



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-38672

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO

NUEVAS COMPOSICIONES DE MEDICAMENTOS A BASE DE SALES DE

TIOTROPIO Y SALES NEL SALMETEROL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 031/046

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

DOMICILIO

Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. BOGOTÁ, D. C.

GF

SS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

03 038672

RETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03038672 00000000

Folios: 90

Fecha (IMP): 2003-05-08 17:07:03

Trámite : 011 PCT-PATENT 279 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****1****SOLICITUD DE:**

Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2**SOLICITANTE
(71)****Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG.**sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de
Alemania.**Dirección: 55216 Ingelheim am Rhein
República Federal de Alemania****Domicilio: Ingelheim am Rhein
República Federal de Alemania.****IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: _____

3**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre: EMILIO FERRERO****Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35****Teléfono: 347 36 11****Fax: 217 92 11****E-mail: clientes@camyo.com.****Domicilio: Bogotá, Colombia.****IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

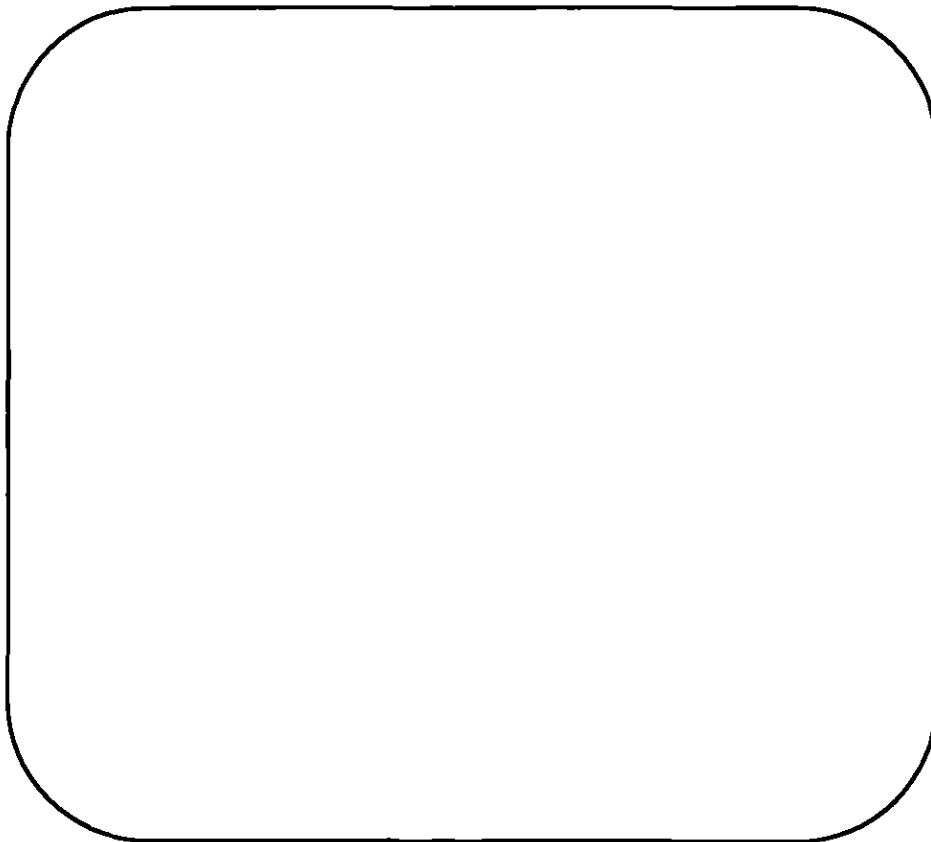
Número: 438.019 T.P. 31.929**4****INVENTOR (ES)
(72)****1- Juergen NAGEL
Gebrüder Baruch Strasse 46,
55543 Bad Kreuznach,
República Federal de Alemania.****2- Christel SCHMELZE
Welfenstrasse 14,
55218 Ingenheim am Rhein,
República Federal de Alemania.****5****PCT (88)**Solicitud Internacional No. PCT/EP01/12862Fecha: 9 de noviembre de 2001Publicación Internacional No. WO 02/38154 A1Fecha : 16 de mayo de 2002**6****Título (54) NUEVAS COMPOSICIONES DE MEDICAMENTOS A BASE DE SALES DE
TIOTROPIO Y SALES DEL SALMETEROL****7****Clasificación Internacional (51) A61K 031/046****8****Prioridad****(33) País de Origen****(32) Fecha****(31) Número de Solicitud**SI ☒ NO ☐**DE.**13 de noviembre de 2000100 56 104.7**9****Comprobante de pago No.: 03 - 27.659 Fecha: 22 de abril de 2003**

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00..
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

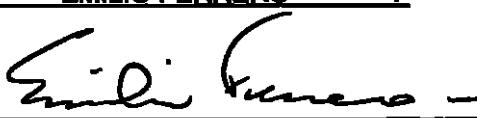
FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :


C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



1 0000 000000 12 000000 0000 1 00 1000 0000 0000 0000 0000 0000 0000

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Mai 2002 (16.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/38154 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/46,
31/137, A61P 11/00, 11/06 // (A61K 31/46, 31:137)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12962

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. November 2001 (09.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 56 104.7 13. November 2000 (13.11.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; Bingerstrasse 172, 55216 Ingelheim am Rhein
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMELZER,
Christel [DE/DE]; Welfenstrasse 14, 55218 Ingelheim
am Rhein (DE). NAGEL, Juergen [DE/DE]; Gebrüder
Baruch Strasse 46, 55543 Bad Kreuznach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA KG; Bingerstrasse 172, 55216
Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

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

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 02/38154 A1

(54) Title: NOVEL MEDICAMENT COMPOSITIONS BASED ON TIOTROPIUM SALTS AND ON SALMETEROL SALTS

(54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS VON TIOTROPIUMSALZEN UND SALZEN
DES SALMETEROLS

(57) Abstract: The invention relates to novel medicament compositions based on tiotropium salts and on salmeterol salts, to a
method for the production thereof, and to their use for treating respiratory tract diseases.

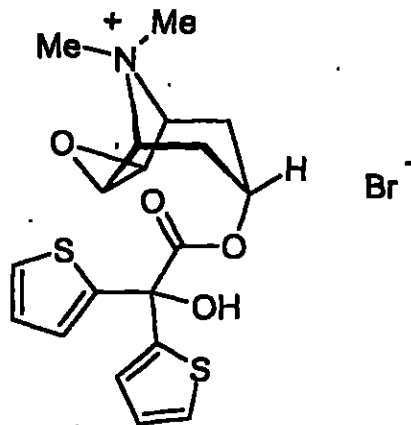
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Tiotropiumsal-
zen und Salzen des Salmeterols, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkran-
kungen.

Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Tiotropiumsalzen und Salzen des Salmeterols

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Tiotropiumsalzen und Salzen des Salmeterols, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung Tiotropiumbromid, ein Salz des Tiotropiums, ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



Diese Verbindung kann auch durch den chemischen Namen (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromid bezeichnet werden und besitzt wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Die Bezeichnung Tiotropium ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Bezugnahme auf das freie Kation zu verstehen.

Sie, wie auch andere Salze des Tiotropiums, stellt ein hochwirksames Anticholinergikum dar und kann deshalb bei der Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenkrankung) einen therapeutischen Nutzen entfalten.

Die Applikation von Tiotropiumsalzen erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch pulverförmige Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten. Die inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter Lösungen des Tiotropiumsalzes erfolgen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß ein unerwartet vorteilhafter
therapeutischer Effekt, insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung
von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet wird, wenn
5 ein oder mehrere Tiotropiumsalze (1) in Kombination mit ein oder mehreren
Salmeterolsalzen (2) zur Anwendung gelangen.

Hierdurch lassen sich beispielsweise unerwünschte Nebenwirkungen, die häufig bei
der Applikation von β -Mimetika, wie Salmeterol, am Menschen beobachtet werden
10 deutlich verringern. Als zentrale Nebenwirkungen von β -Mimetika seien
beispielsweise allgemeine Unruhe, Erregung, Schlaflosigkeit, Angst, Fingerzittern,
Schweißausbrüche und Kopfschmerzen genannt.

Die Bezeichnung Tiotropium ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung als
15 Bezugnahme auf das freie Kation (1') zu verstehen. Eine Bezugnahme auf
Salmeterol ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Bezugnahme auf die freie
Base (2') zu verstehen.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen sind überraschenderweise ferner
20 sowohl durch einen raschen Wirkungseintritt, als auch durch eine langandauernde
Wirkdauer gekennzeichnet. Dies ist von hoher Bedeutung für das Wohlbefinden des
Patienten, da er einerseits nach Applikation der Kombination eine rasche
Verbesserung seines Zustands verspürt und andererseits aufgrund der langen
Wirkdauer eine einmal pro Tag erfolgende Applikation ausreichend ist.

Die vorstehend genannten Effekte werden sowohl bei gleichzeitiger Applikation
25 innerhalb einer einzigen Wirkstoffformulierung als auch bei sukzessiver Applikation
der beiden Wirkstoff in getrennten Formulierungen beobachtet. Erfindungsgemäß
bevorzugt ist die gleichzeitige Applikation der beiden Wirkstoffbestandteile in einer
einzigen Formulierung.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches ein oder
mehrere Tiotropiumsalze (1) und ein oder mehrere Salmeterolsalze (2), gegebenenfalls
in Form ihrer Solvate oder Hydrate enthält. Hierbei können die Wirkstoffe entweder
gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten
35 Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel,
die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches
neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch

3

verträglichen Hilfsstoff enthält. Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff enthält.

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1 und 2 zur Herstellung eines therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD durch simultane oder sukzessive Applikation.
- 10 Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1 und 2 zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD.
- 15 Unter den im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Tiotropiumsalzen 1 sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder Methylsulfat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von allen Tiotropiumsalzen das Methansulfonat, Chlorid, Bromid oder Iodid bevorzugt, wobei dem
- 20 Methansulfonat oder dem Bromid besondere Bedeutung zukommt. Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung ist das Tiotropiumbromid.

- Unter Salzen des Salmeterols 2 werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure,
- 25 Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Xinafonsäure oder Maleinsäure sind, mit der Maßgabe, daß 2 nicht für Salmeterolxinafoat stehen kann, wenn 1 Tiotropiumbromid bedeutet. Gegebenenfalls können zur Herstellung der Salmeterolsalze auch Mischungen der vorgenannten
- 30 Säuren eingesetzt werden.
- Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salmeterolsalze 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat und Methansulfonat. Besonders bevorzugt sind die Salze von 2 ausgewählt aus Hydrochlorid und Sulfat, von denen die Sulfate besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von
- 35 herausragender Bedeutung ist Salmeterol x $\frac{1}{2}$ H₂SO₄.

In den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 können die Bestandteile 1 und 2 in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate enthalten sein.

Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1 und 2 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Salze 1 bzw. 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Salzformen. Den nachfolgend angegebenen Gewichtsverhältnissen wurden daher das Tiotropiumkation 1' sowie die freie Base des Salmeterols 2' zugrunde gelegt. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen können 1' und 2' in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:300 bis 30:1, bevorzugt von 1:230 bis 20:1, besonders bevorzugt von 1:150 bis 10:1, ferner bevorzugt von 1:50 bis 5:1, besonders bevorzugt von 1:35 bis 2:1. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Arzneimittel, enthaltend die Kombination aus 1' und 2' in einem Gewichtsverhältnis im Bereich von 1:25 bis 1:1, bevorzugt in einem Bereich von 1:10 bis 1:2, besonders bevorzugt in einem Bereich von 1:5 bis 1:2,5.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 Tiotropium 1' und Salmeterol 2' in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten: 1:40; 1:20; 1:11,1; 1:10; 1:5,6; 1:5; 1:2,8; 1:2,5; 1:1,4; 1:1,25; 1,44:1, 1,6:1.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß Tiotropium 1' und Salmeterol 2' gemeinsam in Dosierungen von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 1 bis 1000µg, ferner bevorzugt von 5 bis 500µg, erfindungsgemäß bevorzugt von 10 bis 200µg, bevorzugt von 20 bis 100µg, höchst bevorzugt von 30 bis 70µg pro Einmalgabe.

Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Tiotropium 1' und Salmeterol 2', daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe 30µg, 35µg, 45µg, 55µg, 60µg, 65µg, 90µg, 105µg, 110µg, 140µg oder ähnliches beträgt. Bei diesen Dosierungsbereichen sind die Wirkstoffe 1' und 2' in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Tiotropium 1' und Salmeterol 2' enthalten, daß pro Einmalgabe 5µg 1' und 25µg 2', 5µg 1' und 50µg 2', 5µg 1' und 100µg 2', 5µg 1' und 200µg 2', 10µg 1' und 25µg 2', 10µg 1' und 50µg 2', 10µg 1' und 100µg 2', 10µg 1' und 200µg 2', 18µg 1' und 25µg 2', 18µg 1' und 50µg 2', 18µg 1' und 100µg 2', 18µg 1' und 200µg 2', 20µg 1' und

25µg 2', 20µg 1' und 50µg 2', 20µg 1' und 100µg 2', 20µg 1' und 200µg 2', 36µg 1' und 25µg 2', 36µg 1' und 50µg 2', 36µg 1' und 100µg 2', 36µg 1' und 200µg 2', 40µg 1' und 25µg 2', 40µg 1' und 50µg 2', 40µg 1' und 100µg 2' oder 40µg 1' und 200µg 2' appliziert werden.

5

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 Tiotropiumbromid bedeutet und in der 2 für Salmeterol x ½H₂SO₄ steht, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2' den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: 6µg 1 und 27,9µg 2, 6µg 1 und 55,9µg 2, 6µg 1 und 111,8µg 2, 6µg 1 und 223,6µg 2, 12µg 1 und 27,9µg 2, 12µg 1 und 55,9µg 2, 12µg 1 und 111,8µg 2, 12µg 1 und 223,6µg 2, 21,7µg 1 und 27,9µg 2, 21,7µg 1 und 55,9µg 2, 21,7µg 1 und 111,8µg 2, 21,7µg 1 und 223,6µg 2, 24,1µg 1 und 27,9µg 2, 24,1µg 1 und 55,9µg 2, 24,1µg 1 und 111,8µg 2, 24,1µg 1 und 223,6µg 2, 43,3µg 1 und 27,9µg 2, 43,3µg 1 und 55,9µg 2, 43,3µg 1 und 111,8µg 2, 43,3µg 1 und 223,6µg 2, 48,1µg 1 und 27,9µg 2, 48,1µg 1 und 55,9µg 2, 48,1µg 1 und 111,8µg 2 oder 48,1µg 1 und 223,6µg 2.

10

15

20

25

30

Wird in der erfindungsgemäß bevorzugten Kombination aus 1 und 2, in der 2 für Salmeterol x ½H₂SO₄ steht als 1 beispielsweise das Tiotropiumbromidmonohydrat eingesetzt, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2' den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: 6,2µg 1 und 27,9µg 2, 6,2µg 1 und 55,9µg 2, 6,2µg 1 und 111,8µg 2, 6,2µg 1 und 223,6µg 2, 12,5µg 1 und 27,9µg 2, 12,5µg 1 und 55,9µg 2, 12,5µg 1 und 111,8µg 2, 12,5µg 1 und 223,6µg 2, 22,5µg 1 und 27,9µg 2, 22,5µg 1 und 55,9µg 2, 22,5µg 1 und 111,8µg 2, 22,5µg 1 und 223,6µg 2, 25µg 1 und 27,9µg 2, 25µg 1 und 55,9µg 2, 25µg 1 und 111,8µg 2, 25µg 1 und 223,6µg 2, 45µg 1 und 27,9µg 2, 45µg 1 und 55,9µg 2, 45µg 1 und 111,8µg 2, 45µg 1 und 223,6µg 2, 50µg 1 und 27,9µg 2, 50µg 1 und 55,9µg 2, 50µg 1 und 111,8µg 2 oder 50µg 1 und 223,6µg 2.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 erfolgt bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1 und 2 in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden.

35

Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Im

Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 entweder gemeinsam in einer oder in zwei
5 getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

A) Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen

Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können 1 und 2 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen enthalten.

Sind die Wirkstoffe 1 und 2 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen
15 Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat)
20 oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine
maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere
30 Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1 und 2, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis
35 6µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten

Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 und 2 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben 1 und 2 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff enthalten, allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg, bevorzugt von 3 bis 20mg, bevorzugt 5 bis 10 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1' und 2' genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 und 2 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 und 2 in getrennten Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 und 2 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.

Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren

Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie chlorierten und/oder fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in

Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus TG11, TG12, TG134a und TG227. Von den vorstehend genannten halogenierten Kohlenwasserstoffen sind erfindungsgemäß das TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan)

und das TG227-(1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten. Erfindungsgemäße Aerosole enthalten beispielsweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-%, 0,1 bis 2 Gew-%, 0,5 bis 2 Gew-% oder 0,5 bis 1 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2.

Liegen die Wirkstoffe 1 und/oder 2 in dispergierter Form vor weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 µm, bevorzugt von 0,1 bis 5 µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5 µm auf.

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Kartuschen, die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosolen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

C) Treibgasfreie Inhalationslösungen enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber

Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Wasser ohne ethanolischen Zusatz. Die 1 und 2, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5, besonders bevorzugt von 2,5 bis 3,5 eingestellt. Höchst bevorzugt weisen erfindungsgemäße Inhalationslösungen, die gemeinsam 1 und 2 enthalten einen pH-Wert von etwa 2,9 auf. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit dem Wirkstoff oder im Fall von Kombinationspräparaten mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden.

Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).

In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/100 ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/ 100 ml.

Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole

- insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder

pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber

- 5 zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen
- 10 z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbata, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu
- 15 d nZusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise

Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet,

- 20 Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid,

- 25 Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besondersbevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

- 30 Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der Wirkstoffkombination aus 1 und 2 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind

- 35 besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt

zwischen 20 und 30 μL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 μm , bevorzugt weniger als 10 μm , so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

5

Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen

10 Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt.

Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer

15 handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

20 Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch

- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung
- 25 trägt,
- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- 30 - ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

35 Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum

Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz
5 besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

10 Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus
15 Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7
20 bis 9 Mikrometern beträgt.

Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt
25 wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50
30 Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600
35 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchen- bzw. Tröpfchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische, schraubenförmige Druckfeder, als Spelcher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

10

Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

20

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

25

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

30

35

In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und

benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

In den Figuren 1a/b, die identisch sind mit den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

Figur 1 a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 2 b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeignetem Aerosol zu vernebeln.

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

Die erfindungsgemäße Formulierung kann jedoch auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren, vernebelt werden.

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf treibgasfreie Inhalationslösungen gekennzeichnet durch die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus 1 und 2 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respimat®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgasfreie Inhalationslösungen enthalten.

Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen auch als

Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen gebrauchsfertige Inhalationslösungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Lösungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

Ausgangsmaterialien

Tiotropiumbromid:

Das in den nachfolgenden Formulierungsbeispielen eingesetzte Tiotropiumbromid kann wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 beschrieben, erhalten werden.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver kann ebenfalls kristallines Tiotropiumbromidmonohydrat eingesetzt werden. Dieses kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat ist gemäß nachfolgend beschriebener Vorgehensweise erhältlich.

In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der

Apparateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.

Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromidmonohydrat (86 % d. Th.)

Das so erhaltene kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat wird nach bekannten Verfahren mikronisiert, um den Wirkstoff in Form der mittleren Teilchengröße bereitzustellen, die den erfindungsgemäßen Spezifikationen entspricht.

Salmeterol x $\frac{1}{2}$ H₂SO₄:

Wird in den nachfolgenden Ausführungsbeispielen auf Salmeterol x $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ Bezug genommen, so wurde dieses wie folgt erhalten:

Eine Suspension aus 2.5 g (4.15 mmol) Salmeterolxinafoat wird in 6 ml Ethanol gelöst. Unter Rühren wird eine Lösung von 0.14 ml 98%iger Schwefelsäure langsam zu der Suspension gegeben. Es wird bis zur vollständigen Lösung auf 35-40 °C erwärmt. Anschließend wird mit 10 ml Diethylether verdünnt und die Lösung mit Salmeterolsulfat angeimpft. Das Salmeterolsulfat wird nach 1.5 Stunden abgesaugt und mit je 20 ml kaltem Ethanol, Aceton und Diethylether gewaschen.

Man erhält 1.5 g (78%) Salmeterol- $\frac{1}{2}$ -sulfat

Formullierungsbeispiele

A) Inhaltionspulver:

1)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	10,8
Salmeterol x $\frac{1}{2}$ H ₂ SO ₄	27,9
Lactose	4961,3
Summe	5000

2)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	55,9
Lactose	4922,4
Summe	5000

3)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid x H ₂ O	22,5
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	55,9
Lactose	4921,6
Summe	5000

5 B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:

1) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,015
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	0,066
Sojalecithin	0,2
TG 11 : TG12 = 2:3	ad 100

10 2) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

14

3) Lösungsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,042
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	0,047
Ethanol, absolut	30
Wasser, gereinigt	1,5
Zitronensäure, wasserfrei	0,002
TG 134a	ad 100

C) Treibgasfreie Inhalationslösungen:

5

1) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

Bestandteile	mg/100mL
Tiotropiumbromid	148,5
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	276,7
Benzalkoniumchlorid	10
Natriumedetat	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100mL

Verwendung der Lösung im Respimat führt zu einer Dosierung von 10µg pro
Dosierung 1 und 25µg/Dosierung 2.

10

2) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

Bestandteile	mg/100mL
Tiotropiumbromid	148,5
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	276,7
Benzalkoniumchlorid	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100mL

Verwendung der Lösung im Respi[®]mat führt zu einer Dosierung von 10µg pro Dosierung 1 und 25µg/Dosierung 2.

3) Lösung zur Anwendung im Respi[®]mat:

5

Bestandteile	mg/100mL
Tiotropiumbromid	297,1
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	276,7
Benzalkoniumchlorid	10
Natriumedetat	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100mL

Verwendung der Lösung im Respi[®]mat führt zu einer Dosierung von 20µg pro Dosierung 1 und 25µg/Dosierung 2.

10 4) Lösung zur Anwendung im Respi[®]mat:

Bestandteile	mg/100mL
Tiotropiumbromid	297,1
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	276,7
Benzalkoniumchlorid	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100mL

Verwendung der Lösung im Respi[®]mat führt zu einer Dosierung von 20µg pro Dosierung 1 und 25µg/Dosierung 2.

15

5) Lösung zur Anwendung im Respi[®]mat:

Bestandteile	mg/100mL
Tiotropiumbromid	148,5
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	1106,3
Benzalkoniumchlorid	8
Natriumedetat	50
Salzsäure (aq)	ad pH 2,5
Wasser	ad 100mL

Verwendung der Lösung im Respimat führt zu einer Dosierung von 10µg pro Dosierung 1 und 100µg/Dosierung 2.

6) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

5

Bestandteile	mg/100mL
Tiotropiumbromid	1,5
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	276,7
Benzalkoniumchlorid	8
Natriumedetat	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,5
Wasser	ad 100mL

Verwendung der Lösung im Respimat führt zu einer Dosierung von 0,1µg pro Dosierung 1 und 25µg/Dosierung 2.

10 7) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

Bestandteile	mg/100mL
Tiotropiumbromid	14,9
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	1106,32
Benzalkoniumchlorid	10
Natriumedetat	50
Salzsäure (aq)	ad pH 3,5
Wasser	ad 100mL

Verwendung der Lösung im Respimat führt zu einer Dosierung von 1µg pro Dosierung 1 und 100µg/Dosierung 2.

15

8) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

Bestandteile	mg/100mL
Tiotropiumbromid	1486,1
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	1106,32
Benzalkoniumchlorid	10
Natriumedetat	10
Salzsäure (aq)	ad pH 3,5
Wasser	ad 100mL

Verwendung der Lösung im Respimat führt zu einer Dosierung von 100µg pro
 Dosierung 1 und 100µg/Dosierung 2.

9) Konzentrierte Lösung:

Bestandteile	mg/100mL
Tiotropiumbromid	1486,1
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	11063,2
Benzalkoniumchlorid	20
Natriumedetat	100
Salzsäure (aq)	ad pH 3,5
Wasser	ad 100mL

Patentansprüche

- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Tiotropiumsalzen (1) in Kombination mit einem oder mehreren Salmeterolsalzen (2), gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate, gegebenenfalls in Form der Solvate oder Hydrate sowie gegebenenfalls gemeinsam mit einem pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff.
- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.
- 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß 1 in Form des Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats, bevorzugt in Form des Bromids enthalten ist.
- 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Xinafonsäure oder Maleinsäure, mit der Maßgabe, daß 2 nicht für Salmeterolxinafoat stehen kann, wenn 1 Tiotropiumbromid bedeutet.
- 5) Arzneimittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus den Salzen Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat und Methansulfonat, bevorzugt aus Hydrochlorid und Sulfat.
- 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von Tiotropium 1' zu Salmeterol 2' in einem Bereich von 1:300 bis 30:1, bevorzugt von 1:230 bis 20:1 liegen.
- 7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine einmaliger Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1' und 2' von 0,01 bis 1000 µg, bevorzugt von 0,1 bis 200 µg entspricht.
- 8) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.

- 9) Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen handelt.
- 10) Arzneimittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinanderenthält.
- 11) Inhalationspulver nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm aufweist.
- 12) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 10 oder 11.
- 13) Arzneimittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.
- 14) Arzneimittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 15) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluorierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.
- 16) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG11, TG12, TG134a, TG227 oder Gemische davon, bevorzugt TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.

- 17) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 14, 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß es gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Bestandteile ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel und Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthält.
- 18) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach einem der Ansprüche 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten kann.
- 19) Arzneimittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 20) Inhalationslösung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß der pH der Lösung 2 - 7, bevorzugt 2 - 5 beträgt.
- 21) Inhalationslösung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß der pH mittels einer Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure oder Gemischen davon, eingestellt wird.
- 22) Inhalationslösung nach einem der Ansprüche 19 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weitere Co-Solventien und/oder Hilfsstoffe enthalten.
- 23) Inhalationslösung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Co-Solventien Bestandteile enthalten, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

26

- 24) Inhalationslösung nach einem der Ansprüche 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, Geschmacksstoffe, pharmakologisch unbedenkliche Salze und/oder Vitamine enthalten.
- 25) Inhalationslösungen nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Editinsäure oder ein Salz der Editinsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthalten.
- 26) Inhalationslösungen nach Anspruch 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Antioxidantien, Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin E und Tocopherole enthalten.
- 27) Inhalationslösungen nach Anspruch 24, 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Konservierungsmittel Verbindungen ausgewählt aus Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Benzoesäure und Benzoaten enthalten.
- 28) Inhalationslösungen nach einem der Ansprüche 22 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat enthalten.
- 29) Inhalationslösungen nach einem der Ansprüche 22 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid enthalten.
- 30) Inhalationslösungen nach einem der Ansprüche 19 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen handelt.
- 31) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß einem der Ansprüche 19 bis 29 zur Vernebelung in einem Inhalator gemäß der WO 91/14468 oder einem wie in den Figuren 6a und 6b der WO 97/12687 beschriebenen Inhalator.

32) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß Anspruch 30 zur Vernebelung in einem energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

5

33) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 30 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

10

34) Verwendung nach Anspruch 33 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Asthma oder COPD.

1/2

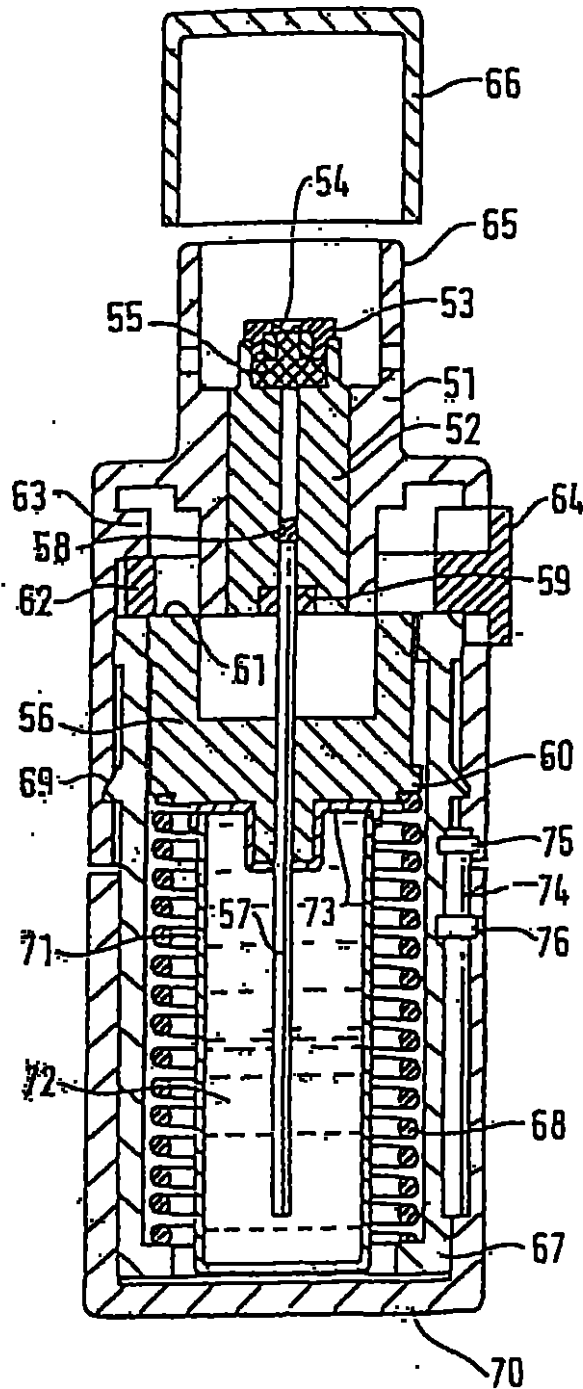


Fig. 1a

2/2

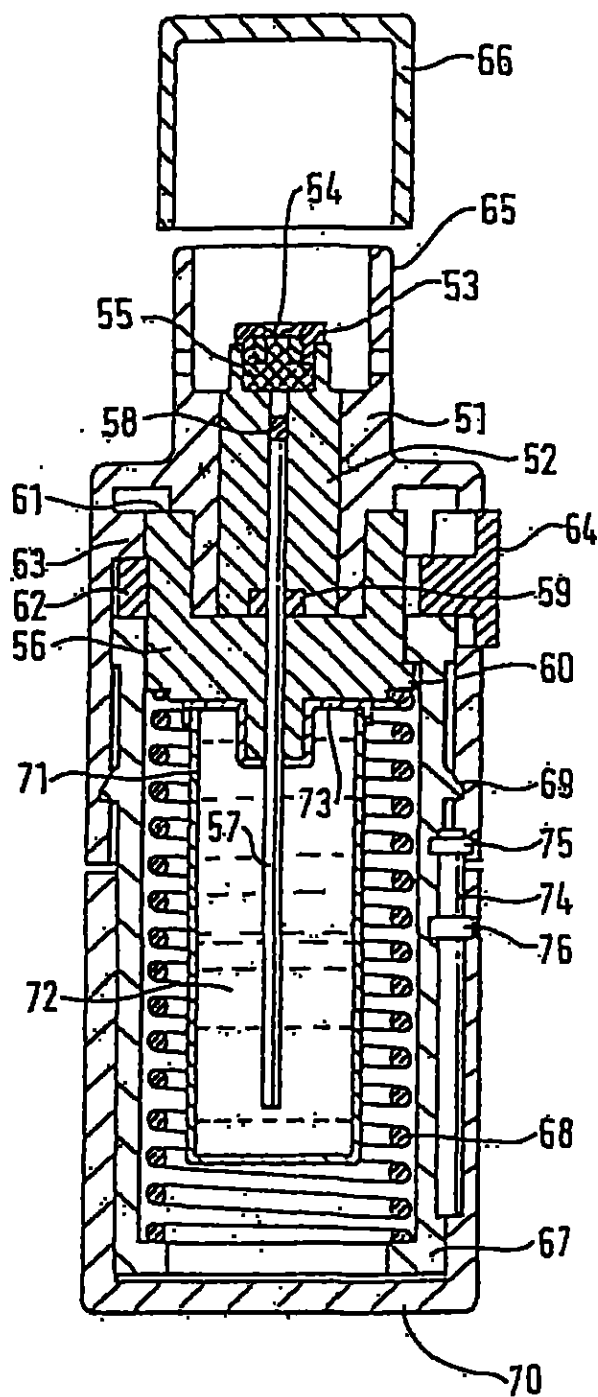


Fig. 1b

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No

PCI/EP 01/12962

21

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/46 A61K31/137 A61P11/00 A61P11/06 //(A61K31/46, 31:137)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61P A61K

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

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

EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 00 69468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;BOZUNG KARL HEINZ (DE); WALLAND ALEXA) 23 November 2000 (2000-11-23) page 10, line 1-12 page 3, line 11-23 claims 6,7	1-34
X	BARNES P J: "Chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities for drug development" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, vol. 19, no. 10, October 1998 (1998-10), pages 415-423, XP004156947 ISSN: 0165-6147 page 415, right-hand column, line 32 -page 416, right-hand column, line 8	1-34

-/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 Apr11 2002

Date of mailing of the international search report

16/04/2002

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Herrera, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent family members

Int. Application No.

PCT/EP 01/12962

22

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0069468	A	23-11-2000	DE 19921693 A1	16-11-2000
			AU 4754500 A	05-12-2000
			BR 0010498 A	26-02-2002
			CZ 20014055 A3	13-02-2002
			WO 0069468 A1	23-11-2000
			EP 1178832 A1	13-02-2002
			NO 20015359 A	02-11-2001
DE 19847970	A	20-04-2000	DE 19847970 A1	20-04-2000
			AU 6337099 A	08-05-2000
			BG 105390 A	30-11-2001
			BR 9914608 A	03-07-2001
			CN 1323186 T	21-11-2001
			CZ 20011363 A3	17-10-2001
			WO 0023037 A1	27-04-2000
			EP 1119334 A1	01-08-2001
			NO 20011830 A	18-06-2001
			US 2001032643 A1	25-10-2001

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/46 A61K31/137 A61P11/00 A61P11/06 //(A61K31/46, 31:137)		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61P A61K		
Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
P, X	WO 00 69468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;BOZUNG KARL HEINZ (DE); WALLAND ALEXA) 23. November 2000 (2000-11-23) Seite 10, Zeile 1-12 Seite 3, Zeile 11-23 Ansprüche 6,7	1-34
X	BARNES P J: "Chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities for drug development" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, GB, Bd. 19, Nr. 10, Oktober 1998 (1998-10), Seiten 415-423, XP004156947 ISSN: 0165-6147 Seite 415, rechte Spalte, Zeile 32 -Seite 416, rechte Spalte, Zeile 8 -/-	1-34
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 3. April 2002		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts 16/04/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Bevollmächtigter Beauftragter Herrera, S

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0069468 A	23-11-2000	DE 19921693 A1	16-11-2000
		AU 4754500 A	05-12-2000
		BR 0010498 A	26-02-2002
		CZ 20014055 A3	13-02-2002
		WO 0069468 A1	23-11-2000
		EP 1178832 A1	13-02-2002
		NO 20015359 A	02-11-2001
DE 19847970 A	20-04-2000	DE 19847970 A1	20-04-2000
		AU 6337099 A	08-05-2000
		BG 105390 A	30-11-2001
		BR 9914608 A	03-07-2001
		CN 1323186 T	21-11-2001
		CZ 20011363 A3	17-10-2001
		WO 0023037 A1	27-04-2000
		EP 1119334 A1	01-08-2001
		NO 20011830 A	18-06-2001
		US 2001032643 A1	25-10-2001

PATENT COOPERATION TREATY

25

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
A Patente
Bingerstr. 172
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Er Eingang CD Patents

24. Mai 2002

SB gesehen erledigt

Date of mailing (day/month/year)

16 May 2002 (16.05.02)

Applicant's or agent's file reference

1/1171-PCT

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/EP01/12962

International filing date (day/month/year)

09 November 2001 (09.11.01)

Priority date (day/month/year)

13 November 2000 (13.11.00)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al

ERFASST

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

KP, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on

16 May 2002 (16.05.02) under No. WO 02/38154

4. TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 18 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of the designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 18926, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette, the PCT Newsletter and the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II.)

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

J. Zahra

Telephone No. (41-22) 338.91.11

Continuation of Form PCT/IB/308

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF
THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

26

Date of mailing (day/month/year) 16 May 2002 (16.05.02)	IMPORTANT NOTICE
Applicant's or agent's file reference 1/1171-PCT	International application No. PCT/EP01/12962
The applicant is hereby notified that, at the time of establishment of this Notice, the time limit under Rule 46.1 for making amendments under Article 19 has not yet expired and the International Bureau had received neither such amendments nor a declaration that the applicant does not wish to make amendments.	

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) 1/1171-PCT

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Triotropiumsätzen und Salzen des Salmeterols

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Bingerstr. 172

55216 Ingelheim am Rhein
DE

Telefonnr.:

06132-77 2463

Telefaxnr.:

06132-77 4377

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SCHMELZER, Dr. Christel
Welfenstrasse 14
55218 Ingelheim am Rhein
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt

☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Boehringer Ingelheim Pharma KG
A Patente
Bingerstr. 172

55216 Ingelheim am Rhein
DE

Telefonnr.:

06132-77 2463

Telefaxnr.:

06132-77 4377

Fernschreibnr.:

Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

NAGEL, Dr. Juergen
Gebrüder Baruch Str. 46
55543 Bad Kreuznach
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN *Blau die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.*

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

Regionales Patent

- ☒ **AP** ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ **EA** Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidtschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **EP** Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH & LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **OA** OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)*

Nationales Patent *(falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):*

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE Vereinigte Arabische Emirate | ☒ GH Ghana | ☒ MX Mexiko |
| ☒ AG Antigua und Barbuda | ☒ GM Gambia | ☒ MZ Mosambik |
| ☒ AL Albanien | ☒ HR Kroatien | ☒ NO Norwegen |
| ☒ AM Armenien | ☒ HU Ungarn | ☒ NZ Neuseeland |
| ☒ AT Österreich | ☒ ID Indonesien | ☒ PL Polen |
| ☒ AU Australien | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AZ Aserbaidtschan | ☒ IN Indien | ☒ RO Rumänien |
| ☒ BA Bosnien-Herzegowina | ☒ IS Island | ☒ RU Russische Föderation |
| ☒ BB Barbados | ☒ JP Japan | |
| ☒ BG Bulgarien | ☒ KE Kenia | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brasilien | ☒ KG Kirgisistan | ☒ SE Schweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea | ☒ SG Singapur |
| ☒ BZ Belize | | ☒ SI Slowenien |
| ☒ CA Kanada | ☒ KR Republik Korea | ☒ SK Slowakei |
| ☒ CH & LI Schweiz und Liechtenstein | ☒ KZ Kasachstan | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CN China | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tadschikistan |
| ☒ CO Kolumbien | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LR Liberia | ☒ TR Türkei |
| ☒ CU Kuba | ☒ LS Lesotho | ☒ TT Trinidad und Tobago |
| ☒ CZ Tschechische Republik | ☒ LT Litauen | |
| ☒ DE Deutschland | ☒ LU Luxemburg | ☒ TZ Vereinigte Republik Tansania |
| ☒ DK Dänemark | ☒ LV Letland | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | ☒ MA Marokko | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algerien | ☒ MD Republik Moldau | ☒ US Vereinigte Staaten von Amerika |
| ☒ EC Ecuador | | |
| ☒ EE Estland | ☒ MG Madagaskar | ☒ UZ Usbekistan |
| ☒ ES Spanien | ☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | ☒ VN Vietnam |
| ☒ FI Finnland | | ☒ YU Jugoslawien |
| ☒ GB Vereinigtes Königreich | ☒ MN Mongolei | ☒ ZA Südafrika |
| ☒ GD Grenada | ☒ MW Malawi | ☒ ZW Simbabwe |
| ☒ GE Georgien | | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind.

- ☒ PH Philippinen ☐ ☐
- ☐ ☐ ☐

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. *(Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)*

30

PCT

POWER OF ATTORNEY

(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 90B)

The undersigned applicant(s) (Names should be indicated as they appear in the request):

Dr. Christel SCHMELZER, Welfenstrasse 14, 55218 Ingelheim, Germany
Dr. Juergen NAGEL, Gebrüder Baruch Str. 46, 55543 Bad Kreuznach, Germany

hereby appoints (appoint) the following person as:

☐

agent

☒

common representative

Name and address

(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation) (The address must include postal code and name of country)

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim / Germany

to represent the undersigned before

☒

all the competent International Authorities

☒

the International Searching Authority only

☒

the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below:

Title of the invention: Neue Arzneimittelkompositionen auf Basis von Tiotropiumsalzen und Salzen des Salmeterols

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1171

International application number (if already available): -----

filed with the following Office European Patent Office

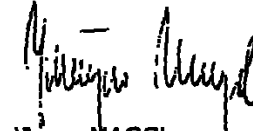
as receiving Office

and to make or receive payments on behalf of the undersigned

Signature of the applicant(s) (where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power):



Christel SCHMELZER



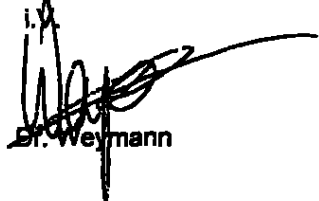
Jürgen NAGEL

Date:

24. Oktober 2001

24. Oktober 2001

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH				
Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:				
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 13. November 2000	10056104.7	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				
Zeile (4)				
Zeile (5)				
☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.				
Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):				
☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Zeile (4) ☐ Zeile (5) ☐ weitere, siehe Zusatzfeld				
<i>* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde.</i>				
Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE				
Wahl der Internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):				
ISA /				
Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):				
Datum (Tag/Monat/Jahr)		Aktenzeichen		Staat (oder regionales Amt)
Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN				
Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):				Anzahl der Erklärungen
☐ Feld Nr. VIII (i)	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders			:
☐ Feld Nr. VIII (ii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten			:
☐ Feld Nr. VIII (iii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen			:
☐ Feld Nr. VIII (iv)	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)			:
☐ Feld Nr. VIII (v)	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit			:

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE		
Diese internationale Anmeldung enthält:		Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)
(a) die folgende Anzahl an Blättern Papier:		Anzahl
Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	: 7	1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung : 1
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil)	: 22	2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht :
Ansprüche	: 5	3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :
Zusammenfassung	: 1	4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): :
Zeichnungen	: 2	5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift :
Tellanzahl	: 37	6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: :
Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird)	:	7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: :
Gesamtanzahl	: 35	8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material :
(b) Sequenzprotokollteil der Beschreibung in computerlesbarer Form eingereicht		9. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form (geben Sie zusätzlich die Art und Anzahl der beiliegenden Datenträger an (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige)) :
(i) ☐ ausschließlich in dieser Form (nach Abschnitt 801(a)(i))		(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :
(ii) ☐ zusätzlich zur Einreichung auf Papier (nach Abschnitt 801(a)(ii))		(ii) ☐ (nur falls Feld (b)(i) oder (b)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurde) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter :
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige), auf denen der Sequenzprotokollteil enthalten ist (zusätzlich eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) in der rechten Spalte angeben):		(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollteil identisch ist (sind) :
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):		10. ☐ Sonstige (einzeln auflisten): :
		Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch
Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERERS		
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		
ppa		
 Dr. Kläs		
 Dr. Weymann		

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen: ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Dieses Blatt ist nicht Teil und zählt nicht als Blatt der internationalen Anmeldung.

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag

Von Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Aktenzeichen des Anmelders
oder Anwalts

1/1171-PCT

Eingangsstempel des Anmeldeamts

Anmelder

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

BERECHNUNG DER VORGESCHRIEBENEN GEBÜHREN

1. ÜBERMITTLUNGSGEBÜHR 102 T

2. RECHERCHENGEBÜHR 945 S

Die internationale Recherche ist durchzuführen von
(Sind zwei oder mehr internationale Recherchenbehörden für die internationale Recherche zuständig,
ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll.)

3. INTERNATIONALE GEBÜHR

Grundgebühr

Soweit Punkt (b) von Feld Nr. IX Anwendung findet, Teilanzahl an Blättern

Soweit Punkt (b) von Feld Nr. IX keine Anwendung findet, Gesamtanzahl an Blättern } 37

b1 die ersten 30 Blätter 409 b1

b2 7 x 9 = 63 b2

Anzahl der Blätter
über 30 Zusatzgebühr

b3 zusätzliche Komponente (nur falls der Sequenzprotokollteil
der Beschreibung in computerisierbarer Form nach
Abschnitt 801(a)(i), oder sowohl in dieser Form als auch
auf Papier nach Abschnitt 801(a)(ii) eingereicht wird):

400 x = b3

Zusatzgebühr

Addieren Sie die in Feld b1, b2 und b3 eingetragenen

Beträge und tragen Sie die Summe in Feld B ein 472 B

Bestimmungsgebühren

Die internationale Anmeldung enthält 90 Bestimmungen.

6 x 88 = 528 D

Anzahl der zu zahlenden
Bestimmungsgebühren (maximal 6) Bestimmungsgebühr

Addieren Sie die in Feld B und D eingetragenen

Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld I ein 1454 I

((Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der
internationalen Gebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder)
einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld I einzutragende Gesamtbetrag
25% der Summe der in Feld B und D eingetragenen Beträge.)

4. GEBÜHR FÜR PRIORITÄTSBELEG (ggf) P

5. GESAMTBETRAG DER ZU ZAHLENDEN GEBÜHREN 2501 €

Addieren Sie die in Feldern T, S, I und P eingetragenen Beträge,
und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein

INSGESAMT

☐ Die Bestimmungsgebühren werden jetzt noch nicht gezahlt.

ZAHLUNGSWEISE

☐ Abbuchungsauftrag
(siehe unten)

☐ Postanweisung

☐ Barzahlung

☐ Kupons

☐ Scheck

☐ Bankwechsel

☐ Gebührenmarken

☐ Sonstige (einzeln angeben):

ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGSAUFRAG

(diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)

☐ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren
abzubuchen.

☐ (dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften des
Anmeldeamts über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung,
Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrags
der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.

☐ Ermächtigung, die Gebühr für die Ausstellung des Prioritätsbeleges abzubuchen.

Anmeldeamt: RO/ EP

Kontonummer: 2800.0140

Datum: 05. November 2001

Name: Boehringer Ingelheim GmbH

ppa. Dr. Kias I.V. Dr. Mann
Unterschrift:

34
Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/ _____

PCT

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird und benennt hiermit als ausgewählte Staaten
alle auswählbaren Staaten (soweit nichts anderes angegeben).

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA	Eingangsdatum des ANTRAGS
----------------------	---------------------------

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1171-PCT
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/12962	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09.11.2001	(Frühester) Prioritätsangabe (Tag/Monat/Jahr) 13.11.2000
Bezeichnung der Erfindung Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Tiotropiumsätzen und Salzen des Salmeterols		
Feld Nr. II ANMELDER		
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Boehringer Ingelheim Pharma KG D-55216 Ingelheim / Rhein		Telefonnr.: 06132 77-2463 Telefaxnr.: 06132 77-4377 Fernschreiber: Registrierungs- des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) SCHMELZER, Christel Welfenstrasse 14 D-55218 Ingelheim / Rhein		
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) NAGEL, Juergen Gebrüder Baruch Str. 46 55543 Bad Kreuznach		
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
☐ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.		

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter
und ☐ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.
☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiemit widerrufen.
☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)</i>	Telefonnr.:
	Telefaxnr.:
	Fernschreibernr.:
	Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG

Erklärung betreffend Änderungen:*

1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage

☐ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung der Beschreibung	☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
	☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
☐ der Patentansprüche	☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
	☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19 (ggf. zusammen mit Begleitschreiben)
	☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
☐ der Zeichnungen	☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
	☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

aufgenommen wird.

2. ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.

3. ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufgeschoben wird, sofern die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 Absatz d). *(Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)*

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: **Deutsch** ;

☒	dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.
☐	dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.
☐	dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.
☐	dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Der Anmelder benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten *(das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II gebunden sind)*
mit Ausnahme der folgenden Staaten, die der Anmelder nicht benennen möchte:

Feld Nr. VI KONTROLLISTE			
Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr. IV angegebenen Sprache bei:		Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen	
		erhalten	nicht erhalten
1. Übersetzung der internationalen Anmeldung	:	Blätter	☐ ☐
2. Änderungen nach Artikel 34	:	Blätter	☐ ☐
3. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19	:	Blätter	☐ ☐
4. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) einer Erklärung nach Artikel 19	:	Blätter	☐ ☐
5. Begleitschreiben	:	Blätter	☐ ☐
6. Sonstige (einzeln aufführen)	:	Blätter	☐ ☐

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung	5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	6. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	7. ☐ sonstige (einzeln aufführen):
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	

Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Boehringer Ingelheim Pharma KG ppa. Dr. Kias	 IV. Dr. Weymann
--	------------------------

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:	
2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b:	
3. ☐ Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung.	☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet
4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.	
5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.	

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag auf Internationale vorläufige Prüfung

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/12962	Eingangsstempel der IPEA
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1171-PCT	
Anmelder Boehringer Ingelheim Pharma KG, D-55216 Ingelheim / Rhein	
Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	
1. Gebühr für die vorläufige Prüfung	1.530 P
2. Bearbeitungsgebühr (Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.)	159 H
3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein	1.689 €
INSGESAMT	
Zahlungsart	
☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)	☐ Barzahlung
☐ Scheck	☐ Gebührenmarken
☐ Postanweisung	☐ Kupons
☐ Bankwechsel	☐ Sonstige (einzeln angeben):
ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGSauftrag (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldedürtern)	
☒ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.	IPEA/ <u>EP</u>
☒ (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.	Kontonummer: <u>2800.0140</u>
	Datum: <u>14.05.2002</u>
	Name: <u>Boehringer Ingelheim GmbH</u>
	Unterschrift: <u>ppa.</u>

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

38

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An		BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Bingerstrasse 172 55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		Eingang CD Patents 13. Juni 2002	MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE (Regeln 39.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)
		SB gesehen erledigt		Absenddatum (Tag/Monat/Jahr) 12.06.02	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1171-PCT				WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 12962		Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09/11/2001		Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/11/2000	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.					

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nachstehendes Datum als Eingangsdatum des Antrags auf internationale vorläufige Prüfung der internationalen Anmeldung betrachtet:

16/05/2002

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

- ☒ dem tatsächlichen Eingangsdatum des Antrags bei der Behörde (Regel 61.1 b)).
☐ dem tatsächlichen Datum, an dem der Antrag für die Behörde entgegengenommen worden ist (Regel 59.3 e)).
☐ dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

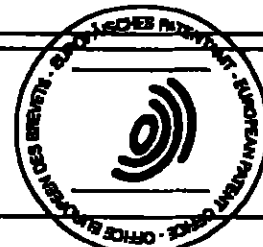
3. ☐ ACHTUNG: Das Eingangsdatum liegt NACH dem Ablauf von 19 Monaten ab dem Prioritätsdatum. Folglich führt die im Antrag erfolgte Auswahl von Vertragsstaaten nicht zu einer Verschiebung des Eintritts in die nationale Phase bis zu 30 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 39 (1)). Daher müssen die für den Eintritt in die nationale Phase erforderlichen Handlungen innerhalb von 20 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 22) vorgenommen werden. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, BAND II zu entnehmen.

- ☐ (falls zutreffend) Diese Mitteilung gilt als Bestätigung der am _____ per Telefon, Fax oder persönlich erteilten Auskunft.

4. Nur wenn Punkt 3 zutrifft, wurde dem Internationalen Büro ein Exemplar dieser Mitteilung übermittelt.

PCT IPEA/401 C 2 Seiten

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter VELEZ M Tel. (+49-89) 2399-2615
--	---



Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile ansetzen.

IPEA/ _____

EPO - Munich
63
PCT
16. Mai 2002



ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird und benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (soweit nichts anderes angegeben).

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA EP	Eingangsdatum des ANTRAGS 16.05.02
-----------------------------------	--

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1171-PCT
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/12962	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09.11.2001	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 13.11.2000

Bezeichnung der Erfindung
Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Tiotropiumsalzen und Salzen des Salmeterols

Feld Nr. II ANMELDER	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Boehringer Ingelheim Pharma KG D-55216 Ingelheim / Rhein Bingenstrasse 172	Telefonnr.: 06132 77-2463 Telefaxnr.: 06132 77-4377 Fernschreiber: Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
---	--

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) SCHMELZER, Christel Welfenstrasse 14 D-55218 Ingelheim / Rhein	
---	--

Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
---	--

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) NAGEL, Juergen Gebrüder Baruch Str. 46 55543 Bad Kreuznach	
---	--

Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
---	--

☐ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Zur Kasse
€ 1689,- (A)

CORRECTED BY OFFICE BY IPEA
CORRIGE D'OFFICE PAR L'PEA
VON AMTS WEGEN VON DER IPEA BERICHTIGT

RECEIVED BY EX OFFICIO BY IPEA
CORRIGE D'OFFICE PAR L'PEA
VON AMTS WEGEN VON DER IPEA BERICHTIGT

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter
und ☐ ist vorn (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.
☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.
☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Baehringler Ingelheim Pharma
KG
Bingenstrasse 142
D-55216 Ingelheim / Rhein

Telefonnr.:

06132177-2463

Telefaxnr.:

06132177-4377

Fernschreiber.:

Registrierungs. des Anwalts beim Amt:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG

Erklärung betreffend Änderungen:*

- Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage
☐ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung
der Beschreibung ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
der Patentansprüche ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19
(ggf. zusammen mit Begleitschriften)
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
aufgenommen wird.
 - ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.
 - ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufgeschoben wird, sofern die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 Absatz d). *(Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)*
- * Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: Deutsch

- ☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.
☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.
☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.
☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Der Anmelder benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II gebunden sind)
mit Ausnahme der folgenden Staaten, die der Anmelder nicht benennen möchte:

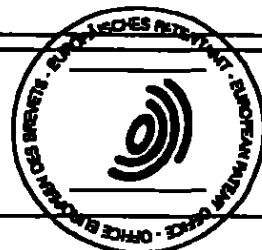
VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Abender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An		BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Bingerstrasse 172 55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		Eingang CD Patents 03. Sep. 2002		MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS	
		SB gesehen erledigt		Absenddatum (Tag/Monat/Jahr)		02/09/2002	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1171-PCT				WICHTIGE MITTEILUNG			
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 12962		Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09/11/2001		Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/11/2000			
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.							
1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt. 2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt. 3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln. 4. ERINNERUNG Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro mit Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information). [g einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten. Weitere Einzelheiten zu dem maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen. Über die Entscheidung, ob die beanspruchte Erfindung patentfähig ist oder nicht, kann jedes ausgewählte Amt Kriterien aufstellen, die zusätzlich zu oder abweichend von denen sind, die dem internationalen vorläufigen Prüfungsbericht zugrundeliegen (siehe Artikel 27 (5), 33(5)). Zusätzliche Kriterien könnten z.B. einschließen: Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche.							
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde				Bevollmächtigter Bediensteter			
 Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465				VELEZ M Tel. (+49-89) 2399 2828			

Formblatt PCT/IPEA/416 (28/06/2002) P20475



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

92

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1171-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 12962	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09/11/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/11/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/46		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 2 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

I ☒ Grundlage des Berichts

II ☐ Priorität

III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen

VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 16/05/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 28/08/2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter FOERSTER W K Tel. (+49-89) 2399 2828

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) Juli 1998



I. Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung.

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in mindestens einigen von den Ansprüchen gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien allem Anschein nach nicht erfüllt, d.h. nicht als neu und/oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend anzusehen ist (siehe internationaler Recherchenbericht, insbesondere die mit X und/oder Y angeführten Unterlagen und die entsprechenden Anspruchsnummern).

Eingang CO Patente		
13. Nov. 2002		
ca	paschen	ePCT
my		

PATENT COOPERATION TREATY

24

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
A Patente
Bingerstr. 172
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

Date of mailing (day/month/year) 05 November 2002 (05.11.02)		
Applicant's or agent's file reference 1/1171-PCT		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/EP01/12962	International filing date (day/month/year) 09 November 2001 (09.11.01)	Priority date (day/month/year) 13 November 2000 (13.11.00)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP :AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR
National :AU,BG,CA,CN,DE,GB,IL,JP,KP,KR,MN,NO,PL,RO,RU,SK,US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP :GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW
EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GO,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National :AE,AG,AL,AM,AT,AZ,BA,BB,BR,BY,BZ,CH,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,
ES,FI,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,
MK,MW,MX,MZ,NZ,PH,PT,SD,SE,SG,SI,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the International application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the International preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: Maya BAICHI
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

Telefax



**Boehringer
Ingelheim**

42-

World Intellectual Property Organization
34, Chemin des Colombettes
CH-1211 Genf 20

Boehringer Ingelheim
GmbH
CD Patents

Fax.: +(41 22) 338 83 39

Pages 2

March 12, 2003

Request pursuant to Rule 92 bis.1 PCT

International Patent Application Publication No. PCT/EP01/12962
Our Ref.: Case 1/1171-PCT

Dr. Markus Weymann
Phone +49/61 32/77-24 63
Fax +49/61 32/77-43 77
E-Mail weymann@
ing.boehringer-ingelheim.com

Due to the change of the name of the applicant Boehringer Ingelheim Pharma KG to Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG the applicant had already requested in earlier communications (of January 21, 2003 and February 20, 2003) to record the appropriate amendment for all International Patent applications filed in the name of Boehringer Ingelheim Pharma KG.

Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany
Phone +49/61 32/77-0
Fax +49/61 32/72-0
www.boehringer-ingelheim.com

As an appropriate confirmation has not yet been received the applicant herewith explicitly requests for the subject patent application to record under Rule 92 bis.1 PCT the amendment of the applicant's name Boehringer Ingelheim Pharma KG into Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. The address of the applicant remains unchanged.

Seat Ingelheim am Rhein
Commercial Register
Bingen HR A 2206

Deutsche Bank AG
BLZ 550 700 40
Account No. 01 10 320

For the applicant


Dr. Weymann
(GA 38990)

General Partner
Boehringer Ingelheim
Komplementär GmbH

Board
Ulrich Pitkamin (Chairman)
Axel Eppert (Vice Chairman)
Dr Wolfram Carlus
Alexander Dehio
Hans Joachim Geppert
Dr André Hertkorn
Prof. Dr Dieter Hinzen
Jürgen Hüsselrath
Dr Dieter Jacob
Dr Herbert Stein

Seat Ingelheim am Rhein
Commercial Register
Bingen HR B 3260

Encl.: copy of GA 38990

1 **ALLGEMEINE VOLLMACHT
GENERAL AUTHORISATION
POUVOIR GENERAL**

AV Nr. (bitte bei jeder Korrespondenz angeben)
GA No. (please quote in all correspondence)
PG n° (prière de mentionner dans toute correspondance)

38940 (rev.)

2 Ich (Wir) / I (We) / Je (Nous)

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

3 bevollmächtige(n) hiermit / do hereby authorise / autorise (autorisons) par la présente

**Dr. Dieter Landien, Dr. Heinz-Gerd Kläs,
D.I. Christine Farniok, Dr. Harald Bcos,
Dr. Hans-Michael Kompter, Dr. Markus Weymann,
Dr. Volker Mahlbacher**

BOEHRINGER INGELHEIM GMBH
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

4 mich (uns) in den durch das Europäische Patentübereinkommen geschaffenen Verfahren in allen meinen (unseren) Patentangelegenheiten zu vertreten,
alle Handlungen für mich (uns) vorzunehmen und Zahlungen für mich (uns) in Empfang zu nehmen.
to represent me (us) in all proceedings established by the European Patent Convention and to act for me (us) in all patent transactions and to receive
payments on my (our) behalf.

À me (nous) représenter pour ce qui concerne toutes mes (nos) affaires de brevet dans toute procédure instituée par la Convention sur le brevet européen
et, à ce titre, à agir en mon (notre) nom et à recevoir des paiements pour mon (notre) compte.

☒ Die Vollmacht gilt auch für Verfahren nach dem Vertrag über die Internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens.
This authorisation shall also apply to the same extent to any proceedings established by the Patent Cooperation Treaty.
Ce pouvoir s'applique également à toute procédure instituée par le Traité de coopération en matière de brevets.

☐ Weitere Vertreter sind auf einem gesonderten Blatt angegeben. / Additional representatives indicated on supplementary sheet.
Les autres mandataires sont mentionnés sur une feuille supplémentaire.

5 ☒ Untervollmacht kann erteilt werden. / Sub-authorisation may be given. / Le pouvoir pourra être délégué.

6 ☐ Bitte die gelbe Kopie, ergänzt um die Nr. der allgemeinen Vollmacht, an den Vollmachtgeber zurücksenden.
Please return the yellow copy, supplemented by the General Authorisation No., to the authoriser.
Prière de renvoyer la copie jaune au mandant, munie du n° du pouvoir général.

Ort/Place/Lieu **Ingelheim am Rhein**

Datum / Date **27. Juni 2000**

Unterschrift(en) / Signature(s) **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**
ppa. C. Farniok ppa. H. Bcos

Dr. Christian Hauke Jürgen Röhm
(Prokurist) (Prokurist)

7 Das Formular muß vom (von den) Vollmachtgeber(n) (bei juristischen Personen vom Unterschriftsberechtigten) eigenhändig unterschrieben sein. Nach der Unterschrift bitte den
(die) Namen des (der) Unterzeichneten mit Schreibmaschine wiederholen (bei juristischen Personen die Stellung des Unterschriftsberechtigten innerhalb der Gesellschaft
angeben).

The form must bear the personal signature(s) of the authoriser(s) (in the case of legal persons, that of the officer empowered to sign). After the signature, please type the name(s)
of the signatory(ies) adding, in the case of legal persons, his (their) position within the company.

Le formulaire doit être signé de la propre main du (des) mandant(s) (dans le cas de personnes morales, de la personne ayant qualité pour signer). Veuillez ajouter à la machine,
après la signature, le (les) nom(s) du (des) signataire(s) en mentionnant, dans le cas de personnes morales, ses (leurs) fonctions au sein de la société.

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1171-PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/12962	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09/11/2001	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/11/2000
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.
☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

- Grundlage des Berichts
 - Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - ☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
 - Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
 - ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.
 - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - ☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.
- ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
- ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
- Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung
 - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:
- Hinsichtlich der Zusammenfassung
 - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
- Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____
 - ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
 - ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
 - ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

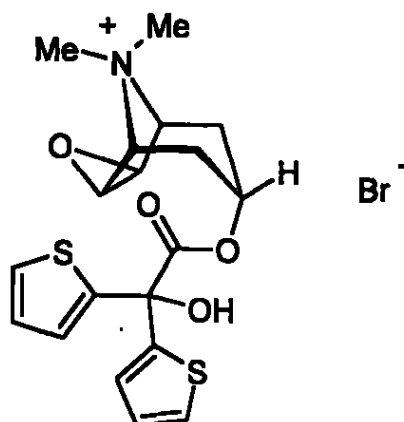
78
1030

Nuevas composiciones de medicamentos a base de
sales de tiotropio y sales del salmeterol

La presente invención se refiere a nuevas composiciones de medicamentos a base de sales de tiotropio y sales del salmeterol, a procedimientos para su preparación, así como a su utilización en la terapia de enfermedades de las vías respiratorias.

Antecedentes de la invención

El compuesto bromuro de tiotropio, una sal del tiotropio, es conocido a partir de la solicitud de patente europea EP 418 716 A1 y presenta la siguiente estructura química:



Este compuesto puede designarse también por el nombre químico bromuro de (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hidroxidi-2-tienila-cetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]-nonano y posee valiosas propiedades farmacológicas. La designación tiotropio ha de entenderse, en el marco de la presente invención, como referencia al catión libre.

El mismo, al igual que otras sales del tiotropio, representa un anticolinérgico muy eficaz y, por lo tanto, puede desplegar una utilidad terapéutica en la terapia del

asma y de la COPD (chronic obstructive pulmonary disease = enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

La aplicación de sales de tiotropio se efectúa, preferiblemente, por vía inhalativa. En este caso, pueden pasar a emplearse polvos de inhalación adecuados que, envasados en cápsulas adecuadas (inhaletas), son aplicados mediante correspondientes inhaladores de polvos. Alternativamente a ello, puede efectuarse una aplicación por inhalación también por aplicación de aerosoles de inhalación adecuados. A ellos pertenecen también aerosoles de inhalación en forma de polvo que contienen, por ejemplo, HFA134a, HFA227 o su mezcla como gas propulsor. La aplicación por inhalación puede efectuarse, además, mediante soluciones adecuadas de la sal de tiotropio.

15

Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente, se encontró que se observa un efecto terapéutico inesperadamente ventajoso, en particular un efecto sinérgico en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas, cuando pasan a emplearse una o varias sales de tiotropio (1), en combinación con una o varias sales de salmeterol (2).

Con ello, se pueden reducir claramente, por ejemplo, efectos secundarios indeseados que, a menudo, se observan en la aplicación de β -miméticos, tal como salmeterol, en el hombre. Como efectos secundarios centrales de β -miméticos se pueden citar, por ejemplo, inquietud, excitación, asomnias, miedo, temblor de los dedos, sudoraciones y dolores de cabeza.

La designación tiotropio se ha de entender, en el marco de la presente invención, como referencia al catión (1') libre. Una referencia al salmeterol ha de entenderse, en el marco de la presente invención, como referencia a la base (2') libre.

Las combinaciones de principios activos de acuerdo con

la invención se caracterizan, sorprendentemente, además tanto por una rápida aparición del efecto como también por una duración prolongada del efecto. Esto es de elevada importancia para el bienestar del paciente ya que, por un
5 lado, éste percibe, después de la aplicación de la combinación, una rápida mejoría de su estado y, por otro, en virtud de la larga duración del efecto, es suficiente una aplicación una vez al día. Los efectos precedentemente
10 mencionados se observan tanto en el caso de aplicación simultánea dentro de una única formulación de principio activo como también en el caso de aplicación sucesiva de los dos principios activos en formulaciones separadas. Se prefiere, de acuerdo con la invención, la aplicación simultánea de los dos componentes de principio activo en una
15 sola formulación.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un medicamento que contiene una o varias sales de tiotropio (1) y una o varias sales de salmeterol (2), eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos. En este caso, los princi-
20 pios activos pueden estar contenidos conjuntamente en una única forma de administración o en dos formas de administración separadas. De acuerdo con la invención se prefieren medicamentos que contienen los principios activos 1 y 2 en una única forma de administración.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un medicamento que, junto a cantidades terapéuticamente eficaces de 1 y 2, contiene un coadyuvante farmacéuticamente compatible. Un aspecto de la presente invención se refiere a un medicamento que, junto a cantidades terapéuticamente
30 eficaces de 1 y 2, no contiene ningún coadyuvante farmacéuticamente compatible.

La presente invención se refiere, además, a la utilización de 1 y 2 para la preparación de un medicamento que contiene cantidades terapéuticamente eficaces de 1 y 2
35 para el tratamiento de enfermedades de las vías

respiratorias inflamatorias u obstructivas, en particular del asma o de la COPD por aplicación simultánea o sucesiva.

La presente invención se dirige, además, a la utilización, simultánea o sucesiva, de dosis terapéuticamente eficaces de la combinación de los medicamentos 1 y 2 prece-
5 dentes para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas, en particular del asma o de la COPD por aplicación simultánea o sucesiva.

Por las sales de tiotropio 1 empleables en el marco de
10 la presente invención que, junto a tiotropio como ion antagonista (anión), contienen cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, para-toluenosulfonato o metilsulfato. En el marco de la presente invención, de todas las sales de tiotropio se prefieren el metanosulfonato, cloruro, bromuro
15 o yoduro, otorgándose una particular importancia al metanosulfonato o al bromuro. Es de extraordinaria importancia de acuerdo con la invención el bromuro de tiotropio.

Por las sales del salmeterol 2 se entienden, de acuerdo con la invención, sales farmacéuticamente
20 compatibles que se eligen de las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido xinafónico o ácido maleico, con la
25 condición de que 2 no pueda representar xinafoato de salmeterol cuando 1 significa bromuro de tiotropio. Eventualmente, para la preparación de las sales de salmeterol pueden emplearse también mezclas de los ácidos antes mencionados.

De acuerdo con la invención, se prefieren las sales de
30 salmeterol 2 elegidas del grupo consistente en hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y metanosulfonato. Se prefieren particularmente las sales de 2 elegidas de hidrocloreuro y sulfato, de las que los sulfatos son particularmente
35 preferidos. De acuerdo con la invención, es de

extraordinaria importancia salmeterol x $\frac{1}{2}$ H₂SO₄.

En las combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención a base de 1 y 2, los componentes 1 y 2 pueden estar contenidos en forma de sus enantiómeros, 5 mezclas de los enantiómeros o en forma de los racematos.

Las relaciones en las que se pueden emplear los principios activos 1 y 2 en las combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención, son variables. Los principios activos 1 y 2 pueden presentarse, eventualmente, 10 en forma de sus solvatos o hidratos. En función de la elección de las sales 1 ó 2, las relaciones en peso empleables en el marco de la presente invención varían en virtud del diferente peso molecular de las distintas formas salinas. Por lo tanto, el catión de tiotropio 1', así como 15 la base libre del salmeterol 2' se fundamentan en las relaciones en peso seguidamente indicadas. Las combinaciones de medicamentos de acuerdo con la invención pueden contener 1' y 2' en relaciones en peso que se encuentran en un intervalo de 1:300 a 30:1, preferiblemente de 1:230 a 20:1, 20 de manera particularmente preferida de 1:150 a 10:1, además, preferiblemente, de 1:50 a 5:1, de manera particularmente preferida de 1:35 a 2:1. De acuerdo con la invención, de particular interés son medicamentos que contienen la combinación de 1' y 2' en una relación en peso de 1:25 a 25 1:1, preferiblemente en un intervalo de 1:10 a 1:2, de manera particularmente preferida en un intervalo de 1:5 a 1:2,5.

Por ejemplo, y con ello sin limitar el alcance de la invención, combinaciones de acuerdo con la invención 30 preferidas a base de 1 y 2 pueden contener tiotropio 1' y salmeterol 2' en las siguientes relaciones en peso: 1:40; 1:20; 1:11,1; 1:10; 1:5,6; 1:5; 1:2,8; 1:2,5; 1:1,4; 1:2,5; 1:1,4; 1:1,25; 1:44,1; 1,6:1.

La aplicación de los medicamentos de acuerdo con la 35 invención que contiene las combinaciones a base de 1 y 2 se

efectúa habitualmente de modo que tiotropio 1' y salmeterol 2' están contenidos conjuntamente en dosificaciones de 0,01 a 10000 µg, preferiblemente de 0,1 a 2000 µg, de manera particularmente preferida de 1 a 1000 µg, además, 5 preferiblemente, de 5 a 500 µg, preferiblemente, de acuerdo con la invención, de 10 a 200 µg, de forma preferida de 20 a 100 µg, de forma sumamente preferida de 30 a 70 µg por dosis individual.

Por ejemplo, las combinaciones de 1 y 2 de acuerdo con 10 la invención contienen una cantidad tal de tiotropio 1' y salmeterol 2' que la dosificación total por dosis individual asciende a 30 µg, 35 µg, 45 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 90 µg, 105 µg, 110 µg, 140 µg, o similar. En el caso de estos intervalos de dosificación, los principios activos 1' y 2' 15 están contenidos en las relaciones en peso precedentemente descritas.

A título de ejemplo y sin limitar el alcance de la invención a ello, las combinaciones a base de 1 y 2 de acuerdo con la invención pueden contener una cantidad tal de 20 tiotropio 1' y salmeterol 2' que por cada dosis individual se aplican 5 µg de 1' y 25 µg de 2', 5 µg de 1' y 50 µg de 2', 5 µg de 1' y 100 µg de 2', 5 µg de 1' y 200 µg de 2', 10 µg de 1' y 25 µg de 2', 10 µg de 1' y 50 µg de 2', 10 µg de 1' y 100 µg de 2', 10 µg de 1' y 200 µg de 2', 18 µg de 1' y 25 µg de 2', 18 µg de 1' y 50 µg de 2', 18 µg de 1' y 100 µg de 2', 18 µg de 1' y 200 µg de 2', 20 µg de 1' y 25 µg de 2', 20 µg de 1' y 50 µg de 2', 20 µg de 1' y 100 µg de 2', 20 µg de 1' y 200 µg de 2', 36 µg de 1' y 25 µg de 2', 36 µg de 1' y 50 µg de 2', 36 µg de 1' y 100 µg de 2', 36 µg de 1' y 200 µg de 2', 40 µg de 1' y 25 µg de 2', 40 µg de 1' y 50 µg de 2', 40 µg de 1' y 100 µg de 2', 40 µg de 1' y 200 µg de 2'. 30

Si como combinación a base de 1 y 2 preferida de acuerdo con la invención se utiliza la combinación de 35 principios activos en la que 1 significa bromuro de

tiotropio y en la que 2 representa salmeterol x $\frac{1}{2}$ H₂SO₄, las cantidades de principio activo de 1' y 2' mencionadas precedentemente a título de ejemplo y aplicadas por dosis individual corresponden a las siguientes cantidades de 1 y 2 aplicadas por dosis individual: 6 µg de 1 y 27,9 µg de 2, 6 µg de 1 y 55,9 µg de 2, 6 µg de 1 y 111,8 µg de 2, 6 µg de 1 y 223,6 µg de 2, 12 µg de 1 y 27,9 µg de 2, 12 µg de 1 y 55,9 µg de 2, 12 µg de 1 y 111,8 µg de 2, 12 µg de 1 y 223,6 µg de 2, 21,7 µg de 1 y 27,9 µg de 2, 21,7 µg de 1 y 55,9 µg de 2, 21,7 µg de 1 y 111,8 µg de 2, 21,7 µg de 1 y 223,6 µg de 2, 24,1 µg de 1 y 27,9 µg de 2, 24,1 µg de 1 y 55,9 µg de 2, 24,1 µg de 1 y 111,8 µg de 2, 24,1 µg de 1 y 223,6 µg de 2, 43,3 µg de 1 y 27,9 µg de 2, 43,3 µg de 1 y 55,9 µg de 2, 43,3 µg de 1 y 111,8 µg de 2, 43,3 µg de 1 y 223,6 µg de 2, 48,1 µg de 1 y 27,9 µg de 2, 48,1 µg de 1 y 55,9 µg de 2, 48,1 µg de 1 y 111,8 µg de 2, 48,1 µg de 1 y 223,6 µg de 2.

Si en la combinación a base de 1 y 2 preferida de acuerdo con la invención, en la que 2 representa salmeterol x $\frac{1}{2}$ H₂SO₄, como 1 se emplea, por ejemplo, el bromuro de tiotropio monohidrato, las cantidades de principio activo de 1' y 2' mencionadas precedentemente a título de ejemplo y aplicadas por dosis individual corresponden a las siguientes cantidades de 1 y 2 aplicadas por dosis individual: 6,2 µg de 1 y 27,9 µg de 2, 6,2 µg de 1 y 55,9 µg de 2, 6,2 µg de 1 y 111,8 µg de 2, 6,2 µg de 1 y 223,6 µg de 2, 12,5 µg de 1 y 27,9 µg de 2, 12,5 µg de 1 y 55,9 µg de 2, 12,5 µg de 1 y 111,8 µg de 2, 12,5 µg de 1 y 223,6 µg de 2, 22,5 µg de 1 y 27,9 µg de 2, 22,5 µg de 1 y 55,9 µg de 2, 22,5 µg de 1 y 111,8 µg de 2, 22,5 µg de 1 y 223,6 µg de 2, 25 µg de 1 y 27,9 µg de 2, 25 µg de 1 y 55,9 µg de 2, 25 µg de 1 y 111,8 µg de 2, 25 µg de 1 y 223,6 µg de 2, 45 µg de 1 y 27,9 µg de 2, 45 µg de 1 y 55,9 µg de 2, 45 µg de 1 y 111,8 µg de 2, 45 µg de 1 y 223,6 µg de 2, 50 µg de 1 y 27,9 µg de 2, 50 µg de 1 y 55,9 µg de 2, 50 µg de 1 y 111,8 µg de 2 ó 50 µg de 1 y 223,6 µg de 2.

La aplicación de las combinaciones de principio activo a base de 1 y 2 de acuerdo con la invención se efectúa, preferiblemente, por vía inhalativa. Para ello, los componentes 1 y 2 deben disponerse en formas de administración inhalables.

Como formas de administración inhalables entran en consideración polvos de inhalación, aerosoles de dosificación con contenido en gas propulsor o soluciones de inhalación exentas de gas propulsor. Polvos de inhalación de acuerdo con la invención que contienen la combinación de principios activos a base de 1 y 2 pueden consistir sólo en los principios activos mencionados o en una mezcla de los principios activos mencionados con coadyuvantes fisiológicamente compatibles. En el marco de la presente invención, por la expresión soluciones de inhalación exentas de gas propulsor quedan abarcados también concentrados o soluciones de inhalación estériles y listas para ser utilizadas. Las formas de administración de acuerdo con la invención pueden contener la combinación de principios activos a base de 1 y 2 conjuntamente en una o en dos formas de administración separadas. Estas formas de administración empleables en el marco de la presente invención se describen detalladamente en la siguiente parte de la memoria.

A) Polvos de inhalación que contienen las combinaciones de principios activos a base de 1 y 2 de acuerdo con la invención:

Los polvos de inhalación de acuerdo con la invención pueden contener 1 y 2 solos o en mezcla con coadyuvantes adecuados y fisiológicamente inocuos.

Si los principios activos 1 y 2 están contenidos en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente inocuos, pueden pasar a emplearse para la preparación de estos polvos de inhalación de acuerdo con la invención los siguientes coadyuvantes fisiológicamente inocuos: monosacáridos (por

ejemplo glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, maltosa), oligosacáridos y polisacáridos (por ejemplo dextranos), polialcoholes (por ejemplo sorbita, manita, xilita), sales (por ejemplo cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos coadyuvantes. Preferiblemente, pasan a emplearse monosacáridos o disacáridos, siendo preferida la utilización de lactosa o glucosa, en particular, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Como particularmente preferido en el sentido de la invención pasa a emplearse como coadyuvante lactosa, de forma sumamente preferida lactosa monohidrato.

Los coadyuvantes presentan en el marco de los polvos de inhalación de acuerdo con la invención un tamaño de partícula medio máximo de hasta 250 μm , preferiblemente entre 10 y 150 μm , de modo particularmente preferido entre 15 y 80 μm . Eventualmente, puede parecer conveniente añadir por mezclado a los coadyuvantes precedentemente mencionados fracciones de coadyuvante más finas con un tamaño medio de partículas de 1 a 9 μm . Los coadyuvantes más finos mencionados en último lugar se eligen, asimismo, del grupo precedentemente mencionado de coadyuvantes empleables. Por último, para la preparación de los polvos de inhalación de acuerdo con la invención, se añade por mezclado a la mezcla de coadyuvantes principio activo 1 y 2 micronizado, preferiblemente con un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm , de modo particularmente preferido de 1 a 6 μm . Procedimientos para la preparación de los polvos de inhalación de acuerdo con la invención por molienda y micronización, así como por subsiguiente mezclado de los componentes, son conocidos a partir del estado conocido de la técnica. Los polvos de inhalación de acuerdo con la invención pueden ponerse a disposición y aplicarse en forma de una única mezcla de polvos que contiene tanto a 1 como también a 2 o en forma de polvos de inhalación separados que contienen únicamente 1 y 2.

Los polvos de inhalación de acuerdo con la invención pueden aplicarse mediante inhaladores conocidos por el estado de la técnica.

5 Polvos de inhalación de acuerdo con la invención que contienen junto a 1 y 2, además, un coadyuvante fisiológicamente inocuo, pueden aplicarse, por ejemplo, mediante inhaladores que dosifican una dosis individual a partir de un depósito mediante una cámara de medición tal como se describe en el documento US 4570630A, o a través de otros
10 dispositivos aparativos tal como se describen en el documento DE 36 25 685 A. Preferiblemente, los polvos de inhalación de acuerdo con la invención que, junto a 1 y 2, contienen un coadyuvante fisiológicamente inocuo se envasan, no obstante, en cápsulas (para formar las denominadas
15 inhaletas), que pasan a emplearse en inhaladores tales como se describen, por ejemplo, en el documento WO 94/28958.

Si los polvos de inhalación de acuerdo con la invención, en el sentido de la aplicación preferida precedentemente mencionada, han de envasarse en cápsulas
20 (inhaletas), se ofrecen cantidades de carga de 1 a 30 mg, preferiblemente de 3 a 20 mg, preferentemente de 5 a 10 mg de polvo de inhalación por cápsula. Estas contienen, de acuerdo con la invención, juntas o en cada caso las dosificaciones ya mencionadas precedentemente para 1' y 2'
25 por dosis individual.

B) Aerosoles de inhalación con contenido en gas propulsor que contienen las combinaciones de principios activos a base de 1 y 2 de acuerdo con la invención:

30 Aerosoles de inhalación con contenido en gas propulsor de acuerdo con la invención pueden contener 1 y 2 disueltos en el gas propulsor o en forma dispersada. En este caso, 1 y 2 pueden estar contenidos en formas de administración separadas o en una forma de administración común, pudiendo
35 estar contenidos 1 y 2 ambos disueltos, ambos dispersados o,

eventualmente, únicamente disuelto un componente y dispersado el otro componente.

Los gases propulsores empleables para la preparación de los aerosoles de inhalación de acuerdo con la invención son conocidos por el estado de la técnica. Gases propulsores adecuados se eligen del grupo consistente en hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano, e hidrocarburos halogenados tales como derivados clorados y/o fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano.

Los gases propulsores precedentemente mencionados pueden pasar a utilizarse en este caso solos o en mezclas de los mismos. Gases propulsores particularmente preferidos son derivados de alcano halogenados elegidos de TG11, TG12, TG134a y TG227. De los hidrocarburos halogenados precedentemente mencionados se prefieren el TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) y el TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y mezclas de los mismos.

Los aerosoles de inhalación con contenido en gas propulsor de acuerdo con la invención pueden contener, además, otros componentes tales como co-disolventes, estabilizadores, agentes tensioactivos (tensioactivos), antioxidantes, lubricantes, agentes conservantes, así como agentes para ajustar el valor del pH. Todos estos componentes son conocidos en el estado de la técnica.

Los aerosoles de inhalación con contenido en gas propulsor de acuerdo con la invención pueden contener hasta 5% en peso de principio activo 1 y/o 2. Aerosoles de acuerdo con la invención contienen, por ejemplo, 0,002 a 5% en peso, 0,001 a 3% en peso, 0,015 a 2% en peso, 0,1 a 2% en peso, 0,5 a 2% en peso ó 0,5 a 1% en peso de principio activo 1 y/o 2.

Si los principios activos 1 y/o 2 se presentan en forma dispersada, las partículas de principio activo presentan preferiblemente un tamaño medio de partícula de hasta 10 μm , preferiblemente de 0,1 a 5 μm , de modo

particularmente preferido de 1 a 5 μ m.

Los aerosoles de inhalación con contenido en gas propulsor de acuerdo con la invención, precedentemente mencionados, pueden aplicarse mediante inhaladores conocidos en el estado de la técnica (MDIs = metered dose inhalers - inhaladores de dosis medida). De manera correspondiente, otro aspecto de la presente invención se refiere a medicamentos en forma de aerosoles con contenido en gas propulsor tal como se han descrito precedentemente, en unión con uno o varios inhaladores adecuados para la administración de estos aerosoles. Además, la presente invención se refiere a inhaladores, caracterizados porque contienen los aerosoles con contenido en gas propulsor de acuerdo con la invención, precedentemente descritos. La presente invención se refiere, además, a cartuchos que pueden pasar a emplearse equipados con una válvula adecuada en un inhalador adecuado y que contienen uno de los aerosoles de inhalación con contenido en gas propulsor de acuerdo con la invención, precedentemente mencionados. Cartuchos adecuados y procedimientos para cargar estos cartuchos con los aerosoles de inhalación con contenido en gas propulsor de acuerdo con la invención son conocidos por el estado de la técnica.

C) Soluciones o suspensiones de inhalación exentas de gas propulsor que contienen las combinaciones de principio activo de 1 y 2 de acuerdo con la invención:

De manera particularmente preferida, la aplicación de la combinación de principios activos de acuerdo con la invención se efectúa en forma de soluciones de inhalación exentas de gas propulsor. Como disolventes entran en consideración para ello soluciones acuosas o alcohólicas, preferiblemente etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua o es una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa en etanol con respecto al agua no está

delimitada, pero preferiblemente el límite máximo se encuentra en hasta 70 por ciento en volumen, en particular en hasta 60 por ciento en volumen de etanol y, de manera particularmente preferida, en hasta 30 por ciento en volumen. Los restantes porcentajes en volumen son completados por el agua. El disolvente preferido es agua, sin adición etanólica. Las soluciones que contienen 1 y 2 por separado o conjuntamente se ajustan con ácidos adecuados a un valor del pH de 2 a 7, preferiblemente de 2 a 5, de manera particularmente preferida de 2,5 a 3,5. De modo sumamente preferido, soluciones de inhalación de acuerdo con la invención, que contienen conjuntamente 1 y 2, presentan un valor del pH de aproximadamente 2,9. Para el ajuste de este valor del pH pueden encontrar utilización ácidos elegidos de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos particularmente adecuados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Se pueden utilizar también los ácidos que forman ya con el principio activo o, en el caso de preparados de combinación, forman una sal por adición de ácidos con uno de los principios activos. Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Eventualmente, también pueden emplearse mezclas de los ácidos mencionados, en particular en los casos de ácidos que, junto a sus propiedades de acidificación, poseen también otras propiedades, por ejemplo como sustancias saboreantes, antioxidantes o formadores de complejos tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. De acuerdo con la invención, de modo particularmente preferido se utiliza ácido clorhídrico para ajustar el

valor del pH.

De acuerdo con la invención, en la presente formulación se puede renunciar a la adición de ácido edético (EDTA) o a una de sus sales conocidas, edetato de sodio, como estabilizador o formador de complejos.

Otras formas de realización contienen este o estos compuestos.

En una forma de realización preferida de este tipo, el contenido, referido a edetato de sodio, se encuentra por debajo de 100 mg/100 ml, preferiblemente por debajo de 50 mg/100 ml, de modo particularmente preferido por debajo de 20 mg/100 ml.

En general, se prefieren soluciones de inhalación en las que el contenido en edetato de sodio se encuentre en 0 a 10 mg/100 ml.

A las soluciones de inhalación exentas de gas propulsor de acuerdo con la invención pueden añadirse co-disolventes y/u otros coadyuvantes.

Co-disolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en particular alcohol isopropílico, glicoles - en particular propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes polioxietilénicos y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno.

Por coadyuvantes y aditivos se entiende a este respecto toda sustancia fisiológicamente compatible que no sea un principio activo, pero que pueda formularse junto con el o los principios activos en el disolvente fisiológicamente adecuado con el fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de principios activos. Preferiblemente, estas sustancias no despliegan ningún efecto farmacológico o, en el contexto con la terapia pretendida, ningún efecto farmacológico digno de mención o al menos no deseado. A los coadyuvantes y aditivos

pertenecen, por ejemplo, sustancias tensioactivas tales como, por ejemplo, lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, demás estabilizadores, formadores de complejos, antioxidantes y/o sustancias conservantes que garantizan o prolongan la duración de uso de la formulación medicamentosa final, sustancias saboreantes, vitaminas y/o demás aditivos conocidos por el estado de la técnica. A los aditivos pertenecen también sales fisiológicamente inocuas tales como, por ejemplo, cloruro de sodio como isotónicos.

A los coadyuvantes preferidos pertenecen antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, en la medida en que no haya sido utilizado ya para el ajuste del valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas similares que se presentan en el organismo humano.

Pueden emplearse sustancias conservantes con el fin de proteger a la formulación frente a la contaminación por gérmenes. Como sustancias conservantes se adecuan las conocidas por el estado de la técnica, en particular cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio y ácido benzoico o bien benzoatos tales como benzoato de sodio, en la concentración conocida por el estado de la técnica. Las sustancias conservantes precedentemente mencionadas están contenidas preferiblemente, en concentraciones de hasta 50 mg/100 ml, de manera particularmente preferida entre 5 y 20 mg/100 ml.

Formulaciones preferidas contienen, además del disolvente agua y de la combinación de principios activos a base de 1 y 2, ya sólo cloruro de benzalconio y edetato de sodio. En otra forma de realización preferida, se renuncia al edetato de sodio.

Para la aplicación de las soluciones de inhalación exentas de gas propulsor de acuerdo con la invención son particularmente inhaladores que puedan nebulizar una pequeña

cantidad de una formulación líquida en la dosificación terapéuticamente necesaria, en el espacio de unos pocos segundos, en un aerosol adecuado para la inhalación terapéutica. En el marco de la presente invención, se prefieren 5 nebulizadores en los que se pueda nebulizar ya una cantidad de menos de 100 μ l, preferiblemente menos de 50 μ l, de manera particularmente preferida entre 10 y 30 μ l de solución de principio activo, preferiblemente con una carrera en un aerosol con un tamaño medio de partículas 10 menor que 20 μ m, preferiblemente menor que 10 μ m, de manera que la proporción inhalable del aerosol corresponda ya a la cantidad terapéuticamente eficaz.

Un dispositivo de este tipo para la administración exenta de gas propulsor de una cantidad dosificada de un 15 medicamento líquido para la aplicación por inhalación se describe ampliamente, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional WO 91/14468 al igual que en el documento WO 97/12687 (en particular las figuras 6a y 6b). Los nebulizadores (dispositivos) allí descritos son 20 conocidos también bajo la denominación Respimat®.

Este nebulizador (Respimat®) puede emplearse ventajosamente para generar los aerosoles inhalables de acuerdo con la invención que contienen la combinación de principios activos a base de 1 y 2. En virtud de su forma a 25 modo de cilindro y de un tamaño manejable de menos de 9 a 15 cm de longitud y de 2 a 4 cm de anchura, este dispositivo puede ser llevado en cualquier momento por el paciente. El nebulizador pulveriza un volumen definido de la formulación medicamentosa con aplicación de elevadas presiones a través 30 de pequeñas toberas, de manera que resultan aerosoles inhalables.

En esencia, el pulverizador preferido se compone de una parte superior de la carcasa, un alojamiento para la bomba, una tobera, un mecanismo de tensión de bloqueo, un 35 alojamiento para el muelle, un muelle y un recipiente de

reserva, caracterizado por

- un alojamiento para la bomba que está fijado en la parte superior de la carcasa y que en uno de sus extremos porta un cuerpo de tobera con la tobera o bien disposición de toberas,
- un émbolo hueco con un cuerpo de válvula,
- una pestaña accionada, en la que está fijada el émbolo hueco y que se encuentra en la parte superior de la carcasa,
- un mecanismo de tensión de bloqueo que se encuentra en la parte superior de la carcasa,
- un alojamiento para el muelle con el muelle en su interior que está apoyado de forma giratoria en la parte superior de la carcasa mediante un cojinete giratorio,
- una parte inferior de la carcasa que está insertada en dirección axial sobre el alojamiento del muelle.

El émbolo hueco con el cuerpo de válvula corresponde a un dispositivo dado a conocer en el documento WO 97/12687. Este émbolo penetra parcialmente en el cilindro del alojamiento de la bomba y está dispuesto de forma axialmente desplazable en el cilindro. En particular, se hace referencia a las figuras 1-4 - en particular a la figura 3 - y a las partes descriptivas pertenecientes a ellas. El émbolo hueco con el cuerpo de válvula ejerce sobre su cara de alta presión, en el momento del desenclavamiento del muelle, una presión de 5 a 60 MPa (aproximadamente 50 a 600 bar), preferiblemente de 10 a 60 MPa (aproximadamente 100 a 600 bar) sobre el fluido, la solución medida de principio activo. En este caso, se prefieren volúmenes de 10 a 50 microlitros, siendo particularmente preferidos volúmenes de 10 a 20 microlitros y siendo muy particularmente preferido un volumen de 15 microlitros por carrera.

El cuerpo de válvula está incorporado preferiblemente en el extremo del émbolo hueco que está orientado hacia el

cuerpo de tobera.

La tobera en el cuerpo de tobera está preferiblemente microestructurada, es decir está fabricada por microtécnica. Cuerpos de tobera microestructurados se dan a conocer, por ejemplo, en el documento WO 94/07607; a este documento se hace con ello referencia en cuanto a su contenido, en particular a la figura 1 allí divulgada y a su descripción.

El cuerpo de tobera se compone, por ejemplo, de dos placas de vidrio y/o silicio unidas firmemente entre sí, de las que al menos una placa presenta uno o varios canales microestructurados que unen la cara de entrada de la tobera con la cara de salida de la tobera. Sobre la cara de salida de la tobera se encuentra al menos una abertura redonda o no redonda, de 2 a 10 micrómetros de profundidad y de 5 a 15 micrómetros de anchura, siendo preferida la profundidad de 4,5 a 6,5 micrómetros y ascendiendo la longitud a 7 hasta 9 micrómetros.

En el caso de varias aberturas de tobera, preferiblemente dos, las direcciones de los chorros de las toberas en el cuerpo de tobera pueden discurrir paralelos entre sí o están inclinados uno contra otro en la dirección de la abertura de la tobera. En el caso de un cuerpo de tobera con al menos dos aberturas de tobera sobre la cara de salida, las direcciones de los chorros pueden estar inclinadas entre sí con un ángulo de 20 grados a 160 grados, prefiriéndose un ángulo de 60 a 150 grados, de modo particularmente preferido de 80 a 100°.

Las aberturas de la tobera están dispuestas preferiblemente a una distancia de 10 a 200 micrómetros, más preferiblemente a una distancia de 10 a 100 micrómetros, de manera particularmente preferida de 30 a 70 micrómetros. Más preferidos son 50 micrómetros.

Las direcciones de los chorros coinciden, de manera correspondiente, en el entorno de las aberturas de toberas.

El preparado medicamentoso líquido incide con una

presión de entrada de hasta 600 bar, preferiblemente de 200 a 300 bar, sobre el cuerpo de tobera y es pulverizado a través de las aberturas de tobera en un aerosol inhalable. Los tamaños de partículas o de gotitas preferidos del aerosol se encuentran en hasta 20 micrómetros, preferiblemente de 3 a 10 micrómetros.

El mecanismo de tensión de bloqueo contiene un muelle, preferiblemente un muelle de compresión cilíndrico en forma helicoidal, como acumulador de la energía mecánica. El muelle actúa sobre la pestaña accionada en calidad de pieza de salto, cuyo movimiento es determinado por la posición de un miembro de bloqueo. La trayectoria de la pestaña accionada se delimita con precisión mediante un tope superior y un tope inferior. El muelle es tensado preferiblemente a través de un mecanismo transmisor de fuerza, por ejemplo un mecanismo de tornillo y tuerca guiada, a través de un momento de giro exterior que es generado al girar la parte superior de la carcasa contra el alojamiento del muelle en la parte inferior de la carcasa. En este caso, la parte superior de la carcasa y la pestaña accionada contienen un accionamiento de arrastre de uno o varios pasos.

El miembro de bloqueo con superficies de bloqueo incorporadas está dispuesto en forma de anillo en torno a la pestaña accionada. Se compone, por ejemplo, de un anillo radial elásticamente deformable de material sintético o de metal. El anillo está dispuesto en un plano perpendicular al eje del pulverizador. Después de tensar el muelle, las superficies de bloqueo del miembro de bloqueo se desplazan a la trayectoria de la pestaña accionada e impiden la destensión del muelle. El miembro de bloqueo es disparado mediante una tecla. La tecla de disparo está unida o acoplada con el miembro de bloqueo. Para el disparo del mecanismo de tensión de bloqueo, la tecla de disparo es desplazada paralela al plano del anillo, a saber preferiblemente en el interior del

pulverizador; en este caso, el anillo deformable se deforma en el plano del anillo. En el documento WO 97/20590 se describen detalles constructivos del mecanismo de tensión de bloqueo.

5 La parte inferior de la carcasa es desplazada en dirección axial por encima del alojamiento del muelle y cubre el cojinete, el accionamiento del husillo y el depósito de reserva para el fluido.

10 Al accionar el pulverizador, la parte superior de la carcasa es girada contra la parte inferior de la carcasa, arrastrando la parte inferior de la carcasa al alojamiento del muelle. En este caso, el muelle es comprimido y tensado a través del mecanismo de tornillo y tuerca guiada, y el mecanismo de bloqueo se enclava automáticamente. El ángulo
15 de giro es preferiblemente una fracción entera de 360 grados, por ejemplo de 180 grados. Simultáneamente con la tensión del muelle, la parte accionada es desplazada en la parte superior de la carcasa a lo largo de un recorrido predeterminado, el émbolo hueco es retraído en el
20 alojamiento de la bomba dentro del cilindro, con lo que es aspirada una cantidad parcial del fluido procedente del depósito de reserva en el recinto de alta presión delante de la tobera.

25 En el pulverizador pueden incorporarse y utilizarse eventualmente de forma sucesiva varios depósitos de reserva intercambiables y que contienen el fluido a pulverizar. El depósito de reserva contiene el preparado de aerosol acuoso de acuerdo con la invención.

30 El proceso de pulverización se inicia mediante una ligera presión de la tecla de disparo. En este caso, el mecanismo de bloqueo libera el camino para la parte accionada. El muelle tensado desplaza al émbolo en el cilindro del alojamiento de la bomba. El fluido sale de la tobera del pulverizador en forma pulverizada.

35 Otros detalles constructivos se dan a conocer en las

solicitudes PCT WO 97/12683 y WO 97/20590, a las que se hace con ello referencia en su contenido.

Los componentes del pulverizador (nebulizador) son de un material adecuado correspondiente a la función. El alojamiento del pulverizador y - siempre que lo permita la función - también otras partes son preferiblemente de material sintético, por ejemplo están fabricadas en un procedimiento de colada por inyección. Para fines médicos se utilizan materiales fisiológicamente inocuos.

En las figuras 1a/b, que son idénticas con las figuras 6a/b del documento WO 97/12667, se describe el nebulizador (Respimat®) con el que pueden ser ventajosamente inhalados los preparados de aerosol acuosos de acuerdo con la invención.

La figura 1a muestra un corte longitudinal a través del pulverizador con el muelle tensado y la figura 1b muestra un corte longitudinal a través del pulverizador con el muelle destensado.

La parte superior (51) de la carcasa contiene el alojamiento (52) de la bomba en cuyo extremo está incorporado el soporte (53) para la tobera del pulverizador. En el soporte se encuentra el cuerpo de tobera (54) y un filtro (55). El émbolo hueco (57) fijado en la pestaña accionada (56) del mecanismo de tensión de bloqueo penetra parcialmente en el cilindro del alojamiento de bomba. En su extremo, el émbolo hueco porta el cuerpo de válvula (58). El émbolo hueco está hermetizado mediante la junta (59). Dentro de la parte superior de la carcasa se encuentra el tope (60) en el que se apoya la pestaña accionada con el muelle destensado. En la pestaña accionada se encuentra el tope (61) en el que se apoya la pestaña accionada con el muelle tensado. Después de tensar el muelle, el miembro de bloqueo (62) se desplaza entre el tope (61) y un apoyo (63) en la parte superior de la carcasa. La tecla de disparo (64) está unida con el miembro de bloqueo. La parte superior de la

carcasa desemboca en la pieza de boquilla (65) y está cerrada con la tapa de protección (66) enchufable.

El alojamiento (67) del muelle con un muelle de presión (68) está apoyado de forma giratoria mediante los
5 apéndices de encastre (69) y cojinete giratorio en la parte superior de la carcasa. Por encima del alojamiento del muelle se desplaza la parte inferior (70) de la carcasa. Dentro del alojamiento del muelle se encuentra el depósito de reserva (71) intercambiable para el fluido (72) a
10 pulverizar. El depósito de reserva está cerrado con el tapón (73) a través del cual penetra el émbolo hueco en el depósito de reserva y se sumerge con su extremo en el fluido (reserva de solución de principio activo).

En la superficie envolvente del alojamiento del muelle
15 está incorporado el husillo (74) para el mecanismo contador mecánico. En el extremo del husillo, que está orientado hacia la parte superior de la carcasa, se encuentra el piñón de accionamiento (75). Sobre el husillo se asienta el jinetillo (76).

20 El nebulizador antes descrito es adecuado para nebulizar los preparados de aerosol de acuerdo con la invención en un aerosol adecuado para la inhalación.

Si la formulación de acuerdo con la invención se nebuliza mediante la técnica precedentemente descrita
25 (Respimat®), la masa expulsada en al menos el 97%, preferiblemente en al menos el 98% de todos los accionamientos del inhalador (carreras), debería corresponderse a una cantidad definida con un intervalo de tolerancia de como máximo 25%, preferiblemente 20% de esta cantidad. Preferiblemente, por
30 cada carrera se expulsan entre 5 y 30 mg de formulación como masa definida, de manera particularmente preferida entre 5 y 20 mg.

La formulación de acuerdo con la invención puede nebulizarse, sin embargo, también mediante otros inhaladores
35 que el precedentemente descrito, por ejemplo inhaladores de

chorro-corriente.

De manera correspondiente, otro aspecto de la presente invención se refiere a medicamentos en forma de soluciones de inhalación exentas de gas propulsor, como las descritas precedentemente, en unión con un dispositivo adecuado para la administración de estas soluciones, preferiblemente en unión con el Respimat®. Preferiblemente, la presente invención se dirige a soluciones de inhalación exentas de gas propulsor caracterizadas por la combinación de principios activos a base de 1 y 2 de acuerdo con la invención en unión con el dispositivo conocido bajo la denominación Respimat®. Además, la presente invención se refiere a los dispositivos precedentemente mencionados para la inhalación, preferiblemente al Respimat®, caracterizado porque contienen las soluciones de inhalación exentas de gas propulsor de acuerdo con la invención, precedentemente descritas.

Las soluciones de inhalación exentas de gas propulsor de acuerdo con la invención pueden presentarse junto a las soluciones precedentemente previstas para la aplicación en el Respimat, también en forma de concentrados o soluciones de inhalación estériles listas para el uso. A partir de los concentrados se pueden generar soluciones de inhalación listas para el uso. Soluciones de inhalación listas para el uso estériles pueden aplicarse mediante nebulizadores fijos o transportables accionados por energía que generan los aerosoles inhalables mediante ultrasonidos o aire comprimido según el principio de Venturi u otros principios.

De manera correspondiente, otro aspecto de la presente invención se refiere a medicamentos en forma de soluciones de inhalación exentas de gas propulsor tales como las descritas precedentemente, que se presentan en forma de concentrados o soluciones estériles listas para el uso, en unión con un dispositivo adecuado para la administración de estas soluciones, caracterizado porque en el caso de este

dispositivo se trata de un nebulizador fijo y transportable accionado por energía el cual genera aerosoles inhalables mediante ultrasonidos o aire comprimido según el principio de Venturi u otros principios.

5 Los siguientes ejemplos sirven para explicar más ampliamente la presente invención, pero sin limitar el alcance de la invención a las siguientes formas de realización a título de ejemplo.

10 Materiales de partida

Bromuro de tiotropio:

El bromuro de tiotropio empleado en los siguientes ejemplos de formulación puede obtenerse tal como se describe en la solicitud de patente europea EP 418 716 A1.

15 Para la preparación de los polvos de inhalación de acuerdo con la invención puede emplearse asimismo bromuro de tiotropio monohidrato cristalino. Este bromuro de tiotropio monohidrato cristalino se puede obtener según el modo de proceder descrito seguidamente.

20 En un recipiente de reacción adecuado se incorporan 15,0 kg de bromuro de tiotropio en 25,7 kg de agua. La mezcla se calienta hasta 80-90°C y, a temperatura constante, se agita hasta que se forme una solución transparente.

25 Carbón activo (0,8 kg), húmedo, se suspende en 4,4 kg de agua y esta mezcla se incorpora en la solución con contenido en bromuro de tiotropio y se continúa aclarando con 4,3 kg de agua. La mezcla, así obtenida, se agita durante al menos 15 min a 80-90°C y, a continuación, se filtra a través de un

30 filtro caldeado en un aparato previamente calentado hasta una temperatura de la envolvente de 70°C. El filtro se continúa aclarando con 8,6 kg de agua. El contenido del aparato se enfría, a una tasa de 3-5°C cada 20 minutos, hasta una temperatura de 20-25°C. Con enfriamiento con agua

35 fría, el aparato se continúa enfriando hasta 10-15°C y la

cristalización se completa mediante agitación posterior durante al menos una hora. El cristalizado se aísla a través de un secador de embudo Buchner y la masa cristalina aislada se lava con 9 l de agua fría (10-15°C) y acetona fría (10-15°C). Los cristales obtenidos se secan a 25°C a lo largo de 2 horas en una corriente de nitrógeno.

Rendimiento: 13,4 kg de bromuro de tiotropio monohidrato (86% del teórico).

El bromuro de tiotropio monohidrato cristalino, así obtenido, se microniza según procedimientos conocidos, con el fin de poner a disposición el principio activo en forma de un tamaño de partículas medio que corresponda a las especificaciones de acuerdo con la invención.

15 Salmeterol x ½ H₂SO₄:

Si en los siguientes ejemplos de realización se hace referencia a salmeterol x ½ H₂SO₄, éste se obtuvo como sigue:

Una suspensión a base de 2,5 g (4,15 mmol) de xinafoato de salmeterol se disuelve en 6 ml de etanol. Bajo agitación se añade lentamente a la suspensión una solución de 0,14 ml de ácido sulfúrico al 98%. Se calienta hasta la disolución completa hasta 35-40°C. A continuación, se diluye con 10 ml de dietiléter y la solución se inocula con sulfato de salmeterol. El sulfato de salmeterol se filtra con succión al cabo de 1,5 horas y se lava en cada caso con 20 ml de etanol frío, acetona y dietiléter.

Se obtienen 1,5 g (78%) de ½ sulfato de salmeterol.

30 Ejemplos de formulación:

A) Polvos de inhalación

1)

Componentes	µg por cápsula
bromuro de tiotropio	10,8
salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	27,9
lactosa	4961,3
Suma	5000

5 2)

Componentes	µg por cápsula
bromuro de tiotropio	21,7
salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	55,9
lactosa	4922,4
Suma	5000

10 3)

Componentes	µg por cápsula
bromuro de tiotropio x H ₂ O	22,5
salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	55,9
lactosa	4921,6
Suma	5000

B) Aerosoles de inhalación con contenido en gas propulsor:

15 1) Aerosol en suspensión:

Componentes	% en peso
bromuro de tiotropio	0,015
salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	0,066
lecitina de soja	0,2
TG11: TG12 = 2:3	hasta 100

2) Aerosol en suspensión:

Componentes	% en peso
bromuro de tiotropio	0,029
salmeterol x $\frac{1}{2}$ H ₂ SO ₄	0,033
etanol, absoluto	0,5
miristato de isopropilo	0,1
TG227	hasta 100

5 3) Aerosol en solución:

Componentes	% en peso
bromuro de tiotropio	0,042
salmeterol x $\frac{1}{2}$ H ₂ SO ₄	0,047
etanol, absoluto	30
agua, purificada	1,5
ácido cítrico, anhidro	0,002
TG134a	hasta 100

10 C) Soluciones de inhalación exentas de gas propulsor:

1) Solución para aplicación en Respimat®:

Componentes	mg/100 ml
bromuro de tiotropio	148,5
salmeterol x $\frac{1}{2}$ H ₂ SO ₄	276,7
cloruro de benzalconio	10
edetato de sodio	10
ácido clorhídrico (ac.)	hasta pH 2,9
agua	hasta 100 ml

15 La utilización de la solución en el Respimat conduce a una dosificación de 10 µg por dosificación de 1 y de 25 µg por dosificación de 2.

2) Solución para aplicación en Respimat®:

Componentes	mg/100 ml
bromuro de tiotropio	148,5
salmeterol x ¼ H ₂ SO ₄	276,7
cloruro de benزالconio	10
ácido clorhídrico (ac.)	hasta pH 2,9
agua	hasta 100 ml

La utilización de la solución en el Respimat conduce a una dosificación de 10 µg por dosificación de 1 y de 25 µg por dosificación de 2.

3) Solución para aplicación en Respimat®:

Componentes	mg/100 ml
bromuro de tiotropio	297,1
salmeterol x ¼ H ₂ SO ₄	276,7
cloruro de benزالconio	10
edetato de sodio	10
ácido clorhídrico (ac.)	hasta pH 2,9
agua	hasta 100 ml

10

La utilización de la solución en el Respimat conduce a una dosificación de 20 µg por dosificación de 1 y de 25 µg por dosificación de 2.

15 4) Solución para aplicación en Respimat®:

20

Componentes	mg/100 ml
bromuro de tiotropio	297,1
salmeterol x $\frac{1}{2}$ H ₂ SO ₄	276,7
cloruro de benزالconio	10
ácido clorhídrico (ac.)	hasta pH 2,9
agua	hasta 100 ml

La utilización de la solución en el Respimat conduce a una dosificación de 20 µg por dosificación de 1 y de 25 µg por dosificación de 2.

5

5) Solución para aplicación en Respimat®:

Componentes	mg/100 ml
bromuro de tiotropio	148,5
salmeterol x $\frac{1}{2}$ H ₂ SO ₄	1106,3
cloruro de benزالconio	8
edetato de sodio	50
ácido clorhídrico (ac.)	hasta pH 2,5
agua	hasta 100 ml

10 La utilización de la solución en el Respimat conduce a una dosificación de 10 µg por dosificación de 1 y de 100 µg por dosificación de 2.

6) Solución para aplicación en Respimat®:

15

20

Componentes	mg/100 ml
bromuro de tiotropio	1,5
salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	276,7
cloruro de benzalconio	8
edetato de sodio	10
ácido clorhídrico (ac.)	hasta pH 2,5
agua	hasta 100 ml

La utilización de la solución en el Respimat conduce a una dosificación de 0,1 µg por dosificación de 1 y de 25 µg por dosificación de 2.

5

7) Solución para aplicación en Respimat®:

Componentes	mg/100 ml
bromuro de tiotropio	14,9
salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	1106,32
cloruro de benzalconio	10
edetato de sodio	50
ácido clorhídrico (ac.)	hasta pH 3,5
agua	hasta 100 ml

La utilización de la solución en el Respimat conduce a una dosificación de 1 µg por dosificación de 1 y de 100 µg por dosificación de 2.

8) Solución para aplicación en Respimat®:

15

20

Componentes	mg/100 ml
bromuro de tiotropio	1486,1
salmeterol x ¼ H ₂ SO ₄	1106,32
cloruro de benzalconio	10
edetato de sodio	10
ácido clorhídrico (ac.)	hasta pH 3,5
agua	hasta 100 ml

La utilización de la solución en el Respimat conduce a una dosificación de 100 µg por dosificación de 1 y de 100 µg por dosificación de 2.

5

9) Solución concentrada:

Componentes	mg/100 ml
bromuro de tiotropio	1486,1
salmeterol x ¼ H ₂ SO ₄	1106,32
cloruro de benzalconio	20
edetato de sodio	100
ácido clorhídrico (ac.)	hasta pH 3,5
agua	hasta 100 ml

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

1.- Medicamento, caracterizado por un contenido en una
5 o varias sales de tiotropio (1) en combinación con una o
varias sales de salmeterol (2), eventualmente en forma de
sus enantiómeros, mezclas de los enantiómeros o en forma de
los racematos, eventualmente en forma de los solvatos o
hidratos así como, eventualmente, junto con un coadyuvante
10 farmacéuticamente compatible.

2.- Medicamento según la reivindicación 1,
caracterizado porque los principios activos 1 y 2 están
contenidos conjuntamente en una única forma de
administración o en dos formas de administración separadas.

15 3.- Medicamento según una de las reivindicaciones 1 ó
2, caracterizado porque 1 está contenido en forma del
cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, para-
toluenosulfonato o metilsulfato, preferiblemente en forma
del bromuro.

20 4.- Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a
3, caracterizado porque 2 se elige de las sales del ácido
clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido
fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido
fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico,
25 ácido xinafónico o ácido maleico, con la condición de que 2
no pueda representar xinafoato de salmeterol cuando 1
significa bromuro de tiotropio.

5.- Medicamento según la reivindicación 4, caracte-
rizado porque 2 se elige de las sales hidroccloruro,
30 hidrobromuro, sulfato, fosfato y metanosulfonato,
preferiblemente de hidroccloruro y sulfato.

6.- Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a
5, caracterizado porque las relaciones en peso de tiotropio
1 a salmeterol 2 se encuentran en un intervalo de 1:300 a
35 30:1, preferiblemente de 1:230 a 20:1.

7.- Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a

6, caracterizado porque una aplicación única corresponde a una dosificación de la combinación de principios activos 1 y 2 de 0,01 a 1000 µg, preferiblemente de 0,1 a 200 µg.

5 8.- Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se presenta en forma de una forma de administración adecuada para la inhalación.

9.- Medicamento según la reivindicación 8, caracterizado porque se trata de una forma de administración elegida del grupo de polvos de inhalación, aerosoles de dosificación con contenido en gas propulsor y soluciones de inhalación exentas de gas propulsor.

10.- Medicamento según la reivindicación 9, caracterizado porque es un polvo de inhalación que contiene 1 y 2 en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente inocuos adecuados, elegidos del grupo consistente en monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos coadyuvantes entre sí.

11.- Polvos de inhalación según la reivindicación 10, caracterizados porque el coadyuvante presenta un tamaño de partícula medio máximo de hasta 250 µm, preferiblemente entre 10 y 150 µm.

12.- Cápsulas, caracterizadas por un contenido en polvos de inhalación según la reivindicación 10 u 11.

13.- Medicamento según la reivindicación 9, caracterizado porque es un polvo de inhalación que como componentes contiene únicamente los principios activos 1 y 2.

14.- Medicamento según la reivindicación 9, caracterizado porque se trata de un aerosol de inhalación con contenido en gas propulsor que contiene 1 y 2 en forma disuelta o dispersada.

15.- Aerosol de inhalación con contenido en gas propulsor según la reivindicación 14, caracterizado porque como gas propulsor contiene hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano o hidrocarburos halogenados

tales como derivados clorados y/o fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano.

16.- Aerosol de inhalación con contenido en gas propulsor según la reivindicación 15, caracterizado porque
5 el gas propulsor representa TG11, TG12, TG134a, TG227 o una mezcla de los mismos, preferiblemente TG134a, TG227 o una mezcla de los mismos.

17.- Aerosol de inhalación con contenido en gas propulsor según la reivindicación 14, 15 ó 16, caracterizado
10 porque eventualmente contiene uno o varios otros componentes elegidos del grupo consistente en co-disolventes, estabilizadores, agentes tensioactivos (tensioactivos), antioxidantes, lubricantes y agentes para el ajuste del valor del pH.

18.- Aerosol de inhalación con contenido en gas propulsor según una de las reivindicaciones 14 a 17, caracterizado porque puede contener hasta 5% en peso de principio activo 1' y/ó 2'.

19.- Medicamento según la reivindicación 9, caracteri-
20 zado porque se trata de una solución de inhalación exenta de gas propulsor que como disolvente contiene agua, etanol o una mezcla a base de agua y etanol.

20.- Solución de inhalación según la reivindicación 19, caracterizada porque el pH de la solución asciende a 2 -
25 7, preferiblemente 2 - 5.

21.- Solución de inhalación según la reivindicación 20, caracterizada porque el pH se ajusta mediante un ácido elegido del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido
30 ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y ácido propiónico o mezclas de los mismos.

22.- Solución de inhalación según una de las
35 reivindicaciones 19 a 21, caracterizada porque contiene

eventualmente otros co-disolventes y/o coadyuvantes.

23.- Solución de inhalación según la reivindicación 22, caracterizada porque como co-disolventes contiene componentes que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en particular alcohol isopropílico, glicoles - en particular propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes polioxietilénicos y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno.

24.- Solución de inhalación según una de las reivindicaciones 22 ó 23, caracterizada porque como coadyuvantes contienen sustancias tensioactivas, estabilizadores, formadores de complejos, antioxidantes y/o sustancias conservantes, saboreantes, sales farmacológicamente inocuas y/o vitaminas.

25.- Soluciones de inhalación según la reivindicación 24, caracterizadas porque como formadores de complejos contienen ácido edítico o una sal del ácido edítico, preferiblemente edetato de sodio.

26.- Soluciones de inhalación según la reivindicación 24 ó 25, caracterizadas porque como antioxidantes contiene compuestos elegidos del grupo consistente en ácido ascórbico, vitamina A, vitamina E y tocoferoles.

27.- Soluciones de inhalación según la reivindicación 24, 25 ó 26, caracterizadas porque como agentes conservantes contiene compuestos elegidos de cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, ácido benzoico y benzoatos.

28.- Soluciones de inhalación según una de las reivindicaciones 22 a 27, caracterizadas porque junto a los principios activos 1 y 2 y el disolvente contiene ya sólo cloruro de benzalconio y edetato sódico.

29.- Soluciones de inhalación según una de las reivindicaciones 22 a 27, caracterizadas porque junto a los principios activos 1 y 2 y el disolvente contiene ya sólo cloruro de benzalconio.

30.- Soluciones de inhalación según una de las reivindicaciones 19 a 29, caracterizadas porque se trata de concentrados o de soluciones de inhalación estériles listas para el uso.

5 31.- Utilización de una solución de inhalación según una de las reivindicaciones 19 a 29, para la nebulización en un inhalador según el documento WO 91/14463 o un inhalador como el descrito en las figuras 6a y 6b del documento WO 97/12687.

10 32.- Utilización de una solución de inhalación según la reivindicación 30, para la nebulización en un nebulizador fijo o transportable accionado por energía el cual genera aerosoles inhalables mediante ultrasonidos o aire comprimido según el principio de Venturi u otros principios.

15 33.- Utilización de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 30, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

20 34.- Utilización según la reivindicación 33, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del asma o de la COPD.

84

84

1/2

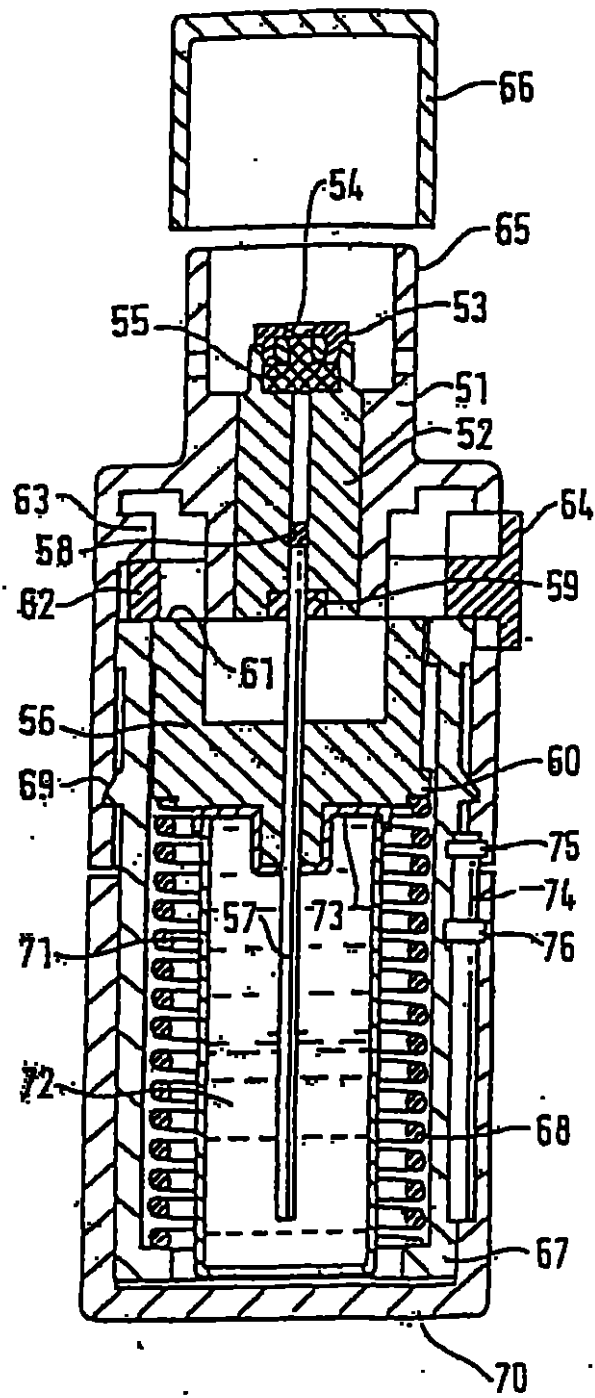


Fig. 1a

85

2/2

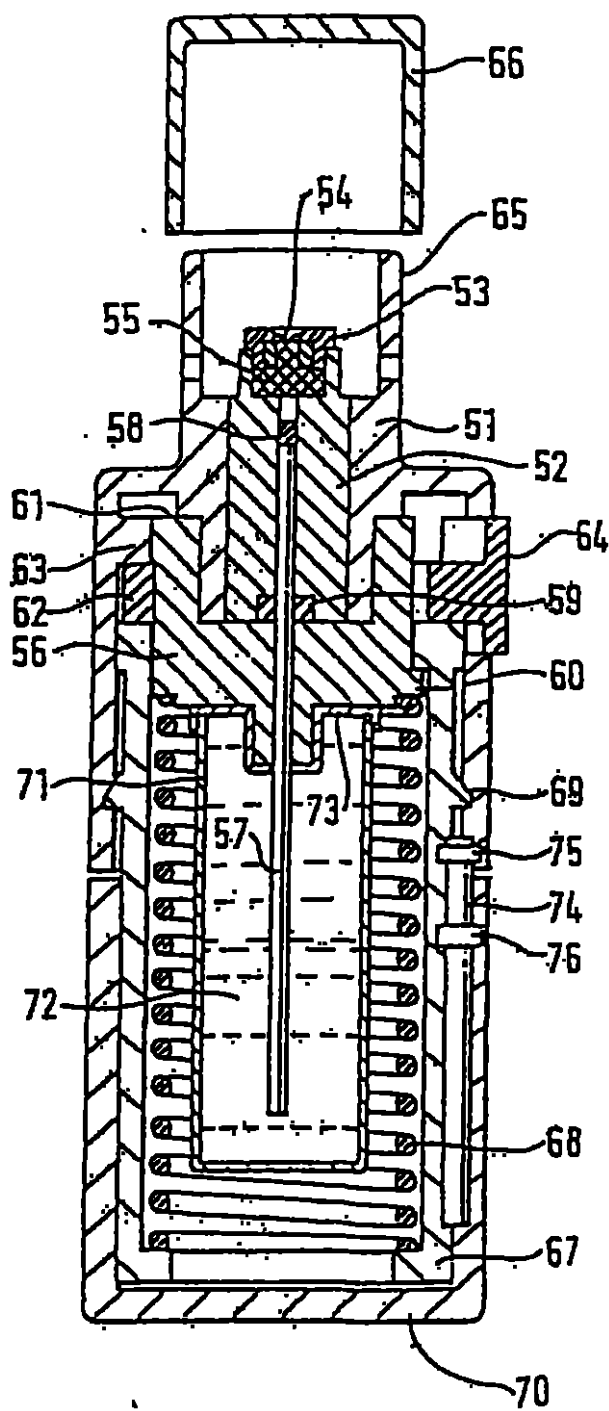


Fig. 1b

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

17-356
0564

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

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

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

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

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

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

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

Firma

Signature

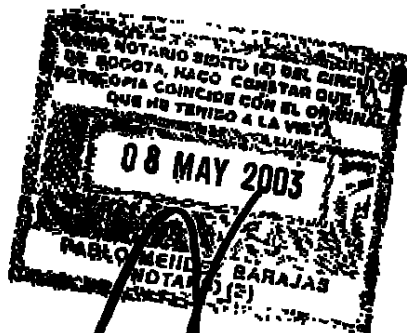
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

ppa.

Dr. Heinz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department

Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs

2. Michael Kompter

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo

de Representante

de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a

las leyes de Alemania

que la dirección de dicha compañía es 55216 Ingelheim

am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

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

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 Marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature

of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and

2.Mr.Dr.Michael Kompter

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

procurists

of the company Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein

Binger Straße 173

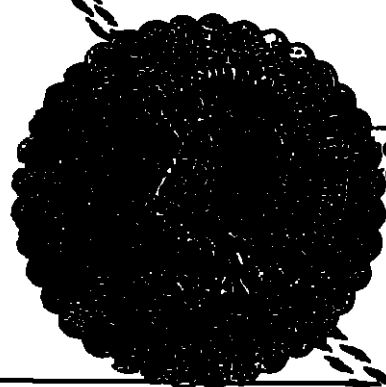
and that the signatory has the power to grant this document.

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

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

Notary Public
(Signature-seal)



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

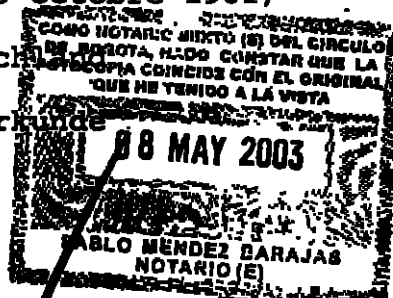
2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

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

Bestätigt



KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die

Erteilung der

Legalisation

Wert: EUR 20.000,00

JVKostO v.26.7.57

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: EUR 18,00

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

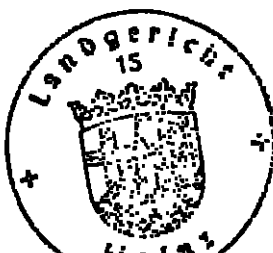
7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

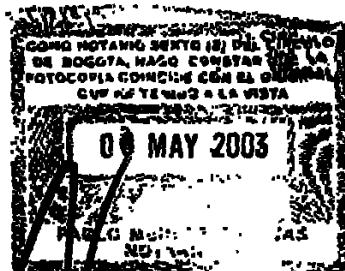
In Vertretung:

Justizsekretärin



Dr. Harald Binz
(Dr. Harald Binz)
Vizepräsident





TRADUCCION OFICIAL No. 9468

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

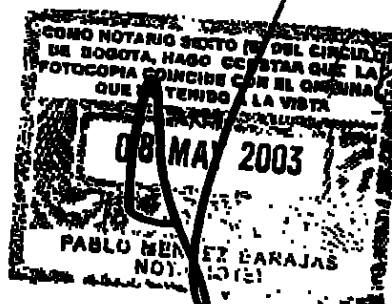
Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929;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

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

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--



JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaría de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein,
Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz

6. el 24.03.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 /

9. Sello

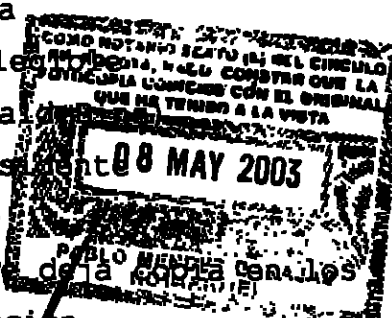
10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible

(Dr. Harald

Vicepres



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 7 de abril 2003

[Handwritten signature]

COPIA FIDEL DEL CIRCULO
BOGOTA NO CONSTA QUE LA

Luz Arriaga de
Herber

LA FIRMA REGISTRADA
EN ESTA NOTARIA



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

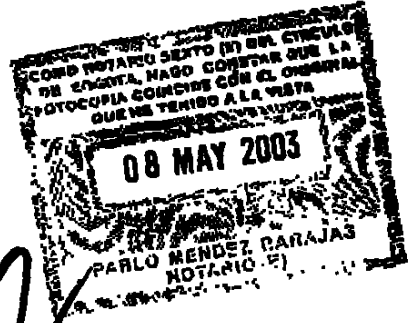
2003 MAR 11 1:08

JEFES DE
BOGOTA

MINISTERIO DE
RELACIONES E

Luz Arriaga de
Herber

COPY FIDEL DEL CIRCULO
BOGOTA NO CONSTA QUE LA



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03030672 00000000
Fecha (AMD): 2003-05-08 17:07:03
Folios: 90
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 27,659
FECHA : ABRIL 22 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9005691	22/04/2003	23,079,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUS	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

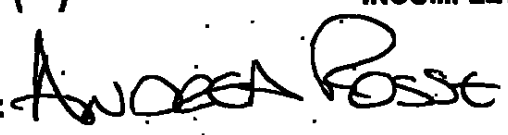
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

010 13736-841-007-2

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()
- Descripción de la invención.		()
- Dibujos de ser estos pertinentes.		()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		

Firma Responsable: 

Fecha: