



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

INVENTARIO

SOLICITUD

INVENTARIO

PATENTE DE INVENCION

PCT

08-55579

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DISPOSITIVO DISPENSADOR DE ALMACENAMIENTO Y

METODO PARA DISPENSAR UNA FORMULACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 H 15/00

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

Ingelheim am Rhein, Alemania

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

55



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-055579- -00000-0000

Fecha: 2008-05-30 17:05:50 Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios: 125

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 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 <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Marc ROHRSCHEIDER An der Egge 3, 58093 Hagen, Alemania 3. Stephen Terence DUNNE The Cottage, Great Finborough, Stowmarket, Suffolk IP14 3AE Inglaterra 2. Matthias VEDELMAAN Am Schmandsack 19, 44225 Dortmund, Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2006/010197</u> Fecha: <u>23 de octubre de 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/062721 A1</u> Fecha: <u>7 de junio de 2007</u>			
6 Título (54) <u>DISPOSITIVO DISPENSADOR, DISPOSITIVO DE ALMACENAMIENTO Y MÉTODO PARA DISPENSAR UNA FORMULACIÓN</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61M 015/000</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>EP</u> <u>EP</u>	<u>2 de diciembre de 2005</u> <u>17 de enero de 2006</u>	<u>05 026 286.4</u> <u>06 000 866.1</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>08-37,569</u> Fecha: <u>12 de mayo de 2008</u>			

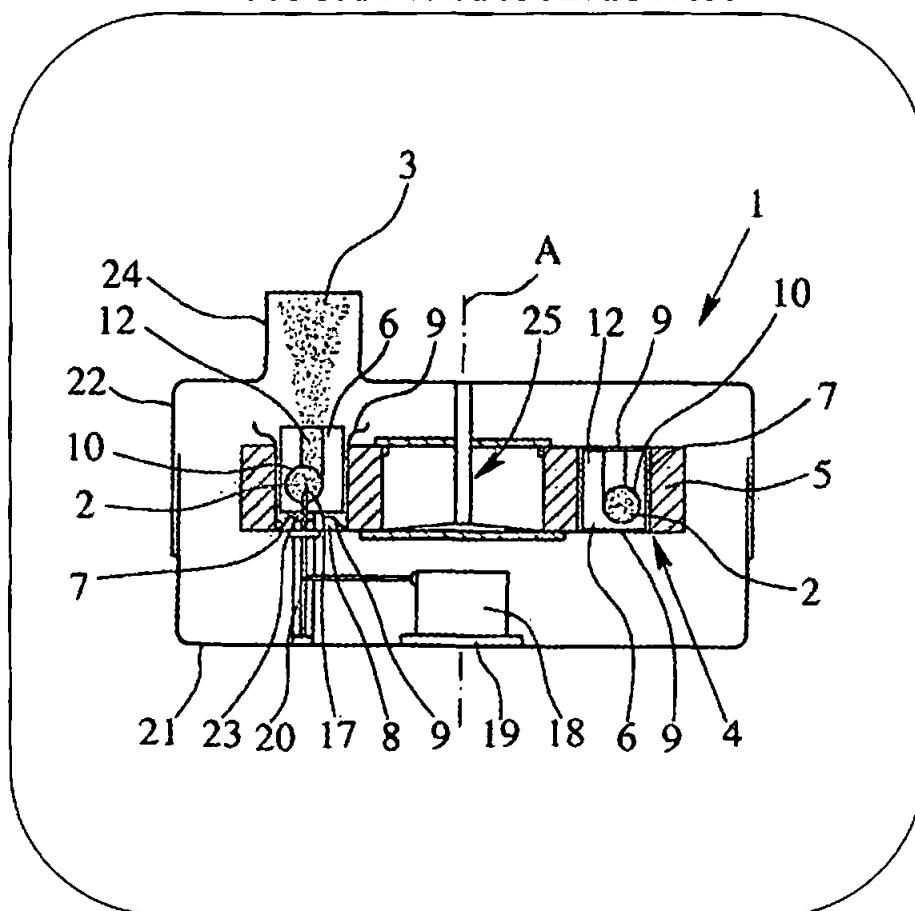
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que 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 2007/062721 A1

Descripción:

Páginas 33 en el idioma original

Páginas 36 en español

Reivindicaciones: Número (s) 60

Figuras: Número (s) 12

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

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

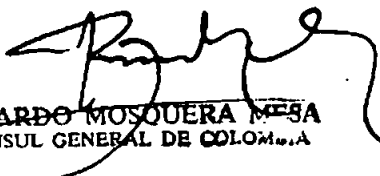
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

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

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

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

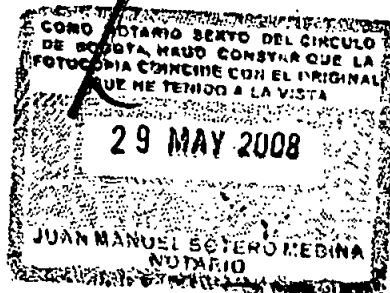
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

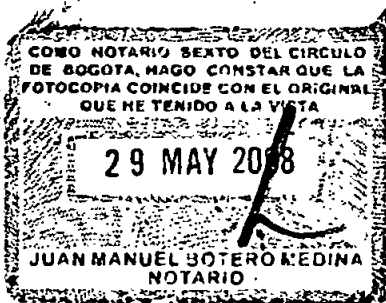
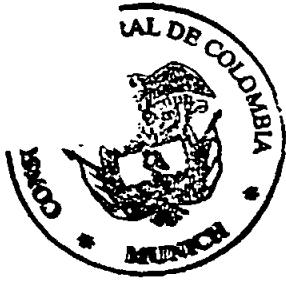


Derechos para la Nación	US \$ 6.-
Fondo Rotatorio	US \$ 100.-
Tasa consular	US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



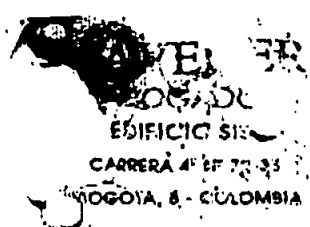
BOE H 2111 62-1 1008111111



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTÁ

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
Hoy ENE - 4 A 11:44
DEPARTAMENTO DE LEGALIZACIONES
UNIAFEL DE BOGOTÁ D.C.

LUZ ALVARO
BOGOTÁ 1015
1015/33
Resolución No. 57 de 1957



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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

9255
0569

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

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

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

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

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

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

In/en

ppa.

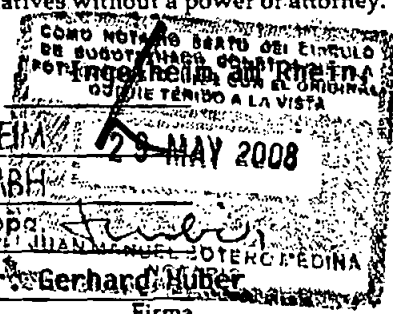
ppa.

Dr. Dieter Laudien

Dr. Gerhard Huber

Signature

Firma

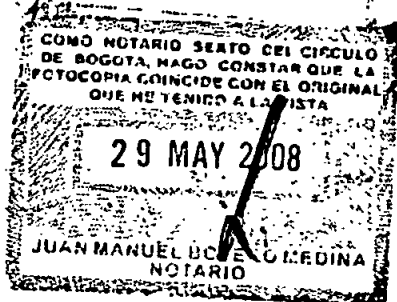


LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



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

UR. Nr. 2659 / 95 V

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

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

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

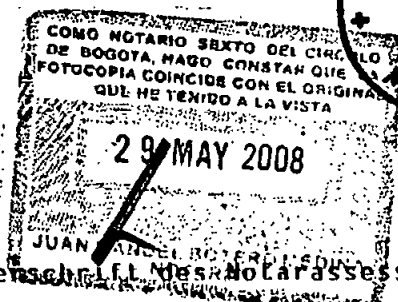
Gleichzeitig bescheinige Ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und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

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



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

Kostenberechnung:

Gebühr für Legalisation

(Wert: DM 500,-)

JVKostO. v. 26.7.1957

BGBI. I S. 861

DM 500,-

13. DEZ 1995

Mainz, den

[Signature]

Amtsnotar



Mainz, den dreizehnen Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig

Der Präsident des Landgerichts

[Signature]
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

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

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

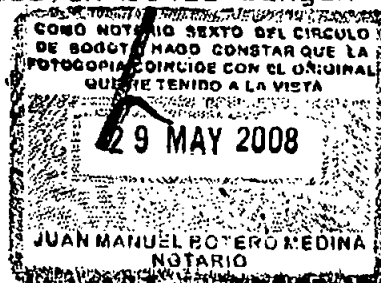
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

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

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

a quienes conozco en persona.



A

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

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

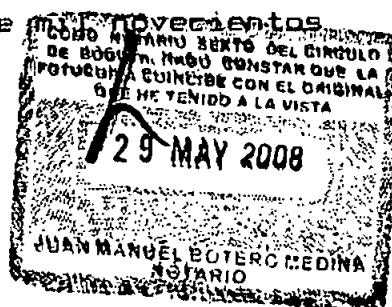
Prof. Dr. Weirich

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

910 E 1

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

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



COPIA ANTIQUA DE HUBER
RADUCION INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 599 Minutón

COMO NOTARIO SEATO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

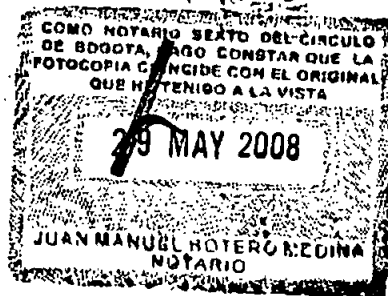
Costas

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

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedente por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1 de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.



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

[Signature]

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

09 ENE 1996

SNTAFE DE BOGOTA C.C.

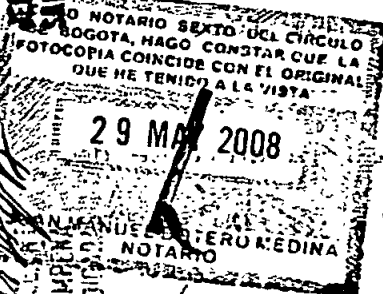


NOTA: Legal su nombre en
el registro municipal
de la ciudad de Bogotá
para el año 1996
de acuerdo con el
Decreto 1421 de 1994
del 10 de octubre de 1994

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL VERO

09 ENE 10 A 11:33

SE DE LEGITIMACIONES
SNTAFE DE BOGOTA C.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA
BOGOTA C.C.
LAS FUNCIONES

10

TELEFAX: (57) (1) 37 9850
TELEX: 45479 CAVE CO
(23)7407375 CAVE UC

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

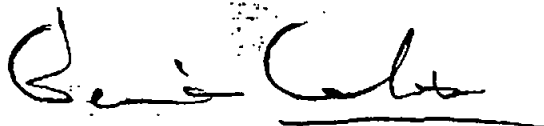
Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

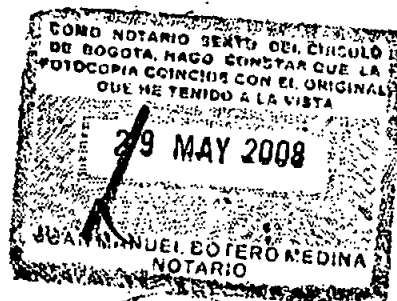
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(ron) la(s)

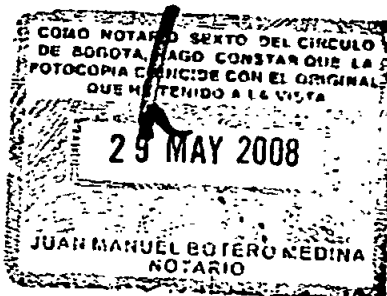
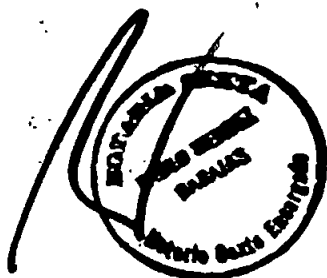
2877924
438014

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.

[Signature]

[Signature]



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 June 2007 (07.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/062721 A1

(51) International Patent Classification:
A61M 15/00 (2006.01)

(74) Agent: GESTHUYSEN, VON ROHR & EGGERT;
Huyseentallee 100, 45128 Essen (DE).

(21) International Application Number:
PCT/HP2006/010197

(22) International Filing Date: 23 October 2006 (23.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05 026 286.4 2 December 2005 (02.12.2005) EP
06 000 866.1 17 January 2006 (17.01.2006) EP

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ROHRSCHEI-
DER, Marc [DE/DE]; An der Tigge 3, 58093 Hagen (DE).
VEHDELMANN, Matthias [DE/DE]; Am Schmucksack
19, 44225 Dortmund (DE). DUNNE, Stephen, Terence
[GB/GB]; The Cottage, Great Finborough, Stowmarket,
Suffolk IP14 3AE (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

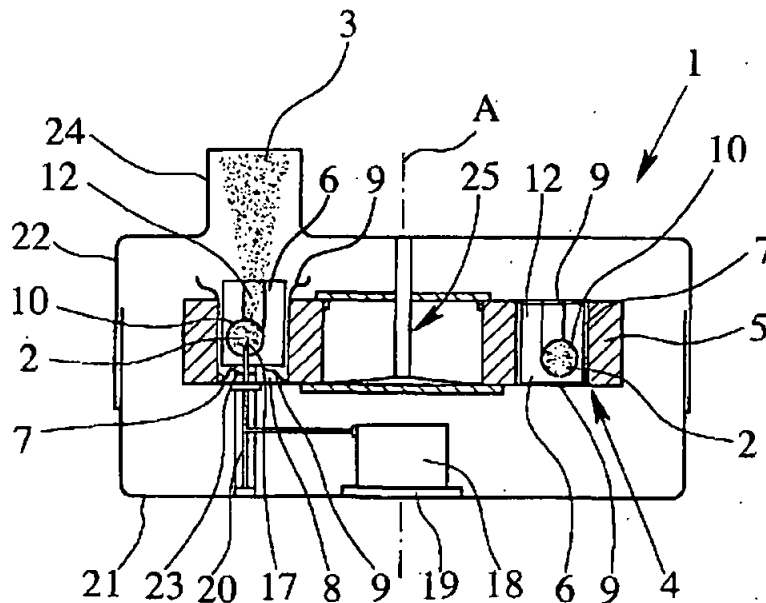
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: DISPENSING DEVICE, STORAGE DEVICE AND METHOD FOR DISPENSING A FORMULATION



(57) Abstract: A dispensing device (1), a storage device (4) and a method for dispensing a medical formulation are proposed. Multiple doses of the formulation are stored in a carrier having multiple inserts (6), each insert containing a single dose. Preferably, each insert comprises at least one duct or nozzle (12) for dispensing the respective dose. Each insert is located in a separate and sealed cavity (7) in the carrier (5). The cavities can be individually opened for dispensing the respective dose from the respective insert.

WO 2007/062721 A1

Dispensing Device, Storage Device and Method for Dispensing a Formulation

5 The present invention relates to a dispensing device for dispensing a preferably medical formulation, in particular containing or consisting of a drug or mixture of drugs, according to the preamble of claim 1, to a storage device for a preferably medical formulation, in particular containing or consisting of a drug or mixture of drugs, according to the preamble of claim 30, and to a method for dispensing a preferably medical formulation, in particular containing or consisting of a drug or mixture of drugs, according to the preamble of claim 50.

15 Drugs delivered through dispensing devices, in particular inhalers, are intended to optimally target specific sites in the pulmonary system. These sites include the nasal passages, the throat, and various locations within the lungs, such as the bronchi, bronchioles and alveolar regions. The ability to deliver drugs to a target area depends inter alia on the aerodynamic sizes of the particles or droplets. As currently believed to be understood, particles having an aerodynamic diameter of less than 2 μm are considered to be potentially optimal for deposition in the alveolar region of the lung. Particles that have an aerodynamic diameter of between 2 and approximately 5 μm may be more suitable for delivery to the bronchiole or bronchi regions. Particles with an aerodynamic size range greater than 6 μm , and more preferably 10 μm , are typically suitable for delivery to the laryngeal region, throat or nasal passages.

25 In most cases, it is desired to achieve a high inhalable fraction and a high delivery efficiency, i.e. the fraction of the initial dose of drug that reaches the desired region, in particular in the lung. This depends on various factors, in particular on the characteristics of the generated spray plume, such as propagation velocity of the plume, particle size and its distribution, fraction of small particles, fraction of gas or the like. In the present invention, the desired spray plume characteristics include preferably a small particle size, a high fraction of drug particles with a diameter of 6 μm or less, a low propagation velocity and/or a long duration of spray generation and possible inhalation.

35

CONFIRMATION COPY

14

The present invention relates to the dispensing of a preferably medical formulation. The term "formulation" relates in particular to powder, but may include or relate to liquid as well. Consequently, the fine "particles" may be either solid or liquid. The term "liquid" has to be understood preferably in a broad sense covering inter alia solutions, suspensions, suslutions, mixtures thereof or the like. More particularly, the present invention relates to the dispensing of formulations for inhalation, such as medical formulations containing or consisting of at least one drug.

10 In the following, the description will focus mainly on powder formulations. However, the same applies for liquid formulations.

In particular, the present invention is concerned with dry powder inhalers for the delivery of drugs to the lungs. Many dry powder inhalers are on the market or have been proposed. There are two main types, namely the passive ones and the active ones. In passive inhalers all the energy required for de-agglomerating the powder and transferring the powder to the lungs is provided by the breathing of a user, respectively the patient. In active inhalers there is an additional source of energy to help to de-agglomerate the powder.

20 Most powder inhalers are of the passive type where the powder is inhaled by the patient without the aid of an additional energy source. The problem with passive inhalers is that the inhalable fraction, or the proportion of powder that actually enters the lungs, is largely dependent on the breathing of the patient. 25 The de-agglomeration of the powder and hence the inhalable fraction is a function of the flow rate of inhaled air through the device and, therefore, varies greatly from patient to patient.

Dry powder inhalers are subdivided into single dose and multi-dose devices or inhalers. Multi-dose inhalers are further subdivided into pre-metered types where the doses are stored individually and into metering inhalers where each powder dose is metered in the device.

35 Multi dose pre-metered inhalers have the advantage that the single doses are metered under strict factory conditions and the powder can quite easily be isolated from the atmosphere. In many applications the active drug powder is

mixed with a carrier such as lactose which tends to absorb humidity from the atmosphere which makes it stick together and difficult to de-agglomerate.

5 The present invention relates in particular to an active, gas (preferably air) powered, pre-metered multi-dose dispensing device for dispensing a formulation containing or consisting of a drug, such as a dry powder inhaler.

10 US 4,627,432 A discloses a device for administering medicaments to patients, namely an inhaler. The inhaler comprises a disk-like blister pack having a plurality of blister pockets arranged in a circle. Each blister pocket contains a dose of the powder. A plunger can open a blister pocket. When a blister is opened, the medicament can be withdrawn by a patient inhaling through a mouthpiece.

15 It is difficult to empty the respective blister pocket completely during a dispensing operation. Incomplete emptying results in decreased delivery efficiency. Some powder may be lost in the inhaler and not dispensed because the known solutions require relatively long paths for the powder until the powder reaches a nozzle and is actually dispensed. This might reduce the delivery efficiency further. In addition, de-agglomeration of the powder is difficult and
20 the powder may block an outlet nozzle that is used for dispensing multiple doses one after the other.

25 Object of the present invention is to provide an improved dispensing device, storage device and method for dispensing a preferably medical formulation, in particular wherein a high delivery efficiency, a good sealing and/or the desired spray plume characteristics can be achieved.

30 The above object is achieved by a dispensing device according to claim 1, by a storage device according to claim 30 or by a method according to claim 50. Preferred embodiments are subject of the subclaims.

35 One aspect of the present invention is to provide a carrier with multiple inserts, wherein each insert contains one dose of the formulation that shall be dispensed. Thus, it is possible to seal the carrier in an optimized manner, i.e. very effectively. Further, the inserts may store the formulation in an optimized

manner so that easy, effective and complete delivery of the respective dose of the formulation can be achieved.

According to a preferred embodiment, the inserts may be respectively used to
5 open an associated sealing, in particular by pushing the respective insert through the associated sealing of the carrier or at least partially out of a cavity of the carrier containing the respective insert.

According to another embodiment, each insert comprises at least one duct or
10 nozzle for dispensing the respective dose of the formulation and generating the desired spray with fine particles.

Further aspects, advantages and features of the present invention will be apparent from the claims and following detailed description of preferred embodiments. In the drawings show:
15

- Fig. 1 a schematic sectional view of a dispensing device with a storage device according to one embodiment of the present invention during dispensing;
20
- Fig. 2 a top view of the storage device with multiple inserts;
- Fig. 3 a schematic sectional view of an insert;
- 25 Fig. 4 another schematic sectional view of the insert;
- Fig. 5 a schematic longitudinal sectional view of a duct with a nozzle;
- 30 Fig. 6 a schematic sectional view similar to Fig. 4 with an inserted piercing element;
- Fig. 7a - 7c cross sectional views of ducts of the insert with different cross sections;
35
- Fig. 8 a schematic sectional view of another insert;
- Fig. 9 a schematic sectional view of a further insert;

(7)

- Fig. 10 a schematic sectional view of a still further insert;
- Fig. 11 a schematic sectional view of a dispensing device with a storage device according to another embodiment during dispensing; and
- Fig. 12 a schematic view of another storage device.

In the Fig., the same reference signs are used for same or similar components, wherein same or similar characteristics, features or advantages are or can be realized or achieved even if a repeated discussion is omitted. Further, the features and aspects of the different embodiments can be combined in any desired manner and/or used for other dispensing devices or methods for dispensing in particular medical formulations for inhalation.

Fig. 1 shows in a schematic sectional view – for illustration purposes not in scale – a dispensing device 1 according to the present invention. The dispensing device 1 is an active device, in particular gas powered. Preferably, the dispensing device 1 is a preferably oral or nasal inhaler, in particular a dry powder inhaler, for a user, respectively the patient (not shown).

The dispensing device 1 may be used for dispensing any formulation 2 as defined in the introductory part of the description. In particular, a medical formulation 2 or a formulation 2 for inhalation will be used. The formulation 2 preferably contains or consists of at least one drug. When the formulation 2 is dispensed, a spray 3 is generated as indicated in Fig. 1. The spray 3 includes fine particles (solid and/or liquid) and preferably has the desired spray plume characteristics.

The formulation 2 may be a liquid, in particular a solution, a suspension or any mixture thereof, i.e. a so-called suslution. Preferably, when different drugs are dispensed simultaneously, a suslution may be used. The principle of the suslution is based on that different drugs may be combined in one formulation simultaneously as a solution and as a suspension. In this respect, reference is made to EP 1 087 750 A1 which is incorporated herein as additional disclosure in this respect.

Preferably, the formulation is a powder. The powder may be a pure drug or a mixture of at least two drugs. In addition, the powder may contain at least one other material, in particular a drug carrier such as lactose. In the following, the description focuses on powder as formulation 2. However, this applies in a similar manner if a liquid formulation 2 is used.

Preferably the mean diameter of the powder particles is about 2 to 7 μm , in particular 6 μm or less. This applies in particular if the powder does not contain any drug carrier such as lactose.

If the powder contains a drug carrier, such as lactose, and at least one drug, the powder 2 may have a particle size of 20 to 300 μm , in particular about 30 to 60 μm . However, the de-agglomeration, which will be described later in more detail, may result even in this case in a spray 3 with a smaller particle size, e.g. of about 10 μm or less. In particular, the drug may be separated from the drug carrier during de-agglomeration so that primarily the drug will be inhaled due to its small particle size of about 2 to 6 μm and the larger drug carrier will be swallowed when using the dispensing device as an inhaler. Alternatively or additionally, breaking or opening of the drug carrier is possible during de-agglomeration.

The diameters mentioned above and below may be understood as mass medium aerodynamic diameters and/or may apply to the particle size or a fraction of the particles of the spray 3.

The dispensing device 1 is adapted to receive or comprises a storage device 4 for storing preferably multiple and pre-metered doses of the formulation 2. The storage device 4 may be integrated into the dispensing device 1 or form part of the dispensing device 1. Alternatively, the storage device 4 may be a separate part that can be inserted or connected with the dispensing device 1 and optionally replaced.

The storage device 4 comprises a carrier 5 with at least one insert 6, preferably multiple inserts 6. In particular, the carrier 5 may comprises 20 to 100, preferably 30 to 60 inserts 6. Each insert 6 contains preferably one pre-metered

dose of the formulation 2. However, each insert 6 may also contain more than the formulation 2, i.e. different formulation 2. Additionally or alternatively, different inserts 6 may contain different formulations. In the present invention, "different" means in particular that the formulations 2 differ in at least one of the composition, the drug, the dose or amount, the concentration, and consistency of the formulation 2, e. g. liquid or dry or powder 5.

The carrier 5 comprises multiple cavities 7 for receiving the inserts 6. In particular, each insert 6 is located in a separate cavity 7.

The cavities 7 are separate from each other and, in particular, sealed against each other.

In the present embodiment, each cavity 7 comprises two preferably opposed openings 8. Before use, the openings 8 are covered by respective sealings 9 which are preferably formed by foils on opposite sides of the carrier 5, in particular metallic foils, plastic foils, multi-layer arrangements or the like.

Fig. 2 shows the storage device 4 with the carrier 5, wherein the top sealing 9 and some inserts 6 are omitted. In this embodiment, the carrier 5 is ring-like and the cavities 7 extend at least substantially in axial direction. The cavities 7 are distributed around the perimeter of or along the carrier 5, preferably equally spaced to the adjacent cavities 7.

The carrier 5 may be a molded element, a ring, a stripe, a cartridge, a blister or a container. Preferably, the carrier 5 is rigid or at least essentially stiff.

Preferably, the carrier 5 is made of foil, plastics, ceramics and/or composite material, in particular of thermoplastics or thermoplastic elastomers and for sealings of elastomers or silicone.

Each cavity 7 preferably forms a guide for the associated insert 6, in particular so that the insert 6 can be moved in at least one direction at least partially out of the cavity 7.

Fig. 1 shows a situation, wherein the insert 6 on the left side has already been pushed at least partially out of its associated cavity 7 and/or through a respective sealing 9 of its associated cavity 7 for opening the sealing 9. The insert 6 shown on the right side of Fig. 1 is still within its closed and sealed cavity 7.

5

Each insert 6 is preferably produced separately from the carrier 5 and, then, inserted into its respective cavity 7.

10

Preferably, each insert 6 is made of foil, plastics, ceramics and/or composite material, in particular of thermoplastics or thermoplastic elastomers and for sealings of elastomers or silicone.

15

According to a preferred embodiment, the carrier 5 and/or the inserts 6 are made of at least one of the following materials or any mixture or blend thereof:

20

ABS (acrylonitril-butadiene-styrene copolymer); SAN (styrene-acrylonitril-copolymer); PBT (polybutylene terephthalate); PC (polycarbonate); CA (cellulosic acetate); EVA (ethylene vinylacetate copolymer); PA (polyamide); PE (polyethylene); PP (polypropylene); PMMA (polymethylmethacrylate); POM (polyoxymethylene, polyacetal); PPS (polyphenylene sulfide); PS (polystyrene); PBTP (polybutylene terephthalate); TPU (thermoplastic polyurethane); blend of PC and PBTP; blend of PC and ABS; LCP (liquid crystal polymers); PHCS (polypyrrol or polythiophene); PPA (polyphthalamide); PSU (polysulfone); PTFE (polytetrafluorethylene); PUR (polyurethane); SB (styrene-butadiene copolymer); PIB (polyisobutylene); PAN (peroxyacynitrate); PET (polyethylene terephthalate); AMMA (acrylonitril-methymethacrylat copolymer); PAR (polyarylate); PEEK (polyetheretherketone).

25

30

Each insert 6 may form a preferably block-like unit and be rigid. Alternatively, the inserts 6 may be flexible. In particular, each insert 6 may be a unitary unit or consists of multiple elements. Each insert 6 may be a molded element, a cartridge, a blister, a capsule, a container or the like.

35

In the following, a preferred construction of one insert 6 is explained. Preferably, all inserts 6 are identical. However, it is also possible that the (all or

21

some) inserts 6 are different. For example, two or more groups of different inserts 6 can be provided. It is possible that one group has a different dose or different formulation 2 than the other group. For example, the inserts 6 of the different groups could be arranged alternately one after the other so that a patient or user may use for example each morning an insert 6 of one group and each evening an insert 6 of the other group.

Each insert 6 comprises a storage cavity 10 for a single dose of the formulation 2. The schematic sectional view according to Fig. 3 and schematic sectional view according to Fig. 4 along line IV-IV of Fig. 3 show one preferred embodiment of the insert 6. The insert 6 comprises a storage chamber 10 for the formulation 2. In the present embodiment, the storage chamber 10 is preferably formed in a molded base member 11 of the insert 6.

The insert 6 / base member 11 further comprises a duct 12 or the like for discharging the formulation 2 during the dispensing operation. The formulation 2 is dispensed through the duct 12 during the dispensing operation, in particular for de-agglomerating the powder and/or forming the spray 3.

The duct 12 can comprise a nozzle (restriction) 13 preferably at the outlet, as shown in the schematic longitudinal sectional view according to Fig. 5. Alternatively, the nozzle 13 or any other suitable nozzle arrangement could be used instead of or in any other combination with duct 12.

Preferably, the duct 12 / nozzle 13 is formed by the base member 11, in particular by a recess, groove or the like in the base member 11 and by an associated cover member 14 as shown in Fig. 4. In particular, the duct 12 forms a channel from the storage chamber 10 to an outlet 15 of the insert 6 for discharging the formulation 2 as spray 3 as shown in Fig. 1.

The insert 6 comprises preferably an inlet for supplying pressurized gas into the storage chamber 10 to force the formulation 2 through the duct 12 / nozzle 13 and to dispense the formulation 2 as spray 3. In the present embodiment, the inlet is preferably designed as a tube-like recess or blind bore 16 formed in the base member 11. Preferably, the recess 16 is not directly connected to the storage chamber 10, but separated by an intermediate wall. This wall can be

22

penetrated e.g. by a piercing element 17 such as a needle as shown schematically in Fig. 6 or by any other suitable opening and/or supply means, in particular when the respective insert 6 is connected to a gas supply as explained in the following. In the present invention, the expression "piercing element 5 17" preferably covers also all other suitable types of means for opening the carrier 5, a cavity 7 and/or an insert 6 and/or for directly or indirectly supplying gas to an insert 6 or its respective storage chamber 10.

The dispensing device 1 uses pressurized gas to force the formulation 2 10 through the duct 12 / nozzle 13 to de-agglomerate the powder and/or to generate the spray 3 with fine particles. Preferably, the dispensing device 1 comprises a means for providing pressurized gas, in the present embodiment an air pump 18 which can preferably be actuated or operated manually as indicated by handle or actuator 19. In particular, the air pump 18 comprises or is formed 15 by a bellows. But, it could be also a piston-cylinder-arrangement. Instead of the air pump 18, the means for providing pressurized gas can be e.g. a capsule, container or the like containing pressurized or liquefied gas for powering the dispensing device 1, i.e. dispensing the formulation 2 as desired.

20 The air pump 18 may provide a gas pressure of less than 300 kPa, in particular about 50 to 200 kPa. This is preferably sufficient for operating the dispensing device 1. If liquefied gas or a container with pressurized gas is used, the gas pressures might range from 100 kPa to about 700 kPa. Then, the pressure may be reduced or throttled to the preferred pressure range before supplying the 25 gas to the storage device 4, in particular the storage chamber 10 of the respective insert 6.

Preferably, all pressure values mentioned in the present description are gauge pressures, i.e. pressure differences. All pressure values relate to the pressure in 30 a gas storage such as a container with pressurized or liquefied gas or provided by air pump 18 or relate to the pressures acting in the chamber 10 and/or in the duct 12.

Fig. 1 shows that the dispensing device 1 comprises a mechanism 20 for connecting the inserts 6 individually to the gas supply, in particular to the air 35 pump 18. The mechanism 20 comprises preferably the piercing element 17 or

23

any other suitable connecting element. In the present embodiment, the mechanism 20 is associated to a first (lower) housing member 21 of the dispensing device 1. The dispensing device 1 comprises further a second (upper) housing member 22 which may support the storage device 4 / carrier 5.

5

According to one embodiment, the first and second housing members 21, 22 can be moved relatively to each other, in particular in axial direction with respect to the rotational axis of the carrier 5 or parallel to the orientation of the cavities 7. This relative movement enables the mechanism 20, in particular its piercing element 17, to connect or penetrate the respective insert 6 adjacent to the mechanism 20.

10

In particular, the relative movement results in a first phase in that the piercing element 17 penetrates the sealing 9 and, then, is inserted into the recess 16 and through the end wall into the storage chamber 10 and, thus, connects the respective insert 6 to the gas supply. In the next phase, i.e. during the further movement, a shoulder or abutment 23 (better shown schematically in Fig. 6) abuts at the insert 6 so that the insert 6 is pushed through the other opening 8 and through the respective sealing 9 at least partially out of its cavity 7. This final situation is shown in Fig. 1.

15

20

The relative movement of the first and second housing members 21, 22 can also actuate the air pump 18 or open any other gas storage. In the present embodiment, the air pump 18 may be actuated separately by means of the actuator 19.

25

For dispensing, the gas is supplied under pressure to the storage chamber 10 via the piercing element 17 or any other suitable supply element.

30

The gas (air) generates a respective flow in the storage chamber 10 to force the complete dose through the duct 12.

35

The powder will be discharged – in particular forced through the duct 12 – with a comparatively low gas pressure (preferably less than 300 kPa, in particular about 50 to 200 kPa). This low gas pressure which is significantly lower than the gas pressures in the prior dispensing devices enables a respec-

tively low discharge velocity and, therefore, a low spray 3 with slow propagation velocity.

5 Preferably the storage chamber 10 forms a mixing chamber for mixing the gas with the powder. The chamber 10 is preferably designed such that the gas can generate swirls or eddies for better mixing the powder with the gas. Preferably, the chamber 10 is substantially circular in cross section, in particular cylindrical. However, other shapes are also possible.

10 Further, the chamber 10 is formed with no sharp edges, corners or the like, but has a smooth contour so that the gas can sweep all chamber surfaces to prevent powder accumulating on said surfaces and to ensure or allow complete discharge of the powder. In particular, the gas inlet formed by the piercing element 17 or any other supply element is located opposite to the outlet, i.e.
15 duct 12 and/or nozzle 13, with regard to the axial or outlet direction.

The storage device 4 may comprise only one insert 6 with one storage chamber 10 for a single dose or with multiple storage chambers 10 with different formulations 2, in this case the storage device 4 is for single dose or use only,
20 but comprises preferably multiple inserts 6 and, thus, contain multiple doses of the formulation 2, which can be dispensed subsequently.

During the dispensing operation, the spray 3 is preferably directly generated by the respective insert 6 or its duct 12 / nozzle 13 and outputted into a
25 mouthpiece 24 of the dispensing device 1 as shown in Fig. 1 for inhalation by a patient or user (not shown).

After dispensing one dose or for dispensing the next dose, the piercing element 17 will be withdrawn from the connected insert 6, in particular due to an
30 opposite relative movement of the first and second housing members 21 and 22. During this opposite movement or by a separate actuation or during the movement for connecting the next insert 6 to the gas supply, the carrier 5 will be indexed one step further or to the next insert 6, in particular rotated by means of an indexing or transport mechanism (not shown). This mechanism is
35 preferably operated by the relative movement of the first and second housing

members 21, 22 or by actuating an other actuator, by opening a cap of the dispensing device 1 or the like.

5 In the present embodiment, the carrier 5 is preferably rotateable around axis "A" shown in Fig. 1 and supported by a respective holder 25, preferably connected to the second housing member 21. In particular, the dispensing device 1 can be opened and the storage device 4 / carrier 5 can be inserted or replaced.

10 It has to be noted that the first and second housing member 21, 22 may be pivoted relatively to each other alternatively or additionally to the relative axial movement described above. Then, the mechanism 20 may be adapted respectively in order to provide the desired function, in particular the axial connection and displacement of the respective insert 6.

15 It has to be noted that the inserts 6 are preferably open, i.e. not sealed. Instead, experiments have shown that sealing of the carrier 5 / the cavity 7 is sufficient. The duct 12 / nozzle 13 is preferably so small that the formulation 2 is not discharged, even with opened sealing 9 and during strong shaking of the
20 dispensing device 1 / storage device 4.

Further, the inserts 6 and cavities 7 are preferably adapted to each other such that the sealings 9 contact the end faces of the inserts 6 and, thus, cover the outlets 15. This may further prevent that any formulation 2 discipates through
25 the duct 12 / outlet 15 before the desired dispensing.

It has to be noted that the cross sections of the inserts 6 and the cavities 7 are preferably polygonal, in particular rectangular, in order to avoid that the inserts 6 may pivot within the cavities 7. However, if the inserts 6 are rotatably
30 symmetrical with respect to the recess 16 or any other connection / inlet for gas supply and with respect to its outlet 15, the inserts 6 may also be cylindrically and/or can rotate within the cavities 7. This may facilitate insertion of the inserts 6 into the cavities 7 during production.

35 According to a preferred aspect, the duct 12 has a flat (inner) cross section. Fig. 7a to 7c show potential cross sections of the duct 12. Fig. 7a shows a sub-

28

stantially rectangular cross section. Fig. 7b shows a flat cross section with two opposite straight sides connected by two curved portions. Fig. 7c shows an oval or elliptical cross section.

5 A cross section is considered to be flat when the ratio of the largest side d1 to the smallest side d2 of the cross section is at least 2.0. Preferably, the ratio is between 3 to 50 and in particular about 5 to 70. It is pointed out that the cross sections shown in Fig. 7 are not in scale.

10 The largest side d1 is preferably between 0.5 to 5 mm, in particular 1 to 3 mm. Most preferably, the ratio of the largest side d1 to the (desired) fine particle size (mass mean diameter of the powder particles or drug particles of the spray 3) is less than 500, preferably less than 300, in particular about 30 to 300.

15 The smallest side d2 is preferably between 0.05 to 0.5 mm, in particular about 0.07 to 0.25 mm. Most preferably, the ratio of the smallest side d2 to the mass mean (desired) fine particle size (mass mean diameter of the powder particles / drug particles of the spray 3) is less than 50, preferably less than 30, in particular about 3 to 20.

20 The length of the duct 12 means the length with the flat cross section. Thus, the duct 12 can have a larger length, i.e. further portions with another cross sectional shape and/or with a larger cross sectional area so that the influence of these other portions is low on the mixture of gas and powder in comparison to the portion of the duct 12 with the flat cross section. However, the cross section area and/or the shape of the flat cross section may vary over the length of the duct 12 (the portion with the flat cross section). Thus, it is possible that the cross sectional area of the duct 12 tapers from the inlet to the outlet or vice versa.

30 Most preferably, the duct 12 comprises at least one portion of flat cross section with constant cross section area, i.e. constant diameter and/or shape.

35 The length of the duct 12 – i.e. the portion with flat cross section – may be in the range of 3 mm to 80 mm, in particular 5 to 15 mm. Preferably, the duct

27

length is adapted to the mean hydraulic diameter of the duct 12 such that the ratio of the length of the duct 12 to the mean hydraulic diameter is at least 5, in particular about 10, preferably 20 to 60, or more, wherein the hydraulic diameter is defined as the ratio of four cross sectional areas over the duct perimeter.

The diameter of the preferably circular or cylindrical or conical chambers 10 depend on the volume or mass of the respective dose of the formulation 2. A single dose may have e.g. 1 to 2 mg (pure drug without carrier) or 2 to 10 mg (blend of drug with carrier, in particular lactose). In the first case, the range of the diameter is preferably 1.5 to 2.5 mm. In the second case, the range of the diameter is preferably between 2 and 5 mm. Preferably, the cross section of the duct 12 varies in a similar manner. For example, the smallest side d2 is about 0.07 to 0.1 mm in the first case and about 0.15 to 0.25 mm in the second case. The larger (inner) side d1 does not depend so strongly on the powder or spray particle size. Preferably, it is in the range of about 1 to 2 mm in the first case and 1 to 3 mm in the second case.

The mean hydraulic diameter of the duct 12 is preferably less than 1 mm, in particular 0.1 mm to 0.6 mm.

Preferably, the duct 12 is molded and/or formed by a flat groove with a cover.

According to another embodiment, the dispensing device 1 may comprise a common duct 12 / nozzle 13 for dispensing the dose of the formulation 2 from one insert 6 after the other. In this case, the insert 6 may be pressed with its outlet 15 against this common duct 12 / nozzle 13 (not shown) which may be arranged e.g. above the elevated insert 6 shown in Fig. 1, i.e. within or below the mouthpiece 24.

Each insert may comprise multiple ducts 12 for dispensing simultaneously one dose, in particular for increasing the total mass flow or output so that a desired dose can be discharged or dispensed in a sufficiently short time as desired and/or required.

Fig. 8 shows another embodiment of the insert 6 in a sectional view similar to Fig. 3. Here, the insert 6 comprises two ducts 12 associated or connected to the same storage chamber 10.

5 Fig. 9 shows in a schematic sectional view another insert 6 with a means for slowing down the velocity which forms a multiple jet impinging means 18. The means 18 forms multiple – at least two – jets P which impinge, i.e. hit each other as indicated in Fig. 9. In this embodiment, the duct 12 divides into two sections 12a and 12b that are designed such that the openings or outlets
10 15 are inclined to each other so that the jets P ejecting from the portions 12a and 12b are inclined to each other and impinge. For example, a flow divider 27 or any guiding means can be located in the flow path to form the at least two sections 12a and 12b of the duct 12 as shown in Fig. 9.

15 It has to be added that the cross sections of the duct sections 12a and 12b are preferably not flat, but can have any suitable cross sectional shape.

The impinging angle α between the jets P is between 30° to 180° , preferably at least 90° for powder, in particular about 90° to 150° . The impinging of the
20 jets P results in a decrease of the velocity of the spray 3 and/or in a deagglomeration of the powder or forming of small droplets and/or in separation of drug particles from a carrier and/or in better focusing of the spray 3. These effects depend on the impinging angle α . A larger impinging angle α tends to result in better effects. In contrast to liquid jets, an impinging angle α of 90°
25 and more is possible and preferred for powder. These angles also apply for the following embodiments.

The duct 12 is preferably at least tangentially connected to the storage chamber 10 in the embodiment shown in Fig. 9. Preferably, the duct 12 is connected at one axial end of the preferably cylindrical chamber 10, and the gas
30 inlet is connected to the other axial end of the chamber 10. In particular, the gas inlet is connected also tangentially to the storage chamber 10, such that swirls are generated when entering the gas with a swirl direction supporting discharge of the mixture of gas and formulation 2 through the duct 12 which
35 connects tangentially to the rotational direction of the swirl.

29

It has to be noted, that the present invention, in particular the dispensing device 1 and/or the storage device 4, can be used for dispensing one drug, a blend of drugs or at least two or three separate drugs. In the latter case, the separate drugs are stored in separate storage chambers 10 and, during the dispensing operation, the drugs are mixed either in a common mixing chamber or in their respective storage chambers 10 with the gas. Further, the separate drugs can be discharged through a common duct 12 nozzle 13 or through separate ducts 12 nozzles 13. In the latter case, the separate drugs will be mixed after leaving the separate ducts 12 / nozzles 13 or in the mouthpiece 24 or in any other suitable (additional) mixing chamber. It is also possible to mix the separate drugs by impinging jets of the separate drugs. For dispensing the separate drugs, it is preferred to use a common gas supply or means for pressurizing gas such as an air pump 18.

Fig. 10 shows in a schematic sectional view another embodiment of the insert 6. Two different formulations 2' and 2'' are contained in separate storage chambers 10' and 10'', respectively. Gas can be supplied via a common inlet / recess 16 to the chambers 10' and 10'', respectively. The formulations 2' and 2'' can be dispensed and de-agglomerated by means of separate ducts 12' and 12'' or (not shown) separate nozzles or the like. The jets P of the separate and different formulations 2' and 2'' ejecting from the separate ducts 12' and 12'' are preferably impinged for mixing the separate formulations 2' and 2'' just when forming the spray 3 (not shown). The jet impinging means 26 mixes the separate formulations 2' and 2'', but can also serve to slow down the propagation velocity of the spray 3 and/or to support de-agglomeration of powder formulations 2' and 2'' or of separating the respective drugs from carriers.

The embodiments according to Fig. 9 and 10 are also suitable for impinging more than two jets P. For example, it is possible to have similar arrangements in the cross sectional planes perpendicular to the drawing plane resulting in four outlet directions and jets P arranged on the surface of a cone. However, multiple other arrangements with similar effects are possible.

According to another (not shown) embodiment, the duct 12 can also be used as a reservoir (storage chamber 10) for the formulation 2. In this case, the separate storage chamber 10 is not required. Then, the duct 12 is designed to

enable sufficient mixing of the gas with the formulation 2 and sufficient deagglomeration of the powder formulation 2.

5 Preferably, the spray 3 has a mean velocity (taken 20 cm from the outlet 15 or mouthpiece 24) of less than 2 m/s, in particular less than 1 m/s. Preferably, the mean duration of the spray 3 is at least 0.2 or 0.3 s, in particular about 0.5 to 25.

10 Fig. 11 shows another embodiment of the dispensing device 1. In the following, only differences will be emphasized. The previous explanation, in particular the description with respect to the embodiment according to Fig. 1, applies in addition or in a similar manner.

15 In the embodiment according to Fig. 11, the cavities 7 are orientated in tangential or radial direction of the carrier 5. Consequently, the inserts 6 can be individually moved in tangential or radial direction, in particular outwardly, in order to open the respective outer sealing 9 for dispensing the respective dose of the formulation 2 as indicated in Fig. 11. Accordingly, the mechanism 20 operates in a radial direction for connecting the inserts 6 individually to a gas supply and for pushing the inserts 6 individually at least partially out of the respective cavity 7 and/or through the respective sealing 9. This radial movement allows a very compact design of the dispensing device 1, in particular in axial direction.

25 Preferably, the mouthpiece 24 and the dispensing direction extents in radial or tangential direction as shown in Fig. 11.

30 Preferably, the dispensing device 1 comprises a lever or handle (not shown) for manual actuation in order to index the carrier 5 one step further, i.e. to the next insert 6, and/or to operate the mechanism 20, preferably to connect the respective insert 6 to the gas supply or to move / push the respective insert 6 and open the respective sealing for dispensing the respective dose of the formulation 2.

35 It has to be noted that all dispensing devices 1 described above operate preferably only mechanically.

Fig. 12 shows another embodiment of the storage device 4 / carrier 5. Here, the carrier 5 is like a band or stripe, i.e. preferably essentially linear or straight. This facilitates production of the carrier 5 because lamination of the sealings 9 on the opposite straight sides of the carrier 5 is simple. In particular, the sealings 9, such as foil, are laminated to the carrier 5, e.g. by hot sealing or the like.

In the previous embodiments, the carrier 5 is preferably rigid. In the present embodiment, the carrier 5 is preferably flexible and can be bent to a preferably ring-like arrangement and connected - e.g. by glueing - with its ends to a closed belt or a loop.

The inserts 6 are preferably rigid, in particular if formed by molded elements or the like. However, the inserts 6 may be alternatively flexible, in particular if formed by blisters or the like.

The arrow P indicates the possible movement of one of the inserts 6 for opening the respective sealing 9.

According to another embodiment (not shown), the inserts 6 may be formed as capsules or the like without any duct 12, nozzle 13 or the like. Instead, each insert 6 is connected individually to a gas supply and to a common outlet arrangement, such as a duct 12, nozzle 13 or the like for dispensing the respective dose of the formulation 2.

According to another embodiment, a secondary packaging may be used for packing and protecting the storage device 4 / carrier 5, in particular for storage purposes before inserting the storage device 4 / carrier 5 into the dispensing device 1. Additionally the whole device 1 including storage device 4 / carrier 5 may be stored in a secondary water vapour proof packaging.

According to a further embodiment, the dispensing device 1 may be breath activated, in particular wherein the formulation 2 is only released after the patient's or user's inhalation rate has reached a predetermined level, preferably

by the use of a pressure sensitive means, such as a bursting element, membrane or valve, or any other mechanism.

5 In the following, two examples are described which show the effect of the preferred inserts 6 with ducts 12.

Example 1: A blend of 90.0 % by weight of lactose 200, of 9.7 % by weight of fine lactose, and of 0.3 % by weight of Tiotropium was used. The mean particle diameter of lactose 200 was about 45 μm , of fine lactose about 4 μm and of Tiotropium about 4 μm . About 5.5 mg of the blend was positioned as powder in the storage 10 which had a substantially cylindrical shape with a diameter of 3 mm and an axial length of 3 mm. 5 ml of compressed air was supplied into the chamber 10 with a gauge pressure of about 100 kPa. The powder was dispensed via duct 12 of substantially rectangular cross section having a smallest side of about 0.18 mm and a largest side of about 1.5 mm. The duct 12 divided into two duct sections 12a and 12b (in particular as shown in Fig. 9), wherein each section had a substantially rectangular cross section with a smallest side of about 0.18 mm and the largest side of about 0.75 mm. The total length of the duct 12 including the sections 12a, 12b was about 8 mm. The result was that 100 % of the metered mass, i.e. all powder in chamber 10, was dispensed. Approximately 50% of the Tiotropium was measured as fine fraction on an Anderson Cascade Impactor at both 30 and 60 l/min.

Example 2: About 1.5 mg of Fenoterol with a mean particle diameter of 4 μm was positioned as powder in the storage chamber 10 which had a substantially cylindrical shape with a diameter of 2 mm and an axial length of 2 mm. 5 ml of compressed air was supplied via the gas inlet having an inlet orifice of 0.5 mm into the chamber 10 with a gauge pressure of about 150 kPa. The powder was dispensed via a duct 12 of substantially rectangular cross section having a smallest side of 0.075 mm and a largest side of 1.5 mm. The duct 12 divided into two duct sections 12a and 12b (in particular as shown in fig. 9), wherein each section had a substantially rectangular cross section with a smallest side of about 0.075 mm and the largest side of about 0.75 mm. The total length of the channel including the sections 12a, 12b was about 8 mm. The result was that 100 % of the metered mass, i.e. all powder in chamber 10, was dispensed.

Approximately 45% of the Fenoterol was measured as fine fraction on an Anderson Cascade Impactor at both 30 and 60 l/min.

5 The formulation may contain or consist of additional pharmacologically active substances or mixtures of substances, preferably selected from those groups:

The below mentioned compounds may be used on their own or combined with other active substances for use in the device according to this invention. These include, in particular, betamimetics, anticholinergics, corticosteroids, PDE4-
10 inhibitors, LTD4-antagonists, EGFR-inhibitors, dopamin-agonists, antiallergic agents, PAF-antagonists und PI3-kinase inhibitors, but also combinations of two or three active substances, i.e:

- 15 - Betamimetics with corticosteroids, PDE4-inhibitors, EGFR-inhibitors or LTD4-antagonists,
- Anticholinergics with betamimetics, corticosteroids, PDE4-inhibitors, EGFR-inhibitors or LTD4-antagonists,
- Corticosteroids with PDE4-inhibitors, EGFR-inhibitors or LTD4-antagonists
- 20 - PDE4-inhibitors with EGFR-inhibitors or LTD4-antagonists
- EGFR-inhibitors with LTD4-antagonists.

Examples of preferred betamimetics which may be mentioned include Albuterole, Arformoterole, Bambuterole, Bitolterole, Broxaterole,
25 Carbuterole, Clenbuterole, Fenoterole, Formoterole, Hexoprenaline, Ibuterole, Isoetharine, Isoprenaline, Levosalbutamole, Mabuterole, Meluadrine, Metaproterenole, Orciprenaline, Pirbuterole, Procaterole, Reproterole, Rimiterole, Ritodrine, Salmefamole, Salmeterole, Soterenole, Sulphonterole, Terbutaline, Tiaramide, Tolubuterole, Zinterole, CHF-1035, HOKU-81, KUL-
30 1248 and

- 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzyl-sulfonamide
- 5-[2-(5,6-Diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one
- 35 - 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]ethanole
- 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanole
- 5 - 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanole
- 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanole
- 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanole
- 10 - 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
- 15 - 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-acetic acid ethylester)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 20 - 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-acetic acid)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 25 - 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 8-{2-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 30 - 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one
- 4-(4-{2-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-butyric acid.
- 35 - 8-{2-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on

- 1-(4-Ethoxy-carbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol
- 2-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-benzaldehyde
- 5 - N-{2-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-phenyl}-formamide
- 8-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(6-methoxy-biphenyl-3-ylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-1H-quinolin-2-one
- 8-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(6-phenethylamino-hexylamino)-ethyl]-1H-quinolin-2-one
- 10 - 5-[2-(2-{4-[4-(2-Amino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-phenyl]-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one
- [3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-5-methyl-phenyl]-urea
- 15 - 4-(2-{6-[2-(2,6-Dichloro-benzyloxy)-ethoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol
- 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzenesulfonamide
- 3-(3-{7-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-heptyloxy}-propyl)-benzenesulfonamide
- 20 - 4-(2-{6-[4-(3-Cyclopentanesulfonyl-phenyl)-butoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol
- N-Adamantan-2-yl-2-(3-{2-[2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamide

25

optionally in racemic form, as enantiomers, diastereomeres or as pharmacologically acceptable salts, solvates or hydrates. Preferred are salts selected from the group consisting of hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, hydrosulfate, hydrophosphate, hydromethansulfonate, hydronitrate, hydromaleate, hydroacetate, hydrocitrate, hydrofumarate, hydrotartrate, hydrooxalate, hydrosuccinate, hydrobenzoate und hydro-p-toluenesulfonate.

Examples of preferred anticholinergics which may be mentioned include Tiotropium salts, preferred the bromide salt, Oxitropium salts, preferred the bromide salt, Flutropium salts, preferred the bromide salt, Ipratropium salts, preferred the bromide salt, Glycopyrronium salts, preferred the bromide salt,

35

Tropium salts, preferred the chloride salt, Tolterodin. From the above mentioned salts the pharmacologically active part is the cation, possible anions are chloride, bromide, iodide, sulfate, phosphate, methansulfonate, nitrate, maleate, acetate, citrate, fumarate, tartrate, oxalate, succinate, benzoate oder p-toluenesulfonate. Furthermore

- 2,2-Diphenylpropion acid tropenolester-methobromide
- 2,2-Diphenylpropion acid scopinester-methobromide
- 2-Fluor-2,2-Diphenylacetic acid scopinester-methobromide
- 10 - 2-Fluor-2,2-Diphenylacetic acid tropenolester-methobromide
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzil acid tropenolester-Methobromide
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzil acid scopinester-Methobromide
- 4,4'-Difluorbenzil acid tropenolester-Methobromide
- 4,4'-Difluorbenzil acid scopinester-Methobromide
- 15 - 3,3'-Difluorbenzil acid tropenolester-Methobromide
- 3,3'-Difluorbenzil acid scopinester-Methobromide
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbon acid tropenolester -Methobromide
- 9-Fluor-fluoren-9-carbon acid tropenolester -Methobromide
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbon acid scopinester -Methobromide
- 20 - 9-Fluor-fluoren-9-carbon acid scopinester Methobromide
- 9-Methyl-fluoren-9-carbon acid tropenolesterMethobromide
- 9-Methyl-fluoren-9-carbon acid scopinesterMethobromide
- Benzil acid cyclopropyltropinester-Methobromide
- 2,2-Diphenylpropion acid cyclopropyltropinester-Methobromide
- 25 - 9-Hydroxy-xanthen-9-carbon acid cyclopropyltropinesterMethobromide
- 9-Methyl-fluoren-9-carbon acid cyclopropyltropinester-Methobromide
- 9-Methyl-xanthen-9-carbon acid cyclopropyltropinester-Methobromide
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbon acid cyclopropyltropinester -Methobromide
- 4,4'-Difluorbenzil acid methylestercyclopropyltropinester-Methobromide
- 30 - 9-Hydroxy-xanthen-9-carbon acid tropenolester -Methobromide
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbon acid scopinester Methobromide
- 9-Methyl-xanthen-9-carbon acid tropenolester -Methobromide
- 9-Methyl-xanthen-9-carbon acid scopinesterMethobromide
- 9-Ethyl-xanthen-9-carbon acid tropenolester Methobromide
- 35 - 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbon acid tropenolester -Methobromide
- 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbon acid scopinester -Methobromide

37

Examples of preferred corticosteroids which may be mentioned include Be-
clomethasone, Betamethasone, Budesonide, Butixocorte, Ciclesonide, Defla-
zacorte, Dexamethasone, Etiprednole, Flunisolide, Fluticasone, Lofeprednole,
5 Mometasone, Prednisolone, Prednisone, Rofleponide, Triamcinolone, RPR-
106541, NS-126, ST-26 and

- 6,9-Difluoro-17-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-
androst-1,4-dien-17-carbothion acid (S)-fluoromethylester
- 10 - 6,9-Difluoro-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-propionyloxy-androst-1,4-
dien-17-carbothion acid (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester,
- 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-
tertamethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androst-1,4-diene-17 β -carboxylic
acid cyanomethyl ester

15 optionally in racemic form, as enantiomers, diastereomers or as
pharmacologically acceptable salts, solvates or hydrates. Examples for
preferred salts and derivatives are alkali salts, i.e. sodium or potassium salts,
sulfobenzoates, phosphates, isonicotinates, acetates, dichloroacetates,
20 propionates, dihydrogenphosphates, palmitates, pivalates or furoates.

Examples of preferred PDE4-inhibitors which may be mentioned include
Enprofylline, Theophylline, Roflumilaste, Ariflo (Cilomilast), Tofimilaste,
Pumafentrine, Lirimilaste, Arofylline, Atizorame, D-4418, Bay-198004,
25 BY343, CP-325,366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470),
NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, CI-
1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370 and

- 30 - N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluoromethoxy-3-
cyclopropylmethoxybenzamide
- (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-
methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid
- (R)-(+)-1-(4-Bromobenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-
pyrrolidon
- 35 - 3-(Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-
isothioureido]benzyl)-2-pyrrolidone

38

- cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbon acid]
- 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-phenyl)cyclohexan-1-one
- 5 - cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol]
- (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetate
- (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetate
- 10 - 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine
- 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine

15

optionally in racemic form, as enantiomers, diastereomeres or as pharmacologically acceptable salts, solvates or hydrates. Preferred are salts selected from the group consisting of hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, hydrosulfate, hydrophosphate, hydromethansulfonate, hydronitrate, hydromaleate, hydroacetate, hydrocitrate, hydrofumarate, hydrotartrate, hydrooxalate, hydrosuccinate, hydrobenzoate and hydro-p-toluenesulfonate.

20

Examples of preferred LTD4-antagonists which may be mentioned include Montelukaste, Pranlukaste, Zafirlukaste, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321 and

25

- 1-(((R)-3-(2-(6,7-Difluoro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methylcyclopropane-acetic acid,
- 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-Dichlorothieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)-propyl)thio)methyl)cyclopropane acetic acid
- 30 - [2-[[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]acetic acid

35

optionally in racemic form, as enantiomers, diastereomeres or as pharmacologically acceptable salts, solvates or hydrates. Preferred are salts selected from the group consisting of hydrochloride, hydrobromide,

29

the group consisting of hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, hydrosulfate, hydrophosphate, hydromethanesulfonate, hydronitrate, hydromaleate, hydroacetate, hydrocitrate, hydrofumarate, hydrotartrate, hydrooxalate, hydrosuccinate, hydrobenzoate und hydro-p-toluenesulfonate. Further examples for
5 optionally preferred salts and derivatives are alkali salts, i.e. sodium or potassium salts, sulfobenzoates, phosphates, isonicotinates, acetates, propionates, dihydrogenphosphates, palmitates, pivalates or furoates.

10 Examples of preferred EGFR-inhibitors which may be mentioned include Cetuximabe, Trastuzumabe, ABX-EGF, Mab ICR-62 and

- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazoline
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazoline
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazoline
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazoline
- 25 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazoline
- 30 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazoline
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazoline
- 35

40

- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazoline
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazoline
- 5 - 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazoline
- 10 - 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentylmethoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentylmethoxy-chinazoline
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-chinazoline
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazoline
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazoline
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine
- 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-ethoxy-chinoline
- 25 - 4-({3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl}amino)-6-(5-({(2-methansulfonyl-ethyl)amino)methyl}-furan-2-yl)chinazoline
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-methoxy-chinazoline
- 30 - 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-chinazoline
- 35 - 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-({4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-chinazoline

41

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazoline
- 5 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazoline
- 10 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazoline
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 25 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetyl-amino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazoline
- 30 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazoline
- 35

42

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazoline
- 5 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazoline
- 10 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazoline
- 25 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazoline
- 30 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 35

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

44

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazoline
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazoline

optionally in racemic form, as enantiomers, diastereomeres or as pharmacologically acceptable salts, solvates or hydrates. Preferred are salts selected from the group consisting of hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, hydrosulfate, hydrophosphate, hydromethansulfonate, hydronitrate, hydromaleate, hy-

45

droacetate, hydrocitrate, hydrofumarate, hydrotartrate, hydrooxalate, hydro-succinate, hydrobenzoate und hydro-p-toluenesulfonate.

5 Examples of preferred dopamin antagonists which may be mentioned include Bromocriptine, Cabergoline, Alpha-Dihydroergocryptine, Lisuride, Pergolide, Pramipexole, Roxindole, Ropinirole, Talipexole, Terguride and Viozane, optionally in racemic form, as enantiomers, diastereomeres or as pharmacologically acceptable salts, solvates or hydrates. Preferred are salts selected from the group consisting of hydrochloride, hydrobromide, 10 hydroiodide, hydrosulfate, hydrophosphate, hydromethansulfonate, hydronitrate, hydromaleate, hydroacetate, hydrocitrate, hydrofumarate, hydrotartrate, hydrooxalate, hydrosuccinate, hydrobenzoate und hydro-p-toluenesulfonate.

15 Examples of preferred antiallergic agents which may be mentioned include Epinastine, Cetirizine, Azelastine, Fexofenadine, Levocabastine, Loratadine, Mizolastine, Ketotifene, Emedastine, Dimetindene, Clemastine, Bamipine, Cexchlorpheniramine, Pheniramine, Doxylamine, Chlorphenoxamine, Dimenhydrinate, Diphenhydramine, Promethazine, Ebastine, Desloratidine and Meclozine, optionally in racemic form, as enantiomers, diastereomeres or as 20 pharmacologically acceptable salts, solvates or hydrates. Preferred are salts selected from the group consisting of hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, hydrosulfate, hydrophosphate, hydromethansulfonate, hydronitrate, hydromaleate, hydroacetate, hydrocitrate, hydrofumarate, hydrotartrate, hydrooxalate, hydrosuccinate, hydrobenzoate und hydro-p-toluenesulfonate.

25 Moreover, inhalable macromolecules can be used as pharmacologically active substances, as disclosed in EP 1 003 478 A1 or CA 2297174 A1.

30 Moreover, the compound could be from the group of derivates of ergotalcoids, triptane, CGRP-antagonists, phosphodiesterase-V-inhibitores, optionally in the form of the racemates, the enantiomers, the diastereomers and optionally the pharmacologically acceptable acid addition salts and the hydrates thereof.

35 As derivates of alkaloides: dihydroergotamine, ergotamine.

46

Claims:

1. Dispensing device (1) for dispensing a preferably medical formulation (2), in particular containing or consisting of a drug, as a spray (3) including fine particles, wherein the dispensing device (1) is adapted to receive or comprises a storage device (4) with preferably multiple separate and pre-metered doses of the formulation (2),
characterized in
that the storage device (4) comprises a carrier (5) with preferably multiple inserts (6), each insert (6) containing one single dose of the formulation (2).
2. Dispensing device according to claim 1, characterized in that the formulation (2) is a liquid, in particular a solution, suspension or suslution.
3. Dispensing device according to claim 1, characterized in that the formulation (2) is a powder.
4. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that the carrier (5) comprises multiple cavities (7), each cavity (7) containing one of the inserts (6).
5. Dispensing device according to claim 4, characterized in that the cavities (7) are separate from each other, in particular sealed against each other.
6. Dispensing device according to claim 4 or 5, characterized in that each cavity (7) is sealed, in particular by a preferably plastic and/or metallic foil.
7. Dispensing device according to any one of claims 4 to 6, characterized in that each cavity (7) has two opposed openings (8).
8. Dispensing device according to claim 7, characterized in that each insert (6) can be connected through one opening (8) for supply of pressurized gas and can dispense the respective dose through the other opening (8) or can be pushed at least partially out of the cavity (7) through the other opening (8).

9. Dispensing device according to any one of claims 4 to 8, characterized in that each insert (6) can be moved or pushed at least partially out of its associated cavity (7).
- 5 10. Dispensing device according to any one of claims 4 to 9, characterized in that each insert (6) can be pushed through a respective sealing (9) of the associated cavity (7) for opening the sealing (9).
- 10 11. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that the carrier (5) is a molded element, a ring, a stripe, a cartridge, a blister or a container.
12. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that the carrier (5) is rigid or flexible.
- 15 13. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that the carrier (5) is flexible and forms a preferably ring-like belt.
14. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that the carrier (5) forms preferably stiff guides for the inserts (6).
- 20 15. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that each insert (6) is a molded element, a cartridge, a blister, a capsule or a container.
- 25 16. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that each insert (6) is rigid or flexible.
17. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that each insert (6) comprises a storage cavity (10) containing the respective dose.
- 30 18. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that each insert (6) comprises at least one duct (12) or nozzle (13) for dispensing the respective dose.
- 35

48

19. Dispensing device according to any one of claims 1 to 17, characterized in that the dispensing device (1) comprises one common duct (12), nozzle (13) and/or mouthpiece (24).

5 20. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that each insert (6) comprises a jet impinging means (26) for impinging at least two jets (P) to de-agglomerate the formulation (2), to generate small particles in the spray (3), to slow down the propagation velocity of the spray (3) and/or to mix different formulations (2).

10 21. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that the inserts (6) contain at least two or three different formulations (2), wherein the formulations (2) can be mixed preferably only during the dispensing operation.

15 22. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that the dispensing device (1) comprises an opening and/or supply means, in particular a piercing element (17), such as a needle, for opening or piercing the inserts (6) individually and/or supplying pressurized gas to the respective insert (6) to dispense the respective dose.

20 23. Dispensing device according to claim 22, characterized in that the opening and/or supply means comprises an abutment (23) for pushing the insert (6) at least partially out of the carrier (5) and/or through an associated sealing (9).

25 24. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that the dispensing device (1) comprises means for providing pressurized gas, in particular air, for dispensing the formulation (2), preferably wherein the dispensing device (1) comprises a preferably manually operated air pump (18) as means for providing pressurized gas.

30 25. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that the dispensing device (1) is designed such that the carrier (5) can be moved or indexed, in particular rotated, stepwise from one insert (6) to the next insert (6).

35

49

26. Dispensing device according to claim 25; characterized in that the inserts (6) are rotatable or movable in a direction in or out of the carrier (5), the direction being radial, tangential, axial or transversal to the moving or indexing direction of the carrier (5).
- 5 27. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that the storage device (4) is replacable.
- 10 28. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that the dispensing device (1) is a preferably oral inhaler, in particular a dry powder inhaler.
- 15 29. Dispensing device according to any one of the preceding claims, characterized in that the dispensing device (1) or storage device (4) comprises the formulation (2) containing at least one of an anticholinergicum, a beta-sympathomimeticum, a steroid, a PDEIV-inhibitor, a LTD4-antagonist, an EGFR-kinase-inhibitor, and antiallergicum.
- 20 30. Storage device (4) for a preferably medical formulation (2), in particular containing or consisting of a drug, preferably for a dispensing device (1) according to any one of the preceding claims, the storage device (4) comprising multiple separate and pre-metered doses of the formulation (2),
- 25 **characterized in**
- that the storage device (4) comprises a carrier (5) with multiple inserts (6), each insert (6) containing one of the doses of the formulation (2).
- 30 31. Storage device according to claim 30, characterized in that the formulation (2) is a liquid, in particular a solution, suspension or suslution.
32. Storage device according to claim 30, characterized in that the formulation (2) is a powder.
- 35 33. Storage device according to any one of claims 30 to 32, characterized in that the carrier (5) comprises multiple cavities (7), each cavity (7) containing one of the inserts (6).

50

34. Storage device according to claim 33, characterized in that the cavities (7) are separate from each other, in particular sealed against each other.

5 35. Storage device according to claim 33 or 34, characterized in that each cavity (7) is sealed, in particular by a preferably metallic or plastic foil.

36. Storage device according to any one of claims 33 to 35, characterized in that each cavity (7) has two opposed openings (8).

10 37. Storage device according to claim 36, characterized in that each insert (6) can be connected through one opening of (8) for supply of pressurized gas and can dispense the respective dose through the other opening (8) or can be pushed at least partially out of the cavity (7) through the other opening (8).

15 38. Storage device according to any one of claims 33 to 37, characterized in that each insert (6) can be pushed through a respective sealing (9) of the associated cavity (7) for opening the sealing (9).

20 39. Storage device according to any one of claims 30 to 38, characterized in that each insert (6) can be moved or pushed at least partially out of the carrier (5), in particular in a direction radial, tangential, axial or transversal to the longitudinal direction or circular extension of the carrier (5) or to a row of the inserts (6).

25 40. Storage device according to any one of claims 30 to 39, characterized in that the carrier (5) is a molded element, a ring, a stripe, a cartridge, a blister or a container.

30 41. Storage device according to any one of claims 30 to 40, characterized in that the carrier (5) is rigid or flexible.

35 42. Storage device according to any one of claims 30 to 41, characterized in that the carrier (5) is flexible and forms a preferably ring-like belt, and/or that the carrier (5) forms preferably stiff guides for the inserts (6).

51

43. Storage device according to any one of claims 30 to 42, characterized in that each insert (6) is a molded element, a cartridge, a blister, a capsule or a container.

5

44. Storage device according to any one of claims 30 to 43, characterized in that each insert (6) is rigid or flexible.

10

45. Storage device according to any one of claims 30 to 44, characterized in that each insert (6) comprises a storage cavity (10) containing the respective dose.

15

46. Storage device according to any one of claims 30 to 45, characterized in that each insert (6) comprises at least one duct (12) or nozzle (13).

20

47. Storage device according to any one of claims 30 to 46, characterized in that each insert (6) comprises a jet impinging means (26) for impinging at least two jets (P) to de-agglomerate the formulation (2), to generate small particles in the spray (3), to slow down the propagation velocity of the spray (3) and/or to mix different formulations (2).

25

48. Storage device according to any one of claims 30 to 47, characterized in that the storage device (4) or at least one insert (6) comprises the formulation (2) containing at least one of an anticholinergicum, a beta-sympathomimeticum, a steroid, a PDEIV-inhibitor, a LTD4-antagonist, an EGFR-kinase-inhibitor, and antiallergicum.

30

49. Storage device according to any one of claims 30 to 48, characterized in that the inserts (6) contain at least two or three different formulations (2), wherein the formulations (2) can be mixed preferably only during the dispensing operation.

35

50. Method for dispensing a preferably medical formulation (2), in particular containing or consisting of a drug, as a spray (3) including fine particles from a storage device (4) comprising multiple separate and pre-metered doses of the formulation (2),

characterized in

5 that the doses are stored in multiple inserts (6) in a carrier (5), each insert (6) containing one of the doses of the formulation (2) and being located in a separate and sealed cavity (7) of the carrier (5), and that the cavities (7) are individually opened for dispensing the respective dose from the respective insert (6).

10 51. Method according to claim 50, characterized in that the cavities (7) are sealed by one or two common sealings (9).

15 52. Method according to claim 50 or 51, characterized in that each cavity (7) is opened by pushing the respective insert (6) at least partially out of the cavity (7) and/or through a respective sealing (9).

20 53. Method according to any one of claims 50 to 52, characterized in that the inserts (6) are individually connected to a supply of pressurized gas, in particular by piercing the respective insert (6) by means of a piercing element (17).

25 54. Method according to claims 52 and 53, characterized in that the respective insert (6) is pushed out at least partially by means of the piercing element (17), in particular by means of an abutment (23) at the piercing element (17).

55. Method according to claim 53 or 54, characterized in that the piercing element (17) is pushed through a sealing (9) of the respective cavity (7) and/or insert (6) to connect the respective insert (6) to the supply of pressurized gas.

30 56. Method according to any one of claims 50 to 55, characterized in that the doses are individually subjected to a gas pressure for dispensing.

35 57. Method according to claim 56, characterized in that air is pressurized and used as gas, in particular wherein air is pressurized by manually operating an air pump (18).

53

58. Method according to any one of claims 50 to 57, characterized in that each dose is dispensed through a duct (12) or nozzle (13) of the respective insert (6).

5 59. Method according to any one of claims 50 to 58, characterized in that the formulation (2) is a liquid, in particular a solution, suspension or suslution, or is a powder.

10 60. Method according to any one of claims 50 to 59, characterized in that the formulation (2) contains at least one of an anticholinergicum, a beta-sympathomimeticum, a steroid, a PDEIV-inhibitor, a LTD4-antagonist, an EGFR-kinase-inhibitor, and antiallergicum.

15

54

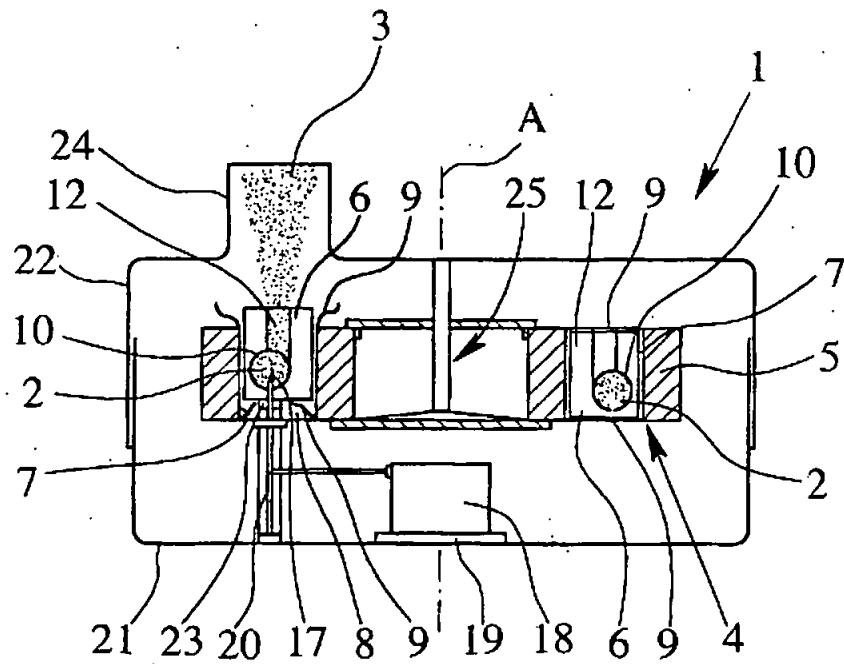


Fig. 1

SS

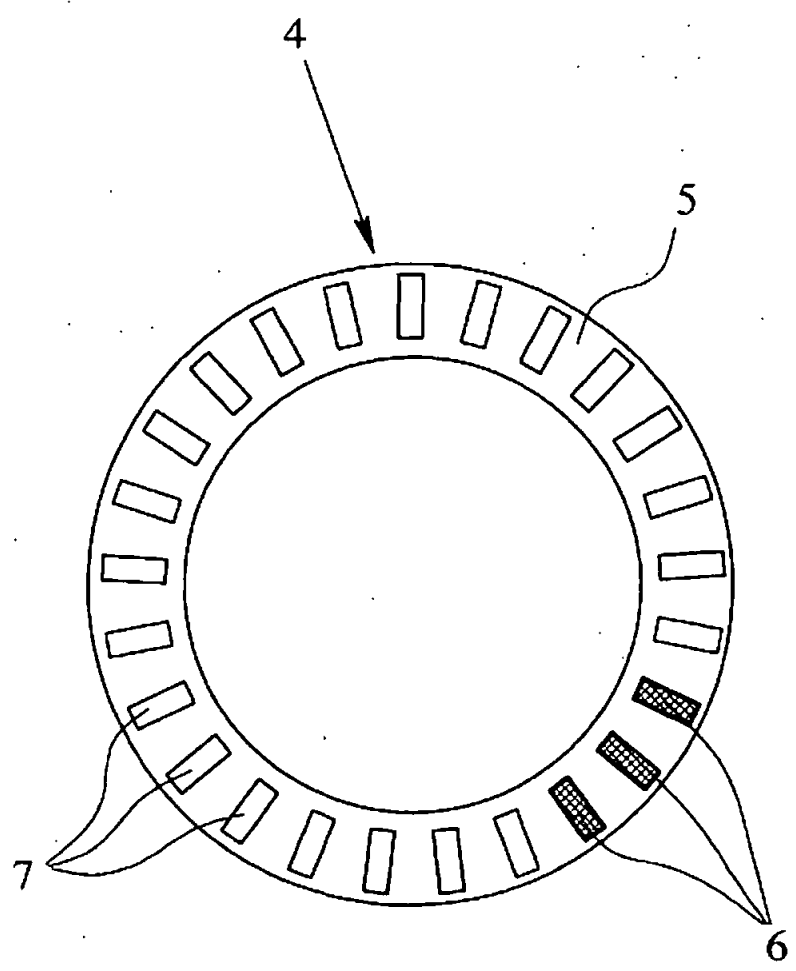


Fig. 2

56

3/11

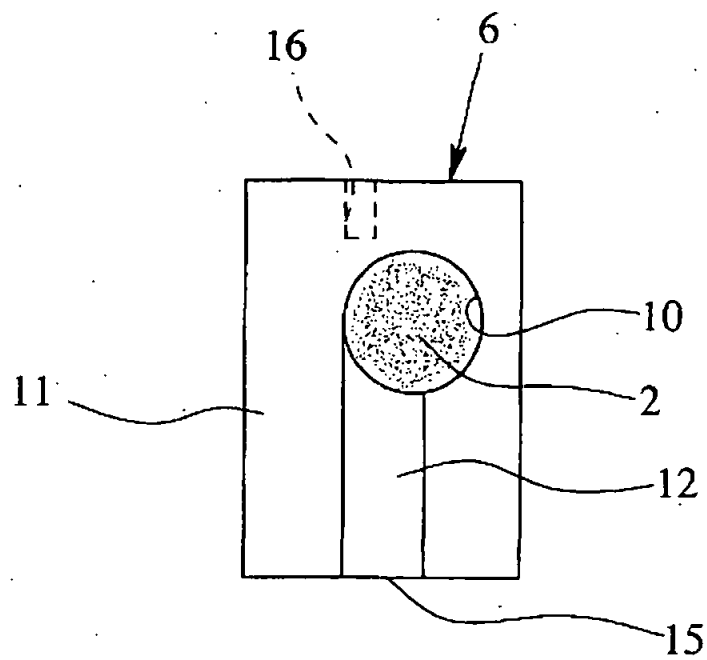


Fig. 3

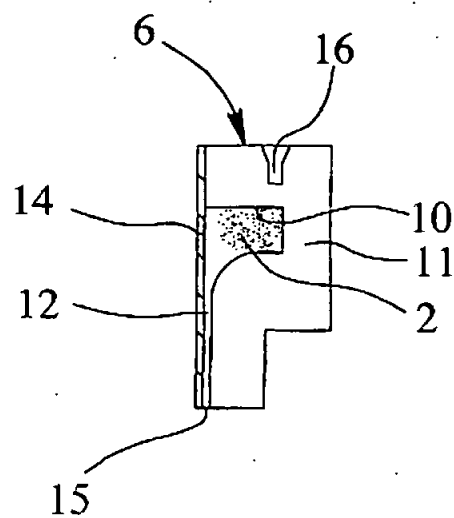


Fig. 4

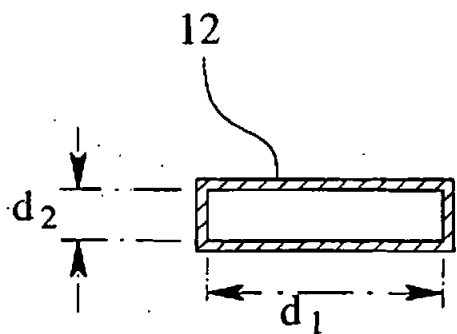


Fig. 7a

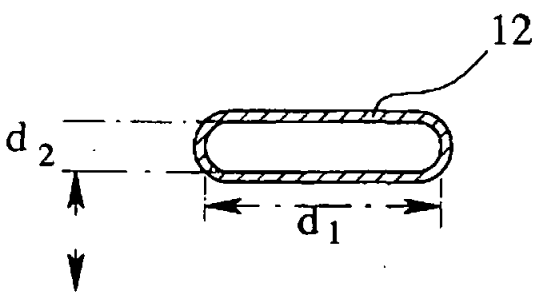


Fig. 7b

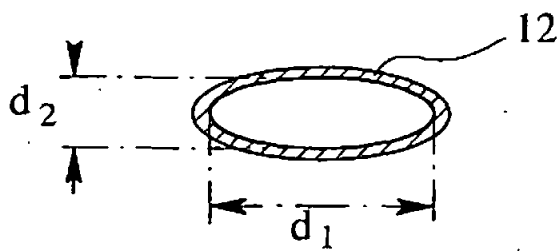


Fig. 7c

80

7/11

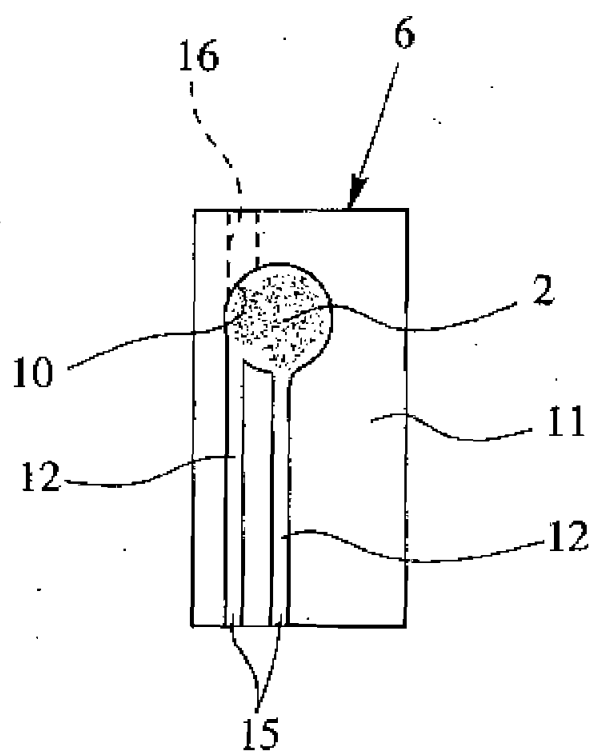


Fig. 8

61

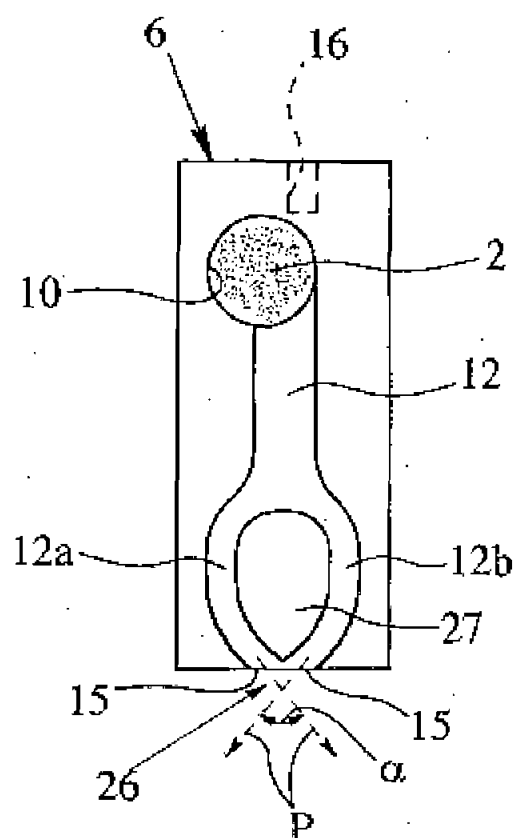


Fig. 9

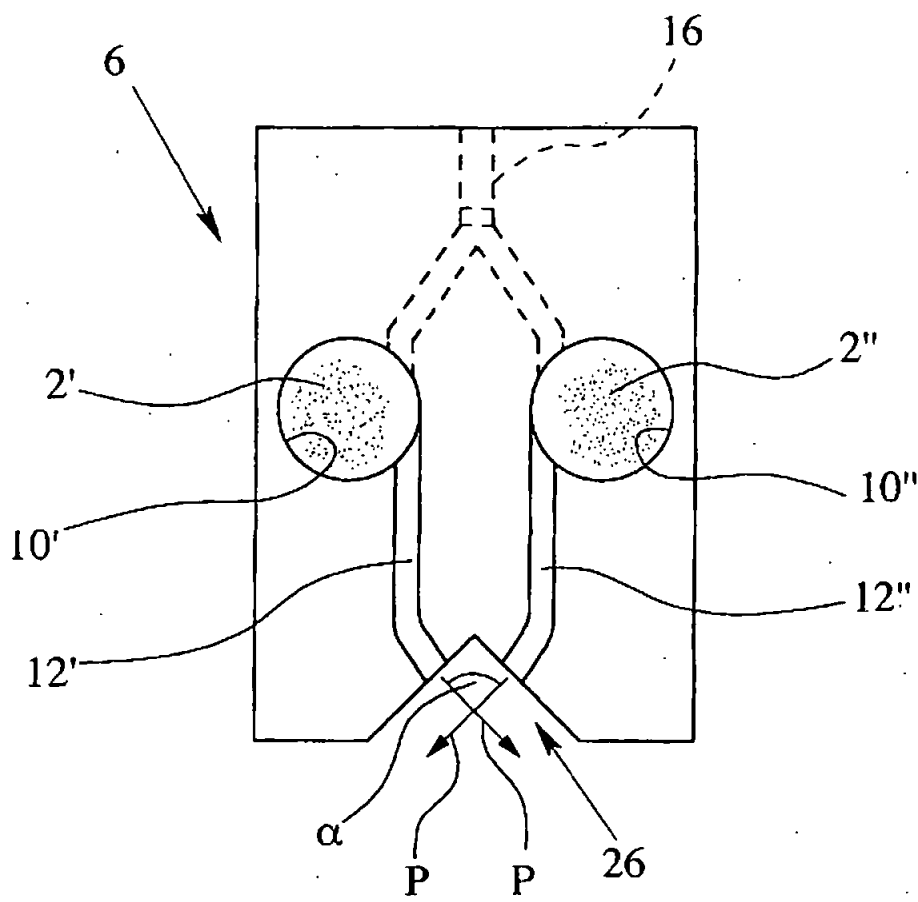


Fig. 10

63

10/11

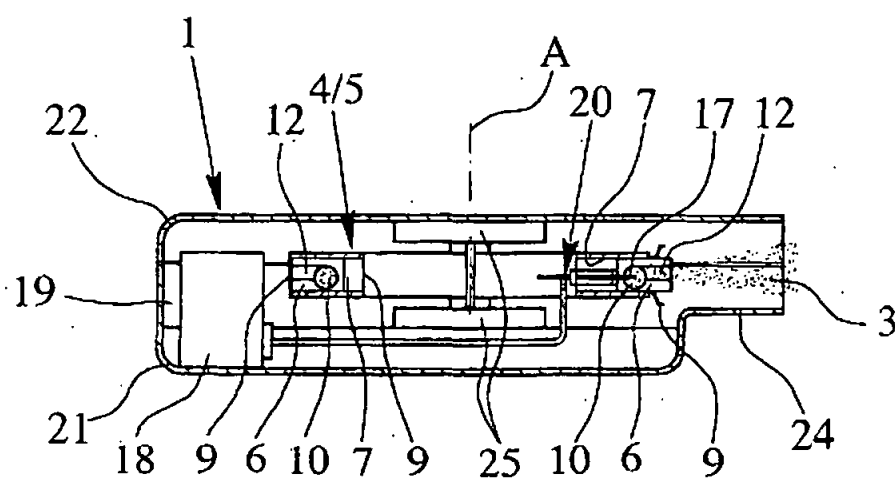


Fig. 11

64

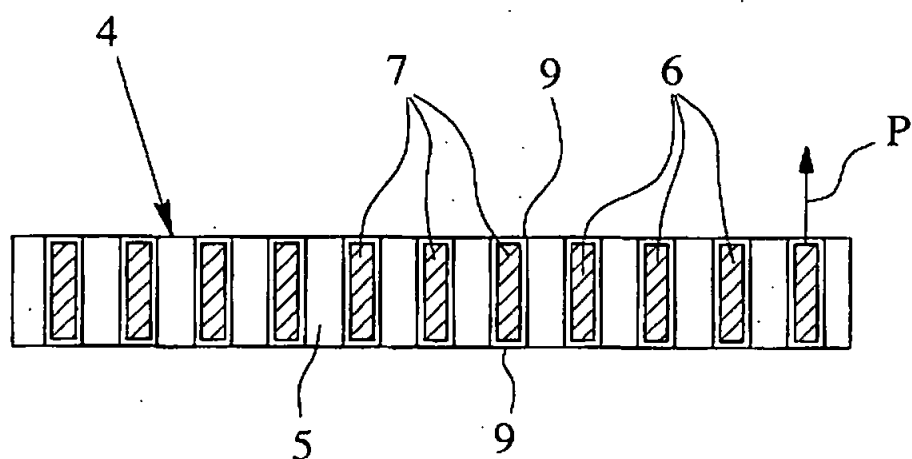


Fig. 12

Dispositivo dispensador, dispositivo de almacenamiento y método para dispensar una formulación

El presente invento se refiere a un dispositivo dispensador para dispensar una
5 formulación preferiblemente médica, que en particular contiene, o consiste en, un
fármaco o una mezcla de fármacos, de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1,
a un dispositivo de almacenamiento para una formulación preferiblemente médica, que
en particular contiene, o consiste en, un fármaco o una mezcla de fármacos, de acuerdo
con el preámbulo de la reivindicación 30, y a un método para dispensar una formulación
10 preferiblemente médica, que en particular contiene, o consiste en, un fármaco o una
mezcla de fármacos, de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 50.

Los fármacos suministrados a través de dispositivos dispensadores, en particular
inhaladores, están destinados a dirigirse óptimamente a sitios específicos en el sistema
15 pulmonar. Estos sitios incluyen los pasajes nasales, la garganta, y diversos lugares
dentro de los pulmones, tales como los bronquios, los bronquiolos y las regiones
alveolares. La capacidad de suministrar fármacos a una zona diana depende, entre
otras cosas, de los tamaños aerodinámicos de las partículas o gotitas. Como
actualmente se cree que se ha de entender, se considera que las partículas que tienen
20 un diámetro aerodinámico menor de 2 μm son potencialmente óptimas para la
deposición en la región alveolar de los pulmones. Las partículas que tienen un diámetro
aerodinámico comprendido entre 2 y aproximadamente 5 μm pueden ser más
apropiadas para el suministro a las regiones de los bronquiolos o bronquios. Las
partículas con un intervalo de tamaños aerodinámicos mayores que 6 μm , y más
25 preferiblemente que 10 μm , son típicamente apropiadas para el suministro a la región
laringea, a la garganta o a los pasajes nasales.

En la mayor parte de los casos, se desea conseguir una alta fracción inhalable y una alta
eficiencia de suministro, es decir la fracción que llega a la región deseada, en particular
30 en los pulmones. Esto depende de diversos factores, en particular de las características
del penacho pulverizado generado, tales como la velocidad de propagación del penacho,
el tamaño de partículas y su distribución, la fracción de partículas pequeñas, la fracción
de gas, y otras similares. En el presente invento, las deseadas características del
penacho pulverizado incluyen preferiblemente un pequeño tamaño de partículas, una

66

alta fracción de partículas del fármaco, que tienen un diámetro de 6 μm o menos, una baja velocidad de propagación y/o una larga duración de la generación de la pulverización y la posible inhalación. Por lo tanto, se debe conseguir una denominada niebla blanda.

5

El presente invento se refiere a la dispensación de una formulación preferiblemente médica. El término "formulación" se refiere en particular a un polvo, pero asimismo puede incluir o relacionarse con un líquido. Consiguientemente, las finas "partículas" pueden ser o bien sólidas o líquidas. El término "líquido" ha de entenderse

10 preferiblemente en un amplio sentido que cubre, entre otras cosas, soluciones, suspensiones, susluciones, mezclas de éstas o similares. Más particularmente, el presente invento se refiere a la dispensación de formulaciones para inhalación, tales como formulaciones médicas, que contienen, o consisten en, por lo menos un fármaco.

15 En lo que sigue, la descripción se enfocará principalmente en formulaciones de polvos. Sin embargo, lo mismo se aplica para formulaciones líquidas.

En particular, el presente invento concierne a inhaladores de polvos secos para el suministro de fármacos a los pulmones. Muchos inhaladores de polvos secos se

20 encuentran en el mercado o han sido propuestos. Hay dos tipos principales, a saber los pasivos y los activos. En inhaladores pasivos, toda la energía requerida para desaglomerar el polvo y transferir este polvo a los pulmones es proporcionada por la respiración de un usuario, y respectivamente del paciente. En inhaladores activos hay una fuente de energía adicional para ayudar a desaglomerar el polvo.

25

La mayor parte de los inhaladores de polvos son del tipo pasivo, en el que el polvo es inhalado por el paciente sin la ayuda de ninguna fuente adicional de energía. El problema con los inhaladores pasivos consiste en que la fracción inhalable, o la proporción de polvo que realmente entra en los pulmones, depende ampliamente de la

30 respiración del paciente. La desaglomeración del polvo, y por lo tanto la fracción inhalable, es una función del caudal de aire inhalado a través del dispositivo y, por lo tanto, varía grandemente desde un paciente a otro paciente.

Los inhaladores de polvos secos se subdividen en dispositivos o inhaladores de una

única dosis y de múltiples dosis. Los inhaladores de múltiples dosis se subdividen adicionalmente en tipos previamente medidos, en los que las dosis se almacenan individualmente, y en inhaladores medidores, en los que cada dosis de polvo es medida en el dispositivo.

5

Los inhaladores previamente medidos de dosis múltiples tienen la ventaja de que las dosis únicas son medidas en condiciones estrictamente de fábrica y el polvo puede ser aislado con bastante facilidad con respecto de la atmósfera. En muchas aplicaciones, el polvo de fármaco activo es mezclado con un vehículo, tal como lactosa, que tiende a absorber humedad desde la atmósfera, lo cual hace que se pegue consigo mismo y sea difícil de desaglomerar.

El presente invento se refiere en particular a un dispositivo dispensador activo, de múltiples dosis, previamente medidas, propulsado por un gas (preferiblemente aire), para dispensar una formulación que contiene, o consiste en, un fármaco, tal como un inhalador de polvos secos.

El documento de patente de los EE.UU. US 4.627.432 A describe un dispositivo para administrar medicamentos a pacientes, concretamente un inhalador. El inhalador comprende un envase blister (del tipo de ampolla) a modo de disco que tiene una pluralidad de bolsas de blister, dispuestas en un círculo. Cada bolsa de blister contiene una dosis del polvo. Un empujador puede abrir una bolsa de blister. Cuando un blister es abierto, el medicamento puede ser retirado por un paciente, que inhala a través de una pieza de embocadura.

25

Es difícil vaciar por completo la respectiva bolsa de blister durante una operación de dispensación. Un vaciado incompleto da como resultado una disminuida eficiencia de suministro. Algo de polvo se puede perder en el inhalador y no dispensarse, puesto que las soluciones conocidas requieren unas trayectorias relativamente largas para el polvo, hasta que este polvo llegue a una boquilla y sea realmente dispensado. Esto puede reducir aún más la eficiencia de suministro. Además, la desaglomeración del polvo es difícil y el polvo puede bloquear a una boquilla de salida que se usa para dispensar dosis múltiples unas tras de otras.

30

Es objetivo del presente invento crear un dispositivo dispensador mejorado, un dispositivo de almacenamiento y un método para dispensar una formulación preferiblemente médica, en particular en los que se pueda conseguir una alta eficiencia de suministro, un buen cierre hermético y/o las deseadas características del penacho pulverizado.

El objetivo anterior se consigue mediante un dispositivo dispensador de acuerdo con la reivindicación 1, mediante un dispositivo de almacenamiento de acuerdo con la reivindicación 30, o mediante un método de acuerdo con la reivindicación 50. Formas de realización preferidas son objeto de las reivindicaciones secundarias.

Un aspecto del presente invento es proporcionar un soporte con múltiples insertos, en que cada inserto contiene una dosis de la formulación que deberá ser dispensada. Por lo tanto, es posible cerrar herméticamente el soporte de una manera optimizada, es decir muy eficazmente. Además, los insertos pueden almacenar la formulación de una manera optimizada, por lo que se pueda conseguir un suministro fácil, efectivo y completo de la respectiva dosis de la formulación.

De acuerdo con una forma de realización preferida, los insertos se pueden usar respectivamente para abrir un cierre hermético asociado, en particular empujando el respectivo inserto a través del cierre hermético asociado del soporte, o por lo menos parcialmente, fuera de una cavidad del soporte que contiene el respectivo inserto.

De acuerdo con otra forma de realización, cada inserto comprende por lo menos un conducto o una boquilla para suministrar la respectiva dosis de la formulación y generar la pulverización deseada con finas partículas.

Aspectos, ventajas y características adicionales del presente invento resultarán evidentes a partir de las reivindicaciones y de la siguiente descripción detallada de formas preferidas de realización. En los dibujos:

la Figura 1 muestra una vista en sección esquemática de un dispositivo dispensador con un dispositivo de almacenamiento de acuerdo con una forma de realización del presente invento durante la

dispensación;

- la Figura 2 muestra una vista superior del dispositivo de almacenamiento con múltiples insertos;
- 5 la Figura 3 muestra una vista en sección esquemática de un inserto;
- la Figura 4 muestra otra vista en sección esquemática del inserto;
- 10 la Figura 5 muestra una vista en sección longitudinal esquemática de un conducto con una boquilla;
- la Figura 6 muestra una vista en sección esquemática similar a la de la Figura 4, con un elemento perforador insertado;
- 15 las Figuras 7a - 7c muestran vistas en sección transversal de conductos del inserto con diferentes secciones transversales;
- la Figura 8 muestra una vista en sección esquemática de otro inserto;
- 20 la Figura 9 muestra una vista en sección esquemática de un inserto adicional;
- la Figura 10 muestra una vista en sección esquemática de todavía otro inserto adicional;
- 25 la Figura 11 muestra una vista en sección transversal esquemática de un dispositivo dispensador con un dispositivo de almacenamiento de acuerdo con otra forma de realización durante la dispensación; y
- 30 la Figura 12 muestra una vista esquemática de otro dispositivo de almacenamiento.

En las Figuras, los mismos signos de referencia se usan para componentes iguales o

similares, en los que se pueden realizar o conseguir unas características, particularidades o ventajas iguales o similares, incluso si se omite una discusión repetida. Además, las particularidades y los aspectos de las diferentes formas de realización se pueden combinar de una manera deseada cualquiera y/o se pueden usar para otros dispositivos dispensadores o métodos para dispensar en particular formulaciones médicas para inhalación.

La Figura 1 muestra en una vista en sección esquemática - para finalidades de ilustración, no dibujada a escala - un dispositivo dispensador 1 de acuerdo con el presente invento. El dispositivo dispensador 1 es un dispositivo activo, en particular propulsado por gas. Preferiblemente, el dispositivo dispensador 1 es un inhalador preferiblemente oral o nasal, en particular un inhalador de polvos secos, para un usuario, y respectivamente el paciente (no mostrado).

El dispositivo dispensador 1 se puede usar para dispensar cualquier formulación 2 como se define en la parte introductoria de la memoria descriptiva. En particular, se usará una formulación médica 2 o una formulación 2 para inhalación. Preferiblemente, la formulación 2 contiene, o consiste en, por lo menos un fármaco. Cuando la formulación 2 es dispensada, se genera una pulverización 3 como se indica en la Figura 1. La pulverización 3 incluye finas partículas (sólidas y/o líquidas) y preferiblemente tiene las características deseadas del penacho pulverizado.

La formulación 2 puede ser un líquido, en particular una solución, una suspensión o cualquier mezcla de ellas, es decir una denominada suslución. Preferiblemente, cuando se dispensan simultáneamente diferentes fármacos, se puede usar una suslución. El principio de la suslución está basado en que diferentes fármacos pueden ser combinados en una formulación simultáneamente como una solución y como una suspensión. A este respecto, se hace referencia al documento de solicitud de patente europea EP 1.087.750 A1, que se incorpora aquí como divulgación adicional a este respecto.

Preferiblemente, la formulación es un polvo. El polvo puede ser un fármaco puro o una mezcla de por lo menos dos fármacos. Además, el polvo puede contener por lo menos otro material, en particular un vehículo de fármaco, tal como lactosa. En lo sucesivo, la

descripción se enfoca sobre un polvo como formulación 2. Sin embargo, esto se aplica de manera similar si se usa una formulación líquida 2.

Preferiblemente, el diámetro medio de las partículas de polvo es de aproximadamente 2 a 7 μm , en particular de 6 μm o menos. Esto se aplica en particular si el polvo no contiene ningún vehículo de fármaco, tal como lactosa.

Si el polvo contiene un vehículo de fármaco, tal como lactosa, y por lo menos un fármaco, el polvo 2 puede tener un tamaño de partículas de 20 a 300 μm , en particular de aproximadamente 30 a 60 μm . Sin embargo, la desaglomeración, que se describirá posteriormente con mayor detalle, puede dar como resultado incluso en este caso una pulverización 3 con un menor tamaño de partículas, p.ej. de aproximadamente 10 μm o menos. En particular, el fármaco puede ser separado del vehículo de fármaco durante la desaglomeración, de manera tal que principalmente se inhalará el fármaco debido a su pequeño tamaño de partículas, de aproximadamente 2 a 6 μm , y el vehículo de fármaco de mayor tamaño será tragado cuando se use el dispositivo dispensador como un inhalador. Alternativa o adicionalmente, es posible la rotura o apertura del soporte de fármaco durante la desaglomeración.

Los diámetros anterior y seguidamente mencionados se pueden entender como diámetros aerodinámicos medios máscicos y/o se pueden aplicar al tamaño de partículas o a una fracción de las partículas de la pulverización 3.

El dispositivo dispensador 1 está adaptado para recibir, o comprende, un dispositivo de almacenamiento 4 para almacenar preferiblemente dosis múltiples y previamente medidas de la formulación 2. El dispositivo de almacenamiento 4 puede ser integrado dentro del dispositivo dispensador 1 o formar parte del dispositivo dispensador 1. Alternativamente, el dispositivo de almacenamiento 4 puede ser una parte separada, que puede ser insertada en, o conectada con, el dispositivo dispensador 1 y opcionalmente reemplazada.

El dispositivo de almacenamiento 4 comprende un soporte 5 con por lo menos un inserto 6, preferiblemente con múltiples insertos 6. En particular, el soporte 5 puede comprender de 20 a 100, preferiblemente de 30 a 60 insertos 6. Cada inserto 6 contiene

preferiblemente una dosis previamente medida de la formulación 2. Sin embargo, cada inserto 6 puede contener también más que la formulación 2, es decir una diferente formulación 2. Adicional o alternativamente, diferentes insertos 6 pueden contener diferentes formulaciones. En el presente invento, el concepto "diferentes" significa en particular que las formulaciones 2 difieren en por lo menos uno de los conceptos de composición, fármaco, dosis o cantidad, concentración y consistencia de la formulación 2, p.ej. líquida o seca o en forma de polvo 5.

El soporte 5 comprende múltiples cavidades 7 para recibir a los insertos 6. En particular, cada inserto 6 está colocado dentro de una cavidad separada 7.

Las cavidades 7 están separadas unas de otras y, en particular, son cerradas herméticamente unas con respecto de las otras.

En la presente forma de realización, cada cavidad 7 comprende dos aberturas 8 preferiblemente opuestas. Antes del uso, las aberturas 8 son cubiertas por respectivos cierres herméticos 9, que preferiblemente son formados por láminas en lados opuestos del soporte 5, en particular láminas metálicas, láminas plásticas, disposiciones de capas múltiples o similares.

La Figura 2 muestra el dispositivo de almacenamiento 4 con el soporte 5, en que se omiten el cierre hermético superior 9 y algunos insertos 6. En esta forma de realización, el soporte 5 está constituido a modo de un anillo, y las cavidades 7 se extienden por lo menos sustancialmente en dirección axial. Las cavidades 7 están distribuidas alrededor del perímetro del soporte 5 o a lo largo del mismo, preferiblemente están igualmente distanciadas con respecto de las cavidades adyacentes 7.

El soporte 5 puede ser un elemento moldeado, un anillo, una tira, un cartucho, un blister o un recipiente. Preferiblemente, el soporte 5 es rígido o por lo menos esencialmente rígido.

Preferiblemente, el soporte 5 está hecho de una lámina, o de un material plástico, cerámico y/o compuesto, en particular de materiales termoplásticos o elastómeros termoplásticos y, para cierres herméticos, de materiales elastómeros o de una silicona.

Cada cavidad 7 forma preferiblemente una guía para el inserto 6 asociado, en particular de manera tal que el inserto 6 puede ser movido en por lo menos una dirección por lo menos parcialmente fuera de la cavidad 7.

5

La Figura 1 muestra una situación, en la que el inserto 6 situado en el lado izquierdo ya ha sido empujado por lo menos parcialmente fuera de su cavidad asociada 7 y/o a través de un cierre hermético respectivo 9 de su cavidad asociada 7, para abrir el cierre hermético 9. El inserto 6 mostrado en el lado derecho de la Figura 1 está todavía dentro

10

de su cavidad cerrada y sellada herméticamente 7.

Cada inserto 6 es producido preferiblemente por separado del soporte 5 y luego, insertado dentro de su respectiva cavidad 7.

15

Preferiblemente, cada inserto 6 está hecho de una lámina o de un material plástico, cerámico y/o compuesto, en particular de materiales termoplásticos o elastómeros termoplásticos y, para los cierres herméticos, de materiales elastómeros o de una silicona.

20

De acuerdo con una forma de realización preferida, el soporte 5 y/o los insertos 6 están hechos de por lo menos uno de los siguientes materiales o de cualquier mezcla o mezcla preparada de los mismos:

ABS (copolímero de acrilonitrilo, butadieno y estireno); SAN (copolímero de estireno y acrilonitrilo); PBT (poli(tereftalato de butileno)); PC (policarbonato); CA (acetato de celulosa); EVA (copolímero de etileno y acetato de vinilo); PA (poliamida); PE (polietileno); PP (polipropileno); PMMA (poli(metacrilato de metilo)); POM (poli(oximetileno), poliacetal); PPS (poli(sulfuro de fenileno)); PS (poliestireno); PBTP (poli(tereftalato de butileno)); TPU (poliuretano termoplástico); mezcla preparada de un PC y un PBTP; mezcla preparada de un PC y un ABS; LCP (pómeros de cristales líquidos); PHCS (polipirrol o politiofeno); PPA (poli(ftalamida)); PSU (polisulfona); PTFE (poli(tetrafluoroetileno)); PUR (poliuretano); SB (copolímero de estireno y butadieno); PIB (poliisobutileno); PAN (nitrato de peroxiacilo); PET (poli(tereftalato de etileno)); AMMA (copolímero de acrilonitrilo y metacrilato de metilo); PAR (poliarilato); PEEK

30

(poli(éter-éter-cetona)).

Cada inserto 6 puede formar una unidad preferiblemente a modo de bloque y puede ser rígido. Alternativamente, los insertos 6 pueden ser flexibles. En particular, cada inserto 6 puede ser una unidad unitaria o puede consistir en elementos múltiples. Cada inserto 6 puede ser un elemento moldeado, un cartucho, un blister, una cápsula, un recipiente o un elemento similar.

En lo que sigue, se explica una estructura preferida de un inserto 6. Preferiblemente, todos los insertos 6 son idénticos. Sin embargo, también es posible que los insertos 6 (todos o algunos) sean diferentes. Por ejemplo, se pueden proporcionar dos o más grupos de diferentes insertos 6. Es posible que un grupo tenga una dosis o formulación 2 diferente de la del otro grupo. Por ejemplo, los insertos 6 de los diferentes grupos podrían estar dispuestos alternativamente unos tras de otros, de manera tal que un paciente o usuario pueda usar, por ejemplo cada mañana, un inserto 6 de uno de los grupos, y cada noche un inserto 6 del otro grupo.

Cada inserto 6 comprende una cavidad de almacenamiento 10 para una única dosis de la formulación 2. La vista en sección esquemática de acuerdo con la Figura 3, y la vista en sección esquemática de acuerdo con la Figura 4 a lo largo de la línea IV-IV de la Figura 3, muestran una forma de realización preferida del inserto 6. El inserto 6 comprende una cámara de almacenamiento 10 para la formulación 2. En la presente forma de realización, la cámara de almacenamiento 10 está formada preferiblemente en un miembro de base moldeado 11 del inserto 6.

El inserto 6 / miembro de base 11 comprende adicionalmente un conducto 12 o similar para descargar la formulación 2 durante la operación de dispensación. La formulación 2 es dispensada a través del conducto 12 durante la operación de dispensación, en particular para desaglomerar el polvo y/o formar la pulverización 3.

El conducto 12 puede comprender una boquilla (un estrechamiento) 13 preferiblemente a la salida, como se muestra en la vista en sección longitudinal esquemática de acuerdo con la Figura 5. Alternativamente, la boquilla 13, o cualquier otra disposición apropiada de boquillas, se podría usar en vez del conducto 12 o en cualquier otra combinación con

éste.

Preferiblemente, el conducto 12 / la boquilla 13 se forma por el miembro de base 11, en particular por un rebajo, una garganta o similar en el miembro de base 11 y por un asociado miembro de cubierta 14, como se muestra en la Figura 4. En particular, el conducto 12 forma un canal desde la cámara de almacenamiento 10 hasta una salida 15 del inserto 6 para descargar la formulación 2 como una pulverización 3, como se muestra en la Figura 1.

El inserto 6 comprende preferiblemente una entrada para suministrar un gas presurizado dentro de la cámara de almacenamiento 10 para obligar a la formulación 2 a pasar a través del conducto 12 / de la boquilla 13 y para dispensar la formulación 2 como una pulverización 3. En la presente forma de realización, la entrada está diseñada preferiblemente como un rebajo o taladro ciego a modo de tubo 16 formado en el miembro de base 11. Preferiblemente, el rebajo 16 no está conectado directamente con la cámara de almacenamiento 10, sino separado por una pared intermedia. Esta pared puede ser atravesada p.ej. por un elemento perforador 17, tal como una aguja, como se muestra esquemáticamente en la Figura 6, o por cualquier otro medio apropiado de apertura y/o suministro, en particular cuando el respectivo inserto 6 está conectado con un suministro de gas, tal como se explica a continuación. En el presente invento, la expresión "elemento perforador 17", cubre preferiblemente también todos los otros tipos apropiados de medios para abrir el soporte, una cavidad 7 y/o un inserto 6 y/o para suministrar directa o indirectamente un gas a un inserto 6 o a su respectiva cámara de almacenamiento 10.

El dispositivo dispensador 1 usa un gas presurizado para obligar a la formulación 2 a pasar a través del conducto 12 / de la boquilla 13, para desaglomerar el polvo y/o para generar la pulverización 3 con finas partículas. Preferiblemente, el dispositivo dispensador 1 comprende un medio para proporcionar un gas presurizado, en la presente forma de realización una bomba de aire 18, que preferiblemente puede ser accionada o hecha funcionar manualmente, como se indica, por un mango o accionador 19. En particular, la bomba de aire 18 comprende, o está formada por, un fuelle. Sin embargo, también podría ser una disposición de pistón y cilindro. En vez de la bomba de aire 18, los medios para proporcionar un gas presurizado pueden ser p.ej. una cápsula,

un recipiente o elemento similar, que contiene un gas presurizado o licuado para propulsar al dispositivo dispensador 1, es decir dispensar la formulación 2 como se desee.

- 5 La bomba de aire 18 puede proporcionar una presión de gas de menos que 300 kPa, en particular aproximadamente 50 a 200 kPa. Ésta es preferiblemente suficiente para hacer funcionar el dispositivo dispensador 1. Si se usa un gas licuado o un recipiente con gas presurizado, las presiones de gas pueden variar entre 100 kPa y aproximadamente 700 kPa. Luego, la presión puede ser reducida o estrangulada al preferido intervalo de
- 10 presiones, antes de suministrar el gas al dispositivo de almacenamiento 4, en particular la cámara de almacenamiento 10 del respectivo inserto 6.

Preferiblemente, todos los valores de presiones, que se mencionan en la presente memoria descriptiva, son presiones manométricas, es decir diferencias de presiones.

- 15 Todos los valores de presiones se refieren a la presión en un almacén de gas, tal como un recipiente con gas presurizado o licuado, o que ha sido proporcionada por una bomba de aire 18, o se refieren a las presiones que actúan en la cámara 10 y/o en el conducto 12.

- 20 La Figura 1 muestra que el dispositivo dispensador 1 comprende un mecanismo 20 para conectar a los insertos 6 individualmente con el suministro de gas, en particular con la bomba de aire 18. El mecanismo 20 comprende preferiblemente el elemento perforador 17 o cualquier otro elemento conector apropiado. En la presente forma de realización, el mecanismo 20 está asociado con un primer miembro (inferior) de alojamiento 21 del
- 25 dispositivo dispensador 1. El dispositivo dispensador 1 comprende además un segundo miembro (superior) de alojamiento 22, que puede soportar al dispositivo de almacenamiento 4 / soporte 5.

- De acuerdo con una forma de realización, los miembros de alojamiento primero y
- 30 segundo 21, 22 se pueden mover uno con relación al otro, en particular en dirección axial con respecto al eje de rotación del soporte 5 o paralelamente a la orientación de las cavidades 7. Este movimiento relativo hace posible que el mecanismo 20, en particular su elemento perforador 17, se conecte con, o penetre en, el respectivo inserto 6 situado adyacentemente al mecanismo 20.

En particular, el movimiento relativo da como resultado una primera fase, en la que el elemento perforador 17 penetra a través del cierre hermético 9 y, luego, se inserta dentro del rebajo 16 y a través de la pared extrema dentro de la cámara de almacenamiento 10 y, por lo tanto, conecta el respectivo inserto 6 con el suministro de gas. En la siguiente fase, es decir durante el movimiento ulterior, un hombro o tope 23 (mostrado esquemáticamente mejor en la Figura 6) topa con el inserto 6, de manera tal que el inserto 6 es empujado a través de la otra abertura 8 y a través del respectivo cierre hermético 9, por lo menos parcialmente fuera de su cavidad 7. Esta situación final se muestra en la Figura 1.

El movimiento relativo de los miembros de alojamiento primero y segundo 21, 22 puede accionar también a la bomba de aire 18 o abrir cualquier otro almacén de gas. En la presente forma de realización, la bomba de aire 18 puede ser accionada por separado mediante el accionador 19.

Para dispensar, el gas es suministrado bajo presión a la cámara de almacenamiento 10 a través del elemento perforador 17 o de cualquier otro elemento de suministro apropiado.

El gas (aire) genera una respectiva corriente en la cámara de almacenamiento 10 para obligar a la dosis completa a pasar a través del conducto 12.

El polvo será descargado - en particular obligado a pasar a través del conducto 12 - con una presión de gas comparativamente baja (preferiblemente de menos que 300 kPa, en particular de aproximadamente 50 a 200 kPa). Esta baja presión de gas, que es significativamente menor que las presiones de gas en los anteriores dispositivos dispensadores, hace posible una velocidad de descarga respectivamente baja y, por lo tanto, una baja pulverización 3 con una lenta velocidad de propagación.

Preferiblemente, la cámara de almacenamiento 10 forma una cámara mezcladora para mezclar el gas con el polvo. La cámara 10 está diseñada preferiblemente de manera tal que el gas puede generar torbellinos o remolinos para mezclar mejor el polvo con el gas. Preferiblemente, la cámara 10 tiene una sección transversal sustancialmente circular, en

particular cilíndrica. Sin embargo, son posibles también otras formas.

Además, la cámara 10 está formada sin bordes afilados, esquinas o similares, sino que tiene un contorno suave y liso de manera tal que el gas puede barrer todas las superficies de la cámara para impedir que se acumule polvo sobre dichas superficies y para asegurar o permitir una descarga completa del polvo. En particular, la entrada para el gas, formada por el elemento perforador 17 o por cualquier otro elemento de suministro, está colocada opuestamente a la salida, es decir el conducto 12 y/o la boquilla 13, con respecto a la dirección axial o de salida.

10

El dispositivo de almacenamiento 4 puede comprender solamente un inserto 6 con una cámara de almacenamiento 10 para una única dosis o con múltiples cámaras de almacenamiento 10 con diferentes formulaciones 2, en este caso el dispositivo de almacenamiento 4 está destinado a una única dosis o a un único uso solamente, pero comprende preferiblemente múltiples insertos 6 y, por lo tanto, puede contener múltiples dosis de la formulación 2, las cuales pueden ser dispensadas subsiguientemente.

Durante la operación de dispensación, la pulverización 3 es generada preferiblemente de manera directa por el respectivo inserto 6 o por su conducto 12 / boquilla 13, y es dejada salir dentro de una pieza de embocadura 24 del dispositivo dispensador 1 como se muestra en la Figura 1, para su inhalación por un paciente o usuario (no mostrado).

Después de haber dispensado una dosis, o para dispensar la siguiente dosis, el elemento perforador 17 será retirado desde el inserto 6 conectado, en particular debido a un movimiento relativo opuesto de los miembros de alojamiento primero y segundo 21 y 22. Durante este movimiento opuesto, o mediante un accionamiento por separado o durante el movimiento para conectar el siguiente inserto 6 al suministro de gas, el soporte 5 será movido gradualmente en un escalón más o hasta el siguiente inserto 6, en particular será hecho girar por medio de un mecanismo graduador o de transporte (no mostrado). Este mecanismo es hecho funcionar preferiblemente por el movimiento relativo de los miembros de alojamiento primero y segundo 21 y 22 o accionando a otro accionador, abriendo una caperuza del dispositivo dispensador 1 o por medios similares.

En la presente forma de realización, el soporte 5 es preferiblemente capaz de girar

alrededor de un eje "A" mostrado en la Figura 1 y soportado por un respectivo asidero 25, que preferiblemente está conectado al segundo miembro de alojamiento 21. En particular, el dispositivo dispensador 1 puede ser abierto, y el dispositivo de almacenamiento 4 / soporte 5 puede ser insertado o reemplazado.

5

Se ha señalar que los miembros de alojamiento primero y segundo 21, 22 pueden ser hechos pivotar uno con relación al otro, de una manera alternativa o adicional con respecto al movimiento axial relativo que antes se ha descrito. Entonces, el mecanismo 20 puede estar adaptado respectivamente con el fin de proporcionar la función deseada, en particular la conexión y el desplazamiento axiales del respectivo inserto 6,

10

Se ha de señalar que los insertos 6 están preferiblemente abiertos, es decir no están cerrados herméticamente. En vez de esto, unos experimentos han mostrado que es suficiente el cierre hermético del soporte 5 / la cavidad 7. El conducto 12 / la boquilla 13 es preferiblemente de tamaño tan pequeño que la formulación 2 no es descargada, ni siquiera con el cierre hermético 9 abierto ni durante una fuerte agitación del dispositivo dispensador 1 / dispositivo de almacenamiento 4.

15

Además, los insertos 6 y las cavidades 7 se adaptan preferiblemente entre sí, de manera tal que los cierres herméticos 9 entran en contacto con las caras extremas de los insertos 6 y, por consiguiente, tapan a las salidas 15. Esto puede impedir adicionalmente que algo de formulación 2 se escape a través del conducto 12 / de la salida 15 antes de la deseada dispensación.

20

Se ha señalar que las secciones transversales de los insertos 6 y de las cavidades 7 son preferiblemente poligonales, en particular rectangulares, con el fin de evitar que los insertos 6 puedan pivotar dentro de las cavidades 7. Sin embargo, si los insertos 6 presentan una simetría rotatoria con respecto al rebajo 16 o a cualquiera otra conexión / entrada para el suministro de gas y con respecto a su salida 15, los insertos 6 también pueden ser cilíndricos y/o pueden girar dentro de las cavidades 7. Esto puede facilitar la introducción de los insertos 6 dentro de las cavidades 7 durante la producción.

30

De acuerdo con un aspecto preferido, el conducto 12 tiene una sección transversal (interna) plana. Las Figuras 7a hasta 7c muestran potenciales secciones transversales

del conducto 12. La Figura 7a muestra una sección transversal sustancialmente rectangular. La Figura 7b muestra una sección transversal plana con dos lados rectos opuestos conectados por dos porciones curvas. La Figura 7c muestra una sección transversal ovalada o elíptica.

5

Se considera que una sección transversal es plana cuando la relación del lado mayor d1 al lado menor d2 de la sección transversal es por lo menos de 2,0. Preferiblemente, la relación está situada entre 3 y 50 y en particular entre aproximadamente 5 y 70. Se puntualiza que las secciones transversales mostradas en las Figuras 7 no están

10

dibujadas a escala.

El lado mayor d1 tiene una longitud comprendida preferiblemente entre 0,5 y 5 mm, en particular de 1 a 3 mm. Lo más preferiblemente, la relación del lado mayor d1 al (deseado) tamaño de partículas finas (diámetro medio másico de las partículas de polvo o de las partículas de fármaco de la pulverización 3) es menor que 500, preferiblemente menor que 300, en particular de aproximadamente 30 a 300.

15

El lado menor d2 tiene una longitud comprendida preferiblemente entre 0,05 y 0,5 mm, en particular de aproximadamente 0,07 a 0,25 mm. Lo más preferiblemente, la relación del lado menor d2 al (deseado) tamaño medio másico de partículas finas (diámetro medio másico de las partículas de polvo / partículas de fármaco de la pulverización 3) es menor que 50, preferiblemente menor que 30, en particular de aproximadamente 3 a 20.

20

La longitud del conducto 12 significa la longitud con la sección transversal plana. Por lo tanto, el conducto 12 puede tener una mayor longitud, es decir puede tener porciones adicionales con otra forma de sección transversal y/o con una mayor área de la sección transversal, de manera tal que la influencia de estas otras porciones sobre la mezcla de gas y de polvo sea baja en comparación con la porción del conducto 12 con la sección transversal plana. Sin embargo, el área de la sección transversal y/o la forma de la sección transversal plana pueden variar a lo largo de la longitud del conducto 12 (la porción que tiene la sección transversal plana). Por lo tanto, es posible que el área de la sección transversal del conducto 12 se estreche gradualmente desde la entrada hasta la salida o a la inversa.

25

30

Lo más preferiblemente, el conducto 12 comprende por lo menos una porción de sección transversal plana con un área constante de la sección transversal, es decir con un diámetro y/o una forma constantes.

- 5 La longitud del conducto 12 - es decir la porción con sección transversal plana - puede estar situada en el intervalo de 3 mm a 80 mm, en particular de 5 a 15 mm. Preferiblemente, la longitud del conducto está adaptada al diámetro hidráulico medio del conducto 12, de manera tal que la relación de la longitud del conducto 12 al diámetro hidráulico medio sea por lo menos de 5, en particular de aproximadamente 10
- 10 preferiblemente de 20 a 60, o más, en que el diámetro hidráulico es definido como la relación de cuatro áreas de sección transversal a lo largo del perímetro del conducto.

- El diámetro de las cámaras preferiblemente circulares o cilíndricas o cónicas 10 depende del volumen o de la masa de la respectiva dosis de la formulación 2. Una única
- 15 dosis puede tener p.ej. de 1 a 2 mg (fármaco puro sin vehículo) o de 2 a 10 mg (mezcla preparada de fármaco con vehículo, en particular lactosa). En el primer caso, el intervalo del diámetro es preferiblemente de 1,5 a 2,5 mm. En el segundo caso, el intervalo del diámetro está preferiblemente entre 2 y 5 mm. Preferiblemente, la sección transversal del conducto 12 varía de una manera similar. Por ejemplo, el lado menor d2 tiene
- 20 aproximadamente de 0,07 a 0,1 mm en el primer caso y aproximadamente de 0,15 a 0,25 mm en el segundo caso. El lado (interno) mayor d1 no depende tan grandemente del tamaño de partículas del polvo o de la pulverización. Preferiblemente, está situado dentro del intervalo de aproximadamente 1 a 2 mm en el primer caso y de 1 a 3 mm en el segundo caso.

25

El diámetro hidráulico medio del conducto 12 es preferiblemente menor que 1 mm, en particular es de 0,1 mm a 0,6 mm.

- Preferiblemente, el conducto 12 está moldeado y/o formado por una garganta plana con
- 30 una tapa.

De acuerdo con otra forma de realización, el dispositivo dispensador 1 puede comprender un conducto 12 / una boquilla 13 común, para dispensar la dosis de la formulación 2 desde un inserto 6 después del otro. En este caso, el inserto puede

comprimido con su salida 15 contra este conducto 12 / esta boquilla 13 común (que no se muestra), que se puede disponer p.ej. por encima del inserto 6 elevado mostrado en la Figura 1, es decir dentro o por debajo de la pieza de embocadura 24.

5 Cada inserto puede comprender múltiples conductos 12 para dispensar simultáneamente una dosis, en particular para aumentar el caudal másico, o la salida total, de manera tal que una deseada dosis pueda ser descargada o dispensada en un periodo de tiempo suficientemente corto, como se desee y/o requiera.

10 La Figura 8 muestra otra forma de realización del inserto 6 en una vista en sección similar a la de la Figura 3. Aquí, el inserto 6 comprende dos conductos 12 asociados o conectados con la misma cámara de almacenamiento 10.

La Figura 9 muestra, en una vista en sección esquemática, otro inserto 6 con unos
15 medios para decelerar la velocidad, que forman unos medios 18 de choque de múltiples chorros. Los medios 18 forman múltiples - por lo menos dos - chorros P que chocan, es decir se golpean entre ellos como se indica en la Figura 9. En esta forma de realización, el conducto 12 se divide en dos secciones 12a y 12b que están diseñadas de manera tal que las aberturas o salidas 15 están inclinadas una con respecto a la otra, de manera tal
20 que los chorros P que se expulsan desde las porciones 12a y 12b están inclinados uno con relación al otro y chocan. Por ejemplo, un divisor 27 de corriente o cualquier medio de guía se puede situar en la trayectoria de la corriente para formar las por lo menos dos secciones 12a y 12b del conducto 12, como se muestra en la Figura 9.

25 Se ha de añadir que las secciones transversales de las secciones 12a y 12b de conductos, preferiblemente, no son planas sino que pueden tener cualquier apropiada forma en sección transversal.

El ángulo de choque α entre los chorros P está situado entre 30° y 180° , preferiblemente
30 en por lo menos 90° para un polvo, en particular de aproximadamente 90° a 150° . El choque de los chorros P da como resultado una disminución de la velocidad de la pulverización 3 y/o una desaglomeración del polvo o la formación de pequeñas gotitas y/o la separación de partículas de fármaco desde un soporte y/o un mejor enfoque de la pulverización 3. Estos efectos dependen del ángulo de choque α . Un mayor ángulo de

choque α tiende a dar como resultado mejores efectos. En contraste con los chorros de líquido, es posible, y preferido para un polvo, un ángulo de choque α de 90° y más. Estos ángulos se pueden aplicar también para las siguientes formas de realización.

- 5 El conducto 12 está conectado preferiblemente por lo menos tangencialmente con la cámara de almacenamiento 10 en la forma de realización mostrada en la Figura 9. Preferiblemente, el conducto 12 está conectado en un extremo axial de la cámara 10 preferiblemente cilíndrica, y la entrada de gas está conectada con el otro extremo axial de la cámara 10. En particular, la entrada de gas está conectada también tangencialmente con la cámara de almacenamiento 10, de manera tal que se generan unos torbellinos cuando el gas entra con una dirección de los torbellinos que apoya la descarga de la mezcla de gas y de formulación 2 a través del conducto 12, que conecta tangencialmente con la dirección de rotación del torbellino.
- 10
- 15 Se ha de señalar que el presente invento, en particular el dispositivo dispensador 1 y/o el dispositivo de almacenamiento 4, se puede usar para dispensar un fármaco, una mezcla de fármacos o por lo menos dos o tres fármacos separados. En el último caso, los fármacos separados se almacenan en cámaras de almacenamiento 10 separadas y, durante la operación de dispensación, los fármacos son mezclados con el gas o bien dentro de una cámara mezcladora común o en sus respectivas cámaras de almacenamiento 10. Además, los fármacos separados se pueden descargar a través de un conducto 12 / una boquilla 13 común, o a través de conductos 12 / boquillas 13 separados/as. En el último caso, los fármacos separados serán mezclados después de haber abandonado los conductos 12 / las boquillas 13 separados/as o en la pieza de embocadura 24 o en cualquier otra apropiada cámara mezcladora (adicional). También es posible mezclar los fármacos separados haciendo chocar chorros de los fármacos separados. Para dispensar los fármacos separados, se prefiere usar un suministro común de gas o unos medios para presurizar el gas, tales como una bomba de aire 18.
- 20
- 25
- 30 La Figura 10 muestra, en una vista en sección esquemática, otra forma de realización del inserto 6. Dos diferentes formulaciones 2' y 2'' están contenidas en cámaras de almacenamiento 10' y 10'' separadas, respectivamente. El gas se puede suministrar a través de una entrada / un rebajo 16 común a las cámaras 10' y 10'', respectivamente. Las formulaciones 2' y 2'' pueden ser dispensadas y desaglomeradas por medio de unos

conductos 12' y 12" separados o de unas boquillas separadas (no mostradas) o elementos similares. Los chorros P de las formulaciones 2' y 2" separadas y diferentes, que se expulsan desde los conductos 12' y 12" separados, son preferiblemente hechos chocar para mezclar las formulaciones 2' y 2" separadas justamente cuando se forma la pulverización 3 (no mostrada). Los medios 26 de choque de chorros mezclan las formulaciones 2' y 2" separadas, pero pueden servir también para desacelerar la velocidad de propagación de la pulverización 3 y/o para apoyar la desaglomeración de las formulaciones de polvos 2' u 2" o para separar los respectivos fármacos desde los soportes

Las formas de realización de acuerdo con las Figuras 9 y 10 son también apropiadas para el choque de más de dos chorros P. Por ejemplo, es posible tener unas disposiciones similares en los planos de secciones transversales perpendiculares al plano del dibujo, dando como resultado cuatro direcciones de salida y cuatro chorros P dispuestos en la superficie de un cono. Sin embargo, son posibles otras múltiples disposiciones con efectos similares.

De acuerdo con otra forma de realización (no mostrada), el conducto 12 se puede usar también como un depósito (cámara de almacenamiento 10) para la formulación 2. En este caso, no se requiere la cámara de almacenamiento 10 separada. Entonces, el conducto 12 está diseñado para hacer posible una suficiente mezcladura del gas con la formulación 2 y una suficiente desaglomeración de la formulación de polvo 2.

Preferiblemente, la pulverización 3 tiene una velocidad media (tomada a 20 cm desde la salida 15 o pieza de embocadura 24) de menos que 2 m/s, en particular de menos que 1 m/s. Preferiblemente, la duración media de la pulverización 3 es por lo menos de 0,2 ó 0,3 s, en particular de aproximadamente 0,5 a 25.

La Figura 11 muestra otra forma de realización del dispositivo dispensador 1. En lo sucesivo, solamente se resaltarán las diferencias. La explicación precedente, en particular la descripción con respecto a la forma de realización de acuerdo con la Figura 1, se aplica de manera adicional o de una manera similar.

En la forma de realización de acuerdo con la Figura 11, las cavidades 7 están orientadas

en dirección tangencial o radial del soporte 5. Consiguientemente, los insertos 6 se pueden mover individualmente en dirección tangencial o radial, en particular hacia fuera, con el fin de abrir el respectivo cierre hermético exterior 9 para dispensar la respectiva dosis de la formulación 2, como se indica en la Figura 11. Correspondientemente, el mecanismo 20 funciona en una dirección radial para conectar los insertos 6 individualmente con un suministro de gas y para empujar a los insertos 6 de manera individual por lo menos parcialmente fuera de la respectiva cavidad 7 y/o a través del respectivo cierre hermético 9. Este movimiento radial permite un diseño muy compacto del dispositivo dispensador 1, en particular en dirección axial.

10

Preferiblemente, la pieza de embocadura 24 y la dirección de dispensación se extienden en dirección radial o tangencial, como se muestra en la Figura 11.

15

Preferiblemente, el dispositivo dispensador 1 comprende una palanca o un mango (que no se muestra) para accionamiento manual o con el fin de mover gradualmente el soporte 5 en un escalón más, es decir hasta el siguiente inserto 6, y/o para hacer funcionar el mecanismo 20, preferiblemente para conectar el respectivo inserto 6 con el suministro de gas, o para mover / empujar el respectivo inserto 6 y abrir el respectivo cierre hermético para dispensar la respectiva dosis de la formulación 2

20

Se ha de señalar que todos los dispositivos dispensadores 1, que antes se han descrito, funcionan preferiblemente sólo por medios mecánicos.

25

La Figura 12 muestra otra forma de realización del dispositivo de almacenamiento 4 / soporte 5. Aquí el soporte 5 es similar a una banda o tira, es decir es esencialmente lineal o recto. Esto facilita la producción del soporte 5 puesto que es simple la laminación de los cierres herméticos 9 sobre los lados rectos opuestos del soporte 5. En particular, los cierres herméticos 9, tales como unas láminas, son laminados sobre el soporte 5, p.ej. por selladura en caliente o medios similares.

30

En las formas de realización precedentes, el soporte 5 es preferiblemente rígido. En la presente forma de realización, el soporte 5 es preferiblemente flexible y puede ser doblado a la forma de una disposición preferiblemente de tipo anular y conectado - p.ej. por encolado - con sus extremos a una cinta cerrada o a un bucle.

Los insertos 6 son preferiblemente rígidos, en particular si son formados por elementos moldeados o similares. Sin embargo, los insertos 6 pueden ser alternativamente flexibles, en particular si son formados por blísteres o similares.

5

La flecha P indica el posible movimiento de uno de los insertos 6 para abrir el respectivo cierre hermético 9.

10

De acuerdo con otra forma de realización (no mostrada), los insertos 6 pueden ser formados como cápsulas o similares, sin ningún conducto 12, ninguna boquilla 13 ni otro elemento similar. En vez de esto, cada inserto 6 está conectado individualmente a un suministro de gas y a una disposición común de salida, tal como un conducto 12, una boquilla 13 o un elemento similar, para dispensar la respectiva dosis de la formulación 2.

15

De acuerdo con otra forma de realización, un envase secundario se puede usar para envasar y proteger al dispositivo de almacenamiento 4 / soporte 5, en particular para finalidades de almacenamiento, antes de insertar el dispositivo de almacenamiento 4 / soporte 5 dentro del dispositivo dispensador 1. Adicionalmente, todo el dispositivo 1, incluyendo el dispositivo de almacenamiento 4 / soporte 5, se puede almacenar en un

20

De acuerdo con una forma de realización adicional, el dispositivo dispensador 1 puede ser activado por la respiración, en particular cuando la formulación 2 es liberada solamente después de que la velocidad de inhalación del paciente o usuario ha alcanzado un nivel previamente determinado, preferiblemente mediante el uso de unos

25

medios sensibles a la presión, tales como un elemento de estallido, una membrana o una válvula, o cualquier otro mecanismo

30

En lo que sigue, se describen dos ejemplos que muestran el efecto de los preferidos insertos 6 con conductos 12.

Ejemplo 1: Se usó una mezcla de 90,0 % en peso de lactosa 200, de 9,7 % en peso de lactosa fina y de 0,3 % en peso de tiotropio. El diámetro medio de partículas de la lactosa 200 era de aproximadamente 45 μm , el de la lactosa fina era de

aproximadamente 4 μm y el del tiotropio era de aproximadamente 4 μm . Aproximadamente 5,5 mg de la mezcla se colocaron como un polvo en la cámara de almacenamiento 10, que tenía una forma sustancialmente cilíndrica con un diámetro de 3 mm y una longitud axial de 3 mm. Se suministraron 5 ml de aire comprimido dentro de la cámara 10 con una presión manométrica de aproximadamente 100 kPa. El polvo fue dispensado a través del conducto 12 de sección transversal sustancialmente rectangular, que tenía un lado menor de aproximadamente 0,18 mm y un lado mayor de aproximadamente 1,5 mm. El conducto 12 se dividía en dos secciones 12a y 12b de conducto (en particular como se muestra en la Figura 9), en que cada sección tenía una sección transversal sustancialmente rectangular con un lado menor de 0,18 mm y con el lado mayor de aproximadamente 0,75 mm. La longitud total del conducto 12, incluyendo las secciones 12a, 12b, era de aproximadamente 8 mm. El resultado fue que se dispensó un 100 % de la masa medida, es decir todo el polvo que había en la cámara 10. Aproximadamente un 50 % del tiotropio se midió como una fracción fina en un aparato impactador en cascada de Anderson tanto a 30 como a 60 l/min.

Ejemplo 2: Aproximadamente 1,5 mg de fenoterol con un diámetro medio de partículas de 4 μm se colocaron como un polvo dentro de la cámara de almacenamiento 10 que tenía una forma sustancialmente cilíndrica con un diámetro de 2 mm y una longitud axial de 2 mm. Se suministraron 5 ml de aire comprimido a través de la entrada de gas, que tenía un orificio de entrada de 0,5 mm, dentro de la cámara 10 con una presión manométrica de aproximadamente 150 kPa. El polvo se dispensó a través de un conducto 12 de sección transversal sustancialmente rectangular, que tenía un lado menor de 0,075 mm y un lado mayor de 1,5 mm. El conducto 12 se dividía en dos secciones 12a y 12b de conducto (en particular como se muestra en la Figura 9), en que cada sección tenía una sección transversal sustancialmente rectangular con un lado menor de aproximadamente 0,075 mm y con el lado mayor de aproximadamente 0,75 mm. La longitud total del canal, incluyendo las secciones 12a, 12b, era de aproximadamente 8 mm. El resultado fue que se dispensó un 100 % de la masa medida, es decir todo el polvo que había en la cámara 10. Aproximadamente un 45 % del fenoterol se midió como una fracción fina en un aparato impactador en cascada de Anderson tanto a 30 como a 60 l/min.

La formulación puede contener, o consistir en, sustancias farmacológicamente activas o

mezclas de tales sustancias, seleccionadas preferiblemente entre los siguientes grupos:

Los compuestos mencionados más adelante se pueden usar por sí solos, o combinados con otras sustancias activas para su uso en el dispositivo conforme al invento. Éstos incluyen, en particular, betamiméticos, anticolinérgicos, corticoesteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, agentes antialérgicos, antagonistas del PAF e inhibidores de PI3-cinasa, pero también combinaciones de dos o tres sustancias activas, a saber

- 10 - betamiméticos con corticoesteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4,
- anticolinérgicos con betamiméticos, corticoesteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4,
- corticoesteroides con inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4,
- 15 - inhibidores de PDE4 con inhibidores de EGFR o antagonistas de LTD4,
- inhibidores de EGFR con antagonistas de LTD4.

Ejemplos de betamiméticos preferidos, que se pueden mencionar, incluyen albuterol, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmefamol, salmeterol, soterenol, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tolubuterol, zinterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248 y

- 25 - 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencil-sulfonamida
- 5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona
- 4-hidroxi-7-[2-{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]-amino)etil]-2(3H)-benzotiazolona
- 30 - 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol
- 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol
- 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol

- 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol
- 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol
- 5 - 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol
- 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona
- 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc.-butilamino]etanol
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 10 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(éster etílico de ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]-oxazin-3-ona
- 15 - 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 20 - 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 25 - ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico
- 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 1-(4-etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc.-butilamino)etanol
- 30 - 2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-[2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino]-etil)-benzaldehido
- N-[2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-[2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino]-etil)-fenil]-formamida

- 8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-(2-[4-(6-metoxi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino)-etil)-1H-quinolin-2-ona
- 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)-etil]-1H-quinolin-2-ona
- 5-[2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona
- 5 - [3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-5-metil-fenil]-urea
- 4-(2-{6-[2-(2,6-dicloro-bencíloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol
- 10 - 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencenosulfonamida
- 3-(3-{7-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-heptiloxi}-propil)-bencenosulfonamida
- 4-(2-{6-[4-(3-ciclopentanosulfonil-fenil)-butoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol
- 15 - N-adamantan-2-il-2-(3-(2-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-propil)-fenil)-acetamida

opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereoisómeros o como sales farmacológicamente aceptables, solvatos o hidratos. Se prefieren sales seleccionadas entre el conjunto que se compone de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

25 Ejemplos de anticolinérgicos preferidos, que se pueden mencionar, incluyen sales de tiotropio, de manera preferida la sal bromuro, sales de oxitropio, de manera preferida la sal bromuro, sales de flutropio, de manera preferida la sal bromuro, sales de ipratropio, de manera preferida la sal bromuro, sales de glicopirronio, de manera preferida la sal bromuro, sales de trospio, de manera preferida la sal cloruro, y tolterodina. De las sales precedentemente mencionadas, la parte farmacológicamente activa es el catión, posibles aniones son los de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluenosulfonato. Además

- metobromuro del éster con tropenol de ácido 2,2-difenilpropiónico
- metobromuro del éster con escopina de ácido 2,2-difenilpropiónico
- metobromuro del éster con escopina de ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético
- 5 - metobromuro del éster con tropenol de ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético
- metobromuro del éster con tropenol de ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobenzílico
- metobromuro del éster con escopina de ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobenzílico
- metobromuro del éster con tropenol de ácido 4,4'-difluorobenzílico
- metobromuro del éster con escopina de ácido 4,4'-difluorobenzílico
- 10 - metobromuro del éster con tropenol de ácido 3,3'-difluorobenzílico
- metobromuro del éster con escopina de ácido 3,3'-difluorobenzílico
- metobromuro del éster con tropenol de ácido 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxílico
- metobromuro del éster con tropenol de ácido 9-fluoro-fluoreno-9-carboxílico
- metobromuro del éster con escopina de ácido 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxílico
- 15 - metobromuro del éster con escopina de ácido 9-fluoro-fluoreno-9-carboxílico
- metobromuro del éster con tropenol de ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico
- metobromuro del éster con escopina de ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico
- metobromuro del éster con ciclopropiltropina de ácido benzílico
- metobromuro del éster con ciclopropiltropina de ácido 2,2-difenilpropiónico
- 20 - metobromuro del éster con ciclopropiltropina de ácido 9-hidroxi-xanteno-9-carboxílico
- metobromuro del éster con ciclopropiltropina de ácido 9-metil-fluoreno-9-carboxílico
- metobromuro del éster con ciclopropiltropina de ácido 9-metil-xanteno-9-carboxílico
- 25 - metobromuro del éster con ciclopropiltropina de ácido 9-hidroxi-fluoreno-9-carboxílico
- metobromuro del éster con ciclopropiltropina y éster metílico de ácido 4,4'-difluorobenzílico
- 30 - metobromuro del éster con tropenol de ácido 9-hidroxi-xanteno-9-carboxílico
- metobromuro del éster con escopina de ácido 9-hidroxi-xanteno-9-carboxílico
- metobromuro del éster con tropenol de ácido 9-metil-xanteno-9-carboxílico
- metobromuro del éster con escopina de ácido 9-metil-xanteno-9-carboxílico
- metobromuro del éster con tropenol de ácido 9-etil-xanteno-9-carboxílico

- metobromuro del éster con tropenol de ácido 9-difluorometil-xanteno-9-carboxílico
- metobromuro del éster con escopina de ácido 9-hidroximetil-xanteno-9-carboxílico

5

Ejemplos de corticoesteroides preferidos, que se pueden mencionar, incluyen beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, etiprednol, flunisolida, fluticasona, loteprednol, mometasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, triamcinolona, RPR-106541, NS-126, ST-26 y

10

- éster (S)-fluorometílico de ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17-carboxílico
- éster (S)-(2-oxo-tetrahidro-furan-3S-ílico) de ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17-carboxílico,

15

- éster cianometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonyl)oxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carboxílico,

opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereoisómeros o como sales farmacológicamente aceptables, solvatos o hidratos. Ejemplos de las sales y los derivados, que se prefieren, son sales de metales alcalinos, es decir, sales de sodio o potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, dicloroacetatos, propionatos, dihidrógenofosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos.

20

Ejemplos de inhibidores de PDE4 preferidos, que se pueden mencionar, incluyen enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofomilast, pumafentrina, liramilast, arofilina, atizoram, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325,366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, CI-10 $^{\circ}$ 8, CDC-80 $^{\circ}$, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370 y

25

30

- N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida
- (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida
- (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona
- 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-

- 2-pirrolidona
- ácido *cis*[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico]
- 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona
- 5 - *cis*[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol]
- (R)-(+)-[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de etilo
- (S)-(-)-[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de etilo
- 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-fenil)-9H-pirazolo[3,4-c]1,2,4-triazolo[4,3-a]-piridina
- 10 - 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*tert.*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo-[4,3-a]piridina

- opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereoisómeros o como sales farmacológicamente aceptables, solvatos o hidratos. Se prefieren sales seleccionadas
- 15 entre el conjunto que se compone de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-*p*-toluenosulfonato.

- 20 Ejemplos de antagonistas de LTD₄ preferidos, que se pueden mencionar, incluyen montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-81507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321 y

- 25 - ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)-fenil)tio)metilciclopropano-acético,
- ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropano-acético
- ácido [2-[[2-(4-*tert.*-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético

- 30 opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereoisómeros o como sales farmacológicamente aceptables, solvatos o hidratos. Se prefieren sales seleccionadas entre el conjunto que se compone de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e

hidro-p-toluenosulfonato. Otros ejemplos adicionales de sales y derivados que se prefieren opcionalmente son sales de metales alcalinos, es decir sales de sodio o potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógenofosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos.

5

Ejemplos de inhibidores de EGFR preferidos, que se pueden mencionar, incluyen cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 y

- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 15 - 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina
- 20 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina
- 25 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 30 - 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-(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
- 5 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino)-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino)-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 15 - 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-idroxi-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
- 20 - 4-[(3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino)-6-(5-([(2-metanosulfonil-etil)amino]-metil)-furan-2-il)quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-metoxi-quinazolina
- 25 - 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-([4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino)-quinazolina
- 30 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina
- 5 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 15 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 20 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 25 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 30 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metanosulfonil-amino-etoxi)-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 5 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etanosulfonitamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina
- 15 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 20 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(terc.-butiloxiacarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 25 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{(morfolin-4-il)carbonilamino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 30 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina
- 5 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxycarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 10 - 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 15 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 20 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 25 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 30 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metanosulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 5 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina
- 10 - 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina

opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereoisómeros o como sales farmacológicamente aceptables, solvatos o hidratos. Se prefieren sales seleccionadas entre el conjunto que se compone de hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

20 Ejemplos de antagonistas de dopamina preferidos, que se pueden mencionar, incluyen bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozan, opcionalmente en forma racémica, como enantiómeros, diastereoisómeros o como sales farmacológicamente aceptables, solvatos o hidratos. Se prefieren sales seleccionadas entre el conjunto que se compone de hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

30 Ejemplos de agentes antialérgicos preferidos, que se pueden mencionar, incluyen epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclofófeniramina, feniramina, doxilamina, clorofenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina, opcionalmente en forma racémica, como

enantiómeros, diastereoisómeros o como sales farmacológicamente aceptables, solvatos o hidratos. Se prefieren sales seleccionadas entre el conjunto que se compone de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, 5 hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato.

Además, ciertas macromoléculas inhalables se pueden usar como sustancias farmacológicamente activas, tal como se divulgan en el documento EP 1 003 478 A1 o 10 en el documento de solicitud de patente canadiense CA 2297174 A1.

Además, el compuesto podría proceder del conjunto de los derivados de alcaloides del ergot, de los triptanos, de los antagonistas de CGRP, de los inhibidores de fosfodiesterasa V, opcionalmente en forma de los racematos, los enantiómeros, los 15 diastereoisómeros y opcionalmente las sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, y sus hidratos.

Como derivados de los alcaloides, dihidroergotamina, ergotamina.

Reivindicaciones:

1. Dispositivo dispensador (1) para dispensar una formulación (2) preferiblemente médica, que en particular contiene, o consiste en, un fármaco, como una pulverización (3) que incluye finas partículas, en que el dispositivo dispensador (1) está adaptado para recibir, o comprende, un dispositivo de almacenamiento (4) preferiblemente con múltiples dosis separadas y previamente medidas de la formulación (2),
5 caracterizado porque el dispositivo de almacenamiento (4) comprende un soporte (5) preferiblemente con múltiples insertos (6), conteniendo cada inserto (6) una única dosis de la formulación (2).
10
2. Dispositivo dispensador de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la formulación (2) es un líquido, en particular una solución, suspensión o susolución.
- 15 3. Dispositivo dispensador de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la formulación (2) es un polvo.
4. Dispositivo dispensador de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque el soporte (5) comprende múltiples cavidades (7), conteniendo
20 cada cavidad (7) uno de los insertos (6).
5. Dispositivo dispensador de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque las cavidades (7) están separadas unas de otras y en particular cerradas herméticamente unas con respecto de las otras.
25
6. Dispositivo dispensador de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, caracterizado porque cada cavidad (7) está cerrada herméticamente, en particular con una lámina preferiblemente plástica y/o metálica.
- 30 7. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizado porque cada cavidad (7) tiene dos aberturas opuestas (8).
8. Dispositivo dispensador de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque cada inserto (6) puede ser conectado a través de una abertura (8) para el suministro de

un gas presurizado, y puede dispensar la respectiva dosis a través de la otra abertura (8) o puede ser empujado por lo menos parcialmente fuera de la cavidad (7) a través de la otra abertura (8).

- 5 9. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, caracterizado porque cada inserto (6) puede ser movido o empujado por lo menos parcialmente fuera de su cavidad asociada (7).
- 10 10. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, caracterizado porque cada inserto (6) puede ser empujado a través de un cierre hermético respectivo (9) de la cavidad asociada (7), para abrir el cierre hermético (9).
- 15 11. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque el soporte (5) es un elemento moldeado, un anillo, una tira, un cartucho, un blister o un recipiente.
- 20 12. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque el soporte (5) es rígido o flexible
- 25 13. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque el soporte (5) es flexible y forma una cinta preferiblemente a modo de anillo.
- 30 14. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque el soporte (5) forma preferiblemente guías rígidas para los insertos (6)
15. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque cada inserto (6) es un elemento moldeado, un cartucho, un blister, una cápsula o un recipiente.
16. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque cada inserto (6) es rígido o flexible.

17. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque cada inserto (6) comprende una cavidad de almacenamiento (10) que contiene la respectiva dosis.
- 5 18. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque cada inserto (6) comprende por lo menos un conducto (12) o una boquilla (13) para dispensar la respectiva dosis.
- 10 19. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, estando caracterizado el dispositivo dispensador (1) porque comprende un conducto (12), una boquilla (13) y/o una pieza de embocadura (24), común.
- 15 20. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque cada inserto (6) comprende unos medios (26) de choque de chorros para hacer chocar por lo menos dos chorros (P) con el fin de desaglomerar la formulación (2), generar pequeñas partículas en la pulverización (3), decelerar la velocidad de propagación de la pulverización (3) y/o mezclar diferentes formulaciones (2).
- 20 21. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque los insertos (6) contienen por lo menos dos o tres diferentes formulaciones (2), en que las formulaciones (2) se pueden mezclar preferiblemente sólo durante la operación de dispensación.
- 25 22. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, estando caracterizado el dispositivo dispensador (1) porque comprende unos medios de apertura y/o suministro, en particular un elemento perforador (17), tal como una aguja, para abrir o perforar los insertos (6) individualmente y/o suministrar un gas presurizado al respectivo inserto (6) para dispensar la respectiva dosis.
- 30 23. Dispositivo dispensador de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque los medios de apertura y/o suministro comprenden un tope (23) para empujar al inserto (6) por lo menos parcialmente fuera del soporte (5) y/o a través de un cierre hermético (9) asociado.

24. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, estando caracterizado el dispositivo dispensador (1) porque comprende unos medios para proporcionar un gas presurizado, en particular aire, para dispensar la formulación (2), preferiblemente en que el dispositivo dispensador (1) comprende una bomba de aire (18) que preferiblemente se hace funcionar manualmente, como medios para proporcionar un gas presurizado.
25. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, estando caracterizado el dispositivo dispensador (1) porque está diseñado de tal manera que el soporte (5) puede ser movido o graduado, en particular hecho girar, escalonadamente desde un inserto (6) al siguiente inserto (6).
26. Dispositivo dispensador de acuerdo con la reivindicación 25, caracterizado porque los insertos (6) son capaces de girar o moverse de una dirección dentro o fuera del soporte (5), siendo la dirección radial, tangencial, axial o transversal con respecto a la dirección de movimiento o graduación del soporte (5).
27. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque el dispositivo de almacenamiento (4) es reemplazable.
28. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, estando caracterizado el dispositivo dispensador (1) porque es un inhalador preferiblemente oral, en particular un inhalador de polvos secos.
29. Dispositivo dispensador de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, estando caracterizado el dispositivo dispensador (1) o el dispositivo de almacenamiento (4) porque comprende la formulación (2) que contiene por lo menos un anticolinérgico, un beta-simpatomimético, un esteroide, un inhibidor de PDEIV, un antagonista de LTD4, un inhibidor de EGFR-cinasa, y un antialérgico.
30. Dispositivo de almacenamiento (4) para una formulación (2) preferiblemente médica, que en particular contiene, o consiste en, un fármaco, preferiblemente para un

dispositivo dispensador (1) de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, comprendiendo el dispositivo de almacenamiento (4) múltiples dosis separadas y previamente medidas de la formulación (2), estando **caracterizado**

5 el dispositivo de almacenamiento (4) porque comprende un soporte (5) con múltiples insertos (6), conteniendo cada inserto (6) una de las dosis de la formulación (2).

31 Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado porque la formulación (2) es un líquido, en particular una solución
10 suspensión o susolución.

32. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado porque la formulación (2) es un polvo.

15 33. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, caracterizado porque el soporte (5) comprende múltiples cavidades (7), conteniendo cada cavidad (7) uno de los insertos (6).

20 34. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizado porque las cavidades (7) están separadas unas de otras, en particular cerradas herméticamente unas con respecto de las otras.

25 35. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con la reivindicación 33 ó 34, caracterizado porque cada cavidad (7) está cerrada herméticamente, en particular por una lámina preferiblemente metálica o plástica.

36. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, caracterizado porque cada cavidad (7) tiene dos aberturas (8) opuestas.

30 37. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con la reivindicación 36, caracterizado porque cada inserto (6) puede ser conectado a través de una abertura (8) para el suministro de un gas presurizado, y puede dispensar la respectiva dosis a través de la otra abertura (8) o puede ser empujado por lo menos parcialmente fuera de la

cavidad (7) a través de la otra abertura (8).

38. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37, caracterizado porque cada inserto (6) se puede empujar a través de un cierre hermético respectivo (9) de la cavidad asociada (7) para abrir el cierre hermético (9).

39. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 38, caracterizado porque cada inserto (6) se puede mover o empujar por lo menos parcialmente fuera del soporte (5), en particular en una dirección radial, tangencial, axial o transversal con respecto a la dirección longitudinal o la extensión circular del soporte (5) o con respecto a una fila de los insertos (6).

40. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 39, caracterizado porque el soporte (5) es un elemento moldeado, un anillo, una tira, un cartucho, un blister o un recipiente.

41. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 40, caracterizado porque el soporte (5) es rígido o flexible.

42. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 41, caracterizado porque el soporte (5) es flexible y forma una cinta preferiblemente a modo de anillo, y/o porque el soporte (5) forma preferiblemente guías rígidas para los insertos (6).

43. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 42, caracterizado porque cada inserto (6) es un elemento moldeado, un cartucho, un blister, una cápsula o un recipiente.

44. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 43, caracterizado porque cada inserto (6) es rígido o flexible.

45. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 44, caracterizado porque cada inserto (6) comprende una cavidad

de almacenamiento (10) que contiene la respectiva dosis.

46. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 45, caracterizado porque cada inserto (6) comprende por lo menos un conducto (12) o una boquilla (13).

47. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 46, caracterizado porque cada inserto (6) comprende unos medios (26) de choque de chorros para hacer chocar por lo menos dos chorros (P) con el fin de desaglomerar la formulación (2), generar pequeñas partículas en la pulverización (3), decelerar la velocidad de propagación de la pulverización (3) y/o mezclar diferentes formulaciones (2).

48. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 47, caracterizado porque el dispositivo de almacenamiento (4) o por lo menos un inserto (6) comprende la formulación (2) que contiene por lo menos una seleccionada entre un anticolinérgico, un beta-simpatomimético, un esteroide, un inhibidor de PDEIV, un antagonista de LTD4, un inhibidor de EGFR-cinasa, y un antialérgico.

49. Dispositivo de almacenamiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 48, caracterizado porque los insertos (6) comprenden por lo menos dos o tres diferentes formulaciones (2) en que las formulaciones (2) se pueden mezclar preferiblemente sólo durante la operación de dispensación.

50. Método para dispensar una formulación (2) preferiblemente médica, que en particular contiene, o consiste en, un fármaco, como una pulverización (3) que incluye finas partículas, desde un dispositivo de almacenamiento (4) que comprende múltiples dosis separadas y previamente medidas de la formulación (2),

caracterizado porque
las dosis se almacenan en múltiples insertos (6) dentro de un soporte (5), conteniendo cada inserto (6) una de las dosis de la formulación (2) y estando colocado dentro de una cavidad separada y cerrada herméticamente (7) del soporte (5), y porque las cavidades (7) son abiertas individualmente para dispensar la respectiva dosis desde el respectivo

inserto (6).

51. Método de acuerdo con la reivindicación 50, caracterizado porque las cavidades (7) son cerradas herméticamente por uno o dos cierres herméticos (9) comunes.

5

52. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 50 ó 51, caracterizado porque cada cavidad (7) es abierta empujando el respectivo inserto (6) por lo menos parcialmente fuera de la cavidad (7) y/o a través de un respectivo cierre hermético (9).

10

53. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 50 a 52, caracterizado porque los insertos (6) se conectan individualmente a un suministro de gas presurizado, en particular perforando el respectivo inserto (6) por medio de un elemento perforador (17).

15

54. Método de acuerdo con las reivindicaciones 52 y 53, caracterizado porque el respectivo inserto (6) es empujado por lo menos parcialmente por medio del elemento perforador (17), en particular por medio de un tope (23) situado junto al elemento perforador (17).

20

55. Método de acuerdo con la reivindicación 53 ó 54, caracterizado porque el elemento perforador (17) es empujado a través de un cierre hermético (9) de la respectiva cavidad (7) y/o del respectivo inserto (6) para conectar el respectivo inserto (6) con el suministro de un gas presurizado.

25

56. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 50 a 55, caracterizado porque las dosis son sometidas individualmente a una presión de gas para dispensar.

30

57. Método de acuerdo con la reivindicación 56, caracterizado porque el aire es presurizado y usado como un gas, en particular cuando el aire es presurizado haciendo funcionar manualmente una bomba de aire (18).

58. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 50 a 57, caracterizado porque cada dosis es dispensada a través de un conducto (12) o una

boquilla (13) del respectivo inserto (6).

59. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 50 a 58,
caracterizado porque la formulación (2) es un líquido, en particular una solución,
5 suspensión o susolución, o es un polvo.

60. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 50 a 59,
caracterizado porque la formulación (2) contiene por lo menos una seleccionada entre
un anticolinérgico, un beta-simpatomimético, un esteroide, un inhibidor de PDEIV, un
10 antagonista de LTD4, un inhibidor de EGFR-cinasa y un antialérgico.

Resumen:

Un dispositivo dispensador, un dispositivo de almacenamiento y un método para dispensar una formulación médica. Múltiples dosis de la formulación se almacenan en un soporte que tiene insertos múltiples, conteniendo cada inserto una única dosis. Preferiblemente, cada inserto comprende por lo menos un conducto o una boquilla para dispensar la respectiva dosis. Cada inserto está situado en una cavidad separada y cerrada herméticamente en el soporte. Las cavidades pueden ser abiertas individualmente para dispensar la respectiva dosis desde el respectivo inserto.

10

15

20

25

30

///

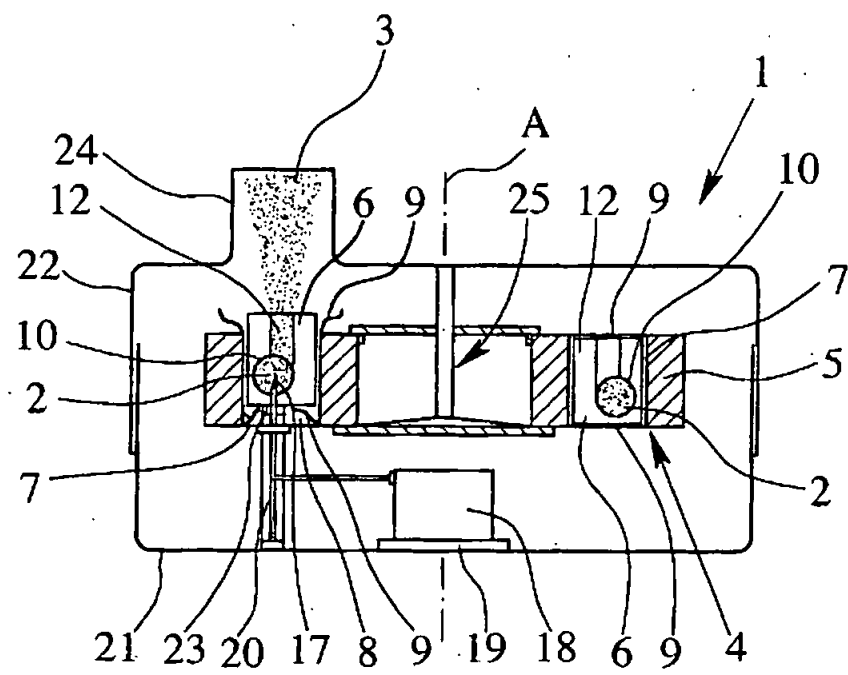


Fig. 1

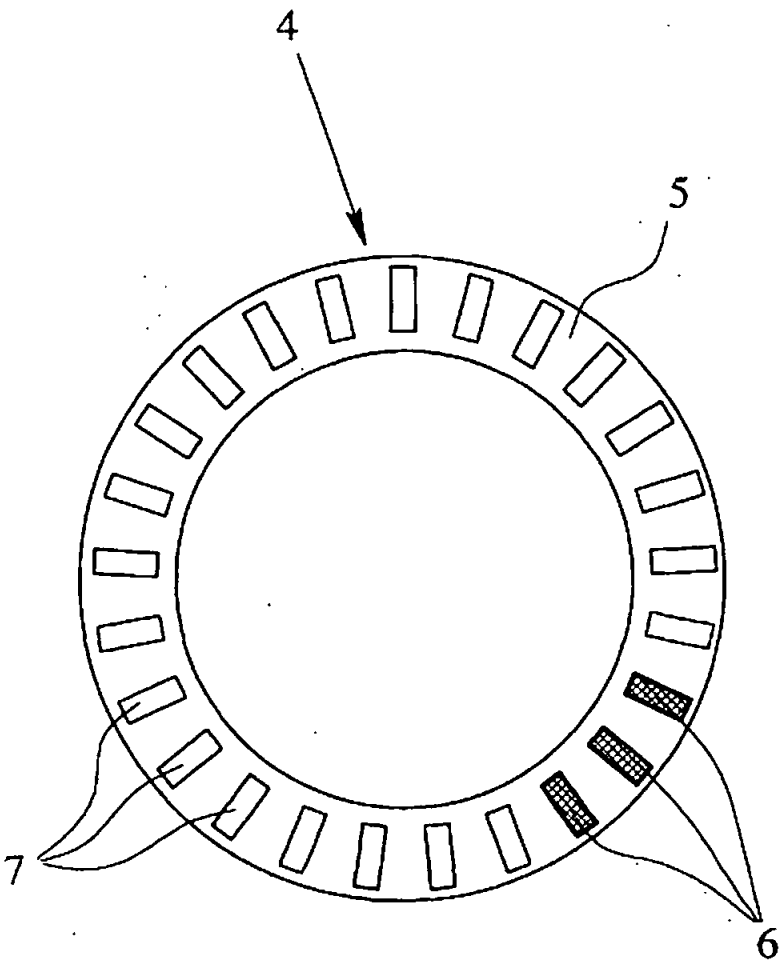


Fig. 2

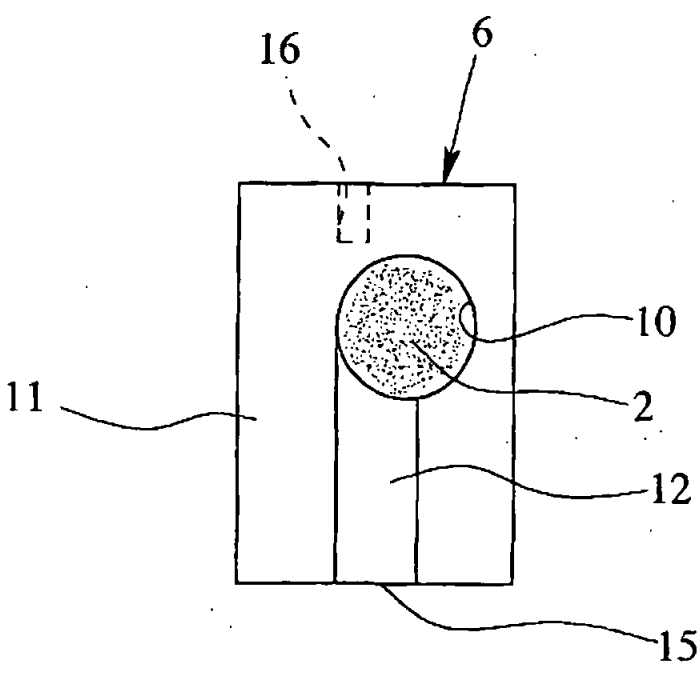


Fig. 3

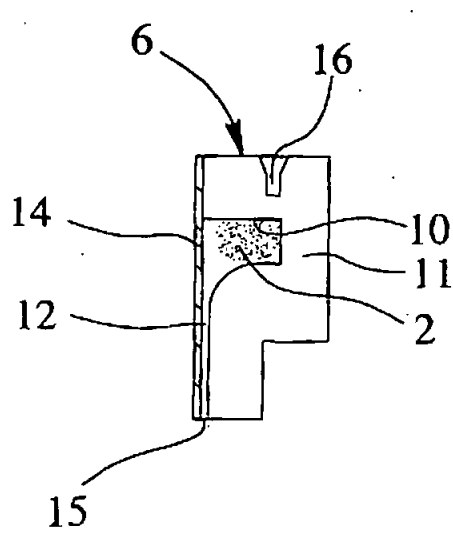


Fig. 4

114

4/11

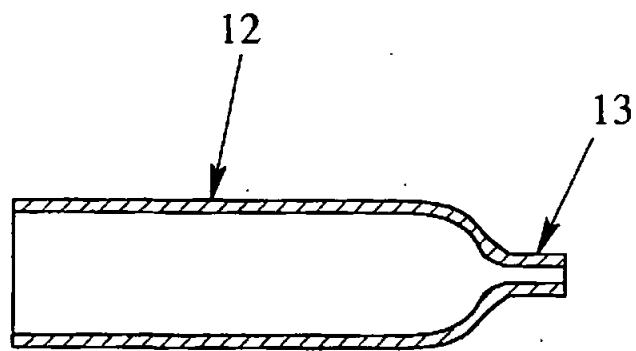


Fig. 5

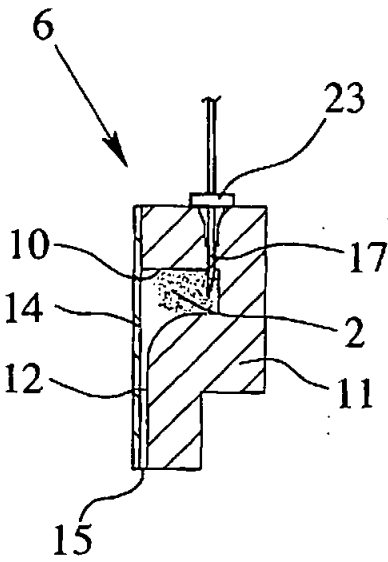


Fig. 6

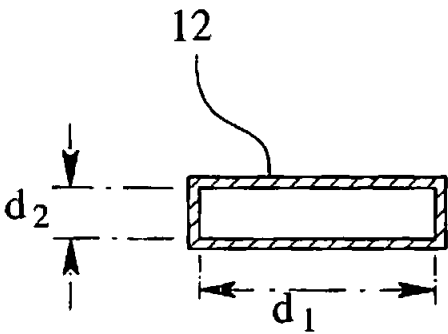


Fig. 7a

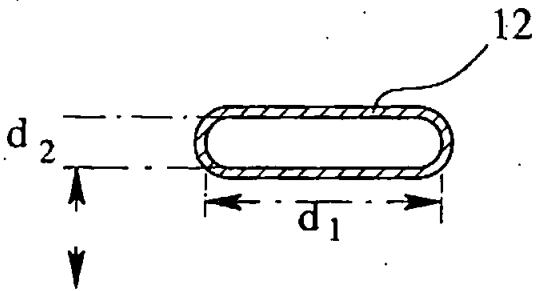


Fig. 7b

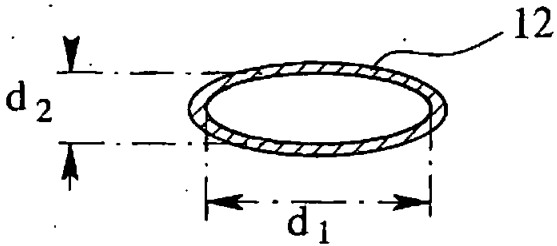


Fig. 7c

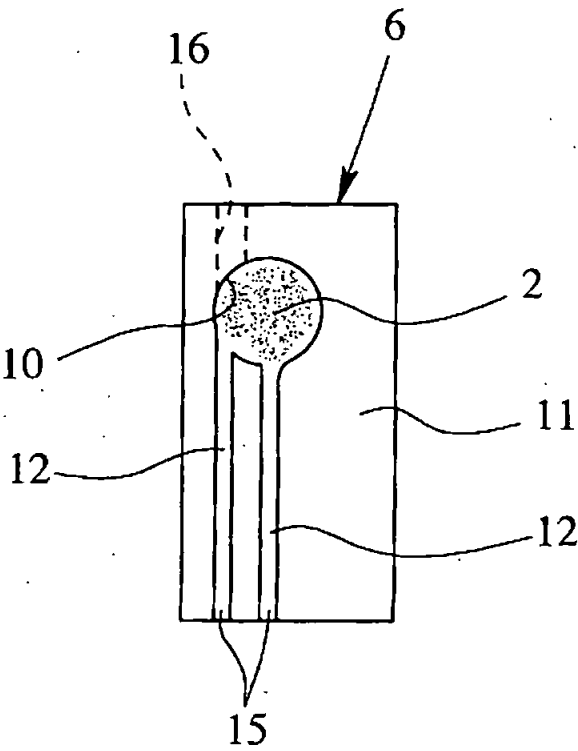


Fig. 8

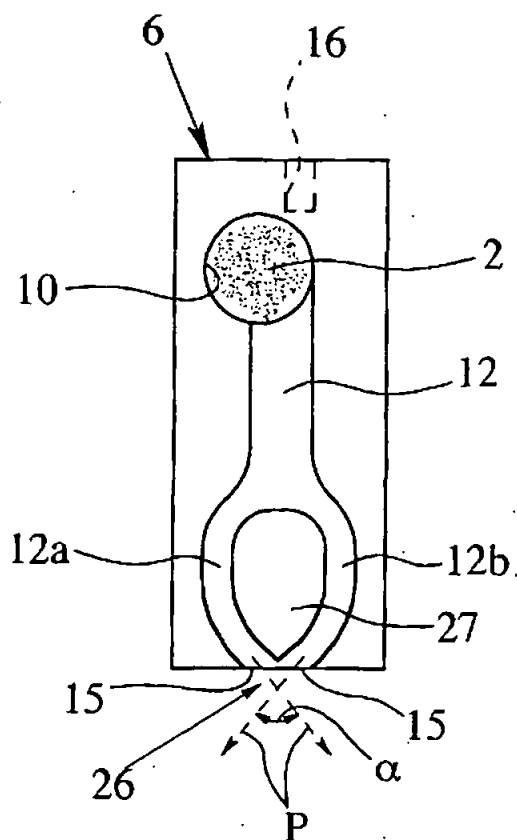


Fig. 9

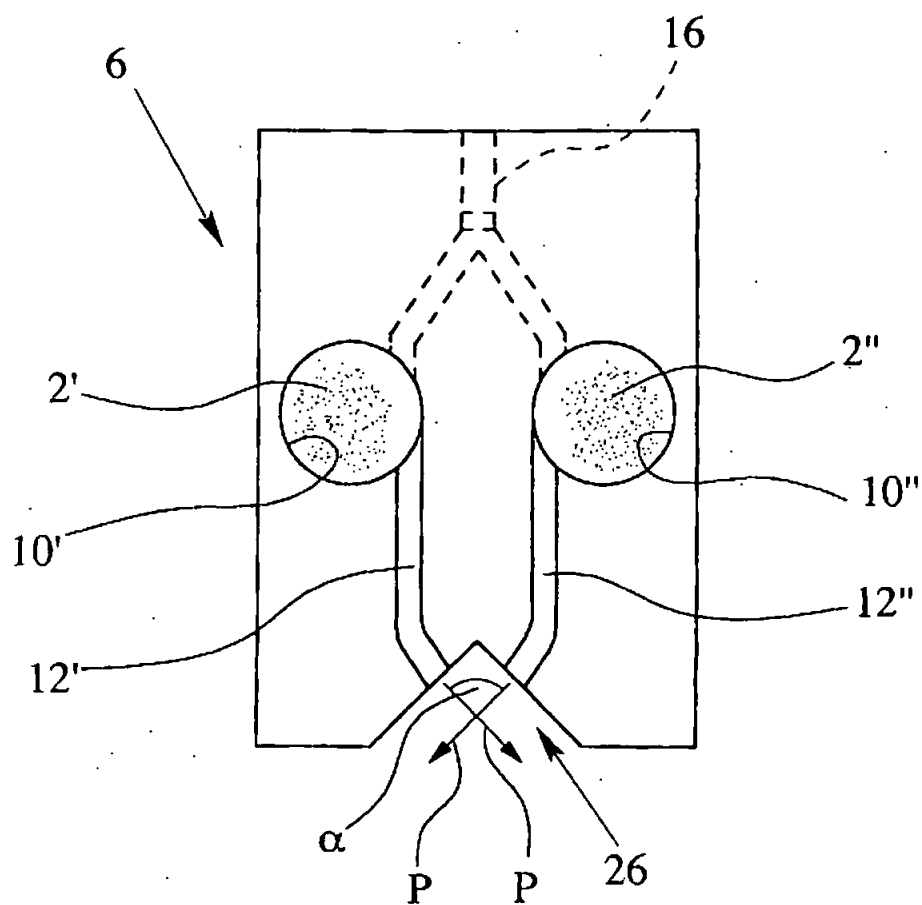


Fig. 10

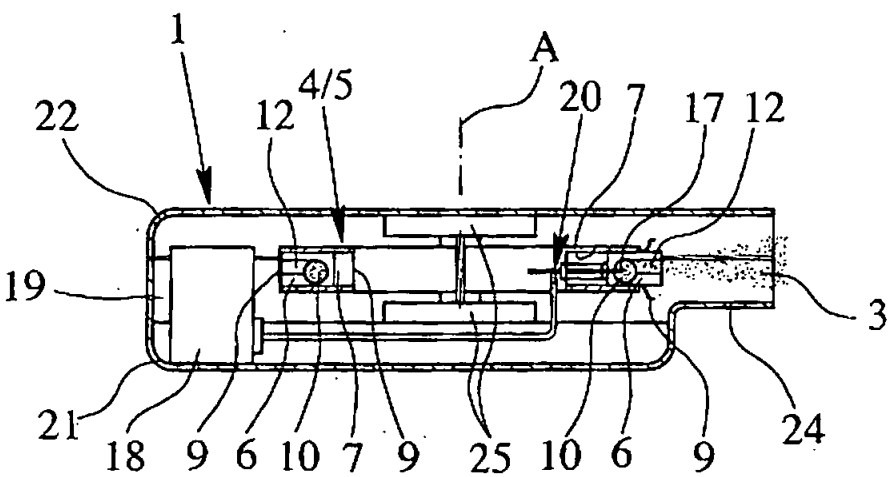


Fig. 11

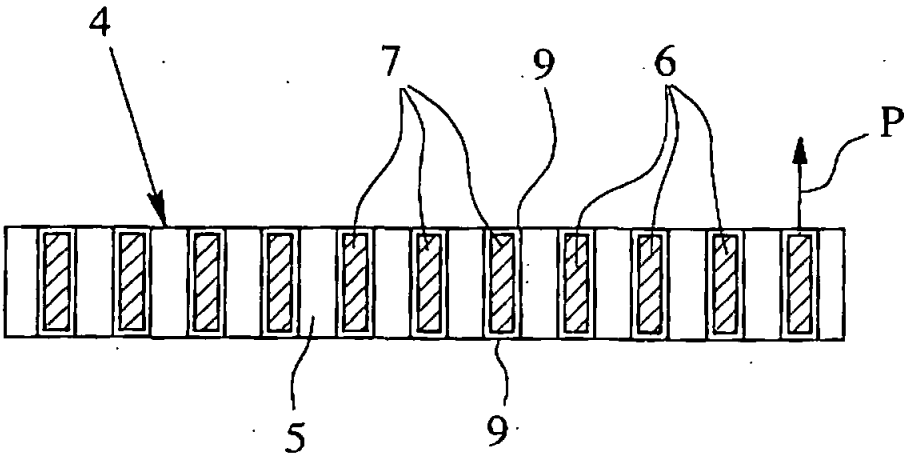


Fig. 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/010197

172

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61M15/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61M

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/002654 A (MERIDICA LTD [GB]; HOUEGO PETER JOHN [GB]; CONWAY JOHN KELSHAW [GB];) 13 January 2005 (2005-01-13) claims 16,19; figures ----- -/-	1,3-7, 9-12, 14-17, 21,23, 25-28, 30, 32-36, 38-45, 49-52, 57-60

☒ 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.
- *B* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 2007

Date of mailing of the international search report

06/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Valfort, Cyril

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/010197

123

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
L, P, X	WO 2006/037636 A (BOEHRINGER INGELHEIM MICROPART [DE]; DUNNE STEPHEN TERENCE [GB]; ROHRS) 13 April 2006 (2006-04-13)	1-3, 11, 13-22, 24, 25, 27-32, 40-49
P, A	abstract; figures 16-20	4-10, 12, 23, 26, 33-39, 50-60
A	WO 01/26720 A (SHL MEDICAL AB [SE]; BRUNNBERG LENNART [SE]; OLSSON THOMAS [SE]) 19 April 2001 (2001-04-19) figure 16	1-60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

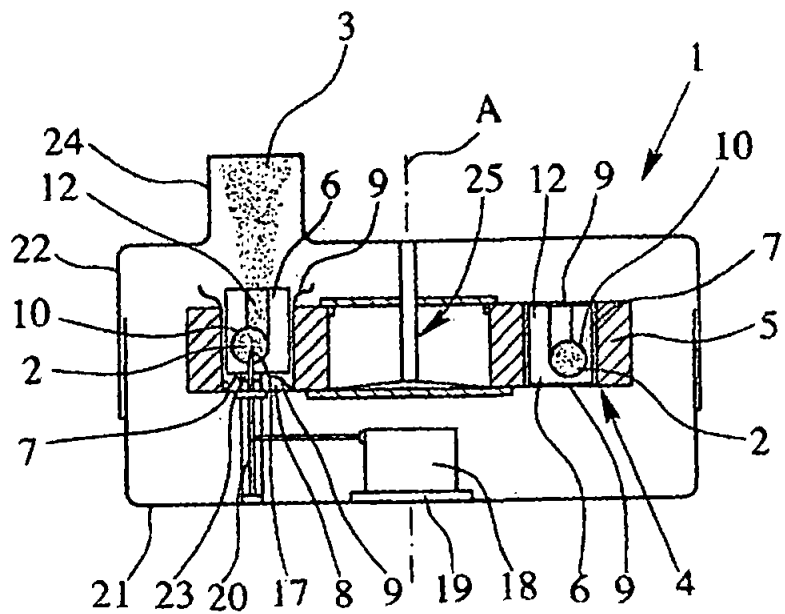
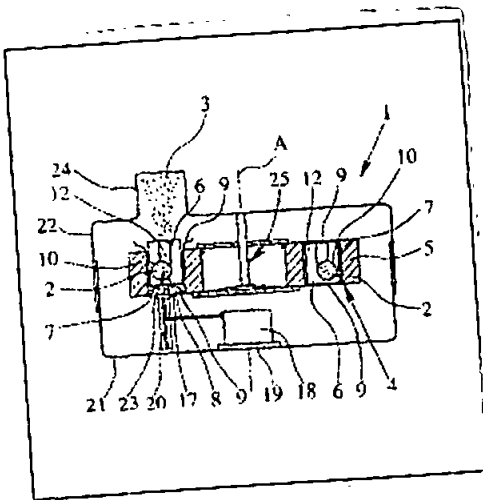
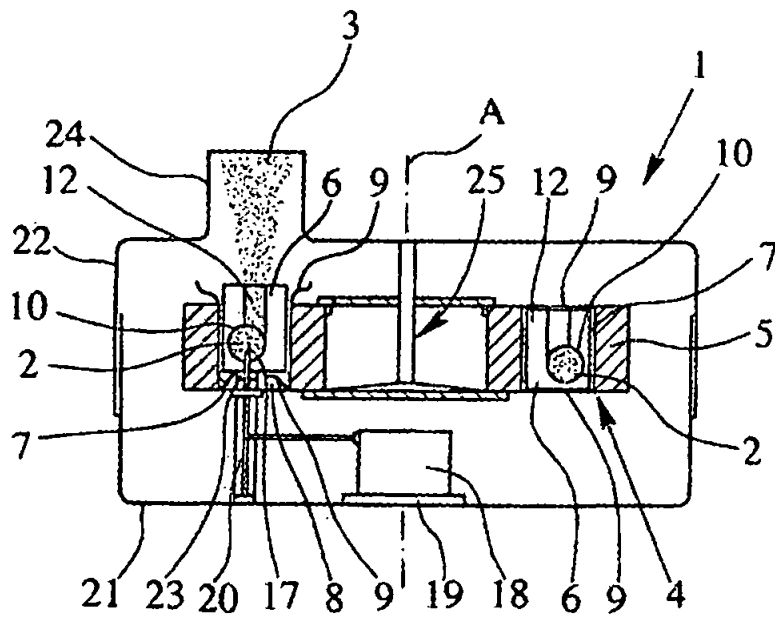
Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/010197

124

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005002654	A	13-01-2005	AU 2004253333 A1	13-01-2005
			BR PI0412122 A	15-08-2006
			CA 2531483 A1	13-01-2005
			CN 1871044 A	29-11-2006
			EP 1644063 A2	12-04-2006
			KR 20060029157 A	04-04-2006
			MX PA06000175 A	11-04-2006
WO 2006037636	A	13-04-2006	NONE	
WO 0126720	A	19-04-2001	AT 271400 T	15-08-2004
			AU 1068401 A	23-04-2001
			DE 60012347 D1	26-08-2004
			DE 60012347 T2	28-07-2005
			EP 1220698 A1	10-07-2002
			ES 2225246 T3	16-03-2005
			US 6880555 B1	19-04-2005



Los términos de pago del contrato serán de 45 días luego de radicada la factura.

Unisys se reserva los siguientes derechos:

- Aceptar o rechazar propuestas a su entera discreción.
- No adjudicar el proyecto.
- Suspender o cancelar el proceso.
- Solicitar información adicional de cualquiera de los proponentes para asegurar unos términos y condiciones más favorables que los aquí consignados.
- Tomarse mas tiempo del acá indicado para el proyecto.

Esta Invitación a Cotizar no constituye de ninguna manera oferta mercantil en los términos de la legislación Colombiana, ni crea ninguna obligación por parte de Unisys de realizar negociación o constituir un acuerdo con cualquiera de los proponentes, y tampoco se puede utilizar para cualquier reclamación para reintegro de costos por la elaboración de la propuesta, pues cada proponente asume a su cargo los mismos, incluido el riesgo de no cierre del proceso..

Unisys puede, a su entera discreción, solicitar claridad de parte de los proponentes, que incluya presentaciones formales, demostraciones de sistemas, visitas a las oficinas de los proponentes y detalles de diferentes aspectos de las propuestas. Los gastos generados por personal de Unisys y asociados con las actividades antes mencionadas serán asumidos por Unisys.

Los proponentes deben claramente mencionar aquellos lugares en los que no tienen presencia o no pueden prestar sus servicios.

Todos los proponentes se ajustan a las Políticas y Código de Ética de Unisys, cuyos textos estamos enviando adjuntos en formato pdf.

El acuerdo o términos del convenio serán por un año con opción de ampliarlo por periodos anuales.

Cualquier acuerdo a que se llegue incluirá, por lo menos, cláusulas de indemnización, información confidencial, terminación/cancelación por conveniencia, cláusula penal, garantías, obligaciones de ley y auditoria. Se deben incluir pólizas de cumplimiento.

Cualquier acuerdo al que se llegue incluirá **Niveles de Servicio**

Sedes que requieren servicios de gestión documental:

Colombia: Calle 93 #11-26, Bogota-Colombia.

Aspectos a considerar

125

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8601

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 37,569
FECHA : MAYO 12 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-055579- -00000-0000

Fecha: 2008-05-30 17:05:50 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 125

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1075023	12/05/2008	73,795,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 09255-841-098-8



No. 08-055579- -00000-0000

Fecha: 2008-05-30 17:05:50 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 125

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 ☐

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 30-05-08

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

Bogotá,
2020

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

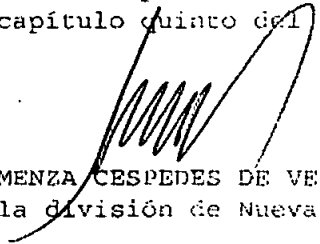
REFERENCIA	Radicación No.	8 55579
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/010197
	Fecha inicio fase nacional	02/07/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 9 1 6 2

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 JUL. 2008
adpall