



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2006 014 434 A1** 2007.10.04

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2006 014 434.1**

(22) Anmeldetag: **27.03.2006**

(43) Offenlegungstag: **04.10.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61M 15/00** (2006.01)

B65D 83/06 (2006.01)

A61J 1/00 (2006.01)

B05B 7/14 (2006.01)

(71) Anmelder:

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
55218 Ingelheim, DE**

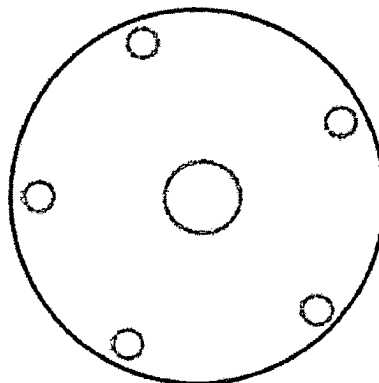
(72) Erfinder:

Wachtel, Herbert, 55218 Ingelheim, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Packmittel für Mehrdosispulverinhalatoren mit optimierten Entleerungseigenschaften**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Verpackung für Arzneimittel, -mischungen oder -formulierungen zur Verwendung in einem Pulverinhalator.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Verpackung für Arzneimittel, -mischungen oder -formulierungen zur Verwendung in einem Pulverinhalator.

Stand der Technik

[0002] Die medizinische, auf die pulmonale Inhalation ausgerichtete Aerosoltherapie mittels Verneblern, Dosieraerosolen oder Pulverinhalatoren spielt eine wichtige Rolle in der Behandlung von zahlreichen Lungenerkrankungen.

[0003] Auf dem Gebiet der Pulverinhalatoren sind Einzeldosen- und Mehrdosen-Geräte bekannt. Die Mehrdosis-Pulverinhalatoren enthalten das Arzneimittel, die -mischung oder die -formulierung entweder in Form eines Pulvervorrats, aus dem durch eine eingebaute Dosiereinheit die jeweilige Einzeldosis aus einer Kavität entnommen wird oder vordosierte, verpackte Einzeldosen, die entweder gemeinsam in dem Gerät bevorratet sind (z.B. in Form von Abpackungen in Blistern) oder bei Gebrauch einzeln in das Gerät eingesetzt werden (z.B. in Form von Kapseln).

[0004] Insbesondere bei den Mehrdosis-Pulverinhalatoren ist die Art und Weise, wie die Pulverformulierung in dem Gerät verpackt vorliegen, für die Produktqualität und damit die Eignung für die inhalative Anwendung, entscheidend.

[0005] Daher ist es eine Hauptaufgabe der Verpackung, die chemische Zusammensetzung der Atmosphäre im Inneren der Verpackung konstant zu halten, um physikalischen oder chemischen Veränderungen des Arzneimittels, der -mischung oder der -formulierung vorzubeugen, bzw. diese stabil zu halten.

[0006] In diesem Zusammenhang unterscheidet man zwischen einer auf eine kurze Zeit ausgerichteten Stabilität, die das Arzneimittel, die -mischung oder -formulierung per se besitzen muss, auch wenn sich nicht durch das Packmittel ausreichend geschützt wird („in-use-Stabilität“) und der Langzeitstabilität, d.h. der Stabilität, die gewährleistet sein muss, solange sich das Arzneimittel, die -mischung oder -formulierung in dem ungeöffneten Packmittel befindet.

[0007] Es ist weiterhin wichtig, dass der Patient die richtige Dosis der Inhalationsformulierung beim Einatmen erhält.

[0008] Unter dem Begriff Feinpartikeldosis versteht man dabei die Dosis, die die Lunge des Patienten erreicht. Die Feinpartikeldosis wird von den Wechselwirkungen der mikronisierten Wirkstoffpartikel untereinander als auch der Wechselwirkungen mit den Hilfsstoffen beeinflusst.

[0009] Es ist weiterhin bekannt, dass besonders durch Änderung des Feuchtigkeitsgrades im Inneren der Verpackung diese Wechselwirkungen derart zunehmen können, dass die Feinpartikeldosis deutlich vermindert ist. Derartige Veränderungen schließen dabei das Eindringen von Wasser in die Verpackung genauso ein, wie das Entfernen von Wasser aus dem Inneren der Verpackung.

[0010] Außerdem ist es erforderlich, dass ein Packmittel eine Form sowie ein Öffnungsmuster besitzt (d.h. die Stellen des Packmittels, die mittels Anstechen oder Schneiden die Öffnung des Blisters ermöglichen), die eine optimierte Luftführung und damit eine optimierte Ausbringung des Arzneimittels, der -mischung oder der -formulierung ermöglichen.

[0011] Beispiele für Mehrdosispulverinhalatoren sind im Stand der Technik bekannt. Beispielsweise aus EP 0 703 800 B1 oder der EP 0 911 047 A1, welche einen Pulverinhalator, bestehend aus einem schalenförmigen Unterteil und einem ebenfalls schalenförmigen Deckel, offenbaren. Der Patient kann nach dem Einlegen der Kapsel in die Kapselhalterung ein Betätigungsorgan drücken, welches aus einer Ruhestellung in eine Bewegung versetzbar ist und dabei mit mindestens einer in die Kapselhalterung einstoßbaren Nadel zusammenwirkt. Mit Hilfe der Nadel bzw. der Nadeln wird die Kapsel angestochen und das Arzneimittel freigesetzt. So offenbaren weiterhin z.B. die DE 3348370 und die DE 3336486 Inhalatoren, die eine scheibenförmige Blisterpackung, die mehrere kreisförmig angeordnete Kavitäten aufweist, beinhalten. Die einzelnen Kavitäten enthalten jeweils eine Dosis eines zur Inhalation bestimmten Medikamenten-Pulvers. Die Kavitäten sind beidseitig z.B. durch eine Siegfolie geschlossen. Zum Ausbringen des Medikamentenpulvers wird die Kavität geöffnet. Ein Luftkanal verbindet die geöffnete Kavität mit dem Mundstück des Inhalators. Beispielfhaft wird der Inhalator

der DE 3336486 näher beschrieben. Dieser weist ein Gehäuse auf, in dem sich eine Kammer (Vorratskammer) findet, die einen Lufteinlass aufweist und in welcher sich ein scheibenförmiger, runder Blister mit abgepackten Medikamententaschen befindet. Der Blister ist lose mit einer runden, rotierbaren Scheibe verbunden. Auf der Scheibe sind umlaufend Löcher ausgebildet, die in axialer Richtung Kontakt mit den Medikamententaschen haben, d.h. die Taschen und Löcher liegen über- bzw. untereinander. Die Kammer weist einen Luftauslass auf. Der Inhalator weist auch einen Kolben auf, der so angeordnet ist, dass er jeweils eine Medikamententasche durchstossend öffnen kann, so dass das Medikament in die Kammer freigesetzt wird und über ein Mundstück eingeatmet werden kann. Es wird auf die Zeichnungen der Patentanmeldung bzw. der US-Patentschrift verwiesen.

[0012] Bezüglich der Verpackung der Medikamentenpulver unterscheidet man zwischen der Primärverpackung und der Sekundärverpackung. Die Primärverpackung ist dadurch gekennzeichnet, dass sie sich unmittelbar mit der Inhalationsformulierung in Kontakt befindet. Gegebenenfalls kann die Primärverpackung von einem zweiten äußeren Schutz umgeben sein, dem Sekundärpackmittel. Das Primärpackmittel kann dabei z.B. eine Kapsel, ein fester oder flexibler Blister mit Kavitäten oder eine Scheibe mit Kavitäten sein.

[0013] Das Sekundärpackmittel kann ein Blister sein, eine Tasche, ein Beutel oder ein anderes Behältnis. Das Sekundärpackmittel umschließt dabei in der Regel das Primärpackmittel vollständig. Sekundärpackmittel werden insbesondere dann verwendet, wenn das Primärpackmittel keinen ausreichenden Schutz vor Feuchtigkeit bietet.

[0014] Das Primärpackmittel und gegebenenfalls das Sekundärpackmittel haben die Aufgabe, den Wirkstoff als auch die gesamte Inhalationsformulierung vor chemischer oder physikalischer Veränderung zu schützen, sodass dieser langfristig stabil bleibt. Zu den physikalischen Veränderungen zählen dabei insbesondere Veränderungen, die das Ausbringen der vorbestimmten Feinpartikeldosis verändern können.

[0015] Die Auswahl eines geeigneten Materials für das Packmittel wird durch zwei Faktoren bestimmt: Zum einen muss das Material die angesprochene Schutzfunktion erfüllen können. Zum anderen muss das Material derart sein, dass der Verpackung die zur Verwendung in dem Pulverinhalator notwendige Form gegeben werden kann und das die ihr zuge dachte Funktion erfüllen kann.

[0016] Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Form des Packmittels, das Anstechmuster des Packmittels, sowie den Füllstand eines Arzneimittels, einer -mischung oder -formulierung zu optimieren, um die Ausbringung eines Arzneimittels, einer -mischung oder -formulierung zu verbessern.

[0017] Die obige Aufgabe wird durch ein Packmittel gemäß Anspruch 1 gelöst. Vorteilhafte Weiterbildungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

Beschreibung der Erfindung

[0018] Die vorliegende Erfindung betrifft daher Packmittel für Inhalationspulver, welche in ihrer Form, in ihrem Anstechmuster, sowie im Füllstand eines Arzneimittels, einer -mischung oder -formulierung optimiert sind.

Beschreibung der Erfindung im Detail

[0019] Die Erfindung betrifft optimierte Packmittel, wie oben beschrieben, die aufgrund der Form ihres Öffnungsmusters in ihrem Anstechmuster, sowie des Füllstands eines Arzneimittels, einer -mischung oder -formulierung eine verbesserte Luftführung und damit eine verbesserte Ausbringung des Arzneimittels, der -mischung oder -formulierung ermöglichen. Vorzugsweise handelt es sich bei den Packmitteln um eine Kapsel, einen Blister, eine Blisterscheibe, eine Blisterschnecke oder ein Blisterband. Nachfolgend werden diese verschiedenen Formen in ihrer Gesamtheit als Blister bezeichnet (mit Ausnahme der Kapsel).

[0020] Die Kapsel besteht in der Regel aus zwei Teilen, einem Kapselkörper (Körper) und einer Kapselkappe (Kappe), die teleskopartig ineinander geschoben werden. Aber auch mehrteilige Kapseln sind bekannt. Vorzugsweise werden Kapseln der Größe 2–4, ganz vorzugsweise der Größe 3 verwendet.

[0021] Das Kapselmaterial ist aus nicht-verdaulichem Kunststoff oder aus Gelatine, insbesondere Hartgelatine.

[0022] Die Blisterscheibe kann beispielsweise eine zylinderartige Scheibe von bis zu 5 mm Höhe und einem

Durchmesser von bis zu 15 cm sein. In der Scheibe sind senkrecht zur Scheibenebene Mulden oder Löcher ausgebildet (Kavitäten). Eine derartige Scheibe kann beispielsweise in einem Inhalator gemäß der DE 3348370 oder der DE 3336486 eingesetzt werden. Ein solcher Inhalator weist ein Gehäuse auf, in dem sich der scheibenförmige, runde Blister mit abgepackten Medikamententaschen befindet. Der Inhalator weist u.a. einen Stift auf, der so angeordnet ist, dass er jeweils eine Medikamententasche öffnen kann, so dass das Medikament in die Kammer freigesetzt wird und über ein Mundstück eingeatmet werden kann.

[0023] Die Gestalt des erfindungsgemäßen Packmittels einschließlich der Form der Kavität wird grundsätzlich durch den zu verwendenden Pulverinhalator vorgegeben. Vorzugsweise hat das Packmittel eine tropfenförmige oder ovale Form oder die Form einer Acht. Die Einströmflächen und die Ausströmfläche bzw. -flächen liegen maximal voneinander entfernt.

[0024] Das Packmittel, welches ein Blister ist, weist zunächst ein Basiselement auf, welches aus einem thermoplastischen Kunststoff besteht und wenigstens zwei durch einen Steg voneinander getrennte Kavitäten. Die Kavitäten sind wenigstens nach einer Seite hin offen, gegebenenfalls auch nach zwei, sich gegenüberliegenden Seiten. Diese Öffnungen sind im einsatzfertigen Packmittel geschlossen, z.B. auch eine mit dem Basiselement fest verbunden Siegfelfolie.

[0025] Das Packmittel kann aus den handelsüblichen Materialien bestehen. Bevorzugt besteht es aus einem Kunststoff. Ganz besonders bevorzugt werden als Materialien Kunststoffe aus der Gruppe der thermoplastische Polymere wie z.B. Polystyrole, Polyolefine, Polyamide, Polyvinylchloride, Polyethylen, Polycarbonat, Polyester, Polypropylen, Polyethylenterephthalat oder Polyurethane verwendet. Diese besitzen die notwendige Steifheit bzw. Beweglichkeit, um die mechanischen Aufgaben des Primärpackmittels zu erfüllen. Auch eignen sich zum Beispiel Naturstoffe wie Gelatine oder Verbundmaterialien aus Kunststoff und Metallen, beispielsweise Aluminium.

[0026] Erfindungsgemäß ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, dass alle Wände der Kavität aus dem gleichen Material bestehen. Bei einer Kavität kann zumindest die die Öffnung verschließende Wandung von anderem Material als die restlichen Wandungen sein.

[0027] Weitere Angaben zur Zusammensetzung oder die Verarbeitung betreffend können dem Stand der Technik entnommen werden, insbesondere der EP599690, EP432438 oder der EP400460.

[0028] Der Füllstand des Arzneimittels, -formulierung oder -mischung im Packmittel kann optimiert werden und richtet sich nach der Fließfähigkeit des Arzneimittels, -formulierung oder -mischung.

[0029] Als Fließfähigkeit bezeichnet man die Fähigkeit des Arzneimittels, -formulierung oder -mischung als Schüttgut leicht fließen zu können. In der Technik wird die Fließfähigkeit ff_c definiert wie folgt:

$$ff_c = \sigma_1 / \sigma_c.$$

[0030] Hierbei ist σ_1 die Verfestigungsspannung und σ_c die Schüttgutfestigkeit. Üblicherweise wird die Fließfähigkeit mittels Ringschergerät bestimmt.

[0031] Für schwer bis nicht fließende Arzneimittel, -formulierungen oder -mischungen gilt für die Fließfähigkeit $4 \geq ff_c > 1$. In diesem Fall verwendet man Packmittel, die teilgefüllt sind, in der Art, dass ein freier Luftdurchgang zwischen mindestens einer Einlassöffnung und einer Auslassöffnung besteht.

[0032] Für leicht fließende Arzneimittel, -formulierungen oder -mischungen gilt für die Fließfähigkeit $4 < ff_c$. In diesem Fall verwendet man Packmittel, die teilgefüllt sind, in der Art, dass ein freier Luftdurchgang zwischen mindestens einer Einlassöffnung und einer Auslassöffnung besteht oder die vollgefüllt sind, so dass sich ein vorteilhaftes Befüllungsverfahren (einfach und kostengünstig) anwenden lässt. In letzterem Fall wird das Füllvolumen durch die Form des Packmittels vorgegeben und ein spezielles Dosierverfahren kann entfallen.

[0033] Als Arzneimittel, -formulierungen oder -mischungen werden alle inhalierbaren Verbindungen eingesetzt, wie z.B. auch inhalierbare Makromoleküle, wie in EP 1 003 478 offenbart.

[0034] Besonders bevorzugt sind in diesem Zusammenhang Arzneimittel, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Anticholinergika, Betamimetika, Steroiden, Phosphodiesterase IV-inhibitoren, LTD4-Antagonisten und EGFR-Kinase-Hemmer, Antiallergika, Derivate von Mutterkornalkaloiden, Triptane, CGRP-Antago-

nisten, Phosphodiesterase-V-Inhibitoren, sowie Kombinationen aus solchen Wirkstoffen, z.B. Betamimetika plus Anticholinergika oder Betamimetika plus Antiallergika. Im Fall von Kombinationen weist wenigstens einer der Wirkstoffe chemisch gebundenes Wasser auf. Bevorzugt werden Anticholinergika-haltige Wirkstoffe eingesetzt, als Monopräparate oder in Form von Kombinationspräparaten.

[0035] Im einzelnen seien als Beispiele für die wirksamen Bestandteile oder deren Salze genannt:

Zur Anwendung gelangende Anticholinergika sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid, Flutropiumbromid, Ipratropiumbromid, Glycopyrroniumsalze, Trosipiumchlorid, Tolterodin, 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-methobromid, 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-methobromid, 2-Fluor-2,2-Diphenylethylsäurescopinester-methobromid, 2-Fluor-2,2-Diphenylethylsäuretropenolester-methobromid, 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid, 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid, 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid, 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid, Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid, 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid und 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.

[0036] Zur Anwendung gelangende Betamimetika sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Albuterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenaline, Ibusterol, Indacaterol, Isoetharine, Isoprenaline, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrine, Metaproterenol, Orciprenaline, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrine, Salmeterol, Salmefamol, Soterenot, Sulphonterol, Tiaramide, Terbutaline, Tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzolsulfonamid, 5-[2-(5,6-Diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on, 4-hydroxy-7-[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl]ethyl]-aminoethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylloxyphe-nyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylaminoethanol und 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

[0037] Zur Anwendung gelangende Steroide sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Prednisolon, Prednison, Butixocortpropionat, RPR-106541, Flunisolid, Beclomethason, Triamcinolon, Budesonid, Fluticason, Mometason, Ciclesonid, Rofleponid, ST-126, Dexamethason, 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbothion säure(S)-fluoromethylester, 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carbothionsäure(S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester und Etiprednol-dichloroacetat (BNP-166), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

[0038] Zur Anwendung gelangende PDE IV-Inhibitoren sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluoromethoxy-3-cyclopropylmethoxy-

benzamid, NCS-613, Pumafentine, (-)p-[(4aR*, 10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid, (R)-(+)-1-(4-Bromobenzyl)-4-[(3-cyclopentyl-oxo)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon, 3-(Cyclopentyl-oxo)-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-iso-thioureido]benzyl)-2-pyrrolidon, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyl-oxo)-4-methoxyphenyl]cyclohexan-1-carbonsäure, 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-on, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol], (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyl-oxo)-4-methoxyphenyl]pyrrolidin-2-yliden]acetat, (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentyl-oxo)-4-methoxyphenyl]pyrrolidin-2-yliden]acetat, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, Arofyllin, Atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin und 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

[0039] Zur Anwendung gelangende LTD4-Antagonisten sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, 1-(((R)-3-(2-(6,7-Difluoro-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methylcyclopropanessigsäure, 1-(((1(R)-3-(2-(2,3-Dichlorothieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methylcyclopropanessigsäure, Pranlukast, Zafirlukast, [2-[[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 und L-733321, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

[0040] Zur Anwendung gelangende EGFR-Kinase-Hemmer sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyl-oxo-chinazolin, 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]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyl-oxo-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetyl-amino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-[N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

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

[0041] Unter Säureadditionssalzen mit pharmakologisch verträglichen Säuren zu deren Bildung die Verbindungen gegebenenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise Salze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrobenzoat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat, bevorzugt Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydrofumarat und Hydromethansulfonat verstanden.

[0042] Als Antiallergika: Dinatriumcromoglicat, Nedocromil.

[0043] Als Derivate der Mutterkornalkaloide: Dihydroergotamin, Ergotamin.

[0044] Für die Inhalation kommen Arzneimittel, Arzneimittelformulierungen und -mischungen mit den o.g. Wirkstoffen in Betracht, sowie deren Salze, Ester sowie die Kombination dieser Wirkstoffe, Salze und Ester.

Beschreibung der Abbildungen:

[0045] Die Abbildungen zeigen exemplarisch die verschiedenen Formen einer Kapsel oder einer Einzelkavität eines Blisters (in ihrer Gesamtheit Packmittel genannt) sowie die entsprechenden Anstechpositionen.

[0046] Die Abbildungen dienen der Illustration ohne den Umfang der Erfindung einzuschränken.

[0047] **Fig. 1:** Kugel oder Halbkugel, 5 lochförmige Einlass-Öffnungen, 1 Auslass

[0048] **Fig. 2:** Kugel oder Halbkugel, 4 lochförmige Einlass-Öffnungen, 1 Auslass

[0049] **Fig. 3:** Ovalform, 6 lochförmige Einlass-Öffnungen, 1 Auslass

[0050] **Fig. 4:** Ovalform, 5 lochförmige Einlass-Öffnungen, asymmetrisch, 1 Auslass

[0051] **Fig. 5:** Ovalform, 3 lochförmige Einlass-Öffnungen, asymmetrisch, 1 Auslass

[0052] **Fig. 6:** Ovalform, 2 lochförmige Einlass-Öffnungen

[0053] **Fig. 7:** Knochenform, 2 × 3 lochförmige Einlass-Öffnungen, 1 Auslass

- [0054] [Fig. 8](#): Knochenform, 2 × 2 lochförmige Einlass-Öffnungen, asymmetrisch, 1 Auslass
- [0055] [Fig. 9](#): Form der Zahl "Acht", 2 × 3 lochförmige Einlass-Öffnungen, 1 Auslass
- [0056] [Fig. 10](#): Form der Zahl "Acht", 2 × 2 lochförmige Einlass-Öffnungen, asymmetrisch, 1 Auslass
- [0057] [Fig. 11](#): Tropfenform, 3 lochförmige Einlass-Öffnungen, 1 Auslass
- [0058] [Fig. 12](#): Tropfenform, 4 lochförmige Einlass-Öffnungen, 1 Auslass
- [0059] [Fig. 13](#): Tropfenform, Sichelschnitt-Einlass, 1 Auslass

Beispiel:

[0060] Die Entleerungseigenschaften wurden mit einem Modellpulver (Glaskugeln) in der Weise bestimmt, dass bei vorgegebenem, konstantem Volumenstrom (entsprechend 10 L/min Luft) die Zeit bis zur Entleerung gemessen wurde. Tabelle 1 gibt die Ergebnisse der verschiedenen Formen für Kapseln oder Blister wieder. Die Einlassöffnungen sind zeichnerisch als kleine Kreise, die Auslassöffnungen als große Kreise dargestellt.

Tabelle 1

Typ	Bezeichnung	Entleerzeit (s)
1	Kugel oder Halbkugel, 5 Einlässe	> 100
2	Kugel oder Halbkugel, 4 Einlässe	> 100
3	Ovalform, 6 Einlässe	57
4	Ovalform, 5 Einlässe, asymmetrisch	10

Typ	Bezeichnung	Entleerzeit (s)
5	Ovalform, 3 Einlässe, asymmetrisch	2.2
6	Ovalform, 2 Löcher	> 100
7	Knochen, 2x3 Einlässe	38
8	Knochen, 2x2 Einlässe, asymmetrisch	2.7
9	Acht, 2x3 Einlässe	> 100
10	Acht, 2x2 Einlässe, asymmetrisch	> 100
11	Tropfen, 3 Einlässe	2.9
12	Tropfen, 4 Einlässe	2.4
13	Tropfen, Sichelschnitt-Einlass	1.7

[0061] Die Ergebnisse der Tabelle 1 zeigen, dass die Entleerungseigenschaften eines Packmittels wesentlich von ihrer Form und ihrer Öffnung bzw. ihrer Öffnungen abhängen.

Tabelle 2

Name	Rückstand nach Entleerung (%)			Entleerungszeit (Sekunden)		
	Fenoterol Mikronisat	Fenoterol Pulver- mischung	Tiotropium Pulver- mischung	Fenoterol Mikronisat	Fenoterol Pulver- mischung	Tiotropium Pulver- mischung
1	88,63	84,02	46,896	8,46	7,91	6,8
2	87,04	87,58	45,832	9,35	7,42	6,44
3	52,95	39,28	13,936	4,29	3,13	3,46
4	29,93	23,49	5,744	1,19	1,27	1,66
5	32,88	16,37	11,408	1,2	1,31	1,03
6	80,25	71,81	33,816	6,95	6,53	5,63
7	51,37	33,93	20,56	3,95	3,18	2,92
8	38,39	19,33	13,216	1,71	1,41	0,86
9	71,6	57,52	31,56	5,7	4,76	4,23
10	68,69	54,36	28,608	5,85	4,03	5,24
11	38,07	22,15	8,304	2,21	1,82	0,93
12	37,73	9,78	6,984	1,85	1,27	0,3
13	34,36	10,81	5,12	0,69	0,35	0,6

[0062] Die Flussrate der Luft durch das Packmittel in handelsüblicher Größe: 10 Liter/Minute.

[0063] Der Wirkstoff in mikronisierter Form besitzt eine Teilchengröße von 1–5 µm. Die Pulvermischung enthält außer dem Wirkstoff weiterhin Laktose 200 m.

[0064] Die Ergebnisse der Tabelle 2 zeigen für die Wirkstoffe Fenoterol und Tiotropium
a) den in der Kavität verbleibenden Rückstand, sowie
b) die Entleerungszeit der Kavität.

[0065] Eine Kavität eines Packmittels, welche einen optimierten Luftstrom aufgrund ihrer Form und ihres Öffnungsmusters hat, zeigt deutlich verbesserte Entleerungseigenschaften. Für das Verhältnis V (Summe der Einströmflächen dividiert durch Summe der Ausströmflächen) gilt: $0,5 < V < 2$. Bevorzugt sollte die Summe der Einströmflächen gleich der Summe der Ausströmflächen sein.

Patentansprüche

1. Packmittel zur Verwendung im Pulverinhalator, dadurch charakterisiert, dass das Packmittel in seiner Form, sowie den Füllstand eines Arzneimittels, einer -mischung oder -formulierung optimiert ist und das Packmittel derart geöffnet werden kann, dass die Ausbringung des Arzneimittels, -mischung oder -formulierung optimiert ist.

2. Packmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Kapsel handelt.

3. Packmittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Kapsel der Größe 2–4, vorzugsweise der Größe 3, handelt.

4. Packmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um einen Blister, eine Blisterscheibe, eine Blisterschnecke oder ein Blisterband mit einer oder mehreren Kavitäten handelt.
5. Packmittel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass pro Kavität oder Kapsel die Summe der Einströmflächen gleich der Summe der Ausströmfläche bzw. -flächen ist.
6. Packmittel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Kavität oder Kapsel maximal mit Luft durchströmt wird.
7. Packmittel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Kavität oder Kapsel tropfenförmig ist und die Einströmflächen sowie die Ausströmfläche bzw. -flächen maximal voneinander entfernt liegen.
8. Packmittel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Kavität oder Kapsel eine ovale Form besitzt und die Einströmflächen sowie die Ausströmfläche bzw. -flächen maximal voneinander entfernt liegen.
9. Packmittel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Kavität oder Kapsel die Form einer Acht besitzt und die Einströmflächen sowie die Ausströmfläche bzw. -flächen maximal voneinander entfernt liegen.
10. Packmittel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Kavität oder Kapsel eine Form gemäß [Fig. 1–Fig. 13](#) hat.
11. Packmittel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Kavität oder Kapsel ein Öffnungsmuster gemäß [Fig. 1–Fig. 13](#) hat.
12. Pulverinhalator enthaltend ein Packmittel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

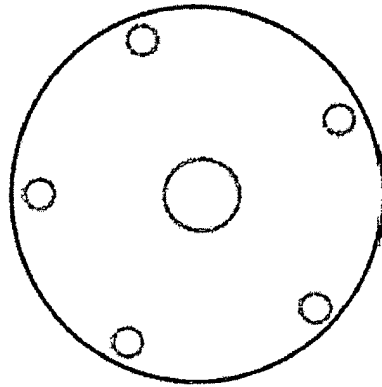


Fig. 1

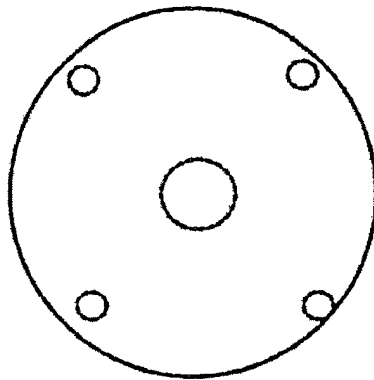


Fig. 2

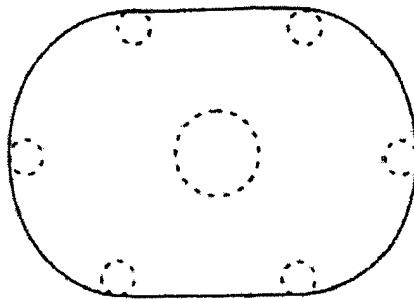


Fig. 3

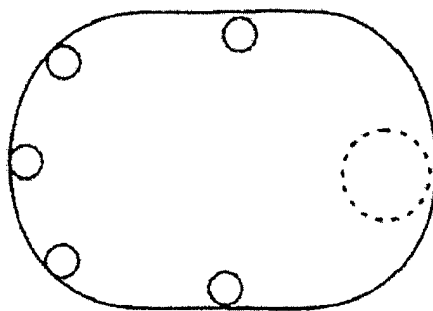


Fig. 4

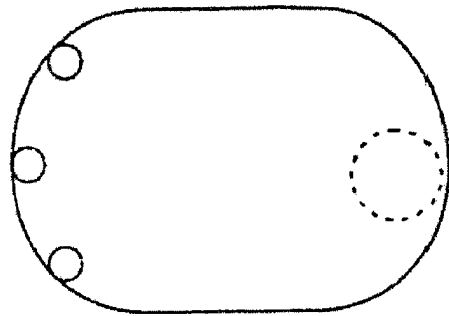


Fig. 5

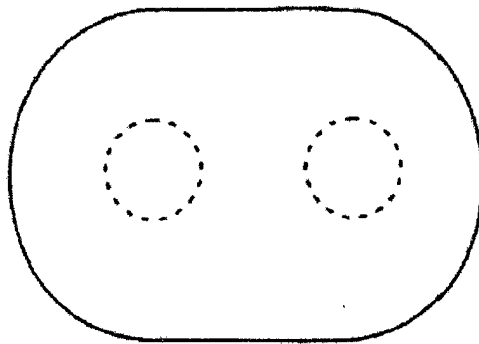


Fig. 6

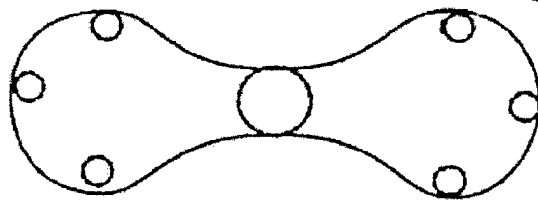


Fig. 7

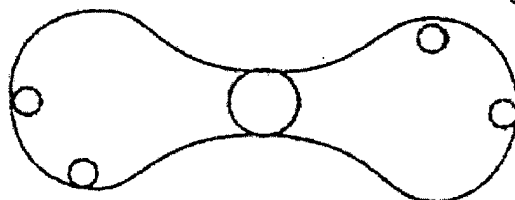


Fig. 8

Fig. 9

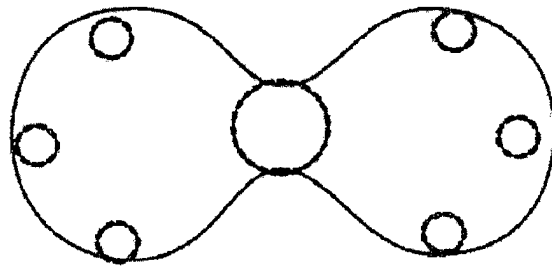


Fig. 10

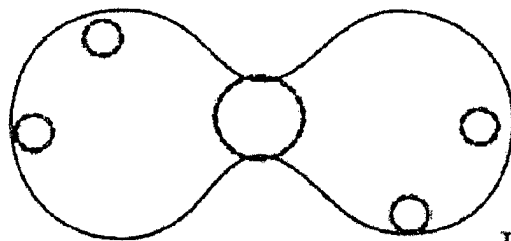


Fig. 11

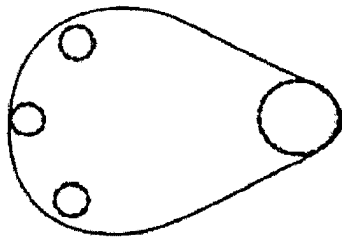


Fig. 12

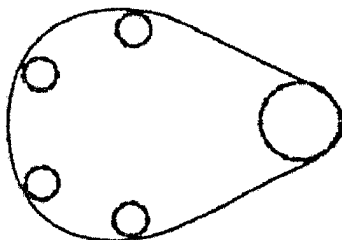


Fig. 13

