

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD

DVN
NOV

PATENTE DE INVENCION

07- 70660

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

CAPSULA DE DOS PIEZAS CON CIERRE PREVIO

PARA RECIBIR PREPARACIONES FARMACEUTICAS PARA INHALADORES DE POLVO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 9/048

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usáquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

37/



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-070660- -00000-0000

Fecha: 2007-07-11 17:20:35
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 66

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

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

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO.KG**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim Am Rhein,
Alemania

Domicilio: Ingelheim Am Rhein,
Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **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. **Torsten KUEHN**
Welzbach Strasse 21,
55437 Appenheim,
Alemania

2. **Rolf KUHN**
Wackemheimerstrasse 48,
55218 Ingelheim Am Rhein,
Alemania
3. **Burkhard METZGER**
Hausgartenstrasse 24,
55218 Ingelheim Am Rhein,
Alemania

4. **Hubert HOELZ**
Am Sonnenhang 36,
55413 Oberheimbach,
Alemania
5. **Stefan LUSTENBERGER**
Schlossstrasse 41,
55457 Gensingen,
Alemania

6. **Herbert WACHTEL**
Im Muehlengarten 4,
55218 Ingelheim Am Rhein,
Alemania

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/050064 Fecha: 6 de enero de 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/074982 A3 Fecha: 20 de julio de 2006

6
Título (54)

CAPSULA DE DOS PIEZAS CON CIERRE PREVIO, PARA RECIBIR
PREPARACIONES FARMACEUTICAS PARA INHALADORES DE
POLVO

7
Clasificación Internacional (51) A61K 009/048

8
Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
<u>DE</u>	<u>11 de enero de 2005</u>	<u>10 2005 001 332.5</u>

9
Comprobante de pago No.: 07-50,662

Fecha: 25 de junio de 2007

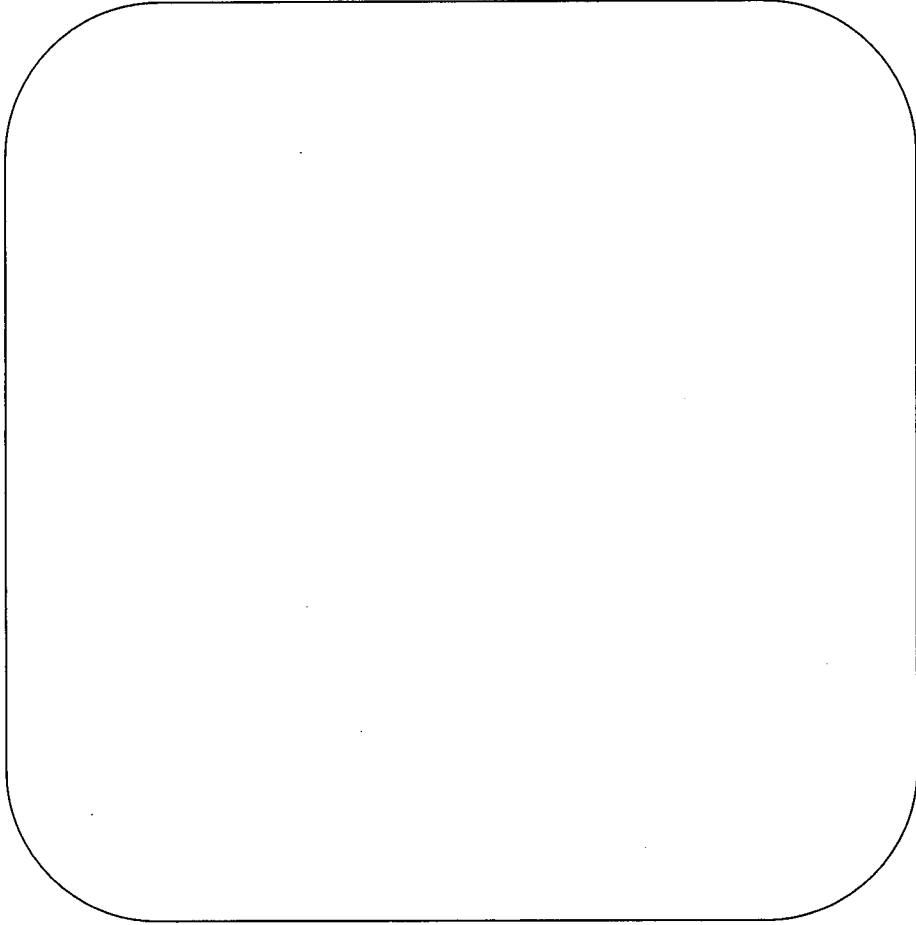
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.oo.
- ☐ 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 acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

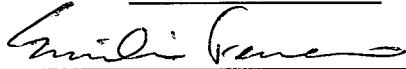
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/074982 A3

Descripción:

Páginas 18 en el idioma original

Páginas 18 en español

Reivindicaciones: Número (s) 13

Figuras: Número (s) 5

2. ☒ Informe de la búsqueda Internacional PCT/ISA/210

3. ☒ Extracto de publicación.

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

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

15736
0564

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, 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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, 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, especially 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, domain names, 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,

BOGOTA, 15 JUN 2007
NOTARIO (E)

muevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
tituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
ceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
entes oficiosos.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resi and ratify
done by representatives without a power of attorney

el infrascrito N.
1. 10/2

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21st day of March
en/in Ingelheim
por/by _____

Firma

Signature

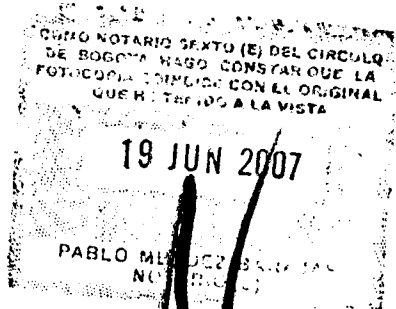
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

ppa.

Dr. Henz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department

Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs y
2. Michael Kompter
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo
de Representante
de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG,
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
las leyes de Alemania

que la dirección de la compañía es 55216 Ingelheim
am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los
documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 Marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature
of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and
2.Mr.Dr.Michael Kompter

is authentic, that the signatory currently acts in the position of
procurists

of the company Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of
Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein
Binger Straße 173

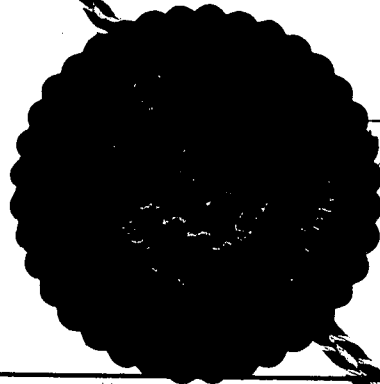
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon
examination of the corresponding documents.

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

Notary Public
(Signature-seal)



Apost.

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred F u c h s

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel
des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

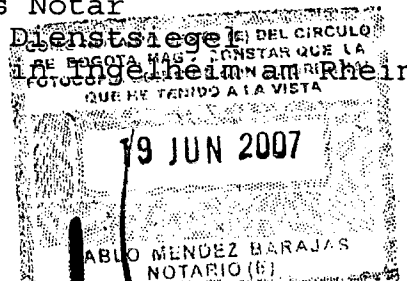
Bestätigt

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift
In Vertretung:



(Dr. Harald Binz)
Vizepräsident

**KOSTENRECHNUNG:**

Gebühr für die
Erteilung der
Legalisation

Wert: EUR 20.000,00

JVKostO v.26.7.57

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: EUR 18,00

Mainz, den 24.03.03

Justizsekretärin

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

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

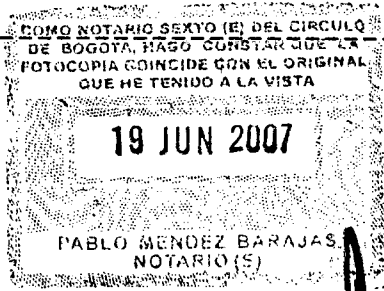
Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 21 de marzo 2003 en Ingelheim am Rhein por los señores Dr. Heinz-Gerd KLÄS y Dr. Michael KOMPTER, representantes legales de la mencionada firma.

Sigue autenticación notarial en español e inglés de las firmas antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003.

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--



JVKost0 del 26.7.57 en combinación con Art. 45 Kost0

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario 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

6. el 24.03.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 /

9. Sello

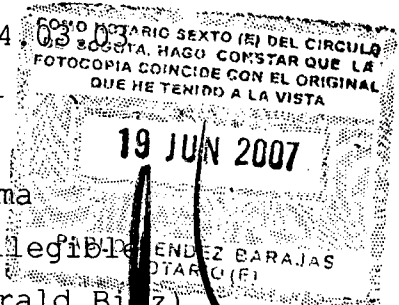
10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible ENDEZ BARAJAS
OTARIO (F)

(Dr. Harald Bierz)

Vicepresidente



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

Bogotá, 7 de abril 2003

[Handwritten signature]

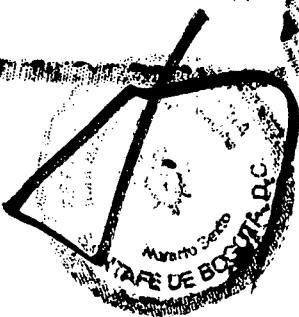
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Herber

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL(LOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA,

09 ABR. 2003

DOCEX JURIS CIVILIS



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 ABR - 9 D 1:08

JEFE DE CALIFICACIONES

[Signature]

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

214542

Luz Arriaga de Herber

CUYA FIRMA AGENDE EN EL DOCUMENTO O EMPLEA LAS FUNCIONES INDICADAS

[Large handwritten signature]

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

19 JUN 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CAVELIER**374****ABOGADOS**EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA**CESION**

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. Torsten KUEHN
2. Rolf KUHN
3. Burkhard METZGER
4. Hubert HOELZ
5. Stefan LUSTENBERGER
6. Herbert WACHTEL

Domiciliado(s)

en

1. Welzbach Strasse 21, 55437 Appenheim, Alemania
2. Wackernheimerstrasse 48, 55218 Ingelheim, Alemania
3. Hausgartenstrasse 24, 55218 Ingelheim, Alemania
4. Am Sonnenhang 36, 55413 Oberheimbach, Alemania
5. Schlossstrasse 41, 55457 Gensingen, Alemania
6. Im Muehlengarten 4, 55218 Ingelheim, Alemania

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de

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

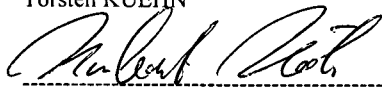
téc los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this June 05, 2007
en/in Ingelheim, Germany

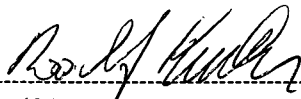
Firma/Signature



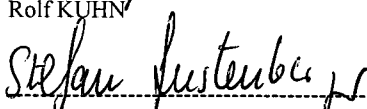
Torsten KUEHN



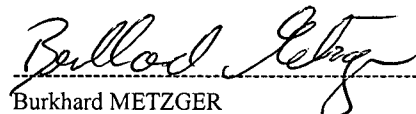
Hubert HOELZ



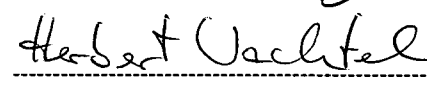
Rolf KUHN



Stefan LUSTENBERGER



Burkhard METZGER



Herbert WACHTEL

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Torsten KUEHN
2. Rolf KUHN
3. Burkhard METZGER
4. Hubert HOELZ
5. Stefan LUSTENBERGER
6. Herbert WACHTEL

of

1. Welzbach Strasse 21, 55437 Appenheim, Germany
2. Wackernheimerstrasse 48, 55218 Ingelheim, Germany
3. Hausgartenstrasse 24, 55218 Ingelheim, Germany
4. Am Sonnenhang 36, 55413 Oberheimbach, Germany
5. Schlossstrasse 41, 55457 Gensingen, Germany
6. Im Muehlengarten 4, 55218 Ingelheim, Germany

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

"Two-piece capsule comprising a preliminary closure for accomodating pharmaceutical preparations for powder inhalers"state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

GermanyDomiciled 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

UR.Nr. 1191/2007

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

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 05th day of June

200 7 before me, a Notary Public of Ingelheim/Rhein

personally appeared Mr.Torsten Kühn,Mr.Rolf Kuhn, Mr.Hubert Hölz and Mr.Stefan Lustenberger---

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.

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC



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

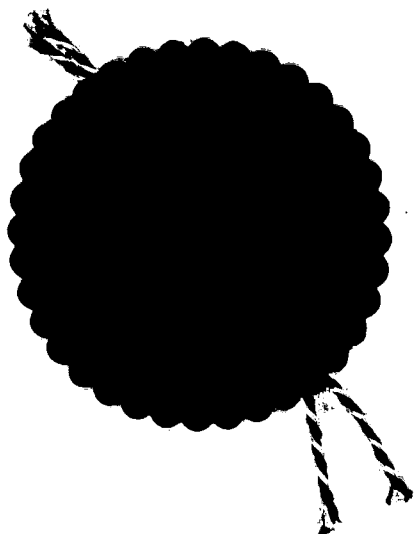
Certified

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

UR.Nr. 1262/2007

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 14th day of June 2007 2007 before me, a Notary of Ingelheim/Rhein personally appeared **Mr. Burkhard Metzger and Mr. Herbert Wachtel** to me known, and known to me to bet the persons who executed that foregoing document, and who has legal capacity to execute it.



Notary

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)



1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Alfred Fuchs
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, 18.06.07

Justizangestellte

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 18.06.2007
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 931/2007
9. Siegel/Stempel



10. Unterschrift

Willi Kestel
(Willi Kestel)

2399

TRADUCCION OFICIAL No. 13059

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. Torsten KUEHN
2. Rolf KUHN
3. Burkhard METZGER
4. Hubert HOELZ
5. Stefan LUSTENBERGER
6. Herbert WACHTEL

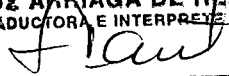
domiciliados en

1. Welzbach Strasse 21, 55437 Appenheim, Alemania
2. Wackernheimerstrasse 48, 55218 Ingelheim, Alemania
3. Hausgartenstrasse 24, 55218 Ingelheim, Alemania
4. Am Sonnenhang 36, 55413 Oberheimbach, Alemania
5. Schlossstrasse 41, 55457 Gensingen, Alemania
6. Im Muehlengarten 4, 55218 Ingelheim, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 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 seis firmas ilegibles de los mencionados señores. Dado y firmado en Ingelheim el 05 de junio de 2007.

Sigue certificación notarial en inglés de las firmas de los señores Kühn, Kuhn, Holz y Lustenberg, el 05 de junio de 2007 en Ingelheim am Rhein, Alemania, bajo UR No. 1191/2007 por el notario de Ingelheim am Rhein, Alemania, Alfred Fuchs.- Fdo.: firma ilegible - Hilo y oblea notarial.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 Minjusticia

Sigue certificación en inglés de las firmas de los señores Metzger y Wachtel el 14 de junio de 2007 en Ingelheim am Rhein bajo UR No. 1262/2007 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, 18.06.07
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. 931/2007
9. Sello
Tribunal Regional de Mainz
(sello redondo No. 15 – en tinta)

6. el 18.06.2007

10. Firma
Fdo.: firma ilegible
(Willi Kestel)

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

Bogotá, 04 de julio de 2007.
C. 2283

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 501 Justicia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
b 2 6 4 3 8
CUYA FIRMA FIDELMENTE
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 JUL - 9 P 09
DE LEGALIZACIONES
COLOMBIA

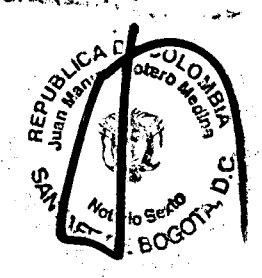
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Lee Guevara

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 09 JUL 2007

 CODEX JURIS CIVILIS



TRADUCCIÓN OFICIAL No 07.04/07a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de cesión mediante el cual 1. Torsten KUEHN; 2. Rolf KUHN; 3. Burkhard METZGER; 4. Hubert HOELZ; 5. Stefan LUSTENBERGER y 6. Herbert WACHTEL; domiciliados en 1. Welzbach Strasse 21, 55437 Appenheim, Alemania; 2. Wackernheimerstrasse 48, 55218 Ingelheim, Alemania; 3. Hausgartenstrasse 24, 55218 Ingelheim, Alemania; 4. Am Sonnenhang 36, 55413 Oberheimbach, Alemania ; 5. Schlossstrasse 41, 55457 Gensingen, Alemania y 6. Im Muehlengarten 4, 55218 Ingelheim, Alemania, declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de: "Cápsula de dos piezas con cierre previo, para recibir preparaciones farmacéuticas para inhaladores en polvo" y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en el 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.

Dado y firmado el 5 de junio de 2007 en Ingelheim, Alemania.

Firma Ilegible
Torsten KUEHN

Firma Ilegible
Rolf KUHN

Firma Ilegible
Burkhard METZGER

Firma Ilegible
Hubert HOELZ

Firma Ilegible
Stefan LUSTENBERGER

Firma Ilegible
Herbert WACHTEL

Urk.R. Nr. 1191/2007

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

Hoy 5 de junio de 2007 ante mí, Notario de Ingelheim/Rhein, compareció personalmente el señor Torsten Kühn, el señor Rolf Kuhn, el señor Hubert Hölz y el señor Stefan Lustenberger a quienes doy fe de conocer y me consta que son las personas firmantes del documento que precede y quienes tiene capacidad legal para otorgarlo.

Notario Firma Ilegible

Sello Notarial

Urk.R. Nr. 1262/2007

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

Hoy 14 de junio de 2007 ante mí, Notario de Ingelheim/Rhein, comparecieron personalmente **el señor Burkhard Metzger y el señor Herbert Wachtel** a quienes doy fe de conocer y me consta que son las personas firmantes del documento que precede y quienes tiene capacidad legal para otorgarlo.

Notario *Firma Ilegible*

Sello de oblea

Sello de Apostille expedido en la República Federal de Alemania y certificada en Mainz el 18.06.2007 con el Nr. **931/2007** firmado por Willi Kestel.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-8971/WPCL002G/COLO 13736-841-072-6

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
 RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
 MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

626442

Diego Arayas
CUIA MARIA ESTELLE
DOCUMENTO ORIGINAL
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUL -9 P 1:10

FE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCONVENCIONADO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRM(A)S DE

Diego Felipe
Jose D. Suarez

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NO. 2607

SANTAFE DE BOGOTA.

CODEN JURIS CIVILIS



(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
20. Juli 2006 (20.07.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/074982 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/48 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/050064

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Januar 2006 (06.01.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 001 332.5 11. Januar 2005 (11.01.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
Am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KUEHN, Torsten
[DE/DE]; Welzbach Strasse 21, 55437 Appenheim (DE).
KUHN, Rolf [DE/DE]; Wackernheimerstrasse 48, 55218
Ingelheim Am Rhein (DE). METZGER, Burkhard
[DE/DE]; Hausgartenstrasse 24, 55218 Ingelheim Am
Rhein (DE). HOELZ, Hubert [DE/DE]; Am Sonnenhang
36, 55413 Oberheimbach (DE). LUSTENBERGER,
Stefan [DE/DE]; Schlossstrasse 41, 55457 Gensingen
(DE). WACHTEL, Herbert [DE/DE]; Im Muehlengarten
4, 55218 Ingelheim Am Rhein (DE).

(74) Anwälte: HAMMANN, Heinz usw.; c/o Boehringer In-
gelheim Pharma GmbH, & Co. KG, Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(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, KN, 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, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, 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, SL, 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).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 16. November 2006

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: TWO-PIECE CAPSULE COMPRISING A PRELIMINARY CLOSURE FOR ACCOMMODATING PHARMACEU-
TICAL PREPARATIONS FOR POWDER INHALERS

(54) Bezeichnung: ZWEITEILIGE KAPSEL MIT VORVERSCHLUSS ZUR AUFNAHME VON PHARMAZEUTISCHEN ZU-
BEREITUNGEN FÜR PULVERINHALATOREN

(57) Abstract: The invention relates to capsules for accommodating pharmaceutical preparations for powder inhalers having in-
creased safety regarding the medicament as well as capsules for pharmaceutical preparations for power inhalers featuring an improved
adjustment to the use in powder inhalers. Said capsules are made of non-hydrosoluble, hydrophobic plastics which do not substan-
tially influence the pharmaceutical quality of the substances contained therein while improving the usability of the filled capsule
regarding the function thereof, the duration of the use, and/or the geographic location where the same can be used. Furthermore, the
inventive capsules are advantageous in different stages, from the production to the use thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Kapseln zur Aufnahme von pharmazeutischen Zubereitungen für Pul-
verinhalatoren mit erhöhter Arzneimittelsicherheit und Kapseln für pharmazeutische Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit ver-
besserter Anpassung an die Verwendung in Pulverinhalatoren. Die Kapseln bestehen aus nicht-wasserlöslichen, hydrophoben Kunst-
stoffen, die die pharmazeutische Qualität der Inhaltsstoffe selbst nicht wesentlich beeinflussen, aber die Einsatzfähigkeit der gefüllten
Kapsel in Hinblick auf ihre Funktion, die Dauer der Verwendung und/oder den geographischen Ort ihres Einsatzes verbessern und
in verschiedenen Stufen von der Herstellung bis zur Verwendung von Vorteil sind.

WO 2006/074982 A3

P01-1835-FF

**Two-piece capsule comprising a preliminary closure for accommodating
pharmaceutical preparations for powder inhalers**

The invention relates to novel two-part capsules for housing pharmaceutical preparations for
5 use in powder inhalers which have a main closure and a pre-closure.

State of the art

Capsules with pharmaceutical preparations are used in various ways in the therapy and
diagnosis of diseases. The capsules can be administered orally or are used in specific medical
10 devices such as powder inhalers. Generally, the capsules consist of two parts, a capsule body
(body) and a capsule top (top) which can be pushed telescopically into each other. However,
multi-part capsules are also known. The capsules consist in most cases of gelatin, in particular
hard gelatin. For some special applications the capsules sometimes also consist of water-
soluble plastics easily digestible for humans, in order e.g. to release the active ingredient in
15 specific compartments of the gastrointestinal tract in oral administration.

EP 1100474 discloses plastic capsules which consist of a capsule body and a capsule top both
of which consist of the same non-water-soluble, hydrophobic plastic and which can be joined
to each other such that a stable, sealed-off cavity of defined volume is formed. The plastic is
20 in particular polyethylene. The capsule can have locking elements which firmly join the
capsule top to the capsule body. The capsules are intended for use in powder inhalers. The
present invention relates to a further development of these capsules. Therefore reference is
explicitly made here to the whole of the content of EP 1100474.

25 Accordingly the capsules according to the invention are also proposed and suitable for use for
all types of powder inhaler which operate with capsules as active ingredient reservoir. As an
example of such powder inhalers there may be named: inhalers such as are known under the
brand names Spinhaler[®], Rotahaler[®], Aerolizer[®], Flowcaps[®], Turbospin[®], AIR DPI[®],
Orbital[®], Directhaler[®] and/or are described in DE 33 45 722, EP 0 591 136, DE 43 18 455,
30 WO 91/02558, FR-A-2 146 202, US-A-4 069 819, EP 666085, EP 869079, US3991761,
W099/45987. However, the capsules are particularly proposed for use in an inhaler of the
HandiHaler[®] brand, as disclosed e.g. in EP 1342483.

17

The appliance of the HandiHaler[®] brand is an inhaler in which the Bernoulli principle is applied. A common feature of Bernoulli inhalers that the active ingredient to be dispensed is housed in a cylindrical capsule and this capsule is inserted in a capsule chamber of the inhaler. The capsule chamber is in most cases also formed cylindrical, being somewhat longer and somewhat larger in diameter than the capsule, so that the capsule can vibrate in it both vertically (= axially) and horizontally (= radially), while remaining aligned essentially parallel to the chamber axis. The capsule chamber has an air inlet in the area of one of the two ends and an air outlet in the area of the other end. The air outlet (air duct) leads to a mouthpiece.

5

10 Within the framework of the present description of the invention the direction stretching from the capsule chamber via the air duct to the mouthpiece defines the longitudinal axis and thus the axial direction. The direction perpendicular thereto defines the vertical or radial direction.

To dispense the active capsule content, the capsule is firstly opened customarily in two places on the long-side casing. Generally the openings are in the vicinity of the two long-side ends of the capsule. If an air flow from the air inlet to the air outlet is now created in the capsule chamber this leads along the longitudinal axis of the capsule with a two-fold effect: firstly the capsule is moved by the air flow mainly along its longitudinal axis. It can also vibrate in a small area. Secondly, the air flowing along by the two capsule openings creates a negative pressure vis-à-vis the inside of the capsule so that the powder in the capsule is carried along by the air flow and atomized.

15

20

The capsules customarily used for such inhalers consist of two cup-like parts which can be inserted telescopically into each other. The outer form of a capsule assembled in this way is that of a sealed cylinder with hemispherical ends. The cylinder has a longitudinal axis and a transverse axis. The longitudinal axis is the axis which lies parallel to the generatrix of the cylinder casing. The longitudinal axis is longer than the transverse axis, so that the longitudinal section of the capsule has an oval, and the cross-section a circular, geometry.

25

The HandiHaler[®] already mentioned and preferred within the framework of the present invention consists of a) a cup-shaped lower part open to the top, b) a panel which covers the opening of the lower part and perpendicular to which is formed a capsule chamber of the type

30

described above, a button movable towards a spring being provided in the capsule chamber, and having two ground needles for opening the capsule, c) an upper part with a mouth tube which – being able to conduct a powder aerosol – is connected to the capsule chamber and d) a top. The elements a), b) c) and d) are connected to each other by a common hinge element
5 so that they can be moved foldable against each other.

Additionally this patent application describes a capsule holder, which can be formed as a hole in the panel b) and having ribs at the edge. The capsule is clamped into this capsule holder for the purpose of stocking-up.

10 Further Bernoulli inhalers are disclosed in DE 3345722 and WO 91/02558.

During the production and subsequent filling of capsules according to EP 1100474, the capsules are firstly produced by machine, provisionally closed, then transported to the filling units, where they are re-opened, filled and finally closed definitively. The capsule top is
15 generally fitted loosely onto the capsule body for the provisional closure. During the following procedure it may however happen that the capsule top falls off the capsule body or opens so that contamination of the inside of the capsule becomes possible. Such opened or contaminated capsules must then be removed before the filling procedure with the pharmaceutical formulation.

20

Description of the invention

The present invention solves this problem by creating a capsule of the type described above which, in addition to a final closure means, the main closure, also has a provisional closure means, the pre-closure.

25

Therefore an object of the present invention is to create capsules which can be produced easily, can easily be provisionally closed but easily reopened again, and which can finally also be closed so that they can preferably be opened again only by damaging the capsule.

30 A further object of the invention is to create such capsules in which as few structure elements as possible must be formed on the capsule top or the capsule body for the provisional closure and the final closure.

Another object is to create such a capsule in which no preferential pre-orientation between capsule body and capsule top, beyond a simple assembly of the two part elements over the area of same, open in each case, is necessary for the provisional and/or final closure of the capsule.

Detailed description of the invention

The capsule according to the invention consists of two parts, a capsule body (body) and a capsule top (top) which can be joined to each other so that that a stable, sealed cavity of defined volume is formed which contains the pharmaceutical formulation. The size of the capsule is such that it can be used in current powder inhalers fitted with capsules, as described e.g. in patent specifications DE 33 45 722 (Ingelheim M Inhaler), EP 0 591 136 (Ingelheim Inhaler) or in EP 1342483 (HandiHaler®).

The casings of the top and body describe a hollow cylinder with round cross-section, the top side in each case being open and the under side closed. The closed capsule is thus conical on the outside and cylindrical on the inside. The closed under side can be flat or convex or have another tool-specific shape. The elongation of the closed capsule (distance from the closed end of the body to the closed end of the top in relation to the greatest diameter of the closed capsule) is greater than 1.

There come into consideration as plastic material for the capsule all pharmaceutically permissible plastics which can be processed by injection or blow moulding and thermoforming and/or plastics, the processing of which to produce the capsule top or capsule body requires no mould release agent that can cause the contents to stick to the capsule wall. The plastic should also display no marked adhesion for pharmaceutical-chemical substances, in particular for particles of respirable size. The preferred Shore D hardness of the materials lies between 10 and 85, preferably between 55 and 75, particularly preferably 60 and 70. The material should also be such that a plastic capsule withstands a force of up to 20 N along the longitudinal axis. Also, the wall of the capsule should display a water-vapour permeability of less than $1.3 \times 10^{-14} \text{ kg}/(\text{m}^2 \text{ s Pa})$, preferably of 1.5×10^{-16} to $2 \times 10^{-16} \text{ kg}/(\text{m}^2 \text{ s Pa})$. The melt

viscosity MFR (melt flow rate) preferably lies between 40 and 65 g/10 minutes, preferably at 45 – 59 g/10 minutes and particularly preferably at 52 g/10 minutes.

In preferred versions the plastic is polyethylene, in particular polyethylene with a density
 5 between 900 and 1000 kg/m³, preferably between 960 and 970 kg/m³ (high-density polyethylene). Polycarbonate, polyester, polypropylene, polyethylene terephthalate, polyurethane are suitable. Polyethylene is preferred. Foamed plastics can also be used, for example those known e.g. by the brand names Hydrocerol[®]. These materials are plastics which are expanded during the processing (injection-moulding) by added or released foaming
 10 agents. Azodicarbonamide (ADC), 4,4'-oxybis(benzenesulfonylhydrazide) (BSH), 5-phenyltetrazole (5-PT), p-toluylsulfonylsemicarbazide (TSS), p-toluylsulfonylhydrazide (TSH), various citrates, citric acid, carbonates such as sodium dicarbonate and other foaming agents known from the state of the art for example can be used as foaming agents.

15 In a preferred version the top and the body have the form of a cylinder open on one side with round cross-section and a convex, virtually-hemispherical closed other side (lower part) and both consist of high-density polyethylene with a density between 950 and 1000 kg/m³.

The capsule sizes are matched to the respective inhalers. Examples of capsule dimensions are:

- 20 • Length of the capsule body: from approx. 22 to approx. 9 mm, preferably: 22.2 ±0.46 mm; 20.22 ±0.46 mm; 20.98 ±0.46 mm; 18.4 ±0.46 mm; 16.61 ±0.46 mm; 15.27 ±0.46 mm; 13.59 ±0.46 mm; 13.1 ±0.1 mm; 12.19 ±0.46 mm; 9.3 ±0.46 mm.
- Length of the capsule top: from approx. 13 to 6 mm, approx. preferably: 12.95 ±0.46 mm; 11.74 ±0.46 mm; 11.99 ±0.46 mm; 10.72 ±0.46 mm; 9.78 ±0.46 mm; 8.94 ±0.46 mm; 8.54 ±0.1 mm; 8.08 ±0.46 mm; 7.21 ±0.46 mm; 6.2 ±0.46 mm.
- Outer diameter of the capsule bodies: from approx. 10 to approx. 4 mm, preferably: 9.55 mm; 8.18 mm; 7.36 mm; 7.34 mm; 6.63 mm; 6.07 mm; 5.57 ±0.06 mm; 5.05 mm; 4.68 mm.
- 30 • Outer diameter of the capsule tops: from approx. 10 to approx. 4 mm, preferably: 9.91 mm; 8.53 mm; 7.66 mm; 7.64 mm; 6.91 mm; 6.35 mm; 5.83 ±0.06 mm; 5.32 mm; 4.91 mm.

P01-1835-FF

6

- Overall length of the closed capsule: from approx. 27 to approx. 11 mm, preferably: 26.1 ± 0.3 mm; 23.3 ± 0.3 mm; 24.2 ± 0.3 mm; 21.7 ± 0.3 mm; 19.4 ± 0.3 mm; 18.0 ± 0.3 mm; 15.9 ± 0.3 mm; 14.3 ± 0.3 mm; 11.1 ± 0.3 mm.
 - Capsule capacities: from approx. 1.4 to approx. 0.1 ml, preferably: 1.37 ml; 0.95 ml; 0.78 ml; 0.50 ml; 0.37 ml; 0.30 ml; 0.24 ml; 0.21 ml; 0.13 ml.
 - Weight of the capsules: from approx. 170 mg to approx. 20 mg, preferably between 80 and 125 mg, preferred single values: 163 mg; 118 mg; 110 mg; 105 mg, 100 mg, 96 mg; 76 mg; 61 mg; 48 mg; 38 mg; 28 mg.
- 10 According to the invention, tops and bodies which as two complementary components can be inserted into each other via their open sides are provided with a pre- and main closure.

The pre-closure consists of a first channel running peripherally in the area of the opening round the outer casing of the capsule body as a ring, and a first raised section peripherally running round the inner casing of the capsule top also in the area of its opening as a ring, which is optionally segmented. The channel and the raised section fit into each other like a tongue and groove.

The following details relating to sizes preferably refer to a size 3 capsule. This is characterized by: length of the capsule body: 13.1 ± 0.1 mm, length of the capsule top: 8.54 ± 0.1 mm, total length of the capsule: 15.9 ± 0.3 mm, outer diameter of the body: 5.57 ± 0.06 mm, outer diameter of the top: 5.83 ± 0.06 mm.

The channel preferably has a depth of 0.03 to 0.1 mm, particularly preferably 0.05 to 0.08 mm, more preferably 0.065 mm. Its width is preferably 0.1 to 0.25 mm, preferably 0.15 to 0.2 mm, particularly 0.18 mm.

The raised section is 0.04 to 0.08 mm, preferably 0.06 mm, high. It is not therefore necessary for the pre-closure for the spring part to completely fill the groove part. The raised section can be segmented. The raised section is 0.2 to 0.8 mm, preferably 0.3 to 0.6 mm, wide.

The segmentation can alternatively only be formed on the raised ring and e.g. be formed as a chain of punctiform raised sections, apart from a single punctiform raised section. A part-segmentation into three segments which are interrupted by non-raised part areas may be preferred. The segments are preferably 4 mm long. The non-raised part areas are preferably
 5 1.3 mm long. The length of the segments can, however, naturally be chosen freely, whereby the force with which the segments sit in the complementary channels can be controlled. Here, length means the extension of the segment perpendicular to the width. The width is the extension parallel to the middle axis which points from the opening of the capsule element (top or body) to the closed end. Alternative versions with at least one or two punctiform
 10 segments of shorter length are indicated in the Figures.

The final closure (main closure) also consists of the first channel peripherally running round the outer casing of the capsule body as a ring, as already described in connection with the pre-closure, and a second raised section peripherally running round the inner casing lying behind
 15 the first raised section, seen from the opening, which can also optionally be segmented. The channel and the raised section fit into each other like a tongue and groove. Here, too, it is not necessary for the tongue part to completely fill the groove part.

The second raised section is 0.08 to 0.13 mm, preferably 0.10 – 0.11 mm, high. The raised
 20 section is 0.2 to 0.8 mm, preferably 0.3 to 0.6 mm, wide.

It is important that this second raised section is formed such that it completely fills the channel, thus offers more friction surface than the first raised section. For this, the second raised section can be less segmented, given the same height and width, it can be higher or
 25 wider than the first, or there is a combination of these variants. It is, however, important that the second raised section can also be completely occupied by the complementary channel at the other part-element of the capsule. The second raised section is preferably higher than the first raised section. The pre-closure is preferably designed such that the force needed to open by pulling the two capsule elements (top and body) apart lies between 0.1 and 3 N, preferably
 30 up to 2.5 N. The main closure can preferably not be opened by pulling apart without destroying it, at least the expenditure of force necessary for opening being higher than the up to 3 N for opening the pre-closure.

In order that the first raised section does not stand on the casing of the capsule top when the second raised section locks in the first channel, a second annular channel is formed behind the first channel (seen from the direction of the opening), whose measurements can correspond to those of the first channel. However, this second channel is preferably 0.02 – 0.09 mm, particularly preferably 0.05 – 0.06 mm, deep. It is preferably 0.1 to 0.25 mm, preferably 0.1 to 0.15 mm, in particular 0.13 mm, wide.

The raised sections can also be formed on the outer casing of the capsule body and the channels on the inner casing of the capsule top.

In a further version a bead is also formed on the outside of the body, running around the body perpendicular to the connection axis between top and body. The bead serves as a stopper for the capsule if this is fitted over the body, in order to prevent the top being pierced by the body. The area between the open end of the body and the bead corresponds to the area of the body over which the top can be pushed. The bead is located on the body such that the top can be pushed far enough over the body that the closure means can catch as described.

Accordingly the bead is located behind the second annular channel or raised section. The side of the bead which faces the open end of the body stands as a perpendicular edge on the outer wall of the body such that the top cannot be pushed away over the bead upon closure. The side of the bead which points to the closed end of the body can be formed in the form of a virtually rectangular edge or flatten towards the closed end of the body. The formation of a virtually rectangular edge can be advantageous in the case of a loose fitting of the capsule in a capsule holder, the variant with flattening bead in the case of a firm fitting. The bead can be continuous or interrupted.

In a preferred version the bead flattens continuously towards the closed end of the body and stands perpendicular on the capsule body with its side oriented to the open end of the body. The height of the thus-formed edge is such that the edge does not project over the capsule top when closed. The transition from capsule top to capsule body can be plane but is preferably offset, i.e. the outer diameter of the top is larger than the greatest outer diameter of the body, or bead respectively.

The thickness of the walls of the top and of the body can vary over the entire area. Thus the thickness of the wall is generally greater in the rounded areas of the top or of the body or at the spot on the body at which the bead is formed greater than it is in the areas in which the walls run in a straight line. In one version, the walls of the top and of the body are 0.1 mm to 0.5 mm thick.

In one possible version burls are formed on the visible outside of the closed capsule, in another three or more ribs which run parallel to the longitudinal axis of the capsule. The advantage of these elements is that the capsule can be removed from a capsule holder, such as can e.g. be used in the above-named powder inhalers, without being damaged or opening. Optionally the ribs can also be formed as circumferential, spiral raised sections.

Further external design possibilities for the capsule can be found in the state of the art.

In order to obtain a better sealing between top and body when the capsule is closed the seam between top and body fuses can be heat-sealed, glued or bandrolled, the water vapour permeability thereby reducing to up to one tenth. Alternatively the whole top can be covered with a continuous protective film. Methods of heat-sealing the plastic capsule are disclosed in EP 1414639. Such methods include heat-sealing by means of laser, hot air, soldering iron etc.

In a further preferred version the gap can be heat-sealed with a filler. Pharmaceutically permissible filling materials are suitable as filler for such a filling of the gap.

Optionally it may be desired to inscribe the outer casing of the capsule. This can take place by customary inscription by means of inkjet printing and the like. As an alternative to this the inscription can also be applied afterwards by engraving or the inscription will be worked into the injection mould as an engraving or relief. In the latter case the inscription surface provided therefor can be flattened or otherwise raised. The engraved or relief-type characters can for their part be formed as a channel or raised section of e.g. 20 micrometres on the surface. The inscription can optionally be formed on the upper part or on the lower part or both elements, the inscription is preferably formed only on the lower part. By structuring the letters, numbers

P01-1835-FF

10

or symbols differently the capsule can be provided with information as regards contents or origin.

It is clear from the description that the capsule according to the invention is suitable for housing pharmaceutical formulations in powder form and suitable for inhalation. In a particular use form the capsule contains at least one of the active ingredients listed below or optionally combinations thereof:

Analgesics, antiallergics, anticholinergics, (antimuscarinics), antihistamines, antiinfectives, antitussives, betamimetics, bronchodilators, EGFR inhibitors, LTD4 antagonists, PDE-IV inhibitors, steroids etc.

Examples of analgesics are:

Codeine, dihydromorphine, ergotamine, fentanyl, morphine; diltiazem.

Examples of antiallergics/antihistamines are:

Cromoglycate, sodium cromoglycate, epinastine, ketotifen, nedocromil, methapyrilene.

Examples of anticholinergics are:

Tiotropium salts, oxitropium salts, flutropium salts, ipratropium salts, glycopyrronium salts, trospium salts, there preferably being contained as counterion (anion) in each case chloride, bromide, iodide, sulphate, phosphate, methanesulphonate, nitrate, maleate, acetate, citrate, fumarate, tartrate, oxalate, succinate, benzoate or p-toluenesulphonate.

Ipratropium bromide, oxitropium bromide, tiotropium bromide, tiotropium bromide-monohydrate, trospium chloride are preferred in each case. The compounds can optionally also be used as solvates, e.g. hydrates.

Examples of antiinfectives are:

Cephalosporin, penicillins, streptomycin, sulphonamides, tetracyclines, pentamidine.

Examples of antitussives are noscapine; ambroxol.

Examples of betamimetics are:

Bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenaline, ibuterol, isoprenaline, metaproterenol, phenylephrine, pirbuterol, procaterol, reproterol, salbutamol, (as a free base or sulphate), salmeterol, sulphonterol, terbutaline, tolubuterol, 4-hydroxy-7-[2-{[2-

{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl}ethyl]-amino}ethyl]-2(3H)-benzothiazolone, 1-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-methoxybenzylamino)-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-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-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-one, 1-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol or 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol.

Examples of EGFR inhibitors are:

4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline, 4-[(R)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentylmethoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentylmethoxy-quinazoline, 4-[(R)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline, 4-[(R)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-

- 7-cyclopropylmethoxy-quinazoline, 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline, 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-
- 5 6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N-
- 10 cyclopropyl-N-methylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline, 4-[(3-ethinyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline, 4-[(3-
- 15 chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-quinazoline, 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine, 3-cyano-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-ethoxy-chinolin, 4-({3-chloro-4-(3-fluoro-benzyloxy)-phenyl}amino)-6-(5-({(2-methanesulphonyl-ethyl)amino}methyl)-furan-2-yl)quinazoline, 4-
- 20 [(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-({4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline, 4-[(3-ethinyl-phenyl)amino]-6-
- 25 {4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(*S*)-
- 30 (tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidine-1-yl]-ethoxy}-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidine-4-yloxy]-7-methoxy-

quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexane-1-yloxy)-7-
 methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(trans-4-
 methanesulphonylamino-cyclohexane-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-
 fluorophenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-
 5 fluorophenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidine-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-
 4-fluorophenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidine-4-yloxy}-7-methoxy-
 quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-
 piperidine-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-
 (piperidine-3-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[1-(2-
 10 acetyl-amino-ethyl)-piperidine-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-
 fluorophenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-
 fluorophenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-
 fluorophenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline, 4-[(3-
 chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulphonylamino]-cyclohexane-1-
 15 yloxy}-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-
 4-yl)carbonylamino]-cyclohexane-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-
 fluorophenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulphonylamino]-cyclohexane-1-yloxy}-7-
 methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-
 acetyl-amino-ethoxy)-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-
 20 yloxy)-7-(2-methanesulphonylamino-ethoxy)-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-
 fluorophenyl)amino]-6-{1-[(piperidine-1-yl)carbonyl]-piperidine-4-yloxy}-7-methoxy-
 quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidine-4-
 yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(cis-4-{N-
 [(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methylamino}-cyclohexane-1-yloxy)-7-methoxy-
 25 quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-
 methylamino}-cyclohexane-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-
 fluorophenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulphonyl]-N-methylamino}-
 cyclohexane-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(trans-
 4-ethanesulphonylamino-cyclohexane-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-
 30 fluorophenyl)amino]-6-(1-methanesulphonyl-piperidine-4-yloxy)-7-ethoxy-quinazoline, 4-
 [(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(1-methanesulphonyl-piperidine-4-yloxy)-7-(2-methoxy-
 ethoxy)-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidine-

- 4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexane-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-ethinyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidine-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-ethinyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidine-1-yl)carbonyl]-N-methylamino}-cyclohexane-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methylamino}-cyclohexane-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexane-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidine-1-yl)ethyl]-piperidine-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidine-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline, 4-[(3-ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidine-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidine-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-methanesulphonyl-piperidine-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidine-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(1-isopropylloxycarbonyl-piperidine-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexane-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methylamino]-cyclohexane-1-yloxy}-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-ethinyl-phenyl)amino]-6-(piperidine-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-ethinyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidine-4-yloxy]-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-ethinyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidine-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidine-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidine-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)carbonyl]-piperidine-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidine-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidine-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidine-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-

piperidine-4-yloxy}-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methanesulphonyl-N-methylamino)-cyclohexane-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methylamino)-cyclohexane-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexane-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methanesulphonyl-N-methylamino)-cyclohexane-1-yloxy]-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexane-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methylamino}-cyclohexane-1-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(1-methanesulphonyl-piperidine-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidine-4-yloxy)-7-methoxy-quinazoline, cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF and Mab ICR-62, optionally in the form of their racemates, enantiomers or diastereomers, optionally in the form of their pharmacologically compatible acid addition salts, their solvates and/or hydrates.

Examples of LTD4 antagonist are:

Montelukast, 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methylcyclopropene-acetic acid, 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-dichlorothieno[3,2-b]pyridine-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)-methyl)-cyclopropane-acetic acid, pranlukast, zafirlukast, [2-[[2-(4-tert-butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]acetic acid, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 and L-733321, optionally in the form of their racemates, enantiomers or diastereomers, optionally in the form of their pharmacologically compatible acid addition salts as well as optionally in the form of their salts and derivatives, their solvates and/or hydrates.

Examples of PDE-IV inhibitors are:

from enprofylline, theophylline, roflumilast, ariflo (cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-dichloro-1-oxo-pyridine-4-yl)-4-difluoromethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamide, NCS-613, pumafentine, (-)p-

[(4*a*R*,10*b*S*)-9-ethoxy-1,2,3,4,4*a*,10*b*-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[*s*][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamide, (R)-(+)-1-(4-bromobenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidone, 3-(cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-isothiourea]benzyl)-2-pyrrolidone, cis[4-cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexane-1-carboxylic acid], 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexane-1-one, cis[4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexane-1-ol], (R)-(+)-ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-ylidene]acetate, (S)-(-)-ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2-ylidene]acetate, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, arofylline, atizoram, V-11294A, Cl-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9*H*-pyrazolo[3,4-*c*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyridine and 9-cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(*tert*-butyl)-9*H*-pyrazolo[3,4-*c*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyridine, and optionally in the form of their racemates, enantiomers or diastereomers, and optionally in the form of their pharmacologically compatible acid addition salts, solvates and/or hydrates.

Examples of steroids are:

Prednisolone, prednisone, butixocortpropionate, RPR-106541, flunisolide, beclomethasone, beclomethasone-17, 21-dipropionate, betamethasone valerate, betamethasone adamantate, triamcinolone, budesonide, flunisolide, fluticasone, fluticasone propionate, mometasone, mometasone furoate, ciclometasone, ciclesonide, deflazacort, rofleponide, ST-126, dexamethasone, dexamethasone-21-isonicotinate, dexamethasonisonicotinate, 6*alpha*,9*alpha*-difluoro-17*alpha*-(2-furanylcarbonyloxy)-11*beta*-hydroxy-16*alpha*-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17*beta*-monothiocarboxylic acid (S)-fluoromethyl ester and 6*alpha*,9*alpha*-difluoro-11*beta*-hydroxy-16*alpha*-methyl-3-oxo-17*alpha*-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17*beta*-monothiocarboxylic acid (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3*S*-yl)ester, optionally in the form of their racemates, enantiomers or diastereomers and optionally in the form of their salts and derivatives, their solvates and/or hydrates.

Anticholinergics, in particular tiotropium, are particularly preferred. The latter is particularly preferably present as tiotropiumbromide monohydrate. Therefore one aspect of the invention relates to blisters according to the invention containing tiotropiumbromide monohydrate.

The named active ingredients can also be used in the form of other pharmacologically compatible salts, addition products, solvates etc.

- 5 The invention is preferably used for containers with the named active ingredients or combinations, but is not limited to the named active ingredients.

For further protection from humidity or the like, the capsules filled with the medicinal substance formulations can be heat-sealed for storage in blisters, pockets or the like or stored in bottles and other containers. Blisters and pockets from aluminium foil or laminate films
10 which preferably also have an aluminium layer are particularly suitable.

Description of the Figures

The Figures show preferred versions of the capsule according to the invention but are merely illustrative and do not limit the scope of the invention.

- 15 Fig. 1 shows a preferred version of the capsule body in lateral cross-section.

Fig. 2 shows a preferred version of the capsule top with segmented pre-closure in lateral cross-section.

Fig. 3 shows a preferred version of the capsule top with segmented pre-closure in lateral cross-section.

- 20 Fig. 4 shows a preferred version of the capsule top with a non-segmented pre-closure in lateral cross-section.

Fig. 5 shows the HandiHaler®.

- A version of the capsule body according to the invention 1 is shown in cross-section in Figure
25 1. The capsule body 1 has a convex lower part 2 and an opening 3. The first annular channel 5 running round peripherally is formed in the vicinity of the opening 3, and behind it the channel 6 with identical dimensions. Behind this is a bead 4 on which the opening of the capsule top 7 can lie when it is closed. Optionally a field 15 to which a letter code and/or numeric code can be applied, can be formed on the casing of the capsule lower part.

30

A version of the capsule top 7 is represented in Figure 2. The top also has a convex lower part 8 and an opening 9. In the vicinity of the opening 9 the first annular raised section 11, running

round peripherally but segmented, is formed, and behind it the raised section 10 non-identical in dimensions, annular, running round peripherally, but non-segmented, the main closure. The pre-closure is formed as an unbroken ring comprising three raised oblong segments 11 and three segments 12 lying between, formed planar with the casing of the top. The length of the raised segments – the length runs perpendicular to the top axis, the axis from the closed lower part to the opening – is greater than the length of the interrupting areas.

Figure 3 shows a comparable version, in which only two segments in the form of punctiform raised sections 13 are formed.

Finally, a version is represented in Figure 4 in which the pre-closure is also represented as continuous raised section 14. The latter is not identical in its dimensions with the raised section 10.

The represented capsule tops and the capsule body are not to scale relative to each other. In reality the two components fit together like complementary components.

Fig. 5 shows the HandiHaler[®] consisting of a) a cup-shaped lower part 16 open to the top, b) a panel 17 which covers the opening of the lower part and is formed perpendicular to the one capsule chamber 18, a burl 20 movable towards a spring 19 being provided at the capsule chamber 18, having two ground needles 21 for opening the capsule, c) an upper part 22 with a mouth tube 23 and an air inlet pipe with screen 24 via which the powder aerosol from the capsule chamber can be inhaled and d) a top 25. The elements a), b) c) and d) are thus joined to one another by a common hinge element 26 so that they can be moved foldable towards each other. The appliance can optionally have the inspection windows 28.

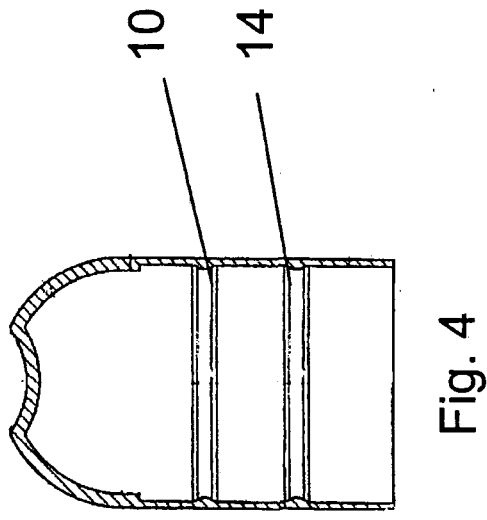
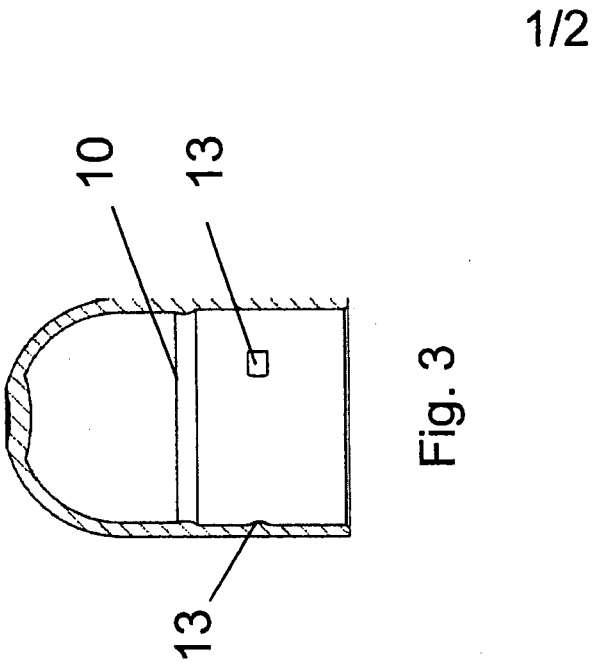
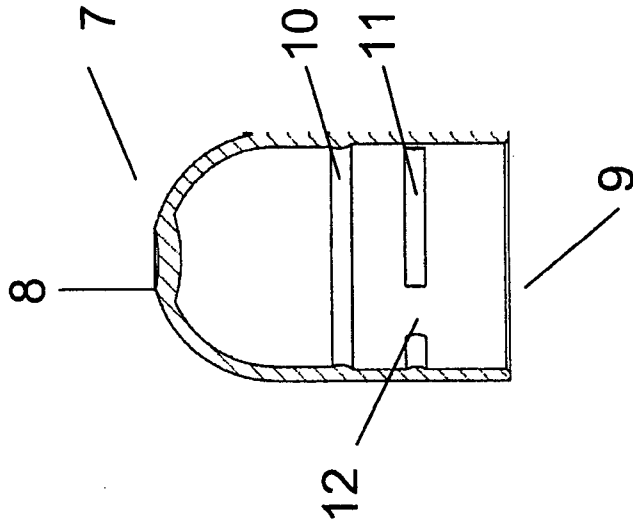
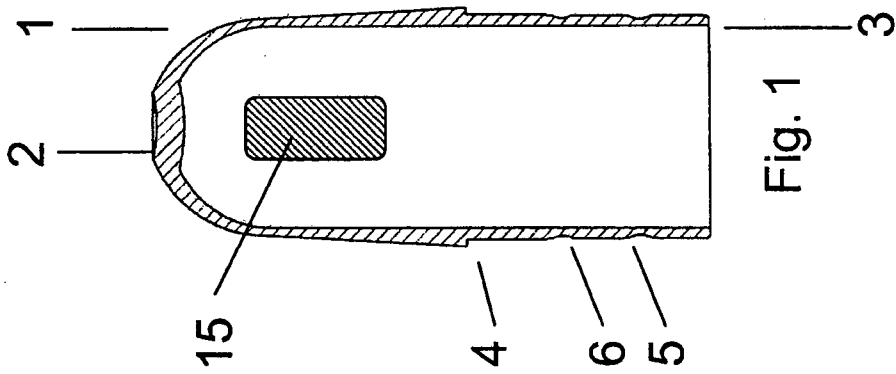
Claims

1. Capsule for use as reservoir for pharmaceutical preparations in powder inhalers consisting of two capsule elements open on one side, a capsule body and a capsule top which can be inserted telescopically into each other via their openings so that a stable, sealed cavity of defined volume is formed, characterized in that
 - two annular channels lying behind one another, running peripherally round the casing of the capsule element are formed on the inside or outside of the one capsule element in the vicinity of its opening and
 - two annular optionally interrupted channels lying behind one another, running peripherally round the casing of the capsule body are formed on the outer or inner casing of the other capsule element in the vicinity of its opening,
 - the raised sections and the channels catching in one another upon the telescopic closure of the two capsule elements,
 - the first raised section viewed from the opening of the one capsule element and the first channel on the other capsule element, forming by catching a pre-seal, the opening of which by pulling apart the two capsule elements requires a first force, and
 - the second raised section viewed from the opening of the one capsule element and the first channel on the other capsule element together with the first raised section of the one capsule element and the second channel on the other capsule element form by respective catching a main closure, for the opening of which by pulling apart the two capsule elements requires a second force
 - and the first force to be applied for opening is smaller than the second force.
2. Capsule according to claim 1, characterized in that the first force is up to 3 N.
3. Capsule according to claim 1 or 2, characterized in that the main closure cannot be opened by pulling apart the capsule element without being destroyed.
4. Capsule according to one of claims 1 to 3. characterized in that the second raised section is higher and/or wider and/or has more surface area than the first raised section.

5. Capsule according to one of claims 1 to 4, characterized in that the channels are formed on the outside of the capsule body and the raised sections on the inner casing of the capsule top.
- 5 6. Capsule according to one of claims 1 to 5, characterized by a segmented first raised section, preferably in the form of three symmetrically arranged part-sections.
7. Capsule according to one of claims 1 to 6, characterized in that the first raised section of the capsule top is formed as a punctiform raised section and the rest of the annular
10 constituent is not formed.
8. Capsule according to claims 1 to 7, characterized by a depth of the channel of 0.03 to 0.1 mm, preferably 0.05 to 0.05 mm, more preferably 0.065mm.
- 15 9. Capsule according to claims 1 to 8, characterized in that the first raised section is 0.04 to 0.08 mm, preferably 0.06 mm high.
10. Capsule according to claims 1 to 9, characterized in that the second raised section is 0.08 to 0.13 mm, preferably 0.10 -0.11 mm high.
- 20 11. Capsule according to claims 1 to 10, characterized in that the walls of the top and of the body are 0.1 mm to 0.5 mm thick.
12. Capsule according to claims 1 to 11, characterized in that the capsule elements are made
25 of polyethylene, polycarbonate, polyester, polypropylene or polyethylene terephthalate.
13. Use of the capsule according to one of the previous claims 1 to 12 in powder inhalers.

Abstract

The present invention relates to capsules for housing pharmaceutical preparations for powder
5 inhalers with increased medicinal product safety and capsules for pharmaceutical preparations
for powder inhalers with improved adaption to use in powder inhalers. The capsules consist of
non-water-soluble, hydrophobic plastics, which themselves do not substantially influence the
pharmaceutical quality of the contents, but improve the usability of the filled capsules in
respect of their operation, the period of use and/or the geographical location of their use and
10 are advantageous in various steps from manufacture to use.



2/2

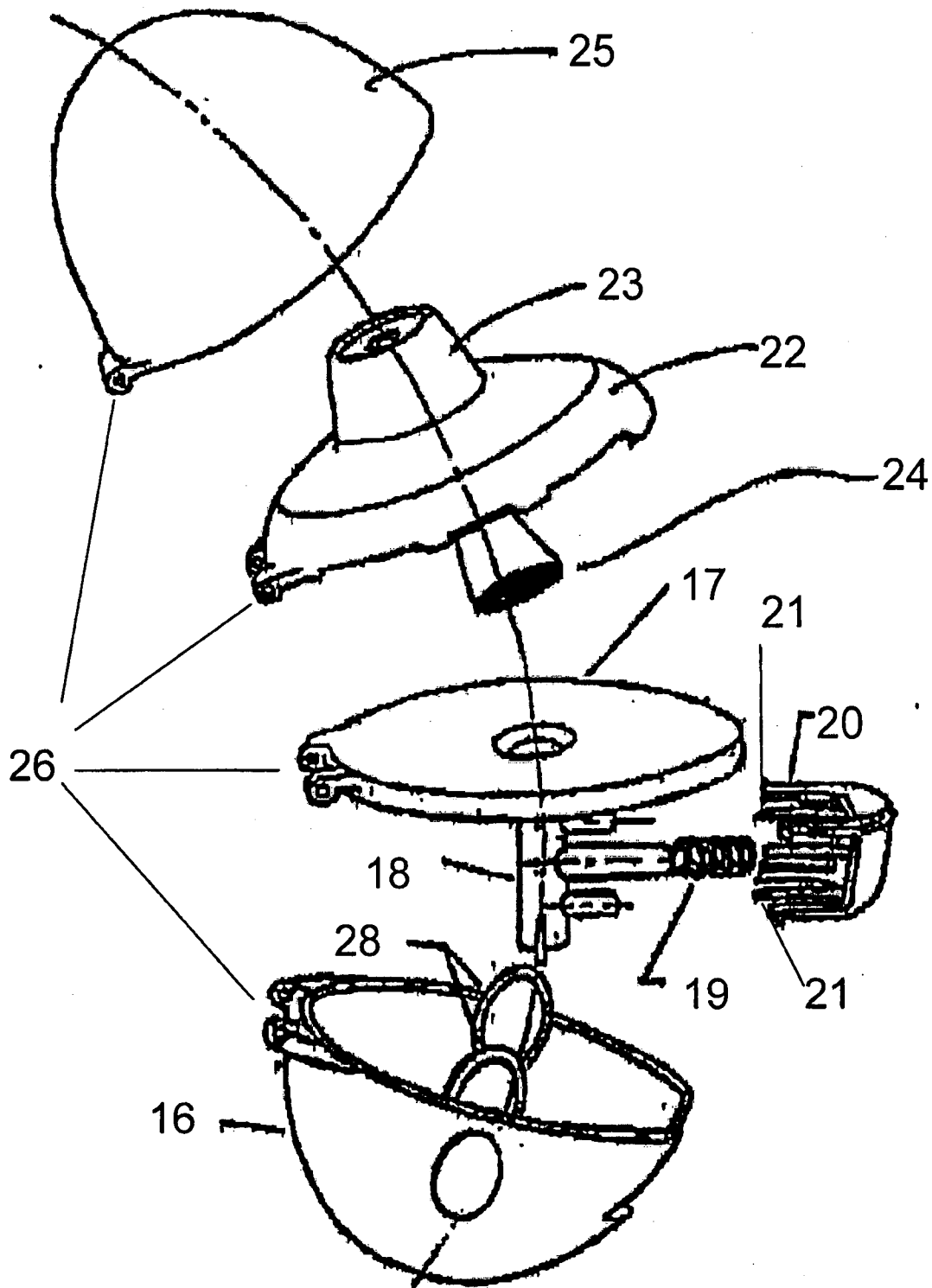


Fig. 5

Cápsula de dos piezas con cierre previo, para recibir preparaciones farmacéuticas para inhaladores de polvo

La invención se refiere a nuevas cápsulas de dos piezas para la recepción de preparaciones farmacéuticas, para su utilización en inhaladores de polvo, y que presentan un cierre principal y un cierre previo.

Estado actual de la técnica

Cápsulas con preparaciones farmacéuticas se emplean en forma muy variada en la terapia y diagnóstico de enfermedades. Las cápsulas pueden administrarse por vía oral, o vienen a emplearse en determinados dispositivos medicinales, como inhaladores de polvo. Por lo regular las cápsulas se componen de dos piezas, un cuerpo de la cápsula (cuerpo) y una tapa de la cápsula (tapa), que se desplazan uno en la otra en forma telescópica. Pero también se conocen cápsulas de varias piezas. Las cápsulas se componen en general de gelatina, en especial de gelatina dura. Para algunas aplicaciones especiales, las cápsulas se componen también, en ocasiones, de plásticos solubles en agua de fácil digestión para las personas, por ejemplo, en la administración por vía oral, para liberar la sustancia activa en determinados compartimentos del tracto digestivo.

El documento EP 1100474 hace públicas cápsulas de plástico que se componen de un cuerpo de la cápsula y de una tapa de la cápsula, las dos piezas se componen del mismo plástico hidrófobo insoluble en agua, y pueden unirse una con otra de manera que se forme un espacio hueco estable, cerrado, de volumen definido. En el plástico se trata, en especial, de polietileno. La cápsula puede presentar elementos de retención que unan sólidamente la tapa de la cápsula con el cuerpo de la cápsula. Las cápsulas están destinadas para la utilización en inhaladores de polvo. La presente invención se refiere a un perfeccionamiento de estas cápsulas. Por tanto, por la presente se hace referencia explícitamente al contenido del documento EP 1100474 en toda su extensión.

Por consiguiente, las cápsulas según la invención están previstas y son apropiadas también para su utilización en cualquier tipo de inhaladores de polvo que trabajen con cápsulas, como depósito de reserva de sustancia activa. Como ejemplo de tales inhaladores de polvo, se citan: Inhaladores como se conocen con los nombres de marca Spinhaler®, Rotahaler®, Aerolizer®, Flowcaps®, Turbospin®, AIR DPI®, Or-

bital[®], Directhaler[®], y/o se describen en los documentos DE 33 45 722, EP 0 591 136, DE 43 18 455, WO 91/ 02558, FR-A-2 146 202, US-A-4 069 819, EP 666085, EP 869079, US3991761, WO99/45987. No obstante las cápsulas están previstas en especial para la utilización en un inhalador de la marca HandiHaler[®] como el que se hace público, por ejemplo, en el documento EP 1342483.

En el aparato de la marca HandiHaler[®] se trata de un inhalador en el que encuentra aplicación el principio de Bernoulli. A los inhaladores de Bernoulli es común que la sustancia activa a dispersar, se almacena en una cápsula parecida a un cilindro, y esta cápsula se inserta en una cámara de la cápsula, del inhalador. Aquí en general, la cámara de la cápsula está configurada, asimismo cilíndrica, siendo algo más larga y algo más grande en diámetro que la cápsula, de manera que la cápsula pueda vibrar dentro de ella, ciertamente tanto verticalmente (= axialmente), como también horizontalmente (= radialmente), pero permaneciendo orientada en lo esencial paralela al eje de la cámara. La cámara de la cápsula presenta en la zona de uno de los dos extremos, una entrada de aire, y en la zona del otro extremo, una abertura de salida de aire. La salida de aire (canal de aire) conduce a una boquilla. En el marco de la presente descripción de la invención, la dirección desplegada desde la cámara de la cápsula hasta la boquilla a través del canal de aire, define el eje longitudinal y, por tanto, la dirección axial. La dirección perpendicular a ella, define la dirección vertical o radial.

Para dispersar el contenido activo de la cápsula, corrientemente se abre primero la cápsula en dos puntos en la superficie lateral del lado alargado. Por lo regular, las aberturas se encuentran en la proximidad de los dos extremos del lado alargado de la cápsula. Ahora se produce en la cámara de la cápsula una corriente de aire desde la entrada de aire a la salida de aire, aquella conduce a lo largo del eje longitudinal de la cápsula y da lugar aquí a dos acciones diferentes: Por una parte, mediante la corriente de aire, la cápsula se mueve principalmente a lo largo de su eje longitudinal. Aquí, puede vibrar también un poco. Por otra parte, el aire que circula a lo largo ante las dos aberturas de la cápsula, produce una depresión delante de las aberturas de la cápsula, respecto al interior de la cápsula, de manera que la corriente de aire arrastra el polvo que se encuentra en la cápsula, y así se atomiza.

Las cápsulas utilizadas normalmente por tales inhaladores, se componen de dos piezas de forma de copa, que pueden enchufarse telescópicamente una en otra. La forma exterior de una cápsula semejante ensamblada, es la de un cilindro cerrado con extremos de forma semiesférica. El cilindro presenta un eje longitudinal y un eje

transversal. El eje longitudinal es aquí aquel eje que está situado paralelo a las generatrices de la superficie lateral del cilindro. El eje longitudinal es más largo que el eje transversal, de manera que el corte longitudinal de la cápsula presenta una geometría oval, el corte transversal, una de forma circular.

5 El HandiHaler® ya citado y preferido en el marco de la presente invención, se compone de, a) una pieza inferior de forma de copa abierta hacia arriba, b) una placa que cubre la abertura de la pieza inferior, y perpendicular a la cual está configurada una cámara de la cápsula del tipo arriba descrito, estando prevista en la cámara de la cápsula, un pulsador móvil contra un muelle, el cual presenta dos agujas afiladas pa-
10 ra abrir la cápsula, c) una pieza superior con un pico tubular que está unido con la cámara de la cápsula —pudiendo conducir un aerosol de polvo—, y d) una tapa. Aquí los elementos a), b), c) y d) están unidos unos con otros mediante un elemento común de charnela, de manera que puedan moverse abatibles unos respecto a los otros.

15 Al mismo tiempo, esta solicitud de patente describe un soporte de la cápsula, pudiendo estar configurado el soporte de la cápsula, como agujero en la placa b), y presentando nervios en el borde. La cápsula se inmoviliza en este soporte de la cápsula, con objeto de almacenamiento.

Otros inhaladores de Bernoulli se hacen públicos en el documento DE
20 3345722 y en el WO 91/02558.

En la fabricación y carga a continuación de cápsulas según el documento EP 1100474, primero se fabrican mecánicamente las cápsulas, se cierran provisionalmente, a continuación se transportan a las instalaciones de carga, allí se abren de nuevo, se cargan y se cierran definitivamente. Para el cierre provisional de la cápsu-
25 la, por lo regular, se enchufa la tapa de la cápsula, suelta sobre el cuerpo de la cápsula. Sin embargo, durante el procedimiento ulterior, puede pasar que la tapa de la cápsula se caiga del cuerpo de la cápsula, o que se abra de manera que se haga posible un ensuciamiento del interior de la cápsula. Tales cápsulas abiertas o ensuciadas, tienen que desecharse entonces, antes del proceso de carga con la prescripción
30 farmacéutica.

Descripción de la invención

La presente invención resuelve este problema creando una cápsula del tipo ante descrito, que junto a un medio definitivo de cierre, el cierre principal, presente también un medio provisional de cierre, el cierre previo.

5 Por lo tanto una misión de la presente invención, es crear cápsulas que sean fáciles de fabricar, puedan cerrarse provisionalmente en forma sencilla, pero que, no obstante, puedan abrirse de nuevo fácilmente, y que finalmente también puedan cerrarse definitivamente, de manera que sólo puedan abrirse de nuevo deteriorando la cápsula.

10 Otra misión de la invención consiste en crear cápsulas semejantes en las que para el cierre provisional y el cierre definitivo, tengan que configurarse los menos elementos estructurales posibles en la tapa de la cápsula o en el cuerpo de la cápsula.

15 De nuevo otra misión consiste en crear una cápsula semejante en la que para el cierre provisional y/o definitivo de la cápsula, no sea necesaria ninguna orientación preferente entre cuerpo de cápsula y tapa de cápsula, que en comparación con un simple enchufado de los dos elementos parciales, supere la respectiva zona abierta de los mismos.

Descripción detallada de la invención

20

La cápsula según la invención se compone de dos piezas, de un cuerpo de la cápsula (cuerpo) y de una tapa de la cápsula (tapa), que pueden unirse una con otra de manera que se forme un espacio hueco estable, cerrado, de volumen definido, que contiene la prescripción farmacéutica. La dimensión de la cápsula es de tal ma-
25 nera que pueda insertarse en inhaladores normales de polvo equipados con cápsulas, como se describen en las solicitudes de patente DE 33 45 722 (inhalador Ingelheim M), EP 0 591 136 (inhalador Ingelheim) o en la EP 1342483 (HandiHaler®).

30 Las superficies laterales de la tapa y del cuerpo, describen un cilindro hueco con sección transversal redonda, estando abierta cada una de las caras superiores, y cerrada la cara inferior. Por lo tanto, la cápsula cerrada es cónica exteriormente y cilíndrica interiormente. La cara inferior cerrada puede ser plana o convexa, o tener otra forma condicionada por la herramienta. La elongación de la cápsula cerrada (distancia desde el extremo cerrado del cuerpo, al extremo cerrado de la tapa, en relación con el diámetro mayor de la cápsula cerrada) es mayor que 1.

Como materiales de plástico para la cápsula se toman en consideración todos los plásticos aceptables farmacéuticamente, que puedan manufacturarse con la técnica de moldeo de inyección o de soplado, así como con la técnica de embutición profunda mediante conformado térmico, y/o plásticos para cuya elaboración para la

5 tapa de la cápsula o para el cuerpo de la cápsula, no sea necesario ningún desmoldeante que pueda provocar una adherencia de las sustancias contenidas a la pared de la cápsula. El plástico tampoco debería de presentar ninguna adherencia marcada por las sustancias químicas farmacéuticas, en especial por partículas con tamaño

10 accesible a los pulmones. La dureza Shore D preferente de los materiales, está situada entre 10 y 85, de preferencia entre 55 y 75, con especial preferencia de 60 a 70. El material debería ser también de manera que una cápsula de plástico resista una fuerza de hasta 20 N, a lo largo del eje longitudinal. Además, la pared de la cápsula debería de presentar una permeabilidad al vapor de agua de menos de $1,3 \times 10^{-14} \text{ kg / (m}^2 \text{ s Pa)}$, de preferencia de $1,5 \times 10^{-16}$ a $2 \times 10^{-16} \text{ kg / (m}^2 \text{ s Pa)}$. La viscosi-

15 dad de fusión MFR (melt flow rate) está situada de preferencia entre 40 y 65 g/10 minutos, de preferencia en 45 — 59 g/10 minutos, y con especial preferencia en 52 g/10 minutos.

En realizaciones preferentes, el plástico es polietileno, en especial polietileno con una densidad entre 900 y 1000 kg / m³, de preferencia entre 960 y 970 kg/m³

20 (polietileno de alta densidad). Junto a este también son apropiados policarbonato, poliéster, polipropileno, tereftalato de polietileno, poliuretano. Es preferente el polietileno. Además pueden utilizarse plásticos espumados, por ejemplo, tales como se conocen bajo el nombre comercial de Hydrocerol®. En estos materiales se trata de plásticos que durante el proceso de elaboración (fundición inyectada), se espuman me-

25 diante agentes espumantes agregados o liberados. Como agentes espumantes pueden utilizarse, por ejemplo, azodicarbonamida (ADC), 4, 4' – oxibis(benzosulfonilhidrazida) (BSH), 5-feniltetrazol (5-PT), p-tuluisulfonilsemicarbazida (TSS), p-tuluisulfonilhidrazida (TSH), diversos citratos, ácido cítrico, carbonatos, como bicarbonato sódico y otros agentes espumantes conocidos por el estado actual de la técnica.

30

En una forma preferente de realización, la tapa y el cuerpo tienen la forma de un cilindro abierto por un lado, con sección transversal redonda, y otro lado (cara inferior) cerrado, convexo, casi de forma semiesférica, y los dos se componen de polietileno de alta densidad con una densidad entre 950 y 1000 kg/m³.

Los tamaños de la cápsula están adaptados a cada inhalador. Ejemplos de dimensiones de la cápsula, son:

- Longitud de los cuerpos de la cápsula: De unos 22 a unos 9 mm, de preferencia: 22,2 $\pm$ 0,46 mm; 20,22 $\pm$ 0,46 mm; 20,98 $\pm$ 0,46 mm; 18,4 $\pm$ 0,46 mm; 16,61 $\pm$ 0,46 mm; 15,27 $\pm$ 0,46 mm; 13,59 $\pm$ 0,46 mm; 13,1 $\pm$ 0,1 mm; 12,19 $\pm$ 0,46 mm; 9,3 $\pm$ 0,46 mm.
- Longitud de la tapa de la cápsula: De unos 13 a unos 6 mm, de preferencia: 12,95 $\pm$ 0,46 mm; 11,74 $\pm$ 0,46 mm; 11,9 $\pm$ 0,46 mm; 10,72 $\pm$ 0,46 mm; 9,78 $\pm$ 0,46 mm; 8,94 $\pm$ 0,46 mm; 8,54 $\pm$ 0,1 mm; 8,08 $\pm$ 0,46 mm; 7,21 $\pm$ 0,46 mm; 6,2 $\pm$ 0,46 mm.
- Diámetro exterior de los cuerpos de la cápsula: De unos 10 a unos 4 mm, de preferencia: 9,55 mm; 8,18 mm; 7,36 mm; 7,34 mm; 6,63 mm; 6,07 mm; 5,57 $\pm$ 0,06 mm; 5,05 mm; 4,68 mm.
- Diámetro exterior de las tapas de la cápsula: De unos 10 a unos 4 mm, de preferencia: 9,91 mm; 8,53 mm; 7,66 mm; 7,64 mm; 6,91 mm; 6,35 mm; 5,83 $\pm$ 0,06 mm; 5,32 mm; 4,91 mm.
- Longitud total de las cápsulas cerradas: De unos 27 a unos 11 mm, de preferencia: 26,1 $\pm$ 0,3 mm; 23,3 $\pm$ 0,3 mm; 24,2 $\pm$ 0,3 mm; 21,7 $\pm$ 0,3 mm; 19,4 $\pm$ 0,3 mm; 18,0 $\pm$ 0,3 mm; 15,9 $\pm$ 0,3 mm; 14,3 $\pm$ 0,3 mm; 11,1 $\pm$ 0,3 mm.
- Volúmenes de las cápsulas: De unos 1,4 a unos 0,1 ml, de preferencia: 1,37 ml; 0,95 ml; 0,78 ml; 0,50 ml; 0,37 ml; 0,30 ml; 0,24 ml; 0,21 ml; 0,13 ml.
- Peso de las cápsulas: De unos 170 mg a unos 20 mg, de preferencia entre 80 y 125 mg, valores individuales preferentes: 163 mg; 118 mg; 110 mg; 105 mg; 100 mg; 96 mg; 76 mg; 61 mg; 48 mg; 38 mg; 28 mg.

Según la invención, tapa y cuerpo, que pueden meterse uno en la otra por sus lados abiertos, como dos componentes constructivos complementarios, están provistos con un cierre previo y con uno principal.

Aquí el cierre previo se compone de una primera depresión periférica en la zona de la abertura, que rodea la superficie lateral exterior del cuerpo de la cápsula, como un anillo, y de una primera protuberancia periférica, asimismo en la zona de su abertura, que rodea la superficie lateral interior de la tapa de la cápsula, como un anillo, y que en su caso está segmentada. La depresión y la protuberancia se ajustan aquí una en otra, como lengüeta y ranura.

Los siguientes datos respecto al tamaño, se refieren de preferencia a una cápsula del tamaño 3. Este está caracterizado por: Longitud del cuerpo de la cápsu-

la: $13,1 \pm 0,1$ mm, longitud de la tapa de la cápsula: $8,54 \pm 0,1$ mm, longitud total de la cápsula: $15,9 \pm 0,3$ mm, diámetro exterior del cuerpo: $5,57 \pm 0,06$ mm, diámetro exterior de la tapa: $5,83 \pm 0,06$ mm.

5 La depresión tiene de preferencia una profundidad de 0,03 a 0,1 mm, con especial preferencia 0,05 a 0,08 mm, con mucha preferencia 0,065 mm. Su anchura asciende de preferencia a 0,1 a 0,25 mm, de preferencia a 0,15 a 0,2 mm, en especial a 0,18 mm.

La protuberancia tiene una altura de 0,04 a 0,08 mm, de preferencia 0,06 mm. Aquí, para el cierre previo no es necesario que la parte de lengüeta llene completamente la parte de ranura. Aquí la protuberancia puede estar segmentada. La anchura de la protuberancia asciende a 0,2 a 0,8 mm, de preferencia a 0,3 a 0,6 mm.

La segmentación puede configurarse alternativamente tan sólo en el anillo elevado y aquí, por ejemplo, como cadena de protuberancias de forma puntual, y hasta una única protuberancia de forma puntual. Puede ser preferente una segmentación parcial en tres segmentos que se interrumpe por zonas parciales no elevadas. Los segmentos tienen de preferencia una longitud de 4 mm. La longitud de las zonas parciales no elevadas, asciende de preferencia a 1,3 mm. Pero naturalmente la longitud de los segmentos puede elegirse libremente, con lo que puede controlarse la fuerza con la que los segmentos se asientan en las depresiones complementarias. Longitud quiere decir aquí la extensión del segmento, perpendicular a la anchura. La anchura es la extensión paralela al eje central que va desde la abertura del elemento de la cápsula (tapa o cuerpo), al extremo cerrado. Formas alternativas de realización con al menos uno o dos segmentos de forma puntual de longitud más corta, se ilustran en las figuras.

25 El cierre definitivo (cierre principal) se compone a su vez, de la primera depresión periférica que rodea la superficie lateral exterior del cuerpo de la cápsula, como un anillo, como ya se ha descrito en relación con el cierre previo, y de una segunda protuberancia periférica vista desde la abertura, situada detrás de la primera protuberancia, que rodea la superficie lateral interior de la tapa de la cápsula, como un anillo, que asimismo en su caso puede estar segmentada. La depresión y la protuberancia se ajustan aquí asimismo una en otra, como lengüeta y ranura. Tampoco aquí es necesario que la parte de lengüeta llene completamente la parte de ranura.

La segunda protuberancia tiene una altura de 0,08 a 0,13 mm, de preferencia 0,10 – 0,11 mm. La anchura de la protuberancia asciende a 0,2 a 0,8 mm, de preferencia 0,3 a 0,6 mm.

Es importante que esta segunda protuberancia esté configurada de manera que rellene completamente la depresión, o sea, que ofrezca más superficie de rozamiento que la primera protuberancia. Para ello, la segunda protuberancia puede estar menos segmentada, para la misma altura y anchura, puede ser más alta o ancha que la primera, o tratarse de combinaciones de estas variantes. No obstante, es importante que también la segunda protuberancia pueda ser recibida completamente por la depresión complementaria en el otro elemento de la cápsula. Es preferente la segunda protuberancia más alta que la primera protuberancia. El cierre previo está estructurado de preferencia de manera que la fuerza para la apertura separando uno de otro los dos elementos de la cápsula (tapa y cuerpo), esté situada entre 0,1 y 3 N, de preferencia, de hasta 2,5 N. De preferencia el cierre principal no puede abrirse sin destruirlo separando uno de otro los elementos, al menos el consumo de fuerza necesario para la apertura, es mayor que la de hasta 3 N para abrir el cierre previo.

Para que la primera protuberancia no sobresalga de la superficie lateral de la tapa de la cápsula, cuando la segunda protuberancia se encaja en la primera depresión, detrás de la primera depresión (vista en la dirección de la abertura) está configurada una segunda depresión de forma anular, cuyas dimensiones pueden corresponder a las de la primera depresión. La profundidad preferente de esta segunda depresión asciende, no obstante, a 0,02 — 0,09 mm, en especial de preferencia, a 0,05 — 0,06 mm. Su anchura asciende de preferencia a 0,1 a 0,25 mm, de preferencia a 0,1 a 0,15 mm, en especial a 0,13 mm.

Las protuberancias también pueden estar configuradas en la superficie lateral exterior del cuerpo de la cápsula, y las depresiones en la superficie lateral interior de la tapa de la cápsula.

En otra forma de realización, en la cara exterior del cuerpo, está configurado adicionalmente un abultamiento que discurre alrededor del cuerpo, perpendicular al eje de unión entre tapa y cuerpo. El abultamiento sirve como tope para la tapa cuando esta se coloca sobre el cuerpo, para impedir una penetración de la tapa con el cuerpo. La zona entre el extremo abierto del cuerpo y el abultamiento, corresponde a la zona del cuerpo sobre la que puede desplazarse la tapa. El abultamiento está localizado en el cuerpo de manera que la tapa pueda desplazarse lo suficiente sobre el cuerpo, para que puedan encajarse los medios de cierre como se ha descrito. Por consiguiente el abultamiento se encuentra detrás de la segunda depresión o protuberancia de forma anular. El costado del abultamiento que mira hacia el extremo abierto del cuerpo, sobresale como arista perpendicular a la pared exterior del cuerpo, de

manera que al cerrar, la tapa no pueda desplazarse por encima del abultamiento. El costado del abultamiento que mira hacia el extremo cerrado del cuerpo, puede estar configurado en forma de una arista casi en ángulo recto, o que se va aplanando hacia el extremo cerrado del cuerpo. La configuración de una arista casi en ángulo recto, puede ser ventajosa en un ajuste suelto de la cápsula en un soporte de la cápsula, la variante con abultamiento que se aplanan, en un ajuste fijo. El abultamiento puede ser continuo o interrumpido.

En una forma preferente de realización, el abultamiento se aplanan de forma continua hasta el extremo cerrado del cuerpo y sobresale perpendicularmente del cuerpo de la cápsula, con su costado orientado hacia el extremo abierto del cuerpo. Aquí la altura de la arista así formada, es de tal manera que, en estado cerrado de la cápsula, la arista no sobresale de la tapa de la cápsula. El acuerdo de la tapa de la cápsula al cuerpo de la cápsula, puede ser llano, pero de preferencia está escalonado, es decir, el diámetro exterior de la tapa es mayor que el diámetro exterior máximo del cuerpo o del abultamiento.

El espesor de las paredes de la tapa y del cuerpo, puede variar a lo largo de toda la zona. Así por lo regular en las zonas redondeadas de la tapa o del cuerpo, o en el punto del cuerpo en el que está configurado el abultamiento, el espesor de pared es mayor que en las zonas en que las paredes discurren en línea recta. En una forma de realización, las paredes de la tapa y del cuerpo, tienen un espesor de 0,1 mm a 0,5 mm.

En una forma posible de realización, en la cara exterior visible de la cápsula cerrada, están configurados botones, en otra, tres o más nervios que discurren paralelos al eje longitudinal de la cápsula. La ventaja de estos dispositivos consiste en que la cápsula puede ser sacada de un soporte de la cápsula, como los que pueden utilizarse en los inhaladores de polvo arriba citados, de manera que no se deteriore o se abra. En ciertos casos, los nervios pueden estar configurados como protuberancias giratorias en forma espiral.

Otras posibilidades externas de estructuración para la cápsula, pueden tomarse del estado actual de la técnica.

Para conseguir una mejor obturación entre tapa y cuerpo de la cápsula llena, la interfaz entre tapa y cuerpo, para el cierre, puede soldarse, pegarse o precintarse, con lo que la permeabilidad al vapor de agua se reduce hasta a una décima parte. Alternativamente toda la tapa puede recubrirse con una película protectora continua. Métodos para la soldadura de cápsulas de plástico, se hacen públicos en el docu-

mento EP 1414639. Tales métodos de soldadura comprenden la soldadura mediante láser, aire caliente, soldador de soldadura blanda, etc.

En otra forma preferente de realización puede cerrarse la rendija con un material de relleno. Como materiales de relleno para un relleno semejante de la rendija, son apropiados materiales de relleno permisibles farmacéuticamente.

En caso necesario puede ser deseable rotular la superficie lateral exterior de la cápsula. Esto puede efectuarse por rotulación convencional mediante impresión con chorro de tinta entre otros. Alternativamente a esto, la rotulación puede aplicarse también posteriormente como grabado, o la rotulación se incorpora como grabado o relieve en el molde de fundición inyectada. En el último caso, la superficie a rotular prevista para ello, puede estar configurada aplanada o destacada de otra manera. Los caracteres gráficos grabados o en relieve, pueden estar configurados por su parte en la superficie como depresión o protuberancia de, por ejemplo, 20 micrómetros. La rotulación puede estar configurada opcionalmente en la pieza superior o en la pieza inferior, o en los dos elementos, de preferencia la rotulación está configurada solamente en la pieza inferior. Mediante una estructuración diferente de las letras, cifras o símbolos, puede proveerse la cápsula con informaciones del contenido o del origen.

De la descripción se deduce que la cápsula según la invención es apropiada para alojar una prescripción farmacéutica en forma de polvo y apropiada para la inhalación. En una forma especial de utilización, la cápsula contiene al menos una de las sustancias activas expuestas a continuación, o en su caso combinaciones de ellas:

Analgésicos, antialérgicos, anticolinérgicos, (antimuscarínicos), antihistamínicos, antiinfectivos, antitusígenos, betamiméticos, bronquodilatadores, inhibidores de EGFR, antagonistas de LTD4, inhibidores de PDE-IV, esteroides, etc.

Ejemplos de analgésicos son:

Codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo, morfina, diltiazem.

Ejemplos de antialérgicos / antihistamínicos son:

Cromoglicato, cromoglicato disódico, epinastina, cetotifeno, nedocromil, metapirileno.

Ejemplos de anticolinérgicos son:

Sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sale de trospio, conteniendo como ion conjugado (anión) en cada caso de preferencia, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato,

- quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-
7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxietil)-N-metil-
amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclopentiloxi-
5 quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-etoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-
buten-1-il}amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)-amino]-6-({4-[N-(2-
metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-
[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}-
amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-({4-[N-
10 (tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-
quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-
il}amino)-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-
{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-
quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-
15 oxo-2-buten-1-il}amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-
{{4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-ciclopentiloxi-quinazolina,
4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-
[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-
dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-
20 quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-
[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-
cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{{4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-etoxi-
quinolina, 4-[[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino]-6-(5-((2-metansulfonil-etil)-
25 amino)metil)-furan-2-il)-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-{{4-((R)-6-metil-2-oxo-
morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-
amino]-6-{{4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-
quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-
2-buten-1-il}amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-
30 6-{{4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il}amino}-quinazolina, 4-[(3-cloro-
4-fluorofenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-
[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-
(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-7-[2-(2,2-
dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-
35 cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-

- quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1- (terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-amino- ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-[1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)-carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metilamino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-

- [(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina,
- 5 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-
- 10 [(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidina-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-
- 15 4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-
- 25 metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi)-7-
- 30 metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)-metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-
- 35 iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-

7-metoxiquinazolina, cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF y Mab ICR-62, en su caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diaestereoisómeros, en su caso en forma de sus sales por adición de ácidos, compatibles farmacológicamente, sus solvatos y/o hidratos.

5 Ejemplos de antagonistas de LTD4 son:

Montelukast, ácido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)-fenil)tio)metilciclopropano-acético, ácido 1-(((1(R)-3-(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)-metil)-ciclopropano-acético, 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, en su caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diaestereoisómeros, en su caso en forma de sus sales por adición de ácidos, compatibles farmacológicamente, así como en su caso, en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o hidratos.

15 Ejemplos de inhibidores de PDE – IV son:

Derivados de enprofilina, teofilina, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, NCS - 613, 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, cis[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-Ciclohexano-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], acetato de (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno], acetato de (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno], 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, en su caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diaestereoisómeros, y en su caso en forma de sus sales por adición de ácidos, compatibles farmacológicamente, sus solvatos y/o hidratos.

Ejemplos de esteroides son:

prednisolona, prednisona, propionato de butixocort, RPR-106541, flunisolida, beclometasona, 17,21-dipropionato de beclometasona, valerato de betametasona, adamantato de betametasona, triamcinolona, budesonids, flunisolida, fluticasona, propionato de fluticasona, mometasona, furoato de mometasona, ciclometasona, ciclesonida, Deflazacort, Rofleponid, ST-126, dexametasona, 21-isonicotinato de dexametasona, isonicotinato de dexametasona, éster (S)-fluorometílico de ácido 6alfa,9alfa-difluoro-17alfa-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11beta-hidroxi-16alfa-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17beta-carbotiónico y éster (S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-3S-ílico) de ácido 6alfa,9alfa-difluoro-11beta-hidroxi-16alfa-metil-3-oxo-17alfa-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17beta-carbotiónico, en su caso en forma de sus racematos, enantiómeros o diaestereoisómeros, y en su caso en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

Especialmente preferentes son anticolinérgicos, en especial tiotropio. El último se presenta muy especialmente como bromuro de tiotropio monohidratado. Por tanto, un aspecto de la invención se refiere a los blisters según la invención conteniendo bromuro de tiotropio monohidratado.

Las citadas sustancias activas pueden emplearse también en forma de otras sales compatibles farmacológicamente, productos de adición, solvatos, etc.

La invención se utiliza de preferencia para recipientes con las citadas sustancias activas, o combinaciones, pero no está limitada a las citadas sustancias activas. Las cápsulas cargadas con las prescripciones de productos farmacéuticos, para la ulterior protección contra la humedad entre otras cosas, pueden soldarse para su almacenamiento en blisters, bolsas u otros, o almacenarse en frascos y otros recipientes, especialmente apropiadas son blisters y bolsas de láminas de aluminio o de láminas laminadas que de preferencia presenten también una capa de aluminio.

Descripción de las figuras

Las figuras muestran formas preferentes de realización de la cápsula según la invención, no obstante sirven sólo para la ilustración, sin limitar el ámbito de la invención.

La figura 1 muestra una forma preferente de realización del cuerpo de la cápsula en corte transversal lateral.

La figura 2 muestra una forma preferente de realización de la tapa de la cápsula con cierre previo segmentado, en corte transversal lateral.

La figura 3 muestra una forma preferente de realización de la tapa de la cápsula con cierre previo segmentado, en corte transversal lateral.

La figura 4 muestra una forma preferente de realización de la tapa de la cápsula con cierre previo no segmentado, en corte transversal lateral.

La figura 5 muestra el HandiHaler®.

En la figura 1 se muestra una forma de realización del cuerpo 1 de la cápsula según la invención, en corte transversal. El cuerpo 1 de la cápsula presenta una cara 2 inferior convexa y una abertura 3. En la proximidad de la abertura 3 está configurada la primera depresión 5 de forma anular, que rodea periféricamente, y detrás de ella, la depresión 6 idéntica en sus dimensiones. Detrás de ella se encuentra un abultamiento 4 sobre el que puede apoyarse la abertura de la tapa 7 de la cápsula, en estado cerrado. Opcionalmente, en la superficie lateral de la pieza inferior de la cápsula, puede estar configurado un campo 15, en el que puede aplicarse un código alfabético y/o un código numérico.

En la figura 2 se representa una forma de realización de la tapa 7 de la cápsula. También la tapa presenta una cara 8 inferior convexa y una abertura 9. En la proximidad de la abertura 9 está configurada la primera protuberancia 11 de forma anular, que rodea periféricamente, pero segmentada, el cierre previo, y detrás de ella, la protuberancia 10 no idéntica en sus dimensiones, de forma anular, que rodea periféricamente, pero no segmentada, el cierre principal. El cierre previo está configurado como anillo interrumpido de tres segmentos 11 alargados que se elevan, y tres segmentos 12 situados entre aquellos, a haces con la superficie lateral de la tapa. La longitud de los segmentos que se elevan —la longitud discurre perpendicular al eje de la cápsula, el eje desde la parte inferior cerrada a la abertura— es mayor que la longitud de las zonas interrumpidas.

En la figura 3 se encuentra una realización comparable de la tapa, estando configurados aquí tan sólo dos segmentos en forma de protuberancias 13 de forma puntual.

En la figura 4 finalmente se representa una forma de realización en la que también el cierre previo, está representado como protuberancia 14 continua. La última no es idéntica en sus dimensiones con la protuberancia 10.

Las tapas de cápsula y los cuerpos de cápsula, representados, no están representados con arreglo a escala, uno respecto al otro. En realidad los dos componentes constructivos se ajustan uno a otro, como componentes complementarios.

La figura 5 muestra el HandiHaler® compuesto de a) una pieza 16 inferior de forma de copa, abierta hacia arriba, b) una placa 17 que cubre la abertura de la pieza inferior, y perpendicular a la cual está configurada una cámara 18 de la cápsula, es-

- tando prevista en la cámara 18 de la cápsula, un pulsador 20 móvil contra un muelle 19, cuyo pulsador presenta dos agujas 21 afiladas para abrir la cápsula, c) una pieza 22 superior con un pico 23 tubular y un tubo de entrada de aire con tamiz 24, a través de los cuales puede inhalarse el aerosol en polvo procedente de la cámara de la
- 5 cápsula y d) una tapa. Aquí los elementos a), b), c) y d) están unidos unos con otros mediante un elemento 26 común de charnela, de manera que puedan moverse abatibles unos respecto a los otros. El aparato puede presentar opcionalmente, las mirillas 28.

REIVINDICACIONES

1. Cápsula para la utilización como depósito de reserva para una preparación farmacéutica en inhaladores de polvo, compuesta de dos elementos de la cápsula abiertos por un lado, un cuerpo de la cápsula y una tapa de la cápsula, que pueden enchufarse telescópicamente uno en el otro por sus aberturas, de manera que se forma un espacio hueco cerrado de volumen definido, caracterizada porque
- en la cara interior o exterior de uno de los elementos de la cápsula, en la proximidad de su abertura, están configuradas dos depresiones de forma anular, situadas una tras otra, que rodean periféricamente la superficie lateral del elemento de la cápsula, y
 - en la cara exterior o interior del otro elemento de la cápsula, en la proximidad de su abertura, están configuradas dos protuberancias de forma anular, en su caso interrumpidas, situadas una tras otra, que rodean periféricamente la superficie lateral del cuerpo de la cápsula,
 - encajándose unas en otras las protuberancias y las depresiones, al cerrar telescópicamente los dos elementos de la cápsula,
 - formando por encaje, la primera protuberancia, vista desde la abertura, de uno de los elementos de la cápsula, y la primera depresión en el otro elemento de la cápsula, un cierre previo para cuya apertura por separación uno de otro de los dos elementos de la cápsula es necesaria una primera fuerza, y
 - formando por encaje, la segunda protuberancia, vista desde la abertura, de uno de los elementos de la cápsula, y la primera depresión en el otro elemento de la cápsula, junto con la primera protuberancia de uno de los elementos de la cápsula y la segunda depresión en el otro elemento de la cápsula, un cierre principal para cuya apertura por separación uno de otro de los dos elementos de la cápsula es necesaria una segunda fuerza
 - y la primera fuerza a aplicar para la apertura, es menor que la segunda fuerza.

2. Cápsula según la reivindicación 1, caracterizada porque la primera fuerza asciende hasta a 3 N.

3. Cápsula según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el cierre principal no puede abrirse sin destruirlo, separando uno de otro los elementos.

4. Cápsula según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la segunda protuberancia es más alta y/o más ancha, y/o posee más superficie que la primera protuberancia.
- 5 5. Cápsula según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque las depresiones están configuradas en la cara exterior del cuerpo de la cápsula, y las protuberancias, en la superficie lateral interior de la tapa de la cápsula.
- 10 6. Cápsula según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por una primera protuberancia segmentada, de preferencia en forma de tres partes dispuestas simétricamente.
- 15 7. Cápsula según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la primera protuberancia de la tapa de la cápsula, está configurada como una protuberancia de forma puntual, y el resto de la forma anular no está configurado.
- 20 8. Cápsula según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por una profundidad de las depresiones de 0,03 a 0,1 mm, de preferencia de 0,05 a 0,08 mm, con mucha preferencia de 0,065 mm.
- 25 9. Cápsula según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la primera protuberancia presenta una altura de 0,04 mm a 0,08 mm, de preferencia de 0,06 mm.
- 30 10. Cápsula según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la segunda protuberancia presenta una altura de 0,08 mm a 0,13 mm, de preferencia de 0,10 a 0,11 mm.
11. Cápsula según las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque las paredes de la tapa y del cuerpo tienen un espesor de 0,1 mm a 0,5 mm.
12. Cápsula según las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque los elementos de la cápsula son de polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno o tereftalato de polietileno.

13. Uso de las cápsulas según una de las reivindicaciones 1 a 12 precedentes, en inhaladores de polvos.

Resumen

La presente invención se refiere a cápsulas para la recepción de preparaciones farmacéuticas, para inhaladores de polvo con elevada seguridad de los medicamentos, y a cápsulas para preparaciones farmacéuticas para inhaladores de polvo con adaptación mejorada a la utilización en inhaladores de polvo. Las cápsulas se componen de plásticos hidrófobos insolubles en agua, que no influyen esencialmente la calidad farmacéutica de las mismas sustancias contenidas, pero mejoran la aptitud para el empleo de las cápsulas cargadas en cuanto a su funcionamiento, la duración de la utilización y/o la localización geográfica de su empleo, y son ventajosos en distintas etapas desde la fabricación hasta la utilización.

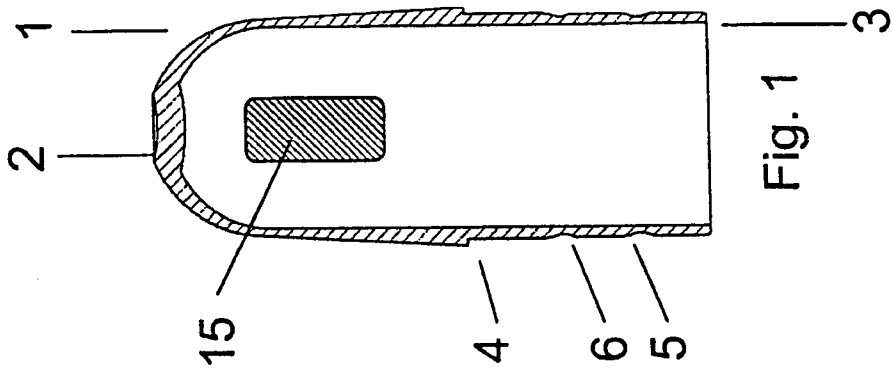


Fig. 1

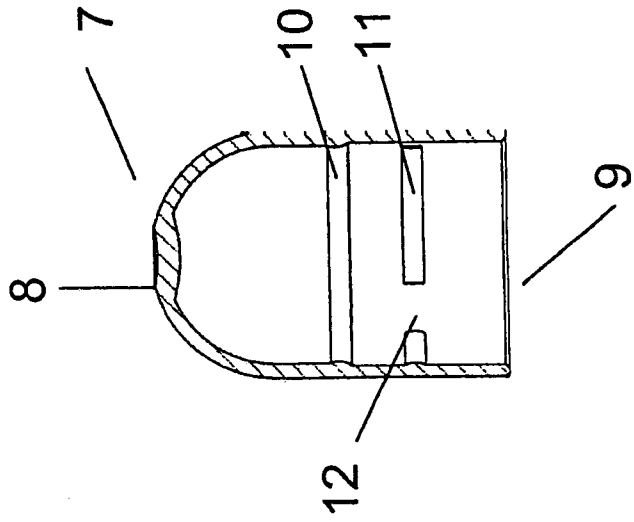


Fig. 2

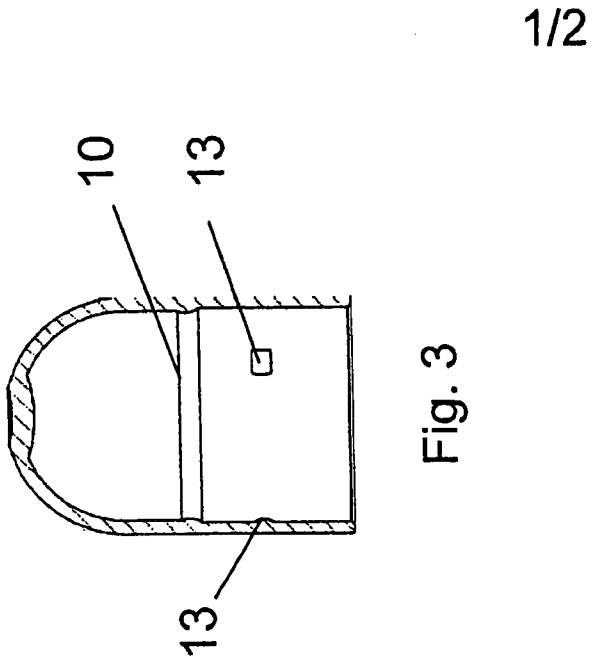


Fig. 3

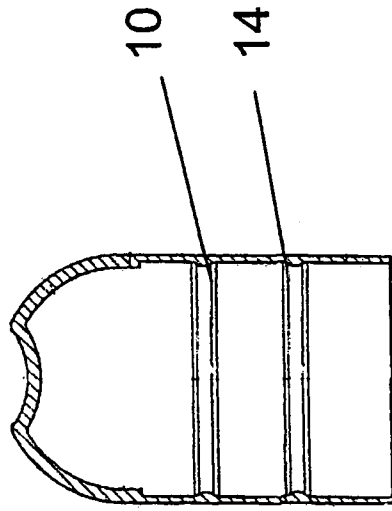


Fig. 4

2/2

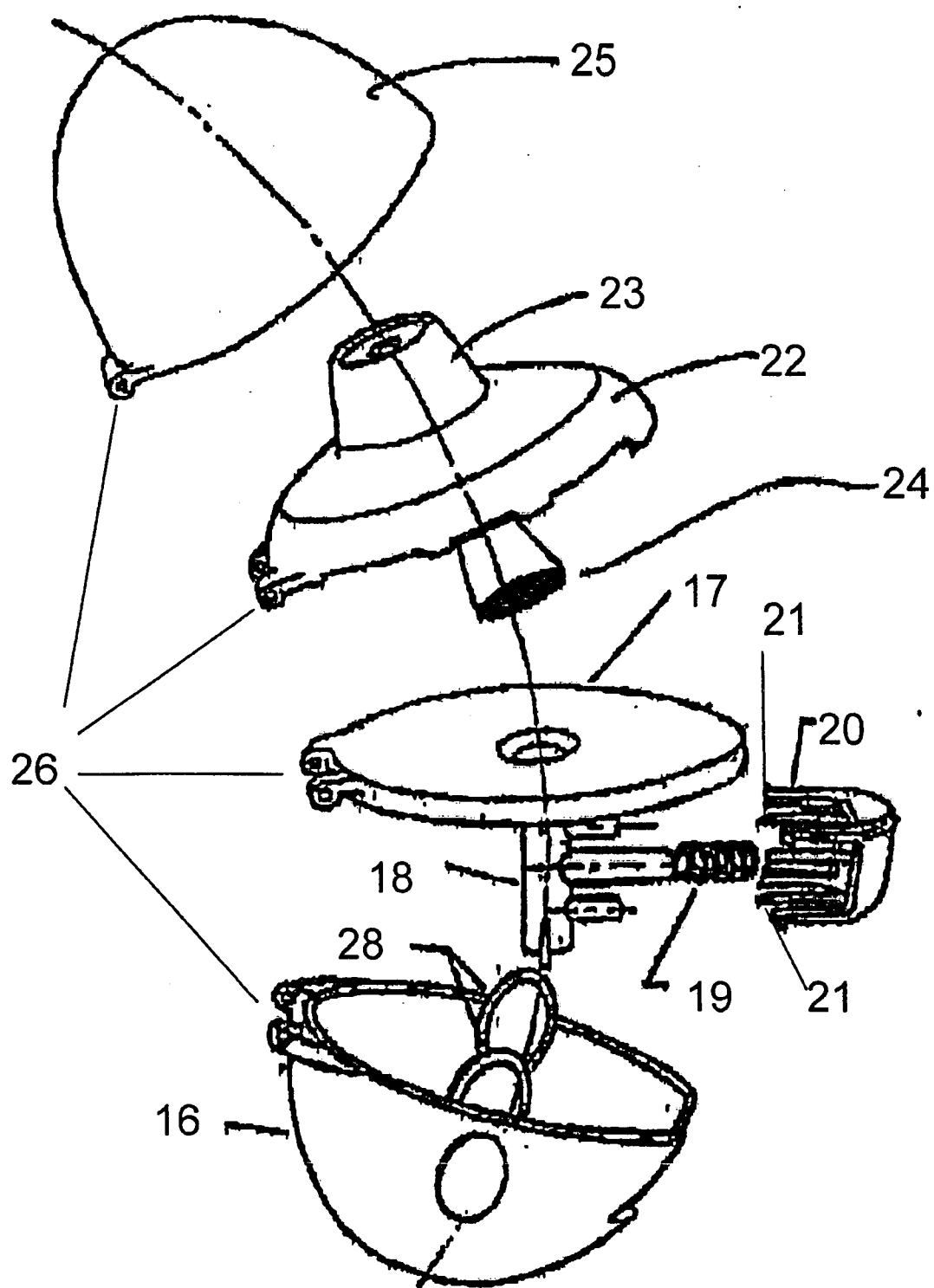


Fig. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/050064

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/48

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)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/07572 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 17 February 2000 (2000-02-17) cited in the application claims figures	1-13
A	WO 2004/062716 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 29 July 2004 (2004-07-29) claims 11-17 figure 1	1-13
A	EP 0 143 524 A (LILLY) 5 June 1985 (1985-06-05) claims figures	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier document but published on or after the International filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 September 2006

Date of mailing of the international search report

25/09/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/050064

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/48

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)
A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/07572 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 17 February 2000 (2000-02-17) cited in the application claims figures	1-13
A	WO 2004/062716 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 29 July 2004 (2004-07-29) claims 11-17 figure 1	1-13
A	EP 0 143 524 A (LILLY) 5 June 1985 (1985-06-05) claims figures	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier document but published on or after the International filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 September 2006

Date of mailing of the international search report

25/09/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-070660- -00000-0000

NIT : 800176089-2

Fecha: 2007-07-11 17:20:35 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 50,662
FECHA : JUNIO 25 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55800364	25/06/2007	48,097,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	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 : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6010 13736 841 072 6



No. 07-070660- -00000-0000

Fecha: 2007-07-11 17:20:35
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 66



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD []

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

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 []

Firma Responsable

Fecha 11 JUL. 2007

11 JUL. 2007

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 68

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GBMH & CO KG

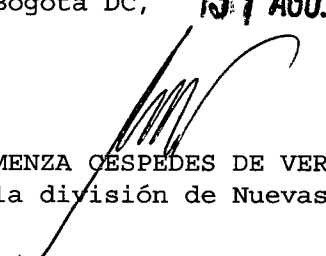
REFERENCIA	Radicación No.	7 70660
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/050064
	Fecha inicio fase nacional	11/08/07
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	3764
	Folios	1

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,

31 AGO. 2007


ALIX CARMENZA OESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jfernand