



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 19 864 T2 2009.04.23

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 562 662 B1

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

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 19 864.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP03/13074

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 795 835.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2004/045688

(86) PCT-Anmeldetag: 18.11.2003

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 03.06.2004

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 17.08.2005

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 19.03.2008

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 23.04.2009

(30) Unionspriorität:

0227128 20.11.2002 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(72) Erfinder:

RAND, Paul Kenneth, Ware, Hertfordshire SG12  
0DP, GB

(54) Bezeichnung: **Verfahren zum Bereitstellen einer Kapsel mit einem Pulverarzneimittel**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****Gebiet der Erfindung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zum Bereitstellen einer mit einem Pulver gefüllten Kapsel, und handelt insbesondere, aber nicht ausschließlich, von einem Verfahren zum Bereitstellen einer derartigen Kapsel, die mit einem pharmazeutischen Pulver gefüllt ist, zum Beispiel ein inhalierbares pharmazeutisches Pulver.

**Hintergrund der Erfindung**

**[0002]** Trockenpulver-Inhalationsvorrichtungen („dry powder inhalation devices“, kurz „DPI“) sind zur Verwendung bei der Behandlung von Atmungsstörungen gut etabliert. Als ein Beispiel kann die DIS-KUS®-Vorrichtung von GlaxoSmithKline erwähnt werden. Im Allgemeinen ist die pharmazeutische Zusammensetzung als ein atembares Pulver formuliert, und das Pulver ist in eine Vielzahl von Einheitsdosen unterteilt, wobei jede Dosis in ihrer eigenen abgedichteten Umschließung enthalten ist, zum Beispiel Blister an einem Dosierungsstreifen. Bei Verwendung des Inhalators werden die Umschließungen geöffnet, eine zur Zeit, durch einen Öffnungsmechanismus der Inhalationsvorrichtung, und die Pulverdosis in den Atemweg eines Patienten mitgerissen, durch einen Luftstrom, der durch die Vorrichtung erzeugt wird, durch den Patienten, der an einem Mundstück der Vorrichtung inhaliert.

**[0003]** Einige der abgedichteten Umschließungen, die in DPIen verwendet werden, sind schwierig mit einer Einheitsdosis des pharmazeutischen Pulvers zu füllen. Es ist ein Ziel der Erfindung, eine Kapsel zum Halten eines Pulvers bereitzustellen, die ihr Füllen mit dem Pulver erleichtert.

**[0004]** Als Hintergrundtechnik können WO01/07107, WO02/096489, US-A-2587215, US-A-4446862, GB-A-2323042 und US1410556 erwähnt werden.

**Zusammenfassung der Erfindung**

**[0005]** Die Erfindung sieht ein Verfahren zum Bereitstellen einer mit einem Pulver gefüllten Kapsel gemäß Anspruch 1 vor.

**[0006]** Der Luftstrom durch den Kapselkörper kann durch Aufbringen eines Vakuums an der ersten Öffnung des Kapselkörpers erzeugt werden.

**[0007]** Bevorzugte Merkmale der Erfindung sind in den hieran angefügten, untergeordneten Ansprüchen angegeben, sowie in der nicht beschränkenden beispielhaften Ausführungsform der Erfindung, die nachstehend unter Bezugnahme auf die beigefügten

Figuren der Zeichnungen beschrieben wird.

**Kurze Beschreibung der Zeichnungen**

**[0008]** [Fig. 1](#) ist eine Seitenansicht im Teilschnitt von einer Kapsel für ein Pulverprodukt gemäß der vorliegenden Erfindung in einer Füllposition, wobei die Kapsel ein Hülsenteil und ein Kolbenteil umfasst, der in dem Hülsenteil gleitbar anbringbar ist.

**[0009]** [Fig. 2](#) ist eine Querschnittsansicht des Kolbenteils im Schnitt nach II-II in [Fig. 1](#), die eine Umfangsanordnung von Längskanälen zeigt, die in einem Abschnitt der äußeren Oberfläche des Kolbenteils ausgebildet sind.

**[0010]** [Fig. 3](#) ist eine Seitenansicht im Teilschnitt, die den Kolbenteil in einer abgedichteten Position in dem Hülsenteil zeigt, mit dem Pulverprodukt in einer abgedichteten Kammer enthalten, die zwischen dem Kolben- und dem Hülsenteil definiert ist.

**[0011]** [Fig. 4](#) ist eine Seitenansicht im Teilschnitt der Kapsel, mit dem Kolbenteil in einer Ablassposition relativ zu dem Hülsenteil.

**Ausführliche Beschreibung der beispielhaften Ausführungsform der Erfindung**

**[0012]** In den Figuren der Zeichnungen wird eine im Allgemeinen zylindrische Kapsel **1** gezeigt, die geeignet ist, mit einem Pulverprodukt **2** gefüllt zu werden. Die Kapsel **1** hat eine besondere Anwendung für Trockenpulverprodukte, insbesondere pharmazeutische Trockenpulverformulierungen zur Inhalation durch einen Patienten. Die Kapsel **1** kann in einem Trockenpulverinhalator verwendet werden.

**[0013]** Die Kapsel **1** weist einen zweiteiligen Aufbau auf, mit einem im Allgemeinen zylindrischen äußeren Hülsenteil **3** und einem im Allgemeinen zylindrischen inneren Kolbenteil **5**. Die Kapsel **1** ist vorzugsweise aus luft- und feuchtigkeitsdichten Materialien hergestellt, insbesondere falls das Pulver **2** hygroskopisch ist, wie es der Fall bei vielen pharmazeutischen Pulvern ist. Wo die Kapsel für ein pharmazeutisches Pulver ist, ist das Material ein inertes pharmazeutisch akzeptables Material.

**[0014]** Der äußere Hülsenteil **3** weist eine ringförmige Wand **8** auf, mit einer äußeren Umfangsoberfläche **9** und einer inneren Umfangsoberfläche **11**. Die innere Umfangsoberfläche **11** begrenzt ein axiale Bohrung **13**, die durch den Hülsenteil **3** von einem oberen offenen Ende **15** zu einem unteren offenen Ende **17** durchgeht. Das obere offene Ende **15** weist einen Senkzugang **27** auf.

**[0015]** Die innere Umfangsoberfläche **11** ist so geformt, dass sie eine Einschränkung **19** in der Bohrung

**13** definiert, um die Bohrung **13** in einen oberen Abschnitt **21** und einen unteren Abschnitt **23** zu unterteilen. Die Einschränkung **19** bei dieser Ausführungsform nimmt die Form einer Stufe oder Schulter an, die sich radial in die Bohrung **13** erstreckt, um einen Zwischenbohrungsabschnitt **25** zu definieren, mit einem engeren Innendurchmesser als derjenige der oberen und unteren Abschnitte **21, 23**. Die Einschränkung **19** in der Bohrung **13** ist derart elastisch verformbar, dass, bei Aufbringung einer nach unten gerichteten Kraft darauf, sie in der Lage ist, nach unten zu dem unteren offenen Ende **17** hin abgelenkt bzw. durchgebogen zu werden, und, beim Lösen der nach unten gerichteten Kraft, kehrt sie in ihre nicht verformte Position zurück. Dies lässt zu, dass der Kolbenteil **5** in dem Hülsenteil **3** in unterschiedlichen Gleitpositionen am Platz gehalten wird, und dass eine dynamische Dichtung zwischen dem Hülsen- und dem Kolbenteil **3, 5** ausgebildet wird.

**[0016]** Der Hülsenteil **3** ist vorzugsweise aus einem Kunststoffmaterial hergestellt, zum Beispiel durch einen Formgebungsprozess, wie beispielsweise Spritzgießen oder Mikroformgebung.

**[0017]** Der Hülsenteil **3** kann eine Länge (Höhe) in dem Bereich von ungefähr 5 mm bis ungefähr 15 mm aufweisen, und einen Außendurchmesser in dem Bereich von ungefähr 3 mm bis ungefähr 8 mm. Mit anderen Worten kann die Kapsel **1** als eine „Mikrokapsel“ bezeichnet werden. Die Bohrung **13** kann einen Innendurchmesser (in dem oberen und dem unteren Abschnitt **21, 23**) in dem Bereich von ungefähr 1 mm bis ungefähr 6 mm aufweisen. Eine derartige Kapsel **1** ist zum Halten einer Einheitsdosis eines pharmazeutischen Pulvers in dem Bereich von ungefähr 2 µg bis ungefähr 30 mg geeignet. Die Kapsel **1** kann eine Einheitsdosis einer reinen Arzneimittel-Wirkstoffsubstanz enthalten, oder ein Gemisch aus reinen Arzneimittel-Wirkstoffsubstanzen, in dem Bereich von ungefähr 2 µg bis ungefähr 250 µg (d. h. keine Schüttfüllstoffe), oder eine aufgeschüttete Einheitsdosis eines pharmazeutischen Pulver bis zu ungefähr 30 mg.

**[0018]** Für eine kleine Einheitsdosis aus pharmazeutischem Pulver, zum Beispiel in dem Bereich von ungefähr 2–250 µg, wird es bevorzugt, dass der Hülsenteil **3** eine Länge (Höhe) in dem Bereich von ungefähr 5 mm bis ungefähr 6 mm aufweist, einen Außendurchmesser in dem Bereich von ungefähr 3 mm bis ungefähr 5 mm, und einen Innendurchmesser in dem Bereich von ungefähr 1 mm bis ungefähr 3 mm, bevorzugter ungefähr 2 mm.

**[0019]** Sich nun dem Kolbenteil **5** zuwendend, wie in den [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) gezeigt, weist dieser einen Schenkel **29** mit einem im Allgemeinen zylindrischen Querschnitt auf. Der Schenkel **29** weist einen oberen Abschnitt **31** auf, einen unteren Abschnitt **33** mit einem kleineren Außendurchmesser als der obere Ab-

schnitt **31**, und einen konisch erweiterten Abschnitt **35**, der den oberen und den unteren Abschnitt **31, 33** verbindet. Eine Reihe von Längsnuten oder -spannuten **37** ist umfänglich um einen unteren Endabschnitt **34** des oberen Schenkelabschnitts **31** angeordnet.

**[0020]** Wie am deutlichsten in [Fig. 4](#) gezeigt wird, weist der obere Abschnitt **31** des Schenkels **29** einen Außendurchmesser **d1** auf, welcher der gleiche, oder typischer größer als der „normale“ Innendurchmesser **d2** des Zwischenabschnitts **25** der Bohrung **13** in dem Hülsenteil **13** ist. Somit passt der obere Abschnitt **31** des Schenkels **29** in den Zwischenabschnitt **25** mit einer Presspassung, wobei die elastisch verformbare Natur der Einschränkung **19** die Ausbildung der Presspassung erleichtert, insbesondere wenn der Außendurchmesser **d1** des oberen Abschnitts **31** des Schenkels **29** größer ist als der Innendurchmesser **d2** des Zwischenabschnitts **25** der Bohrung **13**. Bei dieser besonderen Ausführungsform beträgt der Innendurchmesser **d2** des Zwischenbohrungsabschnitts **25** weniger als der Außendurchmesser **d1** des oberen Schenkelabschnitts **31**, wie man durch einen Vergleich der [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) zu schätzen wissen wird.

**[0021]** An einem oberen Ende des Schenkels **29** ist ein koaxial angeordneter Kolbenkopf **39** mit einem größeren Außendurchmesser als der Schenkel **29** vorgesehen.

**[0022]** Der Kolbenteil **5** ist auch vorzugsweise aus einem Kunststoffmaterial hergestellt, zum Beispiel durch einen Formgebungsprozess, wie beispielsweise Spritzgießen oder Mikroformgebung.

**[0023]** Bei der Verwendung wird der Kolbenteil **5** zuerst in dem Hülsenteil **3** in einer Füllposition gleitbar angebracht, die in [Fig. 1](#) gezeigt wird. In der Füllposition ist der obere Abschnitt **31** des Schenkels **29** des Kolbenteils **5** in dem Zwischenabschnitt **25** der Bohrung **13** gleitbar aufgenommen, so dass er im Reibungseingriff damit gehalten wird, derart, dass die Längsnuten **37** den oberen und den unteren Bohrungsabschnitt **21, 23** in Fluidverbindung miteinander platzieren. In dieser Hinsicht wird angemerkt, dass die Längsnuten **37** eine längere Längsabmessung als diejenige des Zwischenabschnitts **25** der Bohrung **13** aufweisen. Ein Platzieren des Kolbenteils **5** in die Füllposition beabstandet den Kolbenkopf **39** über dem oberen offenen Ende **15** der Bohrung **13**, wie weiter in [Fig. 1](#) gezeigt wird. Auf diese Art wird ein Einlasspfad **41** in dem oberen Abschnitt **21** der Bohrung **13** definiert.

**[0024]** Mit dem Kolbenteil **5** in seiner Füllposition, zieht ein Aufbringen eines Vakuums an dem unteren offenen Ende **17** des Hülsenteils **3** Pulverpartikel **2** aus einer Partikelwolke in die äußere Umgebung um die Kapsel **1** in den oberen Bohrungsabschnitt **21**

durch den Einlasspfad **41**, als eine Folge des Vakuumdrucks, der in dem oberen Bohrungsabschnitt **21** durch die Längsnuten **37** wirkt. Dies wird durch die Pfeile A in [Fig. 1](#) schematisch gezeigt.

**[0025]** Die Längsnuten **37** weisen eine derartige Größe auf, dass die Pulverpartikel **2** darin verstopfen. Dies hindert das Vakuum nicht daran, einen negativen Druck in dem oberen Bohrungsabschnitt **21** in der Füllposition zu erzeugen, aber verhindert, dass das Pulver **2** von dem oberen Bohrungsabschnitt **21** zu dem unteren Bohrungsabschnitt **23** sickert. Als ein Beispiel können die Nuten **37** eine Tiefe in dem Bereich von im Wesentlichen 0,005–0,01 mm aufweisen, vorzugsweise im Wesentlichen 0,007 mm.

**[0026]** Sobald der obere Bohrungsabschnitt **21** mit der erforderlichen Pulverdosis **2** gefüllt wurde, zum Beispiel eine Einheitsdosis eines pharmazeutischen Pulvers, wird das Vakuum entfernt und der Kolbenteil **5** gleitet nach unten in dem Hülsenteil **3** in eine abgedichtete Position, die in [Fig. 3](#) gezeigt wird. Die Gleitbewegung des Kolbenteils **5** in die abgedichtete Position führt dazu, dass:

- (i) Sich die Längsnuten **37** aus dem Zwischenbohrungsabschnitt **25** heraus in den unteren Bohrungsabschnitt **23** bewegen, um den oberen Schenkelabschnitt **31** in einen abdichtenden Reibungseingriff mit dem Zwischenabschnitt **25** zu bringen.
- (ii) Der Kolbenkopf **39** in einen abdichtenden Eingriff mit dem Senkzugang **27** der Bohrung **13** gebracht wird.

**[0027]** Dies verhindert oder unterbindet den Eintritt von Luft oder Feuchtigkeit in den oberen Bohrungsabschnitt **21** und verhindert den Austritt des Pulvers **2** aus der Kapsel **1**. Somit ist in der abgedichteten Position, das in den oberen Bohrungsabschnitt **21** hinein gezogene Pulver **2** abdichtend darin befindlich.

**[0028]** Wenn es erforderlich ist, dass die Dosis des Pulvers **2** in dem oberen Bohrungsabschnitt **21** entladen bzw. abgelassen wird, wird der Kolbenteil **5** nach oben in eine Ablassposition geschoben, die in [Fig. 4](#) gezeigt wird. In der Ablassposition des Kolbenteils **5** ist der Kolbenkopf **39** oberhalb des oberen offenen Endes **15** des Hülsenteils **3** beabstandet, und der untere Abschnitt **33** des Schenkels **29** ist in dem Zwischenbohrungsabschnitt **25** positioniert. Auf diese Art wird ein Luftstrompfad, durch die Pfeile B ange deutet, vorgesehen, der ermöglicht, dass das Pulver **2** in dem oberen Bohrungsabschnitt **21** aus der Kapsel **1** abgelassen wird, aus dem oberen offenen Ende **15** des Hülsenteils **3** heraus. Das Pulver **2** kann auf diese Art durch Aufbringen eines positiven Luftdrucks an die Bohrung **13** des Hülsenteils **3** durch das untere offene Ende **17** abgelassen werden.

**[0029]** Die Elastizität der Einschränkung **19** wird

durch Vergleichen des Winkels  $\theta$  geschätzt werden, den die Einschränkung **19** mit der inneren Umfangs Oberfläche **11** in dem abgedichteten Zustand bildet, der in [Fig. 3](#) gezeigt wird, mit dem „Rückkehrwinkel“ oder „normalen“ Winkel  $\alpha$ , den sie in dem Ablasszustand bildet, der in [Fig. 4](#) gezeigt wird.

**[0030]** Geeignete Medikamente für das inhalierbare pharmazeutische Pulver, zur Verwendung bei der vorliegenden Erfindung, können ausgewählt werden aus zum Beispiel schmerzlindernden Mitteln, z. B. Codein, Dihydromorphin, Ergotamin, Fentanyl oder Morphin; Präparaten für den Hals, z. B. Diltiazem; Antiallerika, z. B. Cromoglycat (z. B. als das Natriumsalz), Ketotifen oder Nedocromil (z. B. als das Natriumsalz); Antiinfektiva, z. B. Cephalosporine, Penicilline, Streptomycin, Sulphonamide, Tetracycline und Pentamidin; Antihistamine, z. B. Methapyrilene; entzündungshemmende Mittel, z. B. Beclomethason (z. B. als das Dipropionat-Ester), Fluticason (z. B. als das Propionat-Ester), Flunisolide, Budesonid, Roflupronid, Mometason (z. B. als das Furoat-Ester), Ciclesonid, Triamcinolon (z. B. als das Acetonid), oder  $6\alpha,9\alpha$ -Difluor- $11\beta$ -Hydroxy- $16\alpha$ -Methy- $1-3$ -Oxo- $17\alpha$ -Propionyloxy-Androsta- $1,4$ -Dien- $17\beta$ -Carbothioicäure S-( $2$ -Oxo-Tetrahydro-Furan- $3$ -yl)Ester; Hustenmittel, z. B. Noscapin; Broncho-Dilatoren, z. B. Albuterol (z. B. als freie Base oder Sulphat), Salmeterol (z. B. als Xinafoat), Ephedrin, Adrenalin, Fenoterol (z. B. als Hydrobromid), Formoterol (z. B. als Fumarat), Isoprenalin, Metaproterenol, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pirbuterol (z. B. als Acetat), Reoproterol (z. B. als Hydrochlorid), Rimiterol, Terbutalin (z. B. als Sulphat), Isoetharin, Tulobuterol oder  $4$ -Hydroxy- $7$ -[ $2$ -[ $2$ -[ $3$ -( $2$ -Phenylethoxy)Propyl]Sulfonyl]Ethyl]Amino]Ethyl- $2(3\text{H})$ -Benzothiazolone; Adenosin  $2\alpha$  Agonisten, z. B. ( $2R,3R,4S,5R$ )- $2$ -[ $6$ -Amino- $2$ -( $1S$ -Hydroxymethyl- $2$ -Phenyl-Ethylamino)-Purin- $9$ -yl]- $5$ -( $2$ -Ethyl- $2\text{H}$ -Tetrazol- $5$ -yl)-Tetrahydro-Furan- $3,4$ -Diol (z. B. als Maleat);  $\alpha_4$  Integrin-Inhibitoren, z. B. ( $2S$ )- $3$ -[ $4$ -([ $4$ -(Aminocarbonyl)- $1$ -Piperidinyl]Carbonyl)Oxy]Phenyl]- $2$ -[ $((2S)$ - $4$ -Methyl- $2$ -[ $2$ -( $2$ -Methylphenoxy)Acetyl]Amino]Pentanoyl]Amino]Propanoicäure (z. B. als freie Säure oder Kaliumsalz); Diuretika, z. B. Amilorid; Anticholinergika, z. B. Ipratropium (z. B. als Bromid), Tiotropium, Atropin oder Oxitropium; Hormone, z. B. Cortison, Hydrocortison oder Prednisolon; Xanthine, z. B. Aminophyllin, Cholin-Theophyllinat, Lysin-Theophyllinat oder Theophyllin; therapeutische Proteine und Peptide, z. B. Insulin oder Glucagon; Impfstoffe, Diagnostika und Gentherapien. Es wird einem Fachmann klar sein, dass, wo es angemessen ist, die Medikamente in der Form von Salzen (z. B. als Alkalimetall- oder Aminsalze oder als Säurezusatz-Salze) oder als Ester (z. B. niedrige Alkylester) oder als Solvate (z. B. Hydrate) verwendet werden, um die Aktivität und/oder Stabilität des Medikaments zu optimieren.

**[0031]** Bevorzugte Medikamente sind ein entzündungshemmendes Mittel (zum Beispiel ein Kortikosteroid oder ein NSAID), ein anti-cholinergisches Mittel, ein  $\beta_2$ -Adrenorezeptor-Agonist, ein Antiinfektiava-Mittel (z. B. ein Antibiotikum oder ein Antiviral) und ein Antihistamin. Das Medikament kann das einzige Medikament in der Kapsel sein, oder in Kombination mit einem anderen Medikament. Bevorzugte Kombinationen basieren auf den oben angeführten, bevorzugten Medikamenten.

**[0032]** Bevorzugt als eine Komponente einer Medikamentenkombination in der Kapsel sind Albuterol, Salmeterol, Fluticason-Propionat und Beclomethason-Dipropionat, und Salze oder Solvate davon, z. B. das Sulfat von Albuterol und das Xinafoat von Salmeterol.

**[0033]** Eine besonders bevorzugte Medikamentenkombination zur Verwendung in der Kapsel der Erfindung ist ein Bronchodilator in Kombination mit einem entzündungshemmenden Mittel. Der Bronchodilator ist geeigneterweise ein Beta-Agonist, insbesondere ein langwirkender Beta-Agonist (long-acting beta-agonist, LABA). Geeignete Bronchodilatoren umfassen Salbutamol (z. B. als die freie Base oder das Sulfatsalz), Salmeterol (z. B. als das Xinafoat-Salz) und Formoterol (z. B. als das Fumarat-Salz). Das entzündungshemmende Mittel ist geeigneterweise ein entzündungshemmendes Steroid. Geeignete entzündungshemmende Zusammensetzungen umfassen ein Beclomethason-Ester (z. B. das Dipropionat), ein Fluticason-Ester (z. B. das Propionat) oder Budesonid oder irgendein Salz oder Solvat davon. Eine bevorzugte Kombination ist Fluticason-Propionat und Salmeterol, oder irgendein Salz oder Solvat davon (insbesondere das Xinafoat-Salz). Eine weitere bevorzugte Kombination ist Budesonid und Formoterol oder irgendein Salz oder Solvat davon (z. B. Formoterol als das Fumarat-Salz).

**[0034]** Im Allgemeinen weisen Partikel von Medikamenten in Pulverform, die für die Abgabe an den Bronchial- oder Alveolarbereich der Lunge geeignet sind, einen aerodynamischen Durchmesser von weniger als 10 Mikrometer auf, vorzugsweise weniger als 6 Mikrometer. Partikel mit einer anderen Größe können verwendet werden, falls eine Abgabe an andere Abschnitte des Atmungstrakts gewünscht wird, wie beispielsweise die Nasenhöhle, der Mund oder Hals. Das Medikament kann als reines Arzneimittel abgegeben werden, oder zusammen mit Wirkstoffträgern (Trägern), die zur Inhalation geeignet sind. Geeignete Wirkstoffträger umfassen organische Wirkstoffträger wie beispielsweise Polysaccharide (z. B. Stärke, Cellulose und dergleichen), Lactose, Glucose, Mannitol, Aminosäuren und Maltodextrine, und anorganische Wirkstoffträger, wie beispielsweise Calciumcarbonat oder Natriumchlorid. Lactose ist ein bevorzugter Wirkstoffträger. Der Wirkstoffträger kann

mit dem Medikament über bekannte Verfahren enthalten sein, wie beispielsweise Beimengen, Co-Ausfällen und dergleichen.

**[0035]** Partikel der Medikamente in Pulverform und/oder Wirkstoffträger können durch herkömmliche Techniken, z. B. Mikronisieren, Mahlen oder Sieben, hergestellt werden. Zusätzlich können Medikamenten- und/oder Wirkstoffpulver mit bestimmten Dichten, Größenbereichen, oder Charakteristika, entwickelt werden. Partikel können Wirkstoffe, oberflächenaktive Stoffe, wandbildende Materialien oder andere Komponenten umfassen, die von den Fachleuten als wünschenswert erachtet werden.

**[0036]** Man wird verstanden, dass die hierin oben beschriebene Ausführungsform auf viele unterschiedliche Arten variiert und modifiziert werden kann, und andere Gestalten innerhalb des Bereichs der beigefügten Ansprüche annehmen kann. Mit diesem im Gedächtnis, dient die Verwendung von Bezugszeichen in den beigefügten Ansprüchen lediglich der Darstellung, und ist nicht so gemeint, dass es eine beschränkende Wirkung auf den Bereich der Ansprüche hat. Schließlich ist die Verwendung von Präfixen, wie beispielsweise „im Wesentlichen“ und „im Allgemeinen“ usw., bei numerischen Werten, Geometrien und anderen Parametern in der Beschreibung so gemeint, dass sie den genauen numerischen Wert, Geometrie und Parameter umfasst.

## Patentansprüche

1. Verfahren zum Bereitstellen einer mit einem Pulver gefüllten Kapsel, mit folgenden Schritten:
  - (a) (i) Bereitstellen einer Kapsel (1) mit einem Körper, der mit einer inneren Kammer (21) versehen ist, um das Pulver zu halten, und einer ersten und einer zweiten Öffnung (17, 15) zu einer äußeren Umgebung, wobei der Körper geeignet ist, aus einem Füllzustand, in dem die erste und die zweite Öffnung durch die innere Kammer miteinander in Fluidverbindung platziert sind, wodurch die Erzeugung eines Luftstroms durch den Körper von der zweiten Öffnung (15) zu der ersten Öffnung ermöglicht wird, der in der Lage ist, Pulver in der äußeren Umgebung in die innere Kammer zum Füllen von ihr mitzureißen, in einen Dichtzustand versetzt zu werden, in dem die innere Kammer von der äußeren Umgebung abgedichtet ist, um das darin gehaltene Pulver zurückzuhalten, gekennzeichnet durch
  - (a) (ii) Bereitstellen der Kapsel in ihrem Füllzustand,
  - (b) Erzeugen eines Luftstroms durch den Körper der Kapsel in einer Richtung von der zweiten Öffnung zu der ersten Öffnung, um zu bewirken, dass Pulver (2) von einer Pulverquelle, die außerhalb der Kapsel angeordnet ist, in die innere Kammer des Körpers mitgerissen wird, und
  - (c) Bewegen der Kapsel in ihren Dichtzustand.

2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem der Füllbeziehungsweise der Dichtzustand ein ausgeweiterter und ein zusammengezogener Zustand des Körpers sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, bei dem im Füllzustand des Körpers die erste Öffnung teilweise versperrt ist, in einem Ausmaß, das einen Luftstrom durch sie hindurch zulässt, aber welche mit dem im Luftstrom mitgerissenen Pulver verstopft wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, bei dem der Körper eine mehrteilige Struktur ist, bei der Teile (3, 5) des Körpers relativ zueinander bewegt werden, um den Körper in seinen Füll- und Dichtzustand zu bringen.

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, bei dem der Körper sowohl im Füll- als auch im Dichtzustand zusammengebaut wird.

6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, bei dem der Körper einen ersten und einen zweiten Teil (5, 3) aufweist, die relativ zueinander bewegt werden, um den Körper in seinen Füll- und Dichtzustand zu bringen.

7. Verfahren nach Anspruch 5 und 6, bei dem der erste Teil in dem Füll- und dem Dichtzustand an dem zweiten Teil angebracht wird.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, bei dem der erste Teil in dem Dichtzustand in einer ersten Position relativ zu dem zweiten Teil angeordnet ist, in der er die erste und die zweite Öffnung abdichtend schließt, und wobei der erste Teil in dem Füllzustand in einer zweiten Position relativ zu dem zweiten Teil angeordnet ist, in der er die erste und die zweite Öffnung öffnet.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, bei Abhängigkeit von Anspruch 3, bei dem der erste Teil in dem Füllzustand die erste Öffnung teilweise verstopft.

10. Verfahren nach Anspruch 9, bei dem der erste Teil in dem Füllzustand teilweise in die erste Öffnung eingestöpselt ist.

11. Verfahren nach Anspruch 10, bei dem der erste Teil einen Stöpselabschnitt (34) aufweist, der sich in dem Füllzustand in der ersten Öffnung befindet, wobei der Stöpselabschnitt eine äußere Oberfläche (37) aufweist, die, in dem Füllzustand, zumindest teilweise von einer inneren Oberfläche der ersten Öffnung beabstandet ist.

12. Verfahren nach Anspruch 11, bei dem die äußere Oberfläche einen ersten und einen zweiten äußeren Oberflächenabschnitt aufweist, wobei in dem

Füllzustand der erste äußere Oberflächenabschnitt (37) von der inneren Oberfläche der ersten Öffnung beabstandet ist, und der zweite äußere Oberflächenabschnitt an die innere Oberfläche der ersten Öffnung anstößt.

13. Verfahren nach Anspruch 12, bei dem der erste äußere Oberflächenabschnitt einem oder mehreren Kanälen (37) in der äußeren Oberfläche des Stöpselabschnitts entspricht.

14. Verfahren nach Anspruch 11, 12 oder 13, bei dem der Stöpselabschnitt ein erster Stöpselabschnitt ist, und der erste Teil einen zweiten Stöpselabschnitt aufweist, welcher die erste Öffnung in dem Dichtzustand abdichtend verstöpselt.

15. Verfahren nach Anspruch 14, bei dem der Körper durch Bewegung des ersten Teils in eine erste Richtung relativ zu dem zweiten Teil aus dem Füllzustand in den Dichtzustand bewegt wird, wobei der erste Stöpselabschnitt, bei Verwendung, an dem ersten Teil in der ersten Richtung relativ zu dem zweiten Stöpselabschnitt angeordnet ist.

16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, bei dem der erste und der zweite Stöpselabschnitt benachbart angeordnet sind.

17. Verfahren nach Anspruch 8, oder einem der Ansprüche 9 bis 16, bei Abhängigkeit von Anspruch 6, bei dem der erste Teil die zweite Öffnung in dem Dichtzustand abdichtend verstöpselt.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 17, bei dem die erste Öffnung in dem zweiten Teil ausgebildet ist.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 18, bei dem die zweite Öffnung in dem zweiten Teil ausgebildet ist.

20. Verfahren nach Anspruch 18 und 19, bei dem der zweite Teil ein Hülsenteil mit einem inneren Durchgang (21) ist, der die erste und die zweite Öffnung verbindet.

21. Verfahren nach Anspruch 20, bei dem die erste Öffnung durch eine Einschränkung (25) in dem Durchgang ausgebildet ist.

22. Verfahren nach Anspruch 21, bei dem die Einschränkung durch eine nach innen gerichtete Schulter (25) in dem Durchgang ausgebildet ist.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 22, bei dem die zweite Öffnung an einem Ende des inneren Durchgangs ausgebildet ist.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis

23. bei dem der erste Teil in dem zweiten Teil für eine Gleitbewegung relativ zu ihm angebracht ist.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 24, bei dem die innere Kammer zwischen dem ersten und dem zweiten Teil definiert ist.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 23, bei dem der erste Teil in dem Durchgang gleitbar angebracht ist, und die erste Kammer zwischen der inneren Oberfläche des Durchgangs und der äußeren Oberfläche des ersten Teils definiert ist.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 26, bei dem im Füllzustand sich der erste Teil durch die zweite Öffnung erstreckt, um einen Spalt dazwischen für einen Eintritt des mitgerissenen Pulvers in die innere Kammer zu lassen, und wobei in dem Dichtzustand der erste Teil in eine abdichtende Beziehung in der zweiten Öffnung bewegt ist.

28. Verfahren nach Anspruch 27, bei dem der erste Teil einen Kappenabschnitt (39) aufweist, welcher, in dem Füllzustand, außerhalb der zweiten Öffnung beabstandet ist, aber welcher in dem Dichtzustand abdichtend in der zweiten Öffnung sitzt.

29. Verfahren nach Anspruch 28, bei Abhängigkeit von Anspruch 11, bei dem der erste Teil einen Schenkelabschnitt (29) aufweist, der den Kappenabschnitt mit dem Stöpselabschnitt verbindet.

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 29, bei dem der erste und der zweite Teil weiter relativ zueinander bewegbar sind, um den Körper aus dem Dichtzustand in einen Ablasszustand zu bringen, in dem ein Luftstrom durch den Körper erzeugt werden kann, von der ersten Öffnung zu der zweiten Öffnung, um das Pulver in der inneren Kammer in die äußere Umgebung mitzureißen.

31. Verfahren nach Anspruch 30, bei Abhängigkeit von Anspruch 11, bei dem der erste Teil einen Abschnitt mit einer transversalen Abmessung aufweist, die weniger beträgt als die entsprechende Abmessung des Stöpselabschnitts, wobei sich der Abschnitt bezüglich des Stöpselabschnitts derart befindet, dass er in dem Ablasszustand in Passgenauigkeit mit der ersten Öffnung gebracht wird.

32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem das Pulver ein pharmazeutisches Pulver ist.

33. Verfahren nach Anspruch 32, zum Füllen einer Einheitsdosis des pharmazeutischen Pulvers in die innere Kammer.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die innere Kammer die einzige

innere Kammer ist.

35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die Pulverquelle eine Pulverwolke ist.

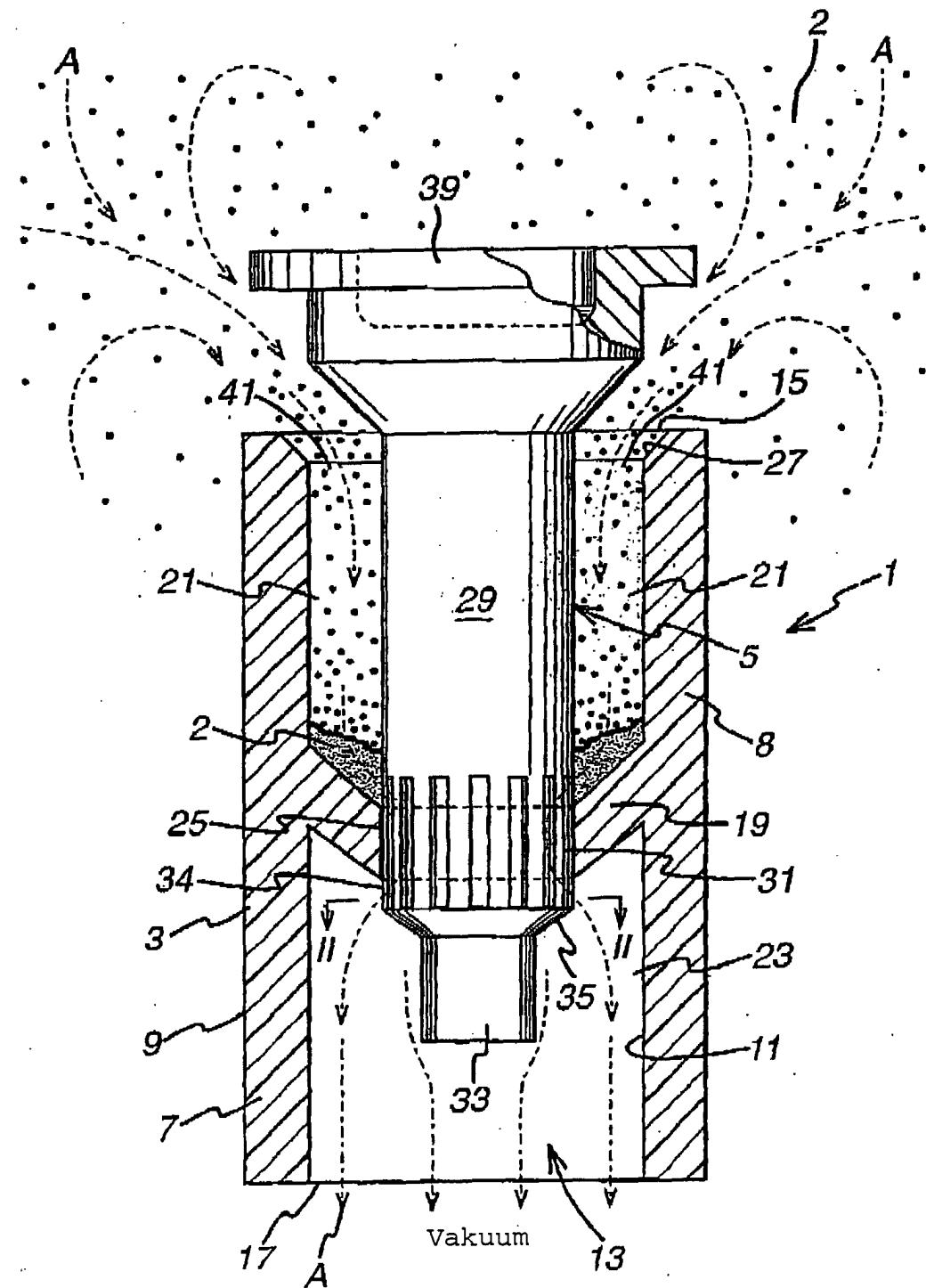
36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem der Luftstrom durch Aufbringen eines Vakuums an der ersten Öffnung erzeugt wird.

37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gleichzeitig auf eine Vielzahl der Kapseln angewandt.

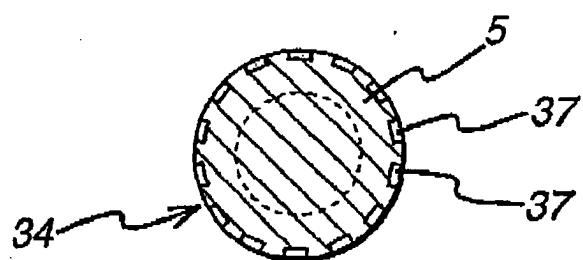
38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, angewandt auf eine Vielzahl der Kapseln, so dass jede Kapsel die gleiche Pulvermenge oder im Wesentlichen die gleiche Pulvermenge enthält.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

FIG. 1



*FIG. 2*



*FIG. 3*

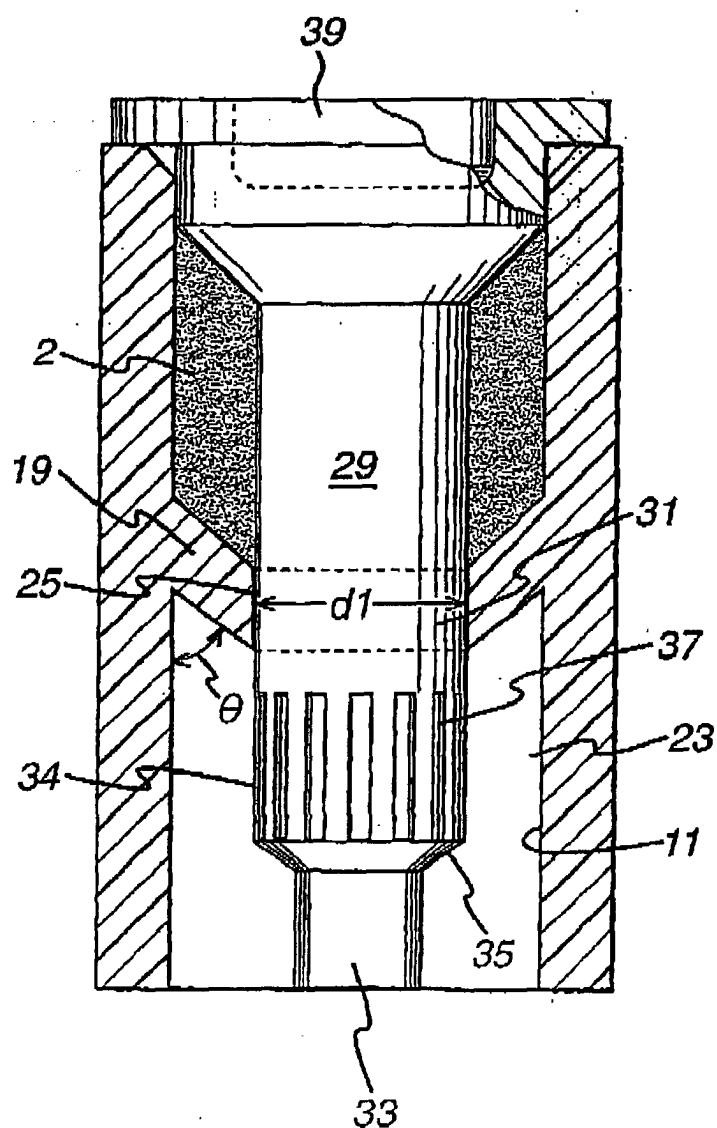


FIG. 4

