

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No . 03-035211

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **534**

DE FECHA 28 DE **NOVIEMBRE DE 2003** EL TERMINO HABIL SEÑALADO

POR LA LEY EXPIRA EL 25 DE **FEBRERO DEL 2004**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO__ __ ^{154.} X _____

Bogotá D.C, AGOSTO DE 2007



98
D1



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 196 388**

⑤① Int. Cl.⁷: A61K 9/12

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **97952949.2**

⑧⑥ Fecha de presentación: **16.12.1997**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 946 146**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.1999**

⑤④ Título: **Empleo de preparados medicamentosos acuosos para la producción de aerosoles exentos de gas propulsor.**

③⑦ Prioridad: **20.12.1996 DE 196 53 969**

⑦③ Titular/es: **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
& Co. KG
Binger Strasse 173
55218 Ingelheim am Rhein, DE**

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.12.2003

⑦② Inventor/es: **Freund, Bernhard y
Zierenberg, Bernd**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.12.2003

⑦④ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Empleo de preparados medicamentosos acuosos para la producción de aerosoles exentos de gas propulsor.

La presente invención se refiere al empleo de preparados medicamentosos acuosos en forma de soluciones acuosas para la producción de aerosoles para inhalación, exentos de gas propulsor.

La aplicación de aerosoles dosificables ha sido en los últimos 20 años componente fijo en la terapia de las afecciones pulmonares obstructivas, en especial del asma. Habitualmente se emplearon hidrocarburos fluoroclorados como gases propulsores. Después de haberse reconocido el potencial nocivo para el ozono de estos gases propulsores, se acometieron múltiples esfuerzos para desarrollar alternativas. Se ofrece como una alternativa el desarrollo de nebulizadores con los que se pulverizan soluciones acuosas de principios farmacológicamente activos bajo presión elevada, de modo que resultan nieblas de partículas inhalables. La ventaja de estos nebulizadores es que puede renunciarse completamente al empleo de gases propulsores.

Tales nebulizadores vienen descritos, por ejemplo, en la solicitud de patente PCT WO 91/14468, a la que se hace referencia con ello en cuanto al contenido. En el caso de los nebulizadores allí descritos, se pulverizan soluciones con contenido en principio activo de volúmenes definidos bajo aplicación de elevadas presiones a través de pequeñas boquillas, de modo que se forman aerosoles inhalables con un tamaño medio de partículas entre 3 y 10 micrómetros. Una forma perfeccionada de realización de los nebulizadores antes citados viene descrita en el documento PCT/EP 96/04351. El nebulizador representado en la figura 6 lleva la marca registrada RespiMAT®.

~~Habitualmente, las sustancias medicamentosas destinadas a la inhalación están disueltas en una solución acuosa o etanólica, siendo también apropiadas mezclas de disolventes de agua y etanol en función de las propiedades de disolución de las sustancias activas.~~

~~Otros componentes del disolvente son, junto al agua y/o etanol, eventualmente otros co-disolventes, igualmente el preparado medicamentoso puede contener sustancias saboreantes y otros coadyuvantes farmacológicos. Son ejemplos de co-disolventes los que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en especial alcohol isopropílico -, glicoles - en especial propilenglicol -, polietilenglicol, polipropilenglicol, éteres glicólicos, glicerol, poli(alcoholes oxietilénicos) y poliésteres oxietilénicos de ácidos grasos. Los co-disolventes son apropiados para elevar la solubilidad de los coadyuvantes y eventualmente de las sustancias activas.~~

~~La proporción de la sustancia medicamentosa disuelta en el preparado medicamentoso acabado varía entre 0,001 y 30 % preferentemente entre 0,05 y 3 %, en especial entre 0,01 y 2 % (peso/volumen). La concentración máxima de la sustancia medicamentosa es función de la solubilidad en el disolvente y de la dosificación necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado.~~

Como sustancias medicamentosas en los nuevos preparados pueden emplearse todas las sustancias que sean apropiadas para su aplicación por inhalación y sean solubles en el disolvente preestablecido. Son de especial interés sustancias medicamentosas para el tratamiento de afecciones de las vías respiratorias. Según esto, se trata en especial de betamiméticos, anticolinérgicos, antialérgicos, antihistamínicos y de esteroides, así como combinaciones de sustancias activas de los mismos.

En investigaciones en serie se ha encontrado ahora que los nebulizadores descritos al principio, al emplear soluciones acuosas de medicamentos (habitualmente se emplea agua bidestilada o desmineralizada (intercambiador de iones) como disolvente), pueden presentar anomalías en la pulverización. Estas anomalías en la pulverización se presentan como una alteración del cuadro de pulverización del aerosol, con la consecuencia de que, en el caso extremo, en virtud de la distribución modificada media del tamaño de las gotículas (alteración de la proporción de aerosol que llega a los pulmones) ya no está garantizada una dosificación exacta de la dosis individual que ha de aplicarse a los pacientes. Estas anomalías en la pulverización aparecen especialmente cuando el nebulizador se hace funcionar a intervalos, por ejemplo con pausas de descanso de aproximadamente 3 y más días entre los accionamientos individuales. Es posible que puedan atribuirse estas anomalías en la pulverización, que en el caso extremo pueden conducir a una avería del aparato, a depósitos microscópicos en la zona de salida de las boquillas.

Se ha encontrado de modo sorprendente que estas anomalías en la pulverización ya no se presentan cuando los preparados medicamentosos acuosos que han de pulverizarse contienen una cantidad eficaz

definida de un formador de complejos, en especial de EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) o sus sales. Los preparados medicamentosos acuosos de empleo de acuerdo con la invención contienen como disolvente agua, eventualmente puede añadirse etanol para elevar la solubilidad hasta el 70 % (v/v), preferentemente entre 30 y 60 % (v/v).

5

Pueden añadirse otros coadyuvantes farmacológicos tales como, por ejemplo, ~~conservantes, en especial cloruro de benzalconio. La cantidad preferida de sustancia conservante, en especial de cloruro de benzalconio, se encuentra entre 8 y 12 mg/100 ml de solución.~~

10

~~Apropiados formadores de complejos son los que son farmacológicamente compatibles, en especial los que ya están autorizados por el reglamento de medicamentos. Son especialmente apropiados EDTA, ácido nitrilotriacético, ácido cítrico y ácido ascórbico, así como también sus sales. Es especialmente preferida la sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético.~~

15

La cantidad de formador de complejo se elige de manera que se añada una cantidad eficaz de formador de complejo, de modo que ya no aparezcan anomalías en la pulverización.

20

~~La cantidad eficaz para el formador de complejo Na-EDTA se encuentra entre 10 y 1000 mg/100 ml de solución, en especial entre 10 y 100 mg/ml de solución. El intervalo preferido de la cantidad de formador de complejo varía entre 25 y 75 mg/ml de solución, en especial entre 25 y 50 mg/100 ml de solución.~~

25

Los compuestos citados a continuación pueden emplearse en principio como principio activo o combinación de principios activos en el preparado medicamentoso acuoso de empleo de acuerdo con la invención. En casos particulares puede ser necesario para mejorar la solubilidad emplear bien un mayor contenido en etanol o bien un solubilizante.

~~Bromuro de tiotropio, bromuro de 3-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-8,8-dimetil-8-azoniabicio[3.2.1]oct-6-eno~~

30

Como betamiméticos:

Bambuterol	Bitolterol	Carbuterol	Formoterol
Clenbuterol	Fenoterol	Hexoprenalina	Procaterol
Ibuterol	Pirbuterol	Salmeterol	Tulobuterol
35 Reproterol	Salbutamol	Sulfonterol	Terbutalina

1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, eritro-5'-hidroxi-8'-(1-hidroxidi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona,

40

1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-(terc.-butilamino)etanol, 1-(4-etoxicarbonilamino-3-cian-5-fluorofenil)-2-(terc.-butilamino)-etanol.

Como anticolinérgicos:

45

Bromuro de ipratropio

Bromuro de oxitropio

Cloruro de tropio

50

Metobromuro del éster N- β -fluoretilnortropínico del ácido bencílico

Como esteroides:

55

Budesonida

Beclometasona (o el 17,21-dipropionato)

21-isonicotinato de dexametasona

60

Flunisolida

17-propionato del éster metílico del ácido alfa-cloro-6alfa-fluoro-11beta17alfa-dihidroxi-16alfa-metil-3-oxo-1,4,-androstadieno-17beta-carboxílico.

Otras sustancias activas especialmente apropiadas para la producción de un preparado medicamentoso acuoso para su aplicación por inhalación son:

β -simpático-miméticos:

p. ej., Fenoterol, Salbutamol, Formoterol, terbutalin;

Anticolinérgicos:

p. ej. ipratropio, oxitropio, tiotropio; esteroides, p. ej. dipropionato de beclometasona, budesonida, flunisolida; péptidos, p. ej. insulina; analgésicos, p. ej. fentanilo.

Se entiende por sí mismo que en caso necesario se emplean las formas salinas farmacológicamente compatibles que se disuelven en el disolvente de acuerdo con la invención.

A continuación se explica más detalladamente, mediante ejemplos, la ventaja del empleo del preparado medicamentoso de acuerdo con la invención.

Como solución medicamentosa se empleó solución de bromuro de ipratropio ($c = 333 \text{ mg}/100 \text{ ml}$) con un valor del pH 3,4 y conservante cloruro de benzalconio ($c = 10 \text{ mg}/100 \text{ ml}$). Las soluciones ensayadas no contenían EDTA o contenían EDTA en la concentración de $c = 0,1 \text{ mg}$, 1 mg , 50 mg y 75 mg , como sal disódica.

Para el ensayo se emplearon en cada caso aparatos Respimat sin usar (datos técnicos: volumen del preparado medicamentoso aplicado, aproximadamente $15 \mu\text{l}$, presión aproximadamente 300 bar, 2 chorros impactados desde dos aberturas de boquilla de $5 \times 8 \mu\text{m}$ de tamaño). El modo de vaciar por emboladas se estableció para el ensayo de modo que se accionaron los aparatos 5 veces, luego descansaron 3 días, a continuación volvieron a accionarse 5 veces y siguieron haciéndose funcionar a este ritmo de intervalos. En cada serie de mediciones llegaron a investigarse 15 aparatos, los resultados respecto de las anomalías de pulverización están recopilados en la Tabla 1.

TABLA 1

Ensayo n°	Concentración de EDTA en mg/100 ml	Número de aparatos con anomalías de pulverización	Intervalo ensayado en días
1	0 mg/100 ml	2	20
2	0 mg/100 ml	5	9
3	0,1 mg/100 ml	5	6
4	1 mg/100 ml	6	6
5	50 mg/100 ml	0	200
6	50 mg/100 ml	0	200
7	75 mg/100 ml	0	200
8	75 mg/100 ml	0	200

0 - 25

- (1) "Berotec" representa la sustancia activa hidrobromuro de fenoterol
- (2) "Atrovent" representa la sustancia activa bromuro de ipratropio
- (3) "Berodual" representa la combinación de sustancias activas bromuro de ipratropio e hidrobromuro de fenoterol
- (4) "Combivent" representa la combinación de sustancias activas bromuro de ipratropio y salbutamol
- (5) "BEA 2108 Br" representa bromuro de 3-[hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo [3.2.1]oct-6-eno (página 5, párrafo 3) y
- (6) "Oxivent" representa bromuro de oxitropio.

~~Para las sustancias activas es imaginable un intervalo de concentraciones de 10 mg a 20.000 mg/100 ml en función de la dosis por embolada y su solubilidad.~~ Las dosificaciones indicadas se calculan sobre la base de una dosificación individual terapéuticamente eficaz de aproximadamente 12 microlitros por embolada. En el caso de un volumen diferente de la dosificación individual, se pueden variar las concentraciones de principio activo del preparado medicamentoso.

~~Para el formador de complejos (por ejemplo EDTA di-Na) el intervalo de concentraciones se encuentra entre 10 y 1000 mg/100 ml (dependiente igualmente del valor del pH de la solución). El intervalo preferido se encuentra entre 25 mg y 100 mg/100 ml.~~

~~La cantidad de cloruro de benzalconio debería encontrarse dentro del intervalo de 8 a 12 mg/100 ml.~~

~~Las soluciones se ajustaron con HCl 0,1 N o 1 N a un pH de 3,2 a 3,4.~~ Todos los datos de concentración se refieren a 100 ml de solución final de sustancia activa.

(12) PATENT
(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE

(11) Application No. AU 199963370 B2
(10) Patent No. 761858

(54) Title
Two chamber cartridge for atomizers

(51)⁶ International Patent Classification(s)
A61J 001/00

(21) Application No: 199963370 (22) Application Date: 1999 . 10 . 09

(87) WIPO No: WO00/23037

(30) Priority Data

(31) Number	(32) Date	(33) Country
19847968	1998 . 10 . 17	DE
19847970	1998 . 10 . 17	DE
60/112380	1998 . 12 . 14	US

(43) Publication Date : 2000 . 05 . 08

(43) Publication Journal Date : 2000 . 06 . 29

(44) Accepted Journal Date : 2003 . 06 . 12

(71) Applicant(s)
Boehringer Ingelheim Pharma KG

(72) Inventor(s)
Dieter Hochrainer; Bernd Zierenberg

(74) Agent/Attorney
DAVIES COLLISON CAVE, 1 Little Collins Street, MELBOURNE VIC 3000

(56) Related Art
EP 778221
CA 2251828

inhalation purposes, this formulation then has to be diluted to a concentration of about 0.9 to 1.5 mg/ml. The concentration data relate to mg of free base formoterol per ml of active substance concentrate.

~~The active substance(s) may be any substances which are suitable for administration by inhalation and which are soluble or capable of being suspended in the above mentioned solvent or suspension agent.~~ The preferred active substances are, in particular, betamimetics, anticholinergics, antiallergics, leukotriene antagonists and especially steroids and active ingredient combinations thereof.

Specific examples include:

~~Tiotropium bromide~~, 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-8,8-dimethyl-, 8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-ene-bromide

As betamimetics:

Bambuterol	Bitolterol	Carbuterol	Formoterol
Clenbuterol	Fenoterol	Hexoprenalin	Procaterol
Ibuterol	Pirbuterol	Salmeterol	Tulobuterol
Reproterol	Salbutamol	Sulfoneterol	Terbutalin

1-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino] ethanol,
erythro-5'-hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-one,
1-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethylphenyl)-2-tert.-butyl-amino)ethanol,
1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.butylamino)ethanol.

As anticholinergics:

Ipratropium bromide
Oxitropium bromide

sodium chloride, alkali metal or ammonium halogen salts are preferred. Sodium chloride is particularly preferred. Suitable organic salts are, for example, the sodium, potassium or ammonium salts of the following acids: ascorbic acid, citric acid, malic acid, tartaric acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, acetic acid, formic acid and/or propionic acid.

~~Cosolvents may be added to the solvent or suspension agent.~~ Co-solvents are suitable for increasing the solubility of additives and optionally the active substance (or substances).

~~Preferred cosolvents are those which contain hydroxyl groups or other polar groups, for example alcohols - especially isopropyl alcohol, glycols - especially propylene glycol, polyethylene glycol, polypropylene glycol, glycol ether, glycerol, polyoxyethylene alcohols and polyoxyethylene fatty acid esters, provided that these are not already used as the solvent or suspension agent.~~

Other excipients and additives may also be added to the active substance concentrate according to the invention.

~~The term excipients and additives in this context denotes any pharmacologically, suitable and therapeutically useful substance which is not an active substance but can be formulated together with the active substance (or substances) in the pharmacologically suitable solvent or suspension agent in order to improve the qualitative properties of the active substance concentrate or the pharmaceutical preparation which is to be obtained by dilution ready for inhalation.~~ Preferably, these substances have no pharmacological activity or, in the context of the desired therapy, no appreciable or at least no undesirable pharmacological activity. The excipients and additives include, for example, surfactants for stabilising suspensions, other stabilisers, complexing agents, antioxidants and/or preservatives which prolong the duration of use of the finished pharmaceutical formulation, flavourings, vitamins, and/or other additives known in the prior art.

As surfactants the active substance concentrate may contain, for example, soya lecithin, oleic acid, sorbitan esters such as sorbitan trioleate or other surfactants known from the prior art in the usual concentrations.

It has been found that addition of an organic or inorganic acid, preferably in combination with a complexing agent, leads to improvement in the stability (shelf life) of some medicaments which contain ethanol as a solvent, especially medicaments containing steroids. This applies especially to medicament preparations which contain formoterol, flunisolide or its hydrate or hemihydrate or budenoside as active ingredient.

~~Examples of inorganic acids which are preferred in this respect are: hydrochloric acid, nitric acid, sulphuric acid and/or phosphoric acid. Examples of especially suitable organic acids are: ascorbic acid, citric acid, malic acid, tartaric acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, acetic acid, formic acid, propionic acid and others. The preferred acids are hydrochloric acid and/or fumaric acid.~~

~~The concentration of acid is selected so that the active substance concentrate has a pH of between 2.0 and 7.0, preferably between 4.0 and 6.0 and most preferably between 4.5 and 5.5.~~

~~Examples of complexing agents which may be used on their own or in conjunction with an acid include EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid, or a salt thereof, such as the disodium salt), citric acid, nitrilotriacetic acid and the salts thereof. The preferred complexing agent is EDTA.~~

~~Preservatives can be used to protect the concentrate from contamination with pathogenic germs. Those preservatives which are known in the prior art are suitable, especially benzalkonium chloride or benzoic acid, or benzoates such as sodium benzoate.~~

Suitable antioxidants are the well known pharmacologically acceptable antioxidants,

A preferred method of converting the active substance concentrate into a pharmaceutical preparation suitable for administration is by diluting the active substance concentrate according to the invention with a pharmacologically suitable solvent or suspension agent.

In order to obtain the pharmaceutical preparation for administration, the active substance concentrate is diluted until the pharmaceutical preparation ready for inhalation is produced. The pharmaceutical preparation to be administered determines, together with the active substance concentrate in the chamber (17), the precise composition of the diluent in the container (2).

Examples of formulations which are suitable for administration are disclosed in WO 97/01329, to the contents of which reference is expressly made. If such formulations are to be administered within the context of the present invention, the active substance concentrate in the chamber (17) and the diluent in the container (2) should be such that when they are mixed together they produce a formulation according to or analogous to that of WO 97/01329.

~~In a formulation of this kind suitable for administration, the proportion of dissolved medicament in the finished pharmaceutical preparation is generally between 0.001 and 5%, preferably between 0.05 and 3%, particularly between 0.01 and 2%, these figures referring to percent by weight. In the case of solutions as the finished pharmaceutical preparation the maximum concentration of the medicament is dependent on the solubility in the solvent and the dosage required to achieve the desired therapeutic effect.~~

As already mentioned, aqueous or aqueous saline solutions, preferably aqueous solutions, ~~which may contain ethanol, are preferred~~ *inter alia* ~~as solvents or suspension agents for the finished pharmaceutical preparation, i.e. the preparation suitable for inhalative or nasal application. Solutions with at least 30% (v/v) ethanol are preferred, and especially, preferably with at least 50% (v/v).~~ Especially preferred

are solutions with an ethanol content of over 95% (v/v). Concentration is given in percent by volume (v/v), the remainder being water or aqueous saline solution. Ethanol which already contains small quantities of water is especially preferred - for example 96% ethanol, 4% water (v/v) - so that it is no longer hygroscopic and evaporates azeotropically.

The pharmaceutical preparation to be applied together with the active substance concentrate in the chamber (17) determine the exact composition of the diluent in the container (2).

The medicament formulation ready for use is only prepared when the cartridge is inserted in the inhaler for it is only by this action that the contents of the chamber (17) are mixed with those of the container (2). It should be pointed out here that the individual components or ingredients of the diluent are defined as specified in connection with the active substance concentrate, where these components or ingredients have been described or unless otherwise specified.

Preferred solvents or suspension agents for the dilution are propellant-free liquids, preferably polar, more particularly protic liquids.

~~Particularly preferred diluents are water, aqueous saline solutions with one or more pharmacologically acceptable salts, ethanol or a mixture thereof, mixtures of water and ethanol being particularly preferred.~~ In the case of aqueous ethanol mixtures, the ratio by volume of ethanol to water or to the aqueous saline solution is such that the inhalable pharmaceutical preparation has a formulation with at least 30% (v/v) ethanol, most preferably with at least 50% (v/v). Especially preferred are pharmaceutical preparations with an ethanol content of over 95% (v/v). Concentration is given in percent by volume (v/v), the remainder being water or aqueous saline solution. Ethanol which already contains small quantities of water is especially preferred - for example 96% ethanol - so that it is no longer hygroscopic and evaporates azeotropically.

It is neither obvious nor necessary for the diluent to be identical to the solvent or suspension agent of the active substance concentrate. If desired, the latter may also contain only one or a few constituents of the diluent.

It should be expressly pointed out here that the cosolvents and/or excipients or additives and/or active substances mentioned above in connection with the active substance concentrate according to the invention may also or only be dissolved or suspended in the diluent.

~~Preferred embodiments of the diluent contain preservatives and/or complexing agents.~~

Optionally, the diluent may contain a buffer substance, e.g. trisodium phosphate, disodium hydrogen phosphate, sodium dihydrogen phosphate, Na-EDTA, EDTA, mixtures thereof and other substances known from the prior art. Preferred substances are sodium dihydrogen phosphate, disodium hydrogen phosphate, trisodium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, tripotassium hydrogen phosphate, and mixtures thereof. Buffer substances are particularly beneficial when the active substance concentrate suitable for storage according to the invention has a pH which differs significantly from that which is desired for the application, e.g. when this increases the stability of the active substance during storage. In this case the buffer substance is present in the diluent in a concentration such that, after mixing the active substance concentrate with the diluent, an aerosol formulation suitable for administration is obtained with the desired pH, preferably between 2.0 and 7.0, particularly between 4.0 and 6.0, most preferably between 4.5 and 5.5.

In a preferred embodiment, the pharmaceutical preparation contains a complexing agent which is preferably selected from a complexing agent mentioned in connection with the active substance concentrate. ~~The quantity of complexing agent is up to 100 mg/100 ml, preferably up to 50 mg/100 ml. The preferred complexing agent is EDTA.~~ A preferred pharmaceutical preparation contains, for example, in the pharmaceutical preparation which is to be administered, 1.667% by weight of

50mg / 100ul

Example 3

In the container (2), 0.1% by weight of tiotropium bromide, 0.01% by weight of benzalkonium chloride and 0.05% by weight of EDTA are formulated in 4.5 ml of water as solvent. The pH is adjusted to 3.0 using hydrochloric acid.

0.05%

The chamber (17) contains a 10 mg tablet consisting of 0.5 mg of the buffer substance $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ and 9.5 mg of NaCl. When the cartridge is inserted in the inhaler, the buffer substance from the chamber (17) is mixed with the solution in the container (2) and a pH of 3.5 is thus achieved.

Analogously, cartridges are prepared with tiotropium bromide as active substance, wherein the content of tiotropium bromide is preferably between 0.002 and 0.4 % by weight, most preferably between 0.0005 and 0.2 % by weight. The pH of the solution in the container (2), before mixing with the buffer in the chamber (17), is preferably below 4.0 in these cases, most preferably between 2.0 and 3.0 and particularly between 2.5 and 3.0.

Throughout this specification and the claims which follow, unless the context requires otherwise, the word "comprise", and variations such as "comprises" and "comprising", will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers or steps but not the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

The reference to any prior art in this specification is not, and should not be taken as, an acknowledgment or any form or suggestion that that prior art forms part of the common general knowledge in Australia.

It would be appreciated by a person skilled in the art the numerous variations and/or modifications may be made to the invention as shown the specific embodiments without departing from the spirit or scope of the invention as broadly described. The present embodiments are, therefore, to be considered in all respects as illustrative and not restrictive.

- 39 -

36. An apparatus according to claim 35, wherein the one or more medicaments are selected from among the betamimetics, anticholinergics, antiallergics, leukotriene antagonists and/or steroids.
- 5 37. An apparatus according to any one of claims 33 to 36, wherein the chamber contains a buffer substance.
38. An apparatus according to claim 37, wherein the buffer substance is sodium or
10 potassium dihydrogen phosphate and/or disodium or dipotassium hydrogen phosphate and/or mixtures thereof.
39. An apparatus according to one of claims 20 to 38, wherein the container contains a solution of tiotropium bromide in an amount of between 0.002 and 0.4% by weight and
15 having a pH of from 2.0 to 4.0.
40. An apparatus according to claim 39, wherein the container contains a solution of tiotropium bromide in an amount of between 0.0005 and 0.2% by weight.
- 20 41. An apparatus according to claim 40, wherein the container contains a solution of tiotropium bromide in an amount of between 0.1% by weight.
42. An apparatus according to any one of claims 38 to 41, wherein the solution has a pH of from 2.0 to 3.0.
- 25 43. An apparatus according to claim 42, wherein the solution has a pH of from 2.8.
44. An apparatus according to one of claims 1 to 43, wherein the closure-cap, together with a container, forms a cartridge for an atomiser.
- 30