messung der Langzeitstabilität dargestellt.

15 Die Langzeit- und Anbruchstabilität wird beispielsweise bei 30 – 40°C und einer Feuchtigkeit von 75% in mit Inhalationspulver gefüllten und ungefüllten Blister-Packungen bzw. Pulverinhalatoren gemessen.

20 Erfindungsgemäß ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, dass alle Wände der Kavität aus dem gleichen Material bestehen. Bei einer Kavität kann zumindest die die Öffnung verschließende Wandung von anderem Material als die restlichen Wandungen sein.

25 Inhalationsformulierung steht hierbei bevorzugt für eine pharmazeutische Pulverformulierung, die als aktiven Bestandteil ein Anticholinergikum enthält und deren Partikel eine Größe von weniger als 100 Mikrometern aufweisen.

30 „Integraler Bestandteil eines einsatzfähigen Inhalators“ bedeutet, dass der Blister ein Element in dem Inhalator ist, ohne das die Beschickung des Inhalators mit der Arzneimittelformulierung (Inhalationsformulierung) zum Zweck der Inhalation nicht möglich ist bzw. nicht vorgesehen ist. Dieses Element kann in gebrauchsfertigem Zustand (einsatzfähigen Zustand) fest mit dem Inhalator verbunden sein, so dass

sie nicht zerstörungsfrei oder ohne den Inhalator zu beschädigen entnommen werden kann, oder es ist zerstörungsfrei lose bzw. lösbar mit dem Inhalator verbunden.

- 5 Einsatzfähig bedeutet, dass das erfindungsgemäße Behältnis in den Inhalator eingesetzt vorliegt. Gegebenenfalls wird das Behältnis mechanisch durch Bauteile des Inhalators geöffnet und/oder in dem Inhalator zum Ort der Ausbringung transportiert. Die Reihenfolge dieser beiden Schritte kann auch verändert werden.

- 10 Bevorzugt handelt es sich bei dem Material für das Basiselement um Polymerzusammensetzungen, die wenigstens ein thermoplastisches Polymer, wenigstens ein entwässerndes Mittel und optional wenigstens ein Elastomer und/oder ggf. Weichmacher und/oder weitere Fasern enthalten. Das Material enthält dabei weder Gelatine, noch Cellulose oder Stärke oder Derivate derselben.

- 15 Bevorzugte Polymerzusammensetzungen bestehen beispielsweise aus
- 50 – 80 Gew.% eines oder mehrerer thermoplastischer Polymere,
 - b) 20 – 50 Gew.% eines oder mehrerer Entwässerungsmittel,
 - 2 – 8 Gew.% eines oder mehrerer Elastomere
 - gegebenenfalls 1 bis 4 Gew.% einer synthetischen und/oder pflanzlichen
- 20 und/oder tierischen Faser der Länge 0,5 bis 4 mm.

Bevorzugt liegt die Menge des Entwässerungsmittels bei unter 30 Gew.%, stärker bevorzugt bei bis zu 25 Gew.%.

- 25 Als Polymerkomponente des Kunststoffes kommen vor allem thermoplastische Polymere in Frage wie z.B. Polystyrole, Polyolefine, Polyamide, Polyvinylchloride oder Polyurethane. Besonders bevorzugt sind Polyethylen insbesondere Polyethylen mit einer Dichte zwischen 900 und 1000 kg/m³, bevorzugt von 940 – 980 kg/m³, besonders bevorzugt von 960 kg/m³ (high-density Polyethylen),
- 30 Polycarbonat, Polyester, Polypropylen oder Polyethylenterephthalat.

- 9 -

Als entwässernde Mittel kommen beispielsweise Kieselgele, Aktivkohle, Zeolithe, Aluminiumoxid, Magnesiumsulfat, Molekularsiebe u.ä. in Frage.

Als Elastomere können z.B. ein oder mehrere Substanzen enthalten sein aus der Gruppe der Styrol-Butadien-Kautschuke (SBR), Styrol-Ethylen-Butylen-Styrol-Copolymere (SEBS), Butyl-Kautschuke, Ethylen-Propylen-Kautschuke (EPR), Ethylen-Propylen-Dien-Kautschuke (EPDM), Ethylen-Vinylacetat-Copolymere (EVA), Ethylen-Acrylat-Copolymere, Acrylnitril-Butadien-Copolymere, Polynorbonene, Polyisoprene, Polychloroprene und Polybutadiene beschrieben werden.

Schließlich kann die Polymerzusammensetzung auch weitere anorganische oder organische Zusätze enthalten, die die folgende Funktion haben: Weichmacher, Stabilisator, Farbstoff, Pigment oder ähnliche.

15

Bevorzugt werden entwässernde Kunststoffe – also Kunststoffe, die ein Entwässerungsmittel enthalten - verwendet, die spritz- oder blasgusstechnisch verarbeitet werden können. Bevorzugt sind zudem Kunststoffe für deren Verarbeitung kein Formtrennmittel notwendig ist, das ein Anhaften des Füllguts an der Wand bewirken kann. Das hat den Vorteil, dass das Innere des Behältnisses nicht vom Formtrennmittel gereinigt werden muss, um z.B. den amtlichen Bestimmungen (z.B. nach DAB (Deutsches Arzneibuch)) genüge zu tun, die die Verwendung von Formtrennmitteln für Primärpackmittel einschränken.

25 In einer bevorzugten Ausführungsform besitzt der entwässernde Kunststoff keine ausgeprägte Adhäsion für pharmazeutisch-chemische Stoffe, insbesondere für Partikel mit lungengängiger Größe, so dass bei Verwendung des Blisters in einem Inhalator der gesamte Inhalt der Kavität freigesetzt werden kann. Dies gewährleistet eine exaktere Dosierung, insbesondere des lungengängigen Feinanteils der pharmazeutischen Zubereitung.

30

Weitere Angaben zur Zusammensetzung oder die Verarbeitung betreffend können dem Stand der Technik entnommen werden, insbesondere der EP599690, EP432438 oder der EP400460.

- 5 In einer Ausführungsform kann die Blisterwandung Regionen mit unterschiedlicher Zusammensetzung aus Polymer/ Entwässerungsmittel enthalten. Auf diese Art ist es möglich, die Bereiche des Behälters, an denen die Inhalator-eigenen Mittel zur Öffnung der Kavität angreifen aus einem anderen Material zu gestalten, als die restliche Wandung. Auch können die Entwässerungsmittel nur in Bereichen
- 10 eingesetzt werden, die nicht Inhalationsformulierung-berührend sind, usw..

- In anderen Ausführungsformen besteht die Wandung der Kavität aus wenigstens zwei Schichten, einer inneren und wenigstens einer darüber liegenden äußeren Schicht. Dabei bildet die innere Schicht die unmittelbare Wandung der Kavität und
- 15 steht damit in Kontakt mit der Inhalationsformulierung. In diesem Fall besteht die innere Schicht bevorzugt aus der Polymerzusammensetzung ohne Entwässerungsmittel. Die diese umgebende zweite Schicht, die die Inhalationsformulierung nicht berührt, besteht aus der Polymerzusammensetzung mit Entwässerungsmittel. Dabei können die Polymere der inneren und der
- 20 wenigstens einen zweiten Schicht so gewählt werden, dass sie nicht stoffschlüssig miteinander verbunden werden oder dass sie stoffschlüssig miteinander verbunden werden.

- In wieder einer anderen Ausführungsform, wird das Basiselement aus einem
- 25 Material ohne Entwässerungsmittel gefertigt, auf das nach Befüllung und Verschließung der Kavitäten eine Schicht aus Polymerzusammensetzung mit Entwässerungsmittel aufgebracht wird.

- Der erfindungsgemäße Blister bietet vor allem dann Vorteile, wenn Wirkstoffe,
- 30 Hilfsstoffe oder Formulierungen besonders vor einer Wasseraufnahme geschützt werden müssen. Beispielsweise trifft das auf Inhalationspulver zu, die mittels

Sprühtrocknung hergestellt wurden und/oder für Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Formulierungen, die im amorphen Zustand vorliegen.

Bevorzugt werden inhalativ wirksame Wirkstoffe eingesetzt.

5

Besonders bevorzugt sind in diesem Zusammenhang Arzneimittel, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Anticholinergika, Betamimetika, Steroiden, Phosphodiesterase IV-inhibitoren, LTD4-Antagonisten und EGFR-Kinase-Hemmer, Triptane, CGRP-Antagonisten, Phosphodiesterase-V-Inhibitoren, sowie

- 10 Kombinationen von zwei oder mehreren solchen Wirkstoffen, z.B. einem Betamimetikum plus einem Anticholinergikum oder die Kombination von zwei oder mehr Arzneimitteln aus derselben Gruppe, z.B. die Kombination von zwei oder mehr Anticholinergika.

- 15 Im einzelnen seien als Beispiele für die wirksamen Bestandteile oder deren Salze genannt:

Zur Anwendung gelangende Anticholinergika sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tiotropium bzw. Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid,

- 20 Flutropiumbromid, Ipratropiumbromid, Glycopyrronlumsalze, Trosplumchlorid, Tolterodin, 2,2-Diphenylpropionsäuretrophenolester-methobromid, 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-methobromid, 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäurescopinester-methobromid, 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäuretrophenolester-methobromid, 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretrophenolester-Methobromid, 3,3',4,4'-
- 25 Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäuretrophenolester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 3,3'-Difluorbenzilsäuretrophenolester-Methobromid, 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretrophenolester -Methobromid, 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretrophenolester -Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester -Methobromid, 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretrophenolester Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid, Benzilsäurecyclopropyltropinester-
- 30

- 12 -

Methobromid, 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester -Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
 5 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester -Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester -Methobromid, 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester
 10 Methobromid, 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid und 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester -Methobromid, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

15

Zur Anwendung gelangende Betamimetika sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Albuterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenaline, Ibuterol, Indacaterol, Isoetharine, Isoprenaline, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrine, Metaproterenol,
 20 Orciprenaline, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrine, Salmeterol, Salmefamol, Soterenot, Sulphonterol, Tiaramide, Terbutaline, Tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzolsulfonamid, 5-[2-(5,6-Diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on, 4-hydroxy-7-[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-
 25 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, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-
 30 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, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-

- 13 -

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)-on, 1-(4-amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino}ethanol und 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer

5 Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

Zur Anwendung gelangende Steroide sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Prednisolon, Prednison, Butixocortpropionat, RPR-106541,

10 Flunisolid, Beclomethason, Triamcinolon, Budesonid, Fluticason, Mometason, Ciclesonid, Rofleponid, ST-126, Dexamethason, 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbothionsäure (S)-fluoromethylester, 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carbothionsäure (S)-(2-oxo-

15 tetrahydro-furan-3S-yl)ester und Etiprednol-dichloroacetat (BNP-166), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Zur Anwendung gelangende PDE IV-Inhibitoren sind bevorzugt ausgewählt aus der

20 Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluoromethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid, NCS-613, Pumafentine, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid, (R)-(+)-

25 1-(4-Bromobenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon, 3-(Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-isothioureido]benzyl)-2-pyrrolidon, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure], 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-on, cis[4-Cyano-4-(3-

30 cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol], (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, (S)-(-)-Ethyl[4-(3-

- 14 -

cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, Arofyllin, Atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin und 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin,
 5 gegebenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

- 10 Zur Anwendung gelangende LTD4-Antagonisten sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, 1-(((R)-(3-(2-(6,7-Difluoro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methylcyclopropan-essigsäure, 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)cyclo-
 15 propanessigsäure, Pranlukast, Zafirlukast, [2-[[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 und L-733321, gegebenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenfalls in Form
 20 ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

- Zur Anwendung gelangende EGFR-Kinase-Hemmer sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-
 25 cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-
 30 fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-

- cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopentylloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-ethoxy-chinolin, 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-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[(4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-[N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-[N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-

- 16 -

methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-
 5 chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-
 10 methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-
 15 fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-[N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-
 20 yloxy)-7-methoxy-chinazolin, und 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

30

Für die Inhalation kommen Arzneimittel mit den o.g. Wirkstoffen in Betracht, sowie deren Salze, Ester sowie die Kombination dieser Wirkstoffe, Salze und Ester.

Die Inhalationspulver werden nach den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren, insbesondere jedoch durch Verfahren der Sprühtrocknung, hergestellt.

- 5 Die in die erfindungsgemäßen Blister eingesetzten Inhalationspulver enthalten neben dem Wirkstoff bevorzugt wenigstens einen Hilfsstoff. Dieser kann aus einer bezüglich der mittleren Teilchengröße der Hilfsstoffpartikel einheitlichen Hilfsstofffraktion (beispielsweise 15-80 Mikrometer) bestehen oder gegebenenfalls ein Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis
- 10 80 Mikrometer und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 Mikrometer darstellen. Werden Hilfsstoffgemische aus gröberen und feineren Hilfsstoffanteilen eingesetzt, beträgt der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge vorzugsweise 1 bis 20%.
- 15 Als physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe seien beispielsweise genannt Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder
- 20 Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.
- 25 Die bisher beschriebenen Blister stellen in der Regel Primärverpackungen dar, die in Form einer zylinderartigen Scheibe oder als streifenförmiger, elastischer Blister vorliegen können. Wie nachfolgend noch beschrieben, können die Blister zur Freisetzung der Inhalationsformulierung entweder mit einem Anstechelement geöffnet oder durch Abziehen der Materialbahnen geöffnet werden. Die Blister
- 30 können mit einer oder mehreren Einzeldosen bestückt sein. Diese können zusätzlich mit einer Polymer und/oder Aluminium-Schicht bestückt sein. Auch kann der einsatzfähige Inhalator in einen Beutel aus einem Polymer oder aus einer

- 18 -

Aluminiumfolie eingeschweißt aufbewahrt werden. Die Verwendung eines Sekundärpackmittels hat verschiedene Vorteile. Zum einen wird die Funktionalität der erfindungsgemäßen Primärverpackungen, insbesondere die Funktionalität des Entwässerungsmittels dadurch zeitlich verlängert, dass die zeitlich begrenzte

5 Barrierewirkung gegenüber Wasser erst nach Öffnen der Sekundärpackung zum Tragen kommt, was zusätzliche Sicherheit der Produktqualität ermöglicht. Zum anderen kann der Lagerzeitfeuchteschutz und Feuchteschutz bei Offenlagerung in der ungeöffneten Sekundärverpackung dadurch verlängert werden, dass in die Sekundärverpackung eindringende Feuchte vom entwässernden Kunststoff

10 aufgenommen wird.

Die erfindungsgemäße Blisterscheibe kann eine zylinderartige Scheibe von bis zu 5 mm Höhe und einem Durchmesser von bis zu 15 cm sein. In der Scheibe sind senkrecht zur Scheibenebene Mulden oder Löcher ausgebildet (Kavitäten). Die

15 Mulden oder Löcher sind bevorzugt am äußeren Rand der Scheibe ausgebildet und können durch eine oder mehrere Folien verschlossen sein. In den Mulden oder Löchern befindet sich die Inhalationsformulierung. Der Scheibenkörper besteht dabei aus dem erfindungsgemäß eingesetzten Material. Eine derartige Scheibe kann beispielsweise in einem Inhalator gemäß der DE 3348370 oder der DE

20 3336486 eingesetzt werden. Ein solcher Inhalator weist ein Gehäuse auf, in dem sich der scheibenförmige, runde Blister mit abgepackten Medikamententaschen befindet. Der Inhalator weist u.a. einen Stift auf, der so angeordnet ist, dass er jeweils eine Medikamententasche öffnen kann, so dass das Medikament in die Kammer freigesetzt wird und über ein Mundstück eingeatmet werden kann.

25 In einer anderen Ausführungsform ist der Behälter ein streifenförmiger elastischer Blister mit Medikamententaschen, wie er in der DE 4106379 beschrieben wird. Der Blister besteht aus wenigstens zwei voneinander abziehbaren Materialbahnen, die wenigstens zwei Behälter definieren, in dem sich jeweils das Medikament befindet.

30 Das Material kann dabei das eingangs beschriebene für die Erfindung geeignete Material sein. In Varianten dieser Ausbildungsform handelt es sich bei der Primärverpackung um einen vergleichbaren Blister bei dem eine Aluminiumfolie

und eine Folie gemäß dem erfindungsgemäßen Material laminiert sind. Dabei kann die mit der Inhalationsformulierung in Kontakt kommende Seite die Aluminiumseite sein, wie auch die mit dem entwässerungsmittel versehenen Polymerseite. In wieder anderen Varianten handelt es sich um Lamine der Schichtenfolge

- 5 Aluminium, Polymer mit Entwässerungsmittel, Aluminium. Der dazugehörige Inhalator ist versehen mit einer Einrichtung, die zum Öffnen dieses Blisters die beiden Materialbahnen an einer Öffnungsstation voneinander abzieht. Über ein Auslassteil, etwa ein Mundstück, das mit dem geöffneten Behälter verbunden ist, kann der Benutzer das pulverförmige Medikament aus dem geöffneten Behälter
- 10 inhalieren. Dabei kann eine der Materialbahnen auch eine Trägerbahn mit mehreren Taschen sein und die andere Materialbahn eine Abdeckbahn. Jede Tasche und der angrenzende Bereich der Abdeckbahn bilden dann einen Behälter. An der Öffnungsstation kann eine Antriebseinrichtung vorgesehen sein, die die Trägerbahn und die Abdeckbahn voneinander abzieht. Diese Antriebseinrichtung
- 15 besteht z.B. aus zwei Antriebsrädern (z.B. Zahnräder), welche die Abdeckbahn in Antriebseingriff zwischen sich halten. Auch in diesem Fall definiert jeder einzelne Blister ein Art Vorratskammer im Inhalator, die über einen Luftkanal mit dem Mundstück verbunden ist.

- 20 In einer erfindungsgemäßen Alternative werden den Inhalationsformulierungen Körper aus dem eingangs beschriebenen Polymermaterial mit entwässernden Eigenschaften beigemischt. Die Größe dieser Formkörper ist dabei größer als das größte Partikel der Arzneimittelformulierung, so dass die Körper durch Sieben von den Formulierungspartikeln getrennt werden können. Damit diese Körper nicht mit
- 25 inhaliert werden, müssen sie während der Inhalation ausgesiebt werden. Dafür können die Mundstücke oder andere Bereiche der Inhalatoren mit einem entsprechenden Sieb versehen werden. In anderen Ausführungsformen sind die Körper fest im Inneren des Hohlraums des Behälters mit wenigstens einer der Wandungen des Behälters verbunden. In wieder einer anderen Ausführungsform
- 30 sind die Körper so ausgebildet, dass sie zu schwer sind, um mit den Arzneimittelpartikeln beim Inhalationsvorgang mitgerissen zu werden. Der entwässernde Kunststoff kann in Form von einem oder mehreren Körper(n) in die

- 20 -

Kapsel eingebracht werden. Bei der Verwendung von mehr als einem Körper können jeweils gleiche oder verschiedene Geometrien in einer Kapsel Verwendung finden. Bevorzugt sind eine kugelförmige oder rotationsellipsoide Geometrien.

In diesem Fall muss das Basisteil des Blisters nicht aus dem die

- 5 Entwässerungsmittel enthaltendem Polymer gefertigt sein. In einer Ausführungsform mit einem frei beweglichen Formkörper aus einem entwässerungsmittel enthaltendem Material kann die Formulierung und der Formkörper in einer zweiteiligen, teleskopartigen Kapsel vorhanden sein, die in entsprechende Inhalatoren eingesetzt werden kann. Derartige Kapseln sind
- 10 beispielsweise in der EP 1100474 beschreiben, auf die hiermit in vollem Umfang Bezug genommen wird. Bevorzugte Kapselgröße ist 3. Ein geeigneter Inhalator ist beispielsweise ein Gerät der Marke HandiHaler[®], wie er z.B. in der EP 1342483 offenbart wird. Ein bevorzugte Ausführungsform dieses Aspekts der Erfindung betrifft ein Ensemble aus einem Inhalator für die Inhalation pulverförmiger
- 15 Arzneimittel und einer zweiteiligen Kapsel, die den erfindungsgemäßen Formkörper enthält, wobei der Inhalator gekennzeichnet ist durch a) ein nach oben hin offenes, becherförmiges Unterteil, welches in der Ummantelung zwei gegenüber liegende Fenster aufweist und am Rand der Öffnung ein erstes Scharnierelement hat, b) eine Platte, welches die Öffnung des Unterteils bedeckt und ein zweites
- 20 Scharnierelement aufweist, c) eine Inhalationskammer zum Aufnehmen der Kapsel, die senkrecht zur Plattenebene an der zum Unterteil weisenden Seite der Platte ausgebildet ist und an der ein gegen eine Feder beweglicher Kopf vorgesehen ist, wobei der Kopf mit zwei geschliffenen Nadeln versehen ist, d) ein Oberteil mit einem Mundrohr und einem dritten Scharnierelement, sowie e) einen Deckel, der
- 25 ein viertes Scharnierelement aufweist, wobei die Scharnierelemente eins des Unterteils, zwei der Platte, drei des Oberteils und vier des Deckels miteinander verbunden sind.

Beispiel 1

- 30 Die Verlängerung des Schutzes von Blister-Packungen vor eindringender Feuchtigkeit bei Langzeit- und Offenlagerung bei 40°C und 75% r.F. (Behältnisse gefüllt mit Inhalationspulver aus einer Tiotropium/Lactose-Mischung):

Mit Hilfe geeigneter Messverfahren wurde ermittelt, dass Blister-Packungen, bei Langzeit- und Offenlagerung bei 40°C und 75% r.F. Wasser (r.F. = relative Feuchte) mit einer Rate von 0.1 bis 100 mg pro Jahr durch den Blister durchlassen.

- 5
- Die aufgenommene Wassermenge hängt dabei sehr stark von den verwendeten Blistermaterialien und der Dichtigkeit der Versiegelung ab. Die nachfolgende Tabelle enthält eine Übersicht, die die Verlängerung des Feuchteschutzes in Abhängigkeit von der Blister-Leckrate in mg/Jahr und vom Masseanteil Molekularsieb in Gew.-% zeigt.

10

Gesamtmasse MS* im Blister	Wasseraufnahmekapazität MS*	Blister Leckrate pro Jahr	Verlängerung des Feuchteschutzes
10 mg	1.5 mg	0.1 mg	+ 15.0 Jahre
39 mg	5.9 mg	1 mg	+ 5.9 Jahre
65 mg	9.8 mg	5 mg	+ 2.0 Jahre
117 mg	17.6 mg	10 mg	+ 1.8 Jahre
78 mg	11.7 mg	10 mg	+ 1.2 Jahre
130 mg	19.5 mg	20 mg	+ 1.0 Jahre
260 mg	30.0 mg	50 mg	+ 0.8 Jahre
195 mg	29.3 mg	50 mg	+ 0.6 Jahre
390 mg	58.5 mg	100 mg	+ 0.6 Jahre

* MS: Molekularsieb

Die Werte in der Spalte "Verlängerung des Feuchteschutzes" zeigen, dass bei niedriger Blister-Leckrate von 1 mg/Jahr oder weniger eine Verlängerung des Schutzes um 6 Jahre oder mehr bei Umgebungsbedingungen von 40°C und 75% r.F. erreicht werden kann. Bei hohen Blister-Leckraten von 100 mg Wasser pro Jahr erreicht man bei gleichen Umgebungsbedingungen eine Verlängerung des Feuchteschutzes um 7 Monate. Dieses Beispiel ist auf die Situation der Anbruchstabilität der Blisterpackung direkt übertragbar, wenn sich die beschriebene

15

WO 2006/045715

PCT/EP2005/055313

- 22 -

Blisterpackung für die Langzeitlagerung in einer hermetisch dichten Umverpackung befindet.

Patentansprüche

1. Blister, der integraler Bestandteil eines gebrauchsfertigen Pulverinhalators ist,
ausgewählt aus der Gruppe der Blisterstreifen oder der Blisterscheiben,
5 bestehend aus einem Basiselement mit wenigstens zwei nach wenigstens
einer Seite hin offenen Kavitäten, die durch einen Steg voneinander getrennt
sind und die eine feuchtigkeitsempfindliche Inhalationsformulierungen
enthalten, und die wenigstens eine Öffnung der Kavitäten versiegelt ist,
dadurch charakterisiert, dass zumindest ein Teil der Wandung des
10 Basiselements aus einem entwässerndem Material besteht.
2. Blister nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem
entwässernden Material um eine Polymerzusammensetzung bestehend aus
ein oder mehreren verschiedenartigen Polymeren und/oder ein oder mehreren
15 verschiedenartigen Entwässerungsmitteln handelt.
3. Blister nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, dass das entwässernde Material Kieselgele, Aktivkohle,
Zeolithe, Aluminiumoxid, Magnesiumsulfat, Molekularsiebe umfasst.
20
4. Blister nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, dass es sich bei den verwendeten Polymeren um
thermoplastische Polymere handelt wie z.B. Polystyrole, Polyolefine,
Polyamide, Polyvinylchloride oder Polyurethane, Polyethylen, Polycarbonat,
25 Polyester, Polypropylen oder Polyethylenterephthalat.
5. Blister nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, dass die Polymerzusammensetzung auch ein oder mehrere
Elastomere enthält, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe der Styrol-
30 Butadien-Kautschuke, Styrol-Ethylen-Butylen-Styrol-Copolymere, Butyl-
Kautschuke, Ethylen-Propylen-Kautschuke, Ethylen-Propylen-Dien-
Kautschuke, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere, Ethylen-Acrylat-Copolymere,

- 24 -

Acrylnitril-Butadien-Copolymere, Polynorbonene, Polyisoprene, Polychloroprene und Polybutadiene.

- 5 6. Blister nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymerzusammensetzung Weichmacher, Stabilisatoren, Farbstoffe oder Pigmente enthält.
- 10 7. Blister nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Inhalationsformulierung Tiotropiumbromid-Monohydrat enthält.
- 15 8. Blister nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Blister als zusätzliches Element einen Körper enthält, welcher aus entwässerndem Material besteht.
9. Blister nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das entwässernde Material des zusätzlichen Elementes ein Material gemäß Anspruch 2 ist.
- 20 10. Blister nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Blister eine Blisterscheibe ist.
- 25 11. Blister nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Blister ein scheibenförmiger Blister von bis zu 5 mm Höhe und einem Durchmesser von bis zu 15 cm ist, an dessen äußerem Rand senkrecht zur Scheibenebene Mulden oder Löcher ausgebildet, deren Öffnung durch eine oder mehrere Folien verschlossen sind.
- 30 12. Blister nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Blister ein anstechbarer Blister ist.
13. Blister nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Blister ein streifenförmiger elastischer Blister mit

- 25 -

Medikamentaschen ist, der aus wenigstens zwei voneinander abziehbaren Materialbahnen besteht.

- 5 14. Behältnis nach Anspruch 13 , dadurch gekennzeichnet, dass die Materialbahnen aus einem Laminat aus Aluminium und einem Material gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 bestehen.
- 10 15. Inhalator enthaltend ein Blister nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei der Inhalator eine oder mehrere Einzeldosen enthalten kann.
- 15 16. Tasche enthaltend wenigstens einen aktiven, zur Inhalation geeigneten und vorgesehenen Wirkstoff und wenigstens einen zur Inhalation geeigneten und vorgesehenen Hilfsstoff und wenigstens einen in der Tasche beweglichen Formkörper aus einem Material gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7.
- 20 17. Tasche nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Tasche als zusätzliches Element einen Körper enthält, welcher aus entwässerndem Material besteht.
18. Tasche nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das entwässernde Material des zusätzlichen Elementes ein Material gemäß Anspruch 2 ist.

40

BLISTER PARA INHALADORES

La invención se refiere a un envase primario para formulaciones para inhalación como componente integral de un inhalador de polvos aplicable, en especial para conservar formulaciones farmacológicas que contienen monohidrato de bromuro de tiotropio.

Estado de la técnica

La terapia en aerosol médica dirigida a la inhalación pulmonar por medio de nebulizadores, aerosoles dosificadores o inhaladores de polvos secos desempeña un papel importante en el tratamiento de numerosas enfermedades pulmonares.

En el área de los inhaladores de polvos, se conocen equipos de dosis individuales o dosis múltiples. En los inhaladores de polvos de dosis individuales, la dosificación se puede realizar en forma de cápsulas que contienen una formulación en polvo. Las formulaciones en polvo contienen el principio activo en forma micronizada (con un tamaño de partícula de aprox. 1 ~ 5 μm), y la mayoría de las veces uno o varios excipientes. Si una cápsula se usa como recipiente, se abrirá entonces en los inhaladores de polvos antes de la maniobra de inhalación por perforación, aplastamiento o corte, para que el polvo pueda ser arrastrado por medio de la inspiración del paciente desde la cápsula y se genere un aerosol aerotransportado que inhala el paciente. En el caso de los inhaladores de polvos, se distingue entre inhaladores de polvos de dosis múltiples que contienen la formulación en forma de un depósito de polvo del que se extrae la dosificación individual correspondiente por medio de una unidad dosificada incorporada e inhaladores de polvos con dosis individuales envasadas predosificadas que se depositan juntas en el equipo o que se usan individualmente en el equipo.

En el marco de la presente invención, son de interés en especial los inhaladores de polvos de dosis múltiples con dosis individuales predosificadas dispuestas en una tira de blister o un disco de blister. En cada caso, a menudo la forma en que esté presente la formulación en polvo en el equipo será decisiva para la calidad del producto y, así, para la idoneidad para las aplicaciones inhalativas.

Ejemplos de inhaladores que se basan en ambos principios mencionados se conocen del estado de la técnica. De esta manera, los documentos DE 3348370 y DE 3336486 revelan inhaladores que contienen un envase en blister en forma de disco que presenta varias cavidades dispuestas en círculo. Cada una de las cavidades contienen una dosis de un polvo medicamentoso determinado para ser inhalado. Las cavidades están cerradas a ambos lados, por ejemplo, con una lámina sellada. Para aplicar el polvo medicamentoso, se abre la cavidad. Un canal de aire une la cavidad

41

abierta con la boquilla del inhalador. A modo de ejemplo, el inhalador del documento DE 3336486 se describe con mayor detalle. Éste presenta una carcasa en la que se halla una cámara (cámara de reserva) que presenta una entrada de aire y en la que se halla un blister redondo en forma de disco con bolsitas para medicamentos envasadas.

5 El blister está suelto, unido con un disco girable redondo. En el disco se forman alrededor agujeros que tienen contacto con las bolsitas de medicamento en dirección axial, es decir, las bolsitas y los agujeros están colocados por encima o por debajo. La cámara presenta una salida de aire. El inhalador presenta también un émbolo que está dispuesto de modo tal que puede abrir perforando una bolsita de medicamento,

10 forma que el medicamento se libera a la cámara y se puede inhalar a través de una boquilla. Se hace remisión a los dibujos de la solicitud de patente o el documento de patente US.

El documento DE 4106379 describe un equipo para inhalación en el que se puede incorporar un blister o similar para un medicamento pulverulento. El blister está

15 compuesto de dos vías de material desprendibles entre sí que definen al menos un recipiente en el que se halla el medicamento. El equipo está provisto de un dispositivo que retira, al abrir un recipiente, las dos vías de material en una estación de abertura. A través de la parte de salida, aproximadamente una boquilla, que está unida con el recipiente abierto, el usuario puede inhalar el medicamento pulverulento del recipiente

20 abierto. En este caso, una de las vías de material también puede ser una vía de soporte con varias cavidades y la otra vía de material puede ser una vía de cubierta. Cada cavidad y el área adyacente de la vía de cubierta forman así un recipiente. En la estación de abertura, puede estar previsto un dispositivo de propulsión que separe la vía de soporte de la vía de cubierta. Este dispositivo de propulsión está compuesto, por

25 ejemplo, por dos ruedas de propulsión (por ejemplo, engranajes), que mantienen la vía de cubierta en contacto entre sí. También en este caso, cada uno de los blisters define un tipo de cámara de depósito en el inhalador que está unida a través de un canal de aire con la boquilla.

Respecto del envase de los polvos medicamentosos, se distingue entre el envase

30 vase primario y el envase secundario.

El envase primario se caracteriza porque se halla en contacto directo con la formulación para inhalación.

Eventualmente, el envase primario puede estar rodeado por una segunda protección exterior, el envase secundario.

El envase primario puede ser en este caso, por ejemplo, una cápsula, un blister sólido o flexible con cavidades o un disco con cavidades. En el marco de la presente invención, se excluyen las cápsulas.

5 El envase secundario puede ser un blister, una bolsita, una bolsa u otro recipiente. El envase secundario rodea en este caso, por lo general, el envase primario por completo. Los envases secundarios se usan en especial cuando el envase primario no ofrece una protección suficiente ante la humedad.

10 Los envases primarios pueden estar fabricados de materiales sintéticos tales como polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno o tereftalato de polietileno, entre otros. También son apropiados, por ejemplo, materiales combinados de plástico y aluminio o sólo aluminio.

15 El envase primario y eventualmente el envase secundario tienen la función de proteger al principio activo, como también a toda la formulación de inhalación de una alteración química o física. Entre las alteraciones físicas se cuentan en especial, en este caso, alteraciones que pueden modificar la aplicación de la dosis de partículas finas predeterminada. Por dosis de partículas finas se entiende, en este caso, la dosis que llega al pulmón del paciente. La última es afectada por las interacciones de las partículas de principio activo micronizadas entre sí, así como también las interacciones con los excipientes. Se mostró que en especial por modificación del grado de humedad en el interior de este envase estas interacciones se modifican de modo tal que la 20 dosis de partículas finas se modifica claramente, en especial se reduce claramente. Este tipo de modificaciones incluyen, en este caso, tanto la penetración de agua en el envase como la eliminación de agua del interior del envase.

25 Por ello, un objeto principal del envase es mantener constante la composición química de la atmósfera en el interior del envase, a fin de prevenir alteraciones físicas o químicas de la formulación de principio activo o de mantener estable la formulación de inhalación. En este contexto se distingue entre una estabilidad dirigida a corto plazo que debe poseer la formulación para inhalación *per se*, incluso cuando no sea protegida de modo suficiente por el envase ("*estabilidad en uso*") y la estabilidad a largo plazo, es decir, la estabilidad que se debe garantizar siempre que la formulación para 30 inhalación se halle en el envase sin abrir.

Por ende, el envase debe garantizar que la formulación de inhalación permanezca estable a largo plazo. Si el material y la conformación constructiva del envase primario no lo garantizan, requiere de un envase secundario.

La selección de un material apropiado para el envase primario es determinada por dos factores: Por un lado, el material debe poder satisfacer la función de protección pretendida. Por el otro, el material debe ser tal que se le pueda dar al envase primario la forma necesaria para usar en el inhalador de polvos y el envase primario pueda cumplir con la función pensada para él.

Se prefieren como materiales plásticos del grupo de los polímeros termoplásticos tales como, por ejemplo, poliestirenos, poliolefinas, poliamidas, cloruros de polivinilo o poliuretanos. Ellos poseen la rigidez o la movilidad necesaria para poder satisfacer las funciones mecánicas del envase primario. Su desventaja consiste en que son permeables a la humedad del aire en ambas direcciones. Así existe la necesidad de elevar la capacidad de los envases de conservar el polvo para inhalación de forma estable.

Ahora se observó sorprendentemente que las formulaciones farmacéuticas que contienen monohidrato de bromuro de tiotropio como principio activo en sus propiedades físicoquímicas reaccionan a la modificación del grado de humedad. Una solución de este problema podría hallarse en que, como envase primario, se utilizaron materiales en los que se incorporó un agente deshidratante.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere, por ello, a envases en forma de una tira de blister o un disco de blister para polvos de inhalación que contienen un medicamento sensible a la humedad o una formulación sensible a la humedad para usar como componente integral de un inhalador de polvos empleable para proteger el medicamento o formulación de una absorción de humedad (por ejemplo, una absorción de agua).

Otro objeto del envase consiste en minimizar el intercambio de materia entre el interior y el entorno.

Con preferencia, el recipiente está compuesto por un plástico en el que se incorpora un material deshidratante y mejora esencialmente la estabilidad química y física de la preparación farmacéutica.

Otro objeto de la invención consiste en envasar formulaciones de inhalación que contienen un medicamento sensible a la humedad en un inhalador de polvos de dosis múltiples con dosis individuales predosificadas de modo que se demore la penetración de humedad en la formulación respecto de los recipientes conocidos del estado de la técnica.

Descripción de la invención en detalle

La invención se refiere a un blister seleccionado del grupo de las tiras de blister o discos de blister para envasar formulaciones de inhalación que contienen un medicamento sensible a la humedad o una formulación medicamentosa sensible a la humedad, en donde el blister presenta primero un elemento de base que está compuesto de un material sintético termoplástico y que presenta al menos dos cavidades separadas entre sí por un camino. Las cavidades están abiertas al menos hacia un lado, eventualmente también hacia dos lados opuestos. Estas aberturas están cerradas en el blister listo para usar, por ejemplo, por medio de una lámina de sellado unida firmemente con el elemento de base.

10 Se prefieren discos de blister.

En las cavidades se encuentra el polvo para inhalar. El blister lleno con cavidades cerradas es un componente integral de un inhalador para polvos listo para usar.

El blister se caracteriza porque al menos una parte de la pared del elemento de base está compuesta de un material deshidratante.

15 La forma del blister según la invención está predeterminada por el inhalador de polvos para usar. El elemento de base puede estar conformado de modo tal que la formulación farmacéutica esté en contacto directo o indirecto con ella.

20 Con el blister según la invención, se protege mejor de la penetración de humedad del medio exterior una formulación para inhalación que contiene preferentemente un anticolinérgico sensible a la humedad, que eventualmente está en un estado amorfo y que se debe conservar durante un período prolongado en un inhalador de polvos, antes de aplicarla, que en el caso de blisters comparables conocidos del estado de la técnica.

25 La penetración reducida de la humedad en el blister mejora la estabilidad a largo plazo y de fisura incipiente de una formulación para inhalación.

30 La estabilidad a largo plazo se mide, en el caso de un blister envasado o sellado o en el caso de un inhalador de polvo envasado y sellado por medio de almacenamientos a largo plazo, al representar la prolongación de la protección contra la humedad en función de la velocidad de fuga del blister o del inhalador de polvo en mg/año de la proporción en masa de tamiz molecular.

La estabilidad a la fisura se mide en el caso de un inhalador de polvo ya no más envasado ni sellado (es decir, fisurado) o la cápsula extraída de una unidad de blister. Los parámetros de la medición corresponden a los datos tal como se representaron para la medición de la estabilidad a largo plazo.

La estabilidad a largo plazo y a la fisura se mide, por ejemplo, a 30 – 40 °C y una humedad del 75% en envases de blisters o inhaladores de polvos rellenos y no rellenos con polvo para inhalar.

5 Según la invención, no es necesario, pero preferido el hecho de que todas las paredes de la cavidad están compuestas por el mismo material. En una cavidad, al menos la pared que cierra la abertura puede ser de otro material que las restantes paredes.

10 La formulación de inhalación es, en este caso, preferentemente una formulación pulverulenta farmacéutica que contiene como componente activo un anticolinérgico y cuyas partículas presentan un tamaño inferior a 100 micrómetros.

15 "Componente integral de un inhalador empleable" significa que el blister es un elemento en el inhalador sin que la provisión del inhalador con la formulación medicamentosa (formulación de inhalación) para la inhalación no sea posible o no esté prevista. Este elemento puede estar firmemente unido con el inhalador en estado listo para usar (estado empleable) de modo que no pueda extraerse sin ser destruido o sin dañar el inhalador, o está unido sin provocar daño de forma suelta o desprendible con el inhalador.

20 Empleable significa que el recipiente según la invención está empleado en el inhalador. Eventualmente, el recipiente es abierto mecánicamente por medio de piezas del inhalador y/o es transportado en el inhalador hacia el sitio de la aplicación. El orden de estas dos etapas también se puede modificar.

25 Con preferencia, en el caso del material para el elemento de base, se trata de composiciones poliméricas que al menos contienen un polímero termoplástico, al menos un medio deshidratante y opcionalmente al menos un elastómero y/o eventualmente plastificantes y/u otras fibras. El material no contiene, en este caso, ni gelatina ni celulosa o almidón o sus derivados.

Las composiciones poliméricas preferidas están compuestas, por ejemplo, de

- 50 – 80 % en peso de uno o varios polímeros termoplásticos,
- b) 20 – 50 % en peso de uno o varios medios deshidratantes,
- 30 • 2 – 8 % en peso de uno o varios elastómeros
- eventualmente 1 al 4 % en peso de una o varias fibras sintéticas y/o vegetales y/o animales de 0,5 a 4 mm de largo.

Con preferencia, la cantidad del medio deshidratante es inferior al 30 % en peso, con mayor preferencia de hasta el 25 % en peso.

Como componente polimérico del plástico se tienen en cuenta, sobre todo, polímeros termoplásticos tales como, por ejemplo, poliestirenos, poliolefinas, poliamidas, cloruros de polivinilo o poliuretanos. Se prefieren en especial polietileno, en particular polietileno con una densidad de entre 900 y 1000 kg/m³, con preferencia de 940 –
5 980 kg/m³, con preferencia especial de 960 kg/m³ (polietileno de alta densidad), policarbonato, poliéster, polipropileno o tereftalato de polietileno.

Como medio deshidratante se tienen en cuenta, por ejemplo, geles silícicos, carbón activado, zeolitas, óxido de aluminio, sulfato de magnesio, tamices moleculares, etc.

10 Como elastómeros pueden estar contenidos, por ejemplo, una o varias sustancias del grupo de los cauchos de estireno-butadieno (SBR), copolímeros de estireno-etileno-butileno-estireno (SEBS), cauchos de butilo, cauchos de etileno-propileno (EPR), cauchos de etileno-propileno-dieno (EPDM), copolímeros de etileno-acetato de vinilo (EVA), copolímeros de etileno-acrilato, copolímeros de acrilnitrilo-butadieno, polinorbonenos, polisoprenos, policloroprenos y polibutadienos.
15

Finalmente, la composición polimérica también puede contener otros aditivos inorgánicos u orgánicos, que tienen la siguiente función: plastificante, estabilizante, colorante, pigmento o similares.

Con preferencia se usan plásticos deshidratantes, es decir, plásticos que contienen un medio deshidratante, que se pueden elaborar con técnica de inyección o insuflación. Se prefieren, además, plásticos que para su procesamiento no requieren un separador del molde, que puede producir una adhesión del relleno a la pared. Esto tiene la ventaja de que el interior del recipiente no debe limpiarse del separador del molde para, por ejemplo, satisfacer las disposiciones oficiales (por ejemplo, DAB
25 (Farmacopea Alemana)) que restringen el uso de separadores de moldes para envases primarios.

En una forma de realización preferida, el plástico deshidratante no posee una marcada adhesión para sustancias farmacéutico-químicas, en especial para partículas de tamaño accesible para los pulmones, de modo que, al usar el blister en un inhalador, se puede liberar todo el contenido de la cavidad. Esto garantiza una dosificación más exacta, en especial de la proporción fina que accede a los pulmones de la preparación farmacéutica.
30

Otras indicaciones acerca de la composición o la elaboración pueden extraerse del estado de la técnica, en especial de los documentos EP599690, EP432438 o
35 EP400460.

En una realización, la pared del blister contiene regiones con una diferente composición de polímero/ medio deshidratante. De este modo es posible fabricar las áreas del recipiente de las que hace uso el medio propio del inhalador para abrir la cavidad, de otro material que el resto de la pared. También se pueden emplear los
5 medios deshidratantes sólo en áreas que no entran en contacto con la formulación de inhalación, etc.

En otras realizaciones, la pared de la cavidad está compuesta de al menos dos capas, una capa interna y al menos una capa externa sobre ella. En este caso, la capa interna forma la pared directa de la cavidad y así siempre está en contacto con la for-
10 mulación de inhalación. En este caso, la capa interna está compuesta preferentemente de la composición polimérica sin medio deshidratante. La segunda capa que la rodea, que no toca la formulación de inhalación, está compuesta de la composición polimérica con medio deshidratante. Aquí, los polímeros de la capa interna y al menos de una segunda capa se pueden seleccionar de modo tal que no se unan entre sustancias o
15 que se unan entre sustancias.

Nuevamente en otra realización, el elemento de base se fabrica de un material sin medio deshidratante sobre el que se aplica, después del llenado y el sellado de las cavidades, una capa de composición polimérica con medio deshidratante.

El blister según la invención ofrece sobre todo ventajas cuando se tienen que
20 proteger principios activos, excipientes o formulaciones en particular de una absorción de agua. A modo de ejemplo, esto atañe a polvos de inhalación que fueron preparados por medio de secado por pulverización y/o para principios activos, excipientes y formulaciones que están en estado amorfo.

Con preferencia, se emplean principios activos de eficacia inhalativa.

Se prefieren en especial en este contexto medicamentos que están selecciona-
25 dos del grupo compuesto por anticolinérgicos, betamiméticos, esteroides, inhibidores de la fosfodiesterasa IV, antagonistas de LTD4 e inhibidores de la EGFR quinasa, triptanos, antagonistas de CGRP, inhibidores de la fosfodiesterasa V, así como combinaciones de dos o más de tales principios activos, por ejemplo, un betamimético más un
30 anticolinérgico o la combinación de dos o más medicamentos del mismo grupo, por ejemplo, la combinación de dos o más anticolinérgicos.

En particular, como ejemplos de los componentes activos o de sus sales se deben mencionar:

Los anticolinérgicos que se usan se seleccionan con preferencia del grupo
35 compuesto por tiotropio o bien bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, bromuro de

flutropio, bromuro de ipratropio, sales de glucopirronio, cloruro de trospio, tolterodina, 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 tropenólico del ácido 2-fluoro-
5 2,2-difenilacético, metobromuro del éster tropenólico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico, 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
10 ácido 3,3'-difluorobencílico, metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, metobromuro del éster tropenólico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico, metobromuro del éster escopínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, metobromuro del éster escopínico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico, 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 2,2-difenilpropiónico, metobromuro del éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico,
20 metobromuro de éster ciclopropiltropínico del éster metílico del ácido 4,4'-difluorobencílico, metobromuro de éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico del ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico del ácido 9-difluorometil-xanten-9-carboxílico y metobromuro de éster escopínico del ácido 9-hidroximetil-xanten-9-carboxílico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos y/o hidratos.
30

Los betamiméticos usados se seleccionan preferentemente del grupo compuesto por albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, indacaterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol,
35

49

reproterol, rimiterol, ritodrina, salmeterol, salmefamol, soterenot, sulfonterol, tiaramida, terbutalina, tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxiometil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencensulfonamida, 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-[[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil]etil]-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxi-fenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc.-butilamino)etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc.-butilamino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos de tolerancia farmacológica.

Esteroides que pasan a emplearse se eligen, preferiblemente, del grupo consistente en prednisolona, prednisona, propionato de butixocort, RPR-108541, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, ST-126, dexametasona, éster (S)-fluorometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 α -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 α -carbotiónico, éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 α -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 α -carbotiónico y dicloroacetato de etipredno (BNP-166), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, eventualmentye, en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o sus hidratos.

Los inhibidores de PDE IV que se usan se seleccionan con preferencia del grupo compuesto por enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (Cilomilast), CP-325,368, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, NCS-613, pumafentina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona, 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona, ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-

50

metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-
difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-
difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-
metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-
5 metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-
440, T-2585, arofilina, atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888,
YM-58997, Z-15370, 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-
triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-
1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros
10 o diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solva-
tos y/o hidratos farmacológicamente tolerables.

Los antagonistas de LTD4 usados se seleccionan preferentemente del grupo
compuesto por montelukast, ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-
(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropanacético, ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-
15 diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-
metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropanacético, pranlukast, zafirlukast, ácido [2-[[2-(4-
terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético, MCC-847 (ZD-3523), MN-001,
MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 y L-733321, eventualmente en forma
de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, eventualmente en forma de sus
20 sales por adición de ácidos de tolerancia farmacológica, así como eventualmente en
forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

Los inhibidores de quinasa EGFR usados se seleccionan preferentemente del
grupo compuesto por cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62, 4-[(3-cloro-4-
fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-
25 quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-
ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(R)-6-metil-2-oxo-
morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-
[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-
quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-((4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-
30 oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-((4-
[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-
quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-((4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-
oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-
[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-
35 quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-

- etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-[(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-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-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-

S²

amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-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, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, sus solvatos y/o hidratos.

Para la inhalación entran en consideración medicamentos con los principios activos arriba mencionados, así como sus sales, ésteres, así como la combinación de estos principios activos, sales y ésteres.

Los polvos de inhalación se preparan de acuerdo con los procedimientos conocidos del estado de la técnica, pero en especial por medio de procedimientos de secado por pulverización.

Los polvos de inhalación empleados en los blisters según la invención contienen, además del principio activo, con preferencia al menos un excipiente. Éste puede estar compuesto por una fracción de excipiente unitaria respecto del tamaño de partícula medio de las partículas del excipiente (por ejemplo, 15-80 micrómetros) o eventualmente una mezcla de un mayor excipiente con un tamaño medio de partícula de 15 a 80 micrómetros y un excipiente más fino con un tamaño de partícula medio de 1 a 9 micrómetros. Si se emplean mezclas de excipientes de proporciones de excipientes más gruesas y más finas, la proporción de excipiente más fino en la cantidad de excipiente total es preferentemente del 1 al 20%.

Como excipientes fisiológicamente inocuos se han de mencionar, por ejemplo, monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polisacáridos (por ejemplo, dextranos), polialcoholes (por ejemplo, sorbita, manita, xilita), sales (por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes entre sí. En especial se utilizan mono- o disacáridos, prefiriéndose el uso de lactosa o glucosa, en especial pero no exclusivamente en

3

forma de sus hidratos. En el sentido de la invención, la lactosa llega a ser especialmente preferida, utilizándose de manera sumamente preferida como sustancia auxiliar el monohidrato de lactosa.

Los blisters descritos hasta ahora representan, por lo general, envases primarios que pueden existir en forma de un disco cilíndrico o como blisters elásticos en forma de tiras. Como se describirá a continuación, los blisters pueden ser abiertos para liberar la formulación de inhalación ya sea con un elemento de perforación o por retiro de las vías de material. Los blisters pueden estar provistos con una o varias dosis individuales. Pueden estar provistos adicionalmente con un polímero y/o una capa de aluminio. También el inhalador empleable puede conservarse soldado en una bolsa de un polímero o una lámina de aluminio. El uso de un envase secundario tiene diversas ventajas. Por un lado, se prolonga temporalmente la funcionalidad de los envases primarios según la invención, en especial la funcionalidad del medio deshidratante por el hecho de que se produce la acción de barrera limitado temporalmente frente al agua recién después de abrir el envase secundario, lo cual permite una seguridad adicional de la calidad del producto. Por otro lado, la protección contra la humedad a largo plazo y la protección contra la humedad al conservarlo abierto en el envase secundario no abierto se puede prolongar al absorber del plástico deshidratante la humedad que penetra en el envase secundario.

El disco de blister según la invención tiene un disco cilíndrico de hasta 5 mm de altura y un diámetro de hasta 15 cm. En el disco están formadas perpendicularmente al plano del disco depresiones o agujeros (cavidades). Las depresiones o los agujeros están conformados preferentemente en el borde exterior del disco y pueden estar cerrados por medio de una o de varias láminas. En las depresiones o agujeros se halla la formulación de inhalación. El cuerpo del disco está compuesto, en este caso, del material empleado según la invención. Un disco de este tipo se puede usar, por ejemplo, en un inhalador según el documento DE 3348370 o el documento DE 3336486. Un inhalador de este tipo presenta una carcasa en la que se halla el blister redondo en forma de disco con bolsitas de medicamento envasado. El inhalador presenta, por ejemplo, un vástago que está dispuesto de forma tal que puede abrir una bolsita de medicamento, de modo que el medicamento se libera a la cámara y se puede inhalar a través de una boquilla.

En otra realización, el recipiente es un blister elástico en forma de tira con bolsas de medicamentos, tal como se describe en el documento DE 4106379. El blister está compuesto de al menos dos vías de material desprendibles entre sí que definen

al menos dos recipientes en los que se halla el medicamento. El material puede ser el material apropiado descrito al principio. En variantes de esta forma de conformación, se trata en el caso del envase primario de un blister comparable, en donde una lámina de aluminio y una lámina según el material según la invención están laminadas. En este caso, el lado que entra en contacto con la formulación de inhalación puede ser el lado de aluminio, como también el lado del polímero provisto del medio deshidratante. Nuevamente en otras variantes, se trata de laminados de la serie de capas de aluminio, polímero con medio deshidratante, aluminio. El inhalador correspondiente está provisto de un dispositivo que, para abrir este blister, separa las dos vías de material en una estación de abertura. A través de la parte de salida, aproximadamente una boquilla, que está unida con el recipiente abierto, el usuario puede inhalar el medicamento pulverulento del recipiente abierto. En este caso, una de las vías de material también puede ser una vía de soporte con varias cavidades y la otra vía de material puede ser una vía de cubierta. Cada cavidad y el área adyacente de la vía de cubierta forman así un recipiente. En la estación de abertura, puede estar previsto un dispositivo de propulsión que separe la vía de soporte de la vía de cubierta. Este dispositivo de propulsión está compuesto, por ejemplo, por dos ruedas de propulsión (por ejemplo, engranajes), que mantienen la vía de cubierta en contacto entre sí. También en este caso, cada uno de los blisters define un tipo de cámara de depósito en el inhalador que está unida a través de un canal de aire con la boquilla.

En una alternativa según la invención, se mezclan con las formulaciones de inhalación cuerpos del material polímero descrito al inicio con propiedades deshidratantes. El tamaño de estos cuerpos moldeados es, en este caso, más grande que la partícula más grande de la formulación medicamentosa, de modo que los cuerpos se pueden separar de las partículas de la formulación por tamizado. Para que estos cuerpos no se puedan inhalar al mismo tiempo, se deben extraer por tamiz durante la inhalación. Para ello, las boquillas u otras áreas de los inhaladores se pueden proveer con un correspondiente tamiz. En otras realizaciones, los cuerpos están unidos firmemente en el interior del lugar hueco del recipiente con al menos una de las paredes del recipiente. Nuevamente en otra realización, los cuerpos están conformados de modo tal que son demasiado pesados para ser arrastrados con las partículas medicamentosas en el proceso de inhalación. El plástico deshidratante puede incorporarse en forma de uno o varios cuerpos en la cápsula. Al usar más de un cuerpo, se pueden utilizar geometrías iguales o distintas en una cápsula. Se prefieren una geometría esférica o de rotación elipsoidal.

En este caso, la parte de la base del blister no debe estar formada del polímero que contiene el medio deshidratante. En una realización con un cuerpo moldeado de libre movimiento de un material que contiene el medio deshidratante, la formulación y el cuerpo moldeado puede existir en una cápsula telescópica de dos partes que se puede emplear en los correspondientes inhaladores. Este tipo de cápsulas se describen, por ejemplo, en el documento EP 1100474, al que se hace referencia aquí en su totalidad. El tamaño preferido de cápsula es 3. Un inhalador apropiado es, por ejemplo, un equipo de la marca HandyHaler®, tal como se revela, por ejemplo, en el documento EP 1342483. Una realización preferida de este aspecto de la invención se refiere a un conjunto de un inhalador para la inhalación de medicamentos pulverulentos y una cápsula de dos partes que contiene el cuerpo moldeado según la invención, en donde el inhalador está caracterizado por a) una parte inferior en forma de recipiente abierto hacia arriba que presenta en la cubierta dos ventanas enfrentadas y que tiene en el borde de la abertura un primer elemento de bisagra, b) una placa que cubre la abertura de la parte inferior y que presenta un segundo elemento de bisagra, c) una cámara de inhalación para alojar la cápsula que está conformada de forma perpendicular al plano de la placa en el lado que mira hacia la parte inferior de la placa y en la que está prevista una cabeza móvil contra un resorte, en donde la cabeza está provista de dos agujas pulidas, d) una parte superior con una boquilla y un tercer elemento de bisagra, así como e) una tapa que presenta un cuarto elemento de bisagra, en donde los elementos de bisagra uno de la parte inferior, dos de la placa, tres de la parte superior y cuatro de la tapa están unidos entre sí.

Ejemplo 1

Prolongación de la protección de los envases de blister contra la humedad penetrante en almacenamiento a largo plazo y al aire a 40 °C y 75% de HR (recipiente rellenos con polvos de inhalación con una mezcla de tiotropio/lactosa):

Con ayuda de procedimientos de medición apropiados se calculó que los envases de blister, en almacenamiento a largo plazo y al aire a 40 °C y 75% de HR permiten el paso del agua (HR = humedad relativa) a una velocidad de 0,1 a 100 mg por año a través del blister. La cantidad de agua absorbida depende mucho, en este caso, de los materiales de blister aquí utilizados y la permeabilidad del sellado. La siguiente tabla contiene un resumen que muestra la prolongación de la protección contra la humedad en función de la velocidad de fuga del blister en mg/año y de la proporción de masa de tamiz molecular en % en peso.

5b

Masa total MS* en el blister	Capacidad de absorción de agua MS*	Velocidad de fuga del blister por año	Prolongación de la protección contra la humedad
10 mg	1,5 mg	0,1 mg	+ 15,0 años
39 mg	5,9 mg	1 mg	+ 5,9 años
65 mg	9,8 mg	5 mg	+ 2,0 años
117 mg	17,6 mg	10 mg	+ 1,8 años
78 mg	11,7 mg	10 mg	+ 1,2 años
130 mg	19,5 mg	20 mg	+ 1,0 años
260 mg	30,0 mg	50 mg	+ 0,8 años
195 mg	29,3 mg	50 mg	+ 0,6 años
390 mg	58,5 mg	100 mg	+ 0,6 años

* MS: Tamiz molecular

Los valores en la columna "Prolongación de la protección contra la humedad" muestran que, en caso de una velocidad de fuga del blister más baja de 1 mg/año de menos, se puede lograr una prolongación de la protección de 6 años o más en condiciones ambiente de 40 °C y 75% de HR. En el caso de mayores velocidades de fuga del blister de 100 mg de agua por año, se logra en las mismas condiciones ambientales una prolongación de la protección contra la humedad de 7 meses. Este ejemplo es transferible directamente a la situación de la estabilidad a la fisura del envase del blister cuando el envase de blister descrito se halla para el almacenamiento a largo plazo en un empaquetamiento hermético.

57

REIVINDICACIONES

1. Blister que es componente integral de un inhalador de polvo listo para usar, seleccionado del grupo de las tiras de blisters o de los discos de blisters, compuesto por un elemento de base con al menos dos cavidades abiertas al menos hacia un lado, que están separadas entre sí por medio de un camino y que contienen una formulación de inhalación sensible a la humedad, y que está sellada al menos una abertura de las cavidades, caracterizado porque al menos una parte de la pared del elemento de base está compuesto por un material deshidratante.
2. Blister de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en el caso del material deshidratante se trata de una composición polimérica compuesta por uno o varios polímeros distintos y/o uno o varios medios deshidratantes distintos.
3. Blister de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el material deshidratante comprende geles silícicos, carbón activado, zeolitas, óxido de aluminio, sulfato de magnesio, tamices moleculares.
4. Blister de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en el caso de los polímeros utilizados se trata de polímeros termoplásticos tales como, por ejemplo, poliestirenos, poliolefinas, poliamidas, cloruros de polivinilo o poliuretanos, polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno o tereftalato de polietileno.
5. Blister de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la composición polimérica también contiene uno o varios elastómeros, con preferencia seleccionados del grupo de los cauchos de estireno-butadieno, copolímeros de estireno-etileno-butileno-estireno, cauchos de butilo, cauchos de etileno-propileno, cauchos de etileno-propileno-dieno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno-acrilato, copolímeros de acrilnitrilo-butadieno, polinorbonenos, poliisoprenos, policloroprenos y polibutadienos.
6. Blister de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la composición polimérica contiene plastificantes, estabilizantes, colorantes o pigmentos.
7. Blister de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la formulación de inhalación contiene monohidrato de bromuro de tiotropio.
8. Blister de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el blister contiene como elemento adicional un cuerpo compuesto por material deshidratante.

9. Blister de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque el material deshidratante del elemento adicional es un material de acuerdo con la reivindicación 2.
- 5 10. Blister de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el blister es un disco de blisters.
11. Blister de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el blister es un blister en forma de disco de hasta 5 mm de alto y un diámetro de hasta 15 cm, en cuyo borde exterior están conformadas depresiones o agujeros perpendicularmente al plano del disco, cuyas aberturas están cerradas por medio de una o de varias láminas.
- 10 12. Blister de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el blister es un blister perforable.
13. Blister de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el blister es un blister elástico en forma de tira con bolsas para medicamentos que está compuesto al menos por dos vías de material extraíble entre sí.
- 15 14. Recipiente de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque las vías de material están compuestas por un laminado de aluminio y un material de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7.
15. Inhalador que contiene un blister de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el inhalador puede contener una o varias dosis individuales.
- 20 16. Bolsa que contiene al menos un principio activo previsto y apropiado para inhalación y al menos un excipiente previsto y apropiado para inhalación y al menos un cuerpo moldeado que se mueve en la bolsa de un material de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7.
- 25 17. Bolsa de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizada porque la bolsa contiene como elemento adicional un cuerpo que está compuesto de material deshidratante.
18. Bolsa de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada porque el material deshidratante del elemento adicional es un material de acuerdo con la reivindicación 2.
- 30

RESUMEN

Es objeto de la invención un blister para la provisión de un inhalador con una preparación farmacéutica, caracterizado porque el blister está fabricado al menos en parte de un plástico deshidratante. Otro objeto de la invención son blisters según la

5 invención que están rellenos con una preparación farmacéutica.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/055313

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61M15/00

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/055547 A (GLAXO GROUP LIMITED; TAYLOR, ANTHONY, JAMES) 10 July 2003 (2003-07-10)	1-7, 10-15
Y	page 2, line 23 - page 4, line 9 page 13, lines 8-12 page 16, line 13 - page 17, line 2 page 19, lines 13-30 page 22, line 20 - page 23, line 2 figures 4A,6	8,9, 16-18
Y	US 5 746 227 A (ROSE ET AL) 5 May 1998 (1998-05-05) column 3, lines 29-56 column 8, lines 16-26 column 9, lines 29-45 figures 3,8	8,9
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in 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
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 January 2006

Date of mailing of the international search report

19/01/2006

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 6818 Patentstein 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Borowski, A

61

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/055313

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 01/72605 A (DURA PHARMACEUTICALS, INC; GIESCHEN, ANDY; DAVIES, KAREN; EISELE, ROBE) 4 October 2001 (2001-10-04) page 10, column 34 ~ page 11, column 2 figures 28-31, 52, 56	16-18
A	WO 89/01348 A (TEIJIN LIMITED) 23 February 1989 (1989-02-23) the whole document	1

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/055313

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03055547	A	10-07-2003	AU 2002358805 A1
		EP 1463553 A1	15-07-2003
		JP 2005512738 T	06-10-2004
		US 2005039743 A1	12-05-2005
			24-02-2005
US 5746227	A	05-05-1998	AT 266951 T
			15-06-2004
			AU 693783 B2
			09-07-1998
			AU 6171994 A
			29-08-1994
			AU 6380498 A
			18-06-1998
			CA 2154873 A1
			18-08-1994
			DE 69433788 D1
			24-06-2004
			DE 69433788 T2
			23-06-2005
			DK 683632 T3
			12-07-2004
			EP 0683632 A1
			29-11-1995
			ES 2220912 T3
			16-12-2004
			NZ 262292 A
			22-08-1997
			PT 683632 T
			30-09-2004
			US 5441060 A
			15-08-1995
			WO 9417679 A1
			18-08-1994
			US 5687746 A
			18-11-1997
WO 0172605	A	04-10-2001	AU 5090101 A
			08-10-2001
WO 8901348	A	23-02-1989	AU 608895 B2
			18-04-1991
			AU 2269588 A
			09-03-1989
			CA 1329526 C
			17-05-1994
			EP 0328685 A1
			23-08-1989
			NZ 225831 A
			26-04-1991

 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: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) <i>Prioridad</i> (32) <i>Fecha</i> (33) <i>País</i> 04025038.3 21/10/2004 EP		(51) Int Cl: A81M 15/00 (71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (72) Inventor(es) MICHAEL KRUEGER Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 18/05/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 17/10/2005 No. de solicitud PCT/EP2005/055313		(87) Publicación internacional Fecha: 04/05/2006 N° publicación: WO 2006/045715 A1	
(54) Título: BLISTER PARA INHALADORES			

Reivindicación(es):

1. Blister que es componente integral de un inhalador de polvo listo para usar, seleccionado del grupo de las tiras de blisters o de los discos de blisters, compuesto por un elemento de base con al menos dos cavidades abiertas al menos hacia un lado, que están separadas entre sí por medio de un camino y que contienen una formulación de inhalación sensible a la humedad, y que está sellada al menos una abertura de las cavidades, caracterizado porque al menos una parte de la pared del elemento de base está compuesto por un material deshidratante.
2. Blister de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en el caso del material deshidratante se trata de una composición polimérica compuesta por uno o varios polímeros distintos y/o uno o varios medios deshidratantes distintos.
3. Blister de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el material deshidratante comprende geles silícicos, carbón activado, zeolitas, óxido de aluminio, sulfato de magnesio, tamices moleculares.
4. Blister de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en el caso de los polímeros utilizados se trata de polímeros

termoplásticos tales como, por ejemplo, poliestirenos, poliolefinas, poliamidas, cloruros de polivinilo o poliuretanos, polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno o tereftalato de polietileno.

5. Blister de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la composición polimérica también contiene uno o varios elastómeros, con preferencia seleccionados del grupo de los cauchos de estireno-butadieno, copolímeros de estireno-etileno-butileno-estireno, cauchos de butilo, cauchos de etileno-propileno, cauchos de etileno-propileno-dieno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno-acrilato, copolímeros de acrilnitrilo-butadieno, polinorbonenos, poliisoprenos, policloroprenos y polibutadienos.
6. Blister de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la composición polimérica contiene plastificantes, estabilizantes, colorantes o pigmentos.
7. Blister de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la formulación de inhalación contiene monohidrato de bromuro de tiotropio.

64

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-038425-00000-0000

Fecha: 2007-04-18 16:15:19

Trib. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION

Eva: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 64

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 28,123
FECHA : ABRIL 9 DE 2007

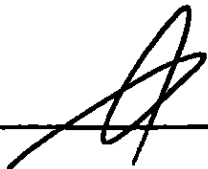
CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55800349	09/04/2007	44,518,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :  COLO 09255 841 073 1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-038425-00000-0000

Fecha: 2007-04-18 16:15:19 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Evo: 378 FASENACIONAL
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 64



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
 PCT**

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudio M. Noya Cortes
 Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio-66

2020
Bogotá D.C.,

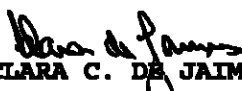
Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	07 38425
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/055313
	Fecha inicio fase nacional	21/05/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	3342
	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,

16 JUL. 2007


CLARA C. DE JAIMES
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

adpa11