



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-31216

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FORMULACIONES DE POLVOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 9/00

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.

SS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

3 031216 00

**ETITORIO**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03031216 00000000

Folios: 64

acción

Fecha (amb): 2003-04-11 17:28:01

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2029 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

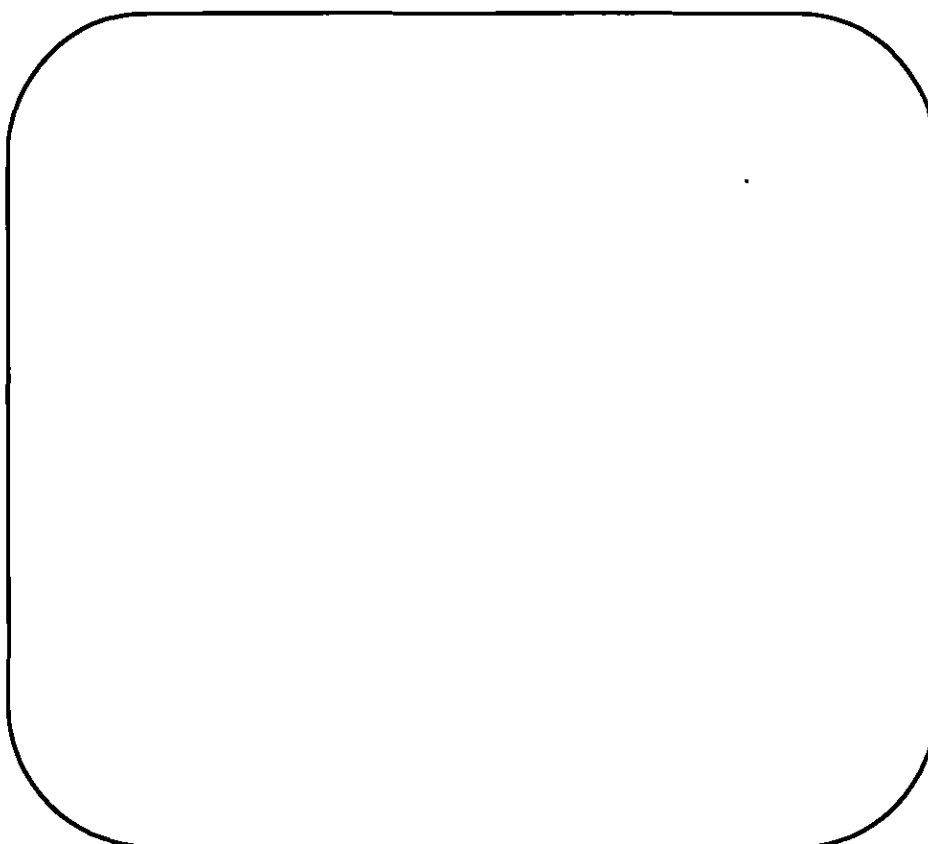
Número: 438.019 T.P. 31.929**4****INVENTOR (ES)
(72)**1-. **Georg BÖECK**
Benjamin-Franklin Strasse 8,
D-55122 Mainz,
República Federal de Alemania.2- **Michael WALZ**
Prizenstrasse 22,
D-55411 Bingen am Rhein,
República Federal e Alemania.**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/EP01/11636Publicación Internacional No. WO 02/30390 A2Fecha: 9 de octubre de 2001Fecha : 18 de abril de 2002**6****Título (54) PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FORMULACIONES DE POLVOS****7****Clasificación Internacional (51) A61K 9/00****8****Prioridad**SI ☒ NO ☐**(33) País de Origen**DE.DE.**(32) Fecha**12 de octubre de 200010 de agosto de 2001**(31) Número de Solicitud**100 50 635.6101 38 022.4**9****Comprobante de pago No.: 03 - 24.574 Fecha: 7 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

JBP/mrm-ld-3.

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

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 4ª 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 el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, 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 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitively absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, 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

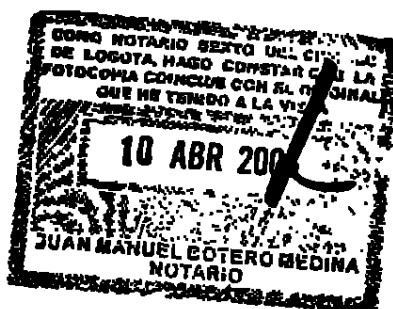
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

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 y

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

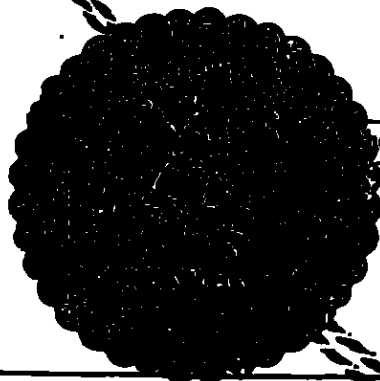
Binger Straße 173

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



The 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

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

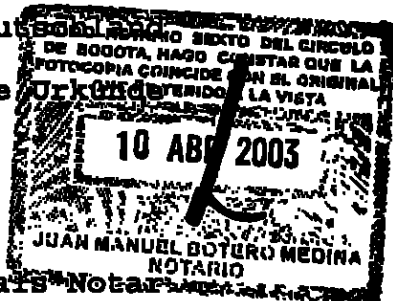
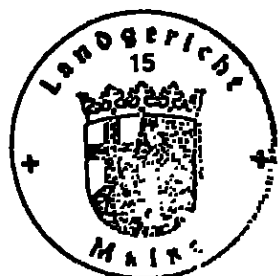
9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

In Vertretung:

Justizsekretärin



Dr. Harald Bins
(Dr. Harald Bins)
Vizepräsident



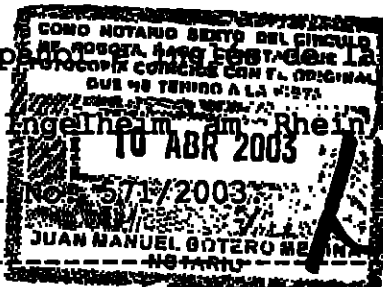
6

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 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,--

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION OFICIAL
Resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978

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

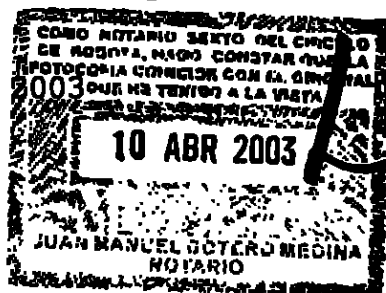
Fdo.: ilegible

(Dr. Harald Binz)

Vicepresidente

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

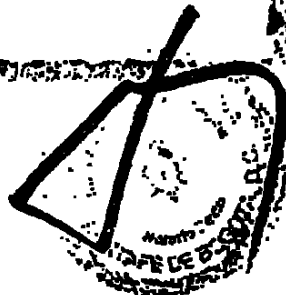
Bogotá, 7 de abril



LUZ ARRILAGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
R.C. No 5000 2003

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LAS FIRMAS DE
Luz Arriaga de
Heber
 CONCORDAN CON LA FIRMA REGISTRADA POR
 (L. 1108) EN ESTA NOTARIA
 SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR 2007

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
 2007 APR - 09 1:08
 JEFEDUCCION
 DE INSTRUCCIONES



MINISTERIO DE
 RELACIONES EX.
 197354204
 CUYA FIRMA AFECTA LA EL
 DOCUMENTO D-300 PESA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
 DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
 QUE HE TENIDO A LA VISTA
 10 ABR 2007
 JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
 NOTARIO

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/30390 A2(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11636

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Oktober 2001 (09.10.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 50 635.6 12. Oktober 2000 (12.10.2000) DE
101 38 022.4 10. August 2001 (10.08.2001) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÖCK, Georg
[DE/DE]; Benjamin-Franklin-Strasse 8, 55122 Mainz
(DE). WALZ, Michael [DE/DE]; Prizrenstrasse 22, 55411
Bingen 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:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des BerichtsZur 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.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING POWDERY FORMULATIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PULVERFORMULIERUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a novel method for producing powdery preparations which can be inhaled.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung pulverförmiger Zubereitungen für die Inhalation.

WO 02/30390 A2

Verfahren zur Herstellung von Pulverformulierungen

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung pulverförmiger Zubereitungen für die Inhalation.

5

Hintergrund der Erfindung

Bei der Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen, insbesondere bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen bietet sich die inhalative Applikation des Wirkstoffs an. Neben der inhalativen Applikation therapeutisch wirksamer

10 Verbindungen in Form von Dosieraerosolen und Lösungen zur Inhalation kommt der Applikation von wirkstoffhaltigen Inhalationspulvern besondere Bedeutung zu.

Bei Wirkstoffen, die eine besonders hohe Wirksamkeit aufweisen, sind pro Einzeldosis zur Erzielung des therapeutisch erwünschten Effekts nur geringe

15 Mengen des Wirkstoffs erforderlich. In solchen Fällen ist es notwendig, zur Herstellung des Inhalationspulvers den Wirkstoff mit geeigneten Hilfsstoffen zu verdünnen. Aufgrund des hohen Anteils an Hilfsstoff werden die Eigenschaften des Inhalationspulvers maßgeblich durch die Wahl des Hilfsstoffs beeinflusst.

20 In der Pulvermischtechnologie werden üblicherweise Mischverfahren eingesetzt, die auf der Verdünnungsmethode basieren. Hierbei wird der gesamte Wirkstoff vorgelegt und anschließend mit Hilfsstoff beispielsweise in Verhältnissen von 1:1, 1:2 oder 1:4 versetzt und gemischt. Zu den so erhaltenen Mischungen wird dann erneut Hilfsstoff in vergleichbarem Verhältnis zugesetzt. Dieses Vorgehen wird üblicherweise solange

25 wiederholt, bis der ganze Hilfsstoffanteil untergemischt ist. Problematisch an einer solchen Vorgehensweise sind die daraus unter Umständen resultierenden Homogenitätsprobleme. Diese treten insbesondere bei Mischungen auf, bei denen die Substanzen ein stark unterschiedliches Teilchengrößenspektrum aufweisen. Besonders bemerkbar wird dies zudem bei Pulvermischungen, bei denen die

30 Substanz mit der kleineren Teilchengrößenverteilung, der Wirkstoff, nur einen sehr geringen Mengenanteil an der Gesamtpulvermenge aufweist.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren bereitzustellen, welches die Herstellung von Inhalationspulvern erlaubt, die durch ein hohes Maß an

35 Homogenität im Sinne der Gehaltsgleichförmigkeit gekennzeichnet sind.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die eingangs genannte Aufgabe durch ein Verfahren gelöst wird, in dem die Substanz mit der kleineren

Teilchengrößenverteilung mittels eines Schichtmischverfahrens auf die Substanz mit der gröberen Teilchengrößenverteilung aufgezogen wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Inhalationspulvern ist dadurch gekennzeichnet, daß $N+m$ etwa gleichgroße Portionen der Substanz mit größerer Teilchengrößenverteilung und N gleichgroße Portionen der Substanz mit kleinerer Teilchengrößenverteilung abwechselnd schichtweise in ein geeignetes Mischgefäß gegeben werden und nach vollständiger Zugabe die $2N+m$ Schichten der beiden Komponenten mittels eines geeigneten Mixers gemischt werden, wobei zunächst die Zugabe einer Portion der Substanz mit größerer Teilchengröße erfolgt, wobei N eine ganze Zahl >0 , vorzugsweise >5 ist und wobei m 0 oder 1 bedeutet.

Bevorzugt erfolgt die schichtweise Zugabe der einzelnen Fraktionen über eine geeignete Siebelrichtung. Gegebenenfalls kann die gesamte Pulvermischung nach beendeten Mischvorgang noch einem oder mehreren weiteren Siebvorgängen unterworfen werden. Im erfindungsgemäßen Verfahren ist N naturgemäß unter anderem von der Gesamtmenge der herzustellenden Pulvermischung abhängig. Bei der Herstellung kleinerer Chargen kann bereits mit kleinerem N der gewünschte Effekt einer hohen Homogenität im Sinne der Gehaltsgleichförmigkeit erzielt werden. Prinzipiell ist erfindungsgemäß bevorzugt, wenn N wenigstens 10 oder mehr, besonders bevorzugt 20 oder mehr, ferner bevorzugt 30 oder mehr beträgt. Je größer N , und damit verbunden, je größer die Gesamtzahl der gebildeten Schichten der Pulverfraktionen ist, umso homogener im Sinne der Gehaltsgleichförmigkeit wird die Pulvermischung.

Die Zahl m kann im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahren 0 oder 1 bedeuten. Steht m für 0 ist die letzte Fraktion, die schichtweise in die geeignete Mischapparatur zugegeben, vorzugsweise eingesiebt wird, die letzte Portion der Substanz mit kleinerer Teilchengrößenverteilung. Steht m für die Zahl 1, wird als letzte Fraktion, die schichtweise in die geeignete Mischapparatur zugegeben, vorzugsweise eingesiebt wird, die letzte Portion der Substanz mit größerer Teilchengrößenverteilung zugegeben. Dies kann sich insofern als vorteilhaft erweisen, als im Falle von $m = 1$ mittels der letzten Portion Hilfsstoff eventuell noch in der Siebelinheit befindliche Reste der letzten Fraktion der Substanz mit feinerer Teilchengrößenverteilung mit in die Mischeinheit befördert werden können.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung repräsentiert, soweit nicht anders definiert, die Substanz mit der kleineren Teilchengrößenverteilung, die sehr fein gemahlen und in einem sehr geringen Massenanteil in der resultierenden Pulverformulierung

vorliegt, den Wirkstoff. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung repräsentiert, soweit nicht anders definiert, die Substanz mit der größeren Teilchengrößenverteilung, die grob gemahlen und in einem grossen Massenanteil in der resultierenden Pulverformulierung vorliegt, den Hilfsstoff.

5

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Inhalationspulvern enthaltend weniger als 5%, bevorzugt weniger als 2%, besonders bevorzugt weniger als 1 % Wirkstoff im Gemisch mit einem physiologisch verträglichen Hilfsstoff. Erfindungsgemäß bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung
10 von Inhalationspulvern, in denen 0,04 bis 0,8%, besonders bevorzugt 0,08 bis 0,64%, besonders bevorzugt 0,16 bis 0,4% Wirkstoff im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten sind.

Der verwendete Wirkstoff weist erfindungsgemäß bevorzugt eine mittlere
15 Teilchengröße von 0,5 bis 10 µm, vorzugsweise von 1 bis 6 µm, besonders bevorzugt von 2 bis 5 µm auf. Der in das erfindungsgemäße Verfahren einsetzbare Hilfsstoff weist vorzugsweise eine mittlere Teilchengröße von 10 bis 100 µm, bevorzugt 15 bis 80 µm, besonders bevorzugt 17 bis 50 µm auf. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Verfahren zur Herstellung von Inhalationspulvern, in
20 denen der Hilfsstoff eine mittlere Teilchengröße von 20-30 µm aufweist.

Die Zugabe der beiden Komponenten erfolgt vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm.

25 Vorzugsweise wird die erste Portion der N+m Portionen des Hilfsstoffs vorgelegt und anschließend die erste Portion der N Portionen des Wirkstoffs in den Mischbehälter eingebracht. Während im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens die Zugabe der einzelnen Komponenten üblicherweise in etwa gleichgroßen Portionen erfolgt, kann es gegebenenfalls vorteilhaft sein, wenn die erste der N+m Portionen Hilfsstoff,
30 die in die Mischapparatur vorgelegt wird, ein größeres Volumen aufweist als die folgenden Portionen Hilfsstoff. Vorzugsweise erfolgt die Zugabe der beiden Komponenten über eine Siebeinheit abwechselnd und schichtweise in mehr als 20, vorzugsweise mehr als 25, besonders bevorzugt mehr als 30 Schichten.

Beispielsweise kann bei einer gewünschten Gesamtpulvermenge von 30-35 kg, die
35 beispielsweise 0,3-0,5 % Wirkstoff enthält, sowie unter Verwendung gängiger Hilfsstoffe ein Einsieben der beiden Komponenten in je etwa 30 bis 60 Schichten (N = 30-60) erfolgen. Die vorstehende Angabe der Obergrenze von 60 Schichten erfolgt lediglich aus verfahrensökonomischer Sicht. Sie ist in keinsten Weise als erfindungsgemäße Beschränkung der Anzahl möglicher Schichten aufzufassen. Eine

Durchführung des Verfahrens mit $N > 60$ ist, wie für den Fachmann klar ersichtlich, ebenfalls möglich um den gewünschten Effekt einer möglichst hohen Homogenität der Pulvermischung zu erzielen.

- 5 Gegebenenfalls kann der Hilfsstoff auch aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80 µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 µm bestehen, wobei der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 1 bis 20 % betragen kann. Enthalten die mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens herstellbaren Inhalationspulver ein
- 10 Gemisch aus gröberen und feineren Hilfsstofffraktionen, so ist erfindungsgemäß die Herstellung solcher Inhalationspulver bevorzugt, in denen der gröbere Hilfsstoff eine mittlere Teilchengröße von 17 bis 50 µm, besonders bevorzugt von 20 bis 30 µm und der feinere Hilfsstoff eine mittlere Teilchengröße von 2 bis 8 µm, besonders bevorzugt von 3 bis 7 µm aufweist. Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im
- 15 hier verwendeten Sinne der 50 %-Wert aus der Volumenverteilung gemessen mit einem Laserdiffraktometer nach der Trockendispersionsmethode verstanden. Im Fall einer Hilfsstoffmischung aus gröberen und feineren Hilfsstoffanteilen, sind erfindungsgemäß solche Verfahren bevorzugt, mit denen Inhalationspulver erhalten werden, bei denen der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 3
- 20 bis 15 %, besonders bevorzugt 5 bis 10 % beträgt.

B i den im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten prozentualen Angaben, handelt es sich stets um Gewichtsprozent.

- 25 Soll als Hilfsstoff eines der vorstehend genannten Gemische von gröberem Hilfsstoff mit feinerem Hilfsstoff zum Einsatz gelangen, bietet sich erfindungsgemäß an, die Hilfsstoffmischung ebenfalls mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens aus N etwa gleichgroßen Portionen der feineren Hilfsstofffraktion mit N+m etwa gleichgroßen Portionen der gröberen Hilfsstofffraktion herzustellen. In einem solchen Fall ist es
- 30 ratsam, zunächst die vorstehend genannte Hilfsstoffmischung aus den genannten Hilfsstofffraktionen zu generieren, und aus dieser anschließend mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens die Gesamtmischung mit dem Wirkstoff zu erzeugen.

- B ispielsweise kann die Hilfsstoffmischung unter Anwendung des
- 35 erfindungsgemäßen Verfahrens wie folgt erhalten werden. Die Zugabe der beiden Komponenten erfolgt vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise wird die erste Fraktion der N+m Portionen des gröberen Hilfsstoffs vorgelegt und anschließend die erste Portion der N

11

Portionen des feineren Hilfsstoffanteils in den Mischbehälter eingebracht. Die Zugabe der beiden Komponenten erfolgt abwechselnd durch schichtweises Einsieben der beiden Komponenten.

- 5 Nach Herstellung der Hilfsstoffmischung erfolgt aus dieser und dem gewünschten Wirkstoff die Herstellung des Inhalationspulvers unter Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens. Die Zugabe der beiden Komponenten erfolgt vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm.

10

Vorzugsweise wird die erste Portion der N+m Portionen der Hilfsstoffmischung vorgelegt und anschließend die erste Portion der N Portionen des Wirkstoffs in den Mischbehälter eingebracht. Vorzugsweise erfolgt die Zugabe der beiden Komponenten über eine Siebeinheit abwechselnd und schichtweise in mehr als 20, vorzugsweise mehr als 25, besonders bevorzugt mehr als 30 Schichten.

15

Beispielsweise kann bei einer gewünschten Gesamtpulvermenge von 30-35 kg, die beispielsweise 0,3-0,5% Wirkstoff enthält, sowie unter Verwendung gängiger Hilfsstoffe ein Einsieben der beiden Komponenten in je etwa 30 bis 60 Schichten (N = 30-60) erfolgen. Eine Durchführung des Verfahrens mit N>60 ist, wie für den

- 20 Fachmann klar ersichtlich, ebenfalls möglich, um den gewünschten Effekt einer möglichst hohen Homogenität der Pulvermischung zu erzielen.

Die mittels des erfindungsgemäßen Herstellverfahrens erhältlichen Inhalationspulver können generell alle Wirkstoffe enthalten, deren Applikation aus therapeutischer

- 25 Sicht auf Inhalativem Wege sinnvoll erscheint. Bevorzugt gelangen hierbei solche Wirkstoffe zur Anwendung, die beispielsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden und Dopaminagonisten.

- 30 Als Betamimetika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tolubuterol, Mabuterol, 4-Hydroxy-7-[2-[[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 35 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

- 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol, 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-*tert.*-butylamino)ethanol und 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(*tert.*-butylamino)ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate. Besonders bevorzugt gelangen als Betamimetika solche Wirkstoffe zur Anwendung, die
- 10 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Fenoterol, Formoterol, Salmeterol, Mabuterol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-
- 15 propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen
- 20 Säureadditionssalze und Hydrate. Von den vorstehend genannten Betamimetika kommt hierbei den Verbindungen Formoterol und Salmeterol gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate besondere Bedeutung zu.
- 25 Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat, Methansulfonat und Xinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze im Falle des Salmeterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Xinafoat, von denen die Sulfate und Xinafoate besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß
- 30 von herausragender Bedeutung sind Salmeterol $\times \frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$ und Salmeterolxinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze im Falle des Formoterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Fumarat, von denen das Hydrochlorid und Fumarat besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist Formoterolfumarat.
- 35 Als Anticholinergika gelangen in den erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugt Salze zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumsalzen, Oxitropiumsalzen und Ipratropiumsalzen, besonders bevorzugt sind dabei Tiotropium- und Ipratropiumsalze. In den vorstehend genannten Salzen

stellen die Kationen Tiotropium, Oxitropium und Ipratropium die pharmakologisch wirksamen Bestandteile dar. Unter den im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Salzen sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder para-Toluolsulfonat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von allen Salzen der vortshend genannten Anticholinergika das Methansulfonat, Chlorid, Bromid oder Iodid bevorzugt, wobei dem Methansulfonat oder dem Bromid besondere Bedeutung zukommt. Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung sind die Anticholinergika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid und Ipratropiumbromid. Besonders bevorzugt ist das Tiotropiumbromid. Vorstehend genannte Anticholinergika können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Im Falle des Tiotropiumbromids kommt beispielsweise dem Tiotropiumbromidmonohydrat eine erfindungsgemäß besondere Bedeutung zu.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Corticosteroiden Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide, Rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126 und Dexametasone. Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Corticosteroide ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide und Dexametasone, wobei hier dem Budesonid, Fluticasone, Mometasone und Ciclesonide, insbesondere dem Budesonid und dem Fluticason eine besondere Bedeutung zukommt. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung statt der Bezeichnung Corticosteroide auch nur die Bezeichnung Steroide verwendet. Eine Bezugnahme auf Steroide schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf Salze oder Derivate, die von den Steroiden gebildet werden können, mit ein. Als mögliche Salze oder Derivate werden beispielsweise genannt: Natriumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder Furoate. Gegebenenfalls können die Corticosteroide auch in Form ihrer Hydrate vorliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Dopamin-Agonisten Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurid und Viozan. Bevorzugt werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung Dopamin-Agonisten eingesetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Pramipexol, Talipexol und Viozan, wobei Pramipexol eine

besondere Bedeutung zukommt. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten Dopamin-Agonisten schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze und gegebenenfalls deren Hydrate ein. Unter den physiologisch

5 verträglichen Säureadditionssalzen, die von den vorstehend genannten Dopaminagonisten gebildet werden können, werden beispielsweise pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure und

10 Maleinsäure sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Pulvermischungen für die Inhalation kann zur Herstellung von Inhalationspulvern Verwendung finden, die einen oder mehrere der vorstehend genannten Wirkstoffe enthalten. Sollen beispielsweise

15 Inhalationspulver hergestellt werden, deren pharmazeutisch aktive Bestandteile aus zwei verschiedenen Wirkstoffen bestehen, so läßt sich dies mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens beispielsweise dadurch gewährleisten, das N+m etwa gleichgroße Portionen Hilfsstoff oder Hilfsstoffmischung mit O etwa gleich großen Portionen der einen Wirkstoffkomponente und P etwa gleich großen

20 Portionen der anderen Wirkstoffkomponente schichtweise abwechselnd in den Mischapparat eingesiebt werden. Hierbei kann die Anzahl der Fraktionen P und O beispielsweise so gewählt werden, daß $P + O = N$ bedeutet. Soll das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Inhalationspulvern dienen, die beispielsweise zwei Wirkstoff enthalten, so seien an dieser Stelle als mögliche

25 Wirkstoffkombinationen die von beispielsweise einem der vorstehend genannten Anticholinergika mit einem der vorstehend genannten Corticosteroide oder die von einem der vorstehend genannten Anticholinergika mit einem der vorstehend genannten Betamimetika als bevorzugt genannt.

30 Als physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe, die im Rahmen der erfindungsgemäßen Herstellverfahren zur Anwendung gelangen können, seien beispielsweise genannt 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) oder Mischungen

35 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 Inhalationspulver, die gemäß des erfindungsgemäßen Herstellverfahrens erhalten werden können, zeichnen sich durch ein außergewöhnlich hohes Maß an Homogenität im Sinne der Gehaltsgleichförmigkeit aus. Diese liegt in einem Bereich von < 8% , bevorzugt < 6% , besonders bevorzugt < 4%. Die mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens herstellbaren Inhalationspulver weisen gegebenenfalls gar Homogenitäten im Sinne der Einzeldosierungsgenauigkeit auf, die <3%, gegebenenfalls <2% beträgt. Somit zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf Inhalationspulver als solche, die mittels des erfindungsgemäßen Herstellverfahrens erhältlich sind. ... }

Die mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens erhältlichen Inhalationspulver können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer (z.B. gemäß US 4570630A) oder über andere apparative Vorrichtungen (z.B. gemäß DE 36 25 685 A) dosieren. Vorzugsweise werden die mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens erhältlichen Inhalationspulver allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen. Soll das mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens erhältliche Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 3 bis 10 mg, bevorzugt von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Kapsel an, wobei diese Füllmenge in hohem Maße von der Wahl des verwendeten Wirkstoffs abhängig sein können. Im Falle des Wirkstoffs Tiotropiumbromid enthalten die Kapseln bei den vorstehend genannten Füllmengen zwischen 1,2 und 80 µg Tiotropiumkation. Bei einer für Tiotropiumbromid bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Kapsel sind zwischen 1,6 und 48 µg, bevorzugt zwischen 3,2 und 38,4 µg, besonders bevorzugt zwischen 6,4 und 24 µg Tiotropium pro Kapsel enthalten. Ein Gehalt von beispielsweise 18 µg Tiotropium entspricht dabei einem Gehalt von etwa 21,7 µg Tiotropiumbromid.

Folglich enthalten Kapseln mit einer Füllmenge von 3 bis 10 mg Inhalationspulver erfindungsgemäß bevorzugt zwischen 1,4 und 96,3 µg Tiotropiumbromid. Bei einer bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Kapsel sind zwischen 1,9 und 57,8 µg, bevorzugt zwischen 3,9 und 46,2 µg, besonders bevorzugt zwischen 7,7 und 28,9 µg Tiotropiumbromid pro Kapsel enthalten. Ein Gehalt von beispielsweise 21,7 µg Tiotropiumbromid entspricht dabei einem Gehalt von etwa 22,5 µg Tiotropiumbromid-monohydrat.

Folglich enthalten Kapseln mit einer Füllmenge von 3 bis 10 mg Inhalationspulver bevorzugt zwischen 1,5 und 100 µg Tiotropiumbromid-monohydrat. Bei einer bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Kapsel sind zwischen 2 und 60 µg, bevorzugt zwischen 4 und 48 µg, besonders bevorzugt zwischen 8 und 30 µg Tiotropiumbromid-monohydrat pro Kapsel enthalten.

In den nachfolgenden Beispielen wird eine mögliche Vorgehensweise zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens am Beispiel einer Pulvermischung enthaltend Tiotropiumbromidmonohydrat beschrieben. Die direkte Übertragbarkeit dieses beispielhaft erläuterten Verfahrens zur Herstellung von Inhalationspulvern, die einen oder mehrere der vorstehend genannten anderen Wirkstoffe enthalten, ist für den Fachmann ersichtlich. Dementsprechend dienen die folgenden Beispiele lediglich einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung auf die beispielhaft beschriebenen Ausführungsformen zu beschränken.

Ausgangsmaterialien

In den nachfolgenden Beispielen wird als gröberer Hilfsstoff Lactose-Monohydrat (200M) verwendet. Dieser kann beispielsweise von der Firma DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Pharmatose 200M bezogen werden.

In den nachfolgenden Beispielen wird als feinerer Hilfsstoff Lactose-Monohydrat (5µ) verwendet. Dieser kann durch gängige Verfahren (Mikronisieren) aus Lactose-Monohydrat 200M erhalten werden. Lactose-Monohydrat 200M kann beispielsweise von der Firma DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Pharmatose 200M bezogen werden.

Darstellung von Tiotropiumbromid-monohydrat:

In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid, welches wie in der EP 418 716 A1 offenbart, hergestellt werden kann, 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.

5 Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromid-monohydrat (86 % d. Th.)

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

10

Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist unter mittlerer Teilchengröße der Wert in μm zu verstehen, an dem 50% der Teilchen aus der Volumenverteilung eine kleinere oder die gleiche Partikelgröße besitzen im Vergleich zum angegebenen Wert. Zur Bestimmung der Summenverteilung der Partikelgrößenverteilung wird als

15 Meßmethode Laserdiffraktion/Trockendispersierung angewendet.

Nachfolgend wird beschrieben, wie die Bestimmung der mittleren Teilchengröße der verschiedenen Bestandteile der erfindungsgemäßen Formulierung erfolgen kann.

20 **A) Partikelgrößenbestimmung von feinteiliger Lactose:**

Meßgerät und Einstellungen:

Die Bedienung der Geräte erfolgt in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

Meßgerät: HELOS Laser-Beugungs-Spektrometer , (SympaTec)

25 Dispersiereinheit: RODOS Trockendispersierer mit Saugtrichter, (SympaTec)

Probenmenge: ab 100 mg

Produktzufuhr: Schwingrinne Vibri, Fa. Sympatec

Frequenz d. Vibrationsrinne: 40 bis 100 % ansteigend

30 Dauer der Probenzufuhr: 1 bis 15 sek. (im Fall von 100 mg)

Brennweite: 100 mm (Meßbereich: 0,9 - 175 μm)

Meßzeit: ca. 15 s (im Fall von 100 mg)

Zykluszeit: 20 ms

Start/Stop bei: 1 % auf Kanal 28

35 Dispersiergas: Druckluft

Druck: 3 bar

Unterdruck: maximal

Auswertemodus: HRLD

Beispiel 1:

Die Durchführung des nachfolgend beschriebenen Schritts 1.1 zur Darstellung einer Hilfsstoffmischung kann je nach Wahl des Wirkstoffs auch entfallen. Wird eine

- 5 Pulvermischung angestrebt, die neben dem Wirkstoff lediglich Hilfsstoff einer einheitlichen gröberen Teilchengrößenverteilung enthält, kann direkt gemäß Schritt 1.2 verfahren werden.

1.1: Hilfsstoffmischung:

- 10 Als größere Hilfsstoffkomponente werden 31,82 kg Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) eingesetzt. Als feinere Hilfsstoffkomponente werden 1,68 kg Lactose Monohydrat (5µm) eingesetzt. In den daraus erhaltenen 33,5 kg Hilfsstoffmischung beträgt der Anteil der feineren Hilfsstoffkomponente 5%.
- 15 Über einen geeigneten Siebgranulator mit einem Sieb mit einer Maschenweite von 0,5 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 0,8 bis 1,2 kg Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd Lactose Monohydrat (5µm) in Portionen von ca. 0,05 bis 0,07 kg und Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) in Portionen von 0,8 bis 1,2 kg
- 20 schichtweise eingesiebt. Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) und Lactose Monohydrat (5µm) werden in 31 bzw. in 30 Schichten (Toleranz: ± 6 Schichten) zugegeben.

Die eingesiebtten Bestandteile werden anschließend mit einem Freifallmischer

- 25 gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen)

1.2: wirkstoffhaltige Pulvermischung:

Zur Herstellung der Endmischung werden 32,87 kg der Hilfsstoffmischung (1.1) und 0,13 kg Mikronisiertes Tiotropiumbromid-monohydrat eingesetzt. In den daraus

- 30 erhaltenen 33,0 kg Inhalationspulver beträgt der Wirkstoffanteil 0.4 %.

Über einen geeigneten Siebgranulator mit einem Sieb mit einer Maschenweite von 0,5 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 1,1 bis 1,7 kg

Hilfsstoffmischung (1.1) vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd

- 35 Tiotropiumbromid-monohydrat in Portionen von ca. 0,003 kg und Hilfsstoffmischung (1.1) in Portionen von 0,6 bis 0,8 kg schichtweise eingesiebt. Die Zugabe der Hilfsstoffmischung und des Wirkstoffs erfolgt in 46 bzw. 45 Schichten (Toleranz: ± 9 Schichten).

Die eingesiebten Bestandteile werden anschließend in einem Freifallmischer gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen). Die Endmischung wird noch zweimal über einen Siebgranulator gegeben und anschließend jeweils gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

5

Beispiel 2:

Mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Mischung werden Inhalationskapseln (Inhaletten) der folgenden Zusammensetzung erhalten:

10

Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
Lactose Monohydrat (5 µm):	0,2750 mg
<u>Hartgelatinekapsel:</u>	<u>49,0 mg</u>
15 Total:	54,5 mg

Beispiel 3:

Inhalationskapsel der Zusammensetzung:

20

Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
Lactose Monohydrat (200 M):	4,9275 mg
Lactose Monohydrat (5 µm):	0,5500 mg
<u>Hartgelatinekapsel:</u>	<u>49,0 mg</u>
25 Total:	54,5 mg

Das zur Herstellung der Kapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in Analogie zu Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 4:

Inhalationskapsel der Zusammensetzung:

Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
35 Lactose Monohydrat (5 µm):	0,2750 mg
<u>Polyethylenkapsel:</u>	<u>100,0 mg</u>
Total:	105,50 mg

Das zur Herstellung der Kapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in Analogie zu Beispiel 1 erhalten.

Patentansprüche

- 1) Verfahren zur Herstellung von Inhalationspulvern, dadurch gekennzeichnet,
daß $N+m$ etwa gleichgroße Portionen einer Substanz mit größerer
5 Teilchengrößenverteilung (Hilfsstoff) und N gleichgroße Portionen einer
Substanz mit kleinerer Teilchengrößenverteilung (Wirkstoff) abwechselnd
schichtweise in ein geeignetes Mischgefäß gegeben werden und nach
vollständiger Zugabe die $2N+m$ Schichten der beiden Komponenten mittels
eines geeigneten Mixers gemischt werden, wobei zunächst die Zugabe einer
10 Portion der Substanz mit größerer Teilchengröße erfolgt, wobei N eine ganze
Zahl >0 , vorzugsweise >5 ist und wobei m für die Zahl 0 oder 1 steht.
- 2) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die schichtweise
Zugabe der einzelnen Fraktionen über eine geeignete Siebeinrichtung erfolgt.
15
- 3) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß
 m für die Zahl 1 steht.
- 4) Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet,
20 daß Inhalationspulver enthaltend weniger als 5 %, bevorzugt weniger als 2 %
Wirkstoff erhalten werden.
- 5) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß
der verwendete Wirkstoff eine Teilchengröße von 0,5 bis $10\mu\text{m}$, vorzugsweise
25 von 1 bis $6\mu\text{m}$ aufweist.
- 6) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß
der verwendete Hilfsstoff eine mittlere Teilchengröße von 10 bis $100\mu\text{m}$,
bevorzugt 15 bis $80\mu\text{m}$ aufweist.
30
- 7) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß
der Hilfsstoff aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren
Teilchengröße von 15 bis $80\mu\text{m}$ und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren
Teilchengröße von 1 bis $9\mu\text{m}$ besteht, wobei der Anteil von feinerem Hilfsstoff
35 an der Gesamthilfsstoffmenge 1 bis 20 % betragen kann.

- 8) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden und Dopaminagonisten enthalten sind.

5

- 9) Inhalationspulver erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8.

11-116-7

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

Eingangs-CD-Patents

05. Juli 2002 12

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 02/30390 (A3)

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/00. 9/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11636

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Oktober 2001 (09.10.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 50 635.6 12. Oktober 2000 (12.10.2000) DE
101 38 022.4 10. August 2001 (10.08.2001) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÖCK, Georg
[DE/DE]: Benjamin-Franklin-Strasse 8, 55122 Mainz
(DE). WALZ, Michael [DE/DE]: Pritzrenstrasse 22, 55411
Bingen 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

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 27. Juni 2002

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.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING POWDERY FORMULATIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PULVERFORMULIERUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to a novel method for producing powdery preparations which can be inhaled.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung pulverförmiger Zubereitungen für die Inhalation.

WO 02/30390 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. J. Appl. No.
PCT/EP 01/11636

18

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/00 A61K9/14

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 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)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, 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.
X	DE 44 25 255 A (ASTA MEDICA) 18 January 1996 (1996-01-18)	1,2,5,8, 9
Y	claim 1 examples 4,5	1,2,4-9
Y	WO 93 11746 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL) 24 June 1993 (1993-06-24) claims 1-6 page 4, paragraph 3 - paragraph 5 examples 1,2	1,2,4-9

☐ 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 April 2002

Date of mailing of the international search report

07/05/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/11636

Patent family member(s)	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4425255 A1	18-01-1996	DE 4425255 A1	18-01-1996
AT 204160 T		AT 204160 T	15-09-2001
AU 703924 B2		AU 703924 B2	01-04-1999
AU 2886295 A		AU 2886295 A	16-02-1996
BR 9508287 A		BR 9508287 A	21-07-1998
CA 2195065 A1		CA 2195065 A1	01-02-1996
CN 1156960 A		CN 1156960 A	13-08-1997
CZ 9700126 A3		CZ 9700126 A3	18-02-1998
DE 59509518 D1		DE 59509518 D1	20-09-2001
DK 771189 T3		DK 771189 T3	26-11-2001
WO 9602231 A1		WO 9602231 A1	01-02-1996
EP 0771189 A1		EP 0771189 A1	07-05-1997
ES 2162927 T3		ES 2162927 T3	16-01-2002
FI 970164 A		FI 970164 A	15-01-1997
HR 950403 A1		HR 950403 A1	31-10-1997
HU 76807 A2		HU 76807 A2	28-11-1997
IL 114596 A		IL 114596 A	29-02-2000
JP 3011770 B2		JP 3011770 B2	21-02-2000
JP 10502647 T		JP 10502647 T	10-03-1998
NO 970068 A		NO 970068 A	08-01-1997
NZ 289117 A		NZ 289117 A	26-06-1998
PL 318649 A1		PL 318649 A1	07-07-1997
PT 771189 T		PT 771189 T	28-02-2002
RU 2140260 C1		RU 2140260 C1	27-10-1999
SI 771189 T1		SI 771189 T1	28-02-2002
SK 5697 A3		SK 5697 A3	04-06-1997
TR 960058 A2		TR 960058 A2	21-06-1996
US 6284287 B1		US 6284287 B1	04-09-2001
ZA 9505892 A		ZA 9505892 A	19-02-1996
WO 9311746 A	24-06-1993	WO 9311746 A	24-06-1993
AT 164060 T		AT 164060 T	15-04-1998
AU 3085492 A		AU 3085492 A	19-07-1993
CA 2125685 A1		CA 2125685 A1	24-06-1993
DE 59209244 D1		DE 59209244 D1	23-04-1998
DK 663815 T3		DK 663815 T3	07-10-1998
WO 9311746 A1		WO 9311746 A1	24-06-1993
EP 0663815 A1		EP 0663815 A1	26-07-1995
ES 2116353 T3		ES 2116353 T3	16-07-1998
GR 3026516 T3		GR 3026516 T3	31-07-1998
JP 8501056 T		JP 8501056 T	06-02-1996
NZ 246047 A		NZ 246047 A	24-03-1997
US 5478578 A		US 5478578 A	26-12-1995

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. Klass. Zeichen

PCT/EP 01/11636

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4425255 A	18-01-1996	DE 4425255 A1	18-01-1996
		AT 204160 T	15-09-2001
		AU 703924 B2	01-04-1999
		AU 2886295 A	16-02-1996
		BR 9508287 A	21-07-1998
		CA 2195065 A1	01-02-1996
		CN 1156960 A	13-08-1997
		CZ 9700126 A3	18-02-1998
		DE 59509518 D1	20-09-2001
		DK 771189 T3	26-11-2001
		WO 9602231 A1	01-02-1996
		EP 0771189 A1	07-05-1997
		ES 2162927 T3	16-01-2002
		FI 970164 A	15-01-1997
		HR 950403 A1	31-10-1997
		HU 76807 A2	28-11-1997
		IL 114596 A	29-02-2000
		JP 3011770 B2	21-02-2000
		JP 10502647 T	10-03-1998
		NO 970068 A	08-01-1997
		NZ 289117 A	26-06-1998
		PL 318649 A1	07-07-1997
		PT 771189 T	28-02-2002
		RU 2140260 C1	27-10-1999
		SI 771189 T1	28-02-2002
		SK 5697 A3	04-06-1997
		TR 960058 A2	21-06-1996
		US 6284287 B1	04-09-2001
		ZA 9505892 A	19-02-1996
WO 9311746 A	24-06-1993	DE 4140689 A1	17-06-1993
		AT 164060 T	15-04-1998
		AU 3085492 A	19-07-1993
		CA 2125685 A1	24-06-1993
		DE 59209244 D1	23-04-1998
		DK 663815 T3	07-10-1998
		WO 9311746 A1	24-06-1993
		EP 0663815 A1	26-07-1995
		ES 2116353 T3	16-07-1998
		GR 3026516 T3	31-07-1998
		JP 8501056 T	06-02-1996
		NZ 246047 A	24-03-1997
		US 5478578 A	26-12-1995

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)	Case 1/1237-PCT

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG		ERFASST	
Verfahren zur Herstellung von Pulverformulierungen			
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.)		Telefonnr.: 06132/77-2463	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		Telefaxnr.: 06132/77-4377	
55216 Ingelheim am Rhein Deutschland		Fernschreibnr.:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungstaaten ☒ alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten		Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:	
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.)		Diese Person ist:	
BÖCK, Georg		☐ nur Anmelder	
Benjamin-Franklin-Str. 8		☒ Anmelder und Erfinder	
55122 Mainz		☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:	
Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE		Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungstaaten ☐ alle Bestimmungstaaten 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.)		Telefonnr.: 06132/77-2463	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		Telefaxnr.: 06132/77-4377	
-A Patente -		Fernschreibnr.:	
55216 Ingelheim am Rhein Deutschland		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	
<i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>	
Name und Anschrift: <i>(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.)</i> WALZ, Michael Prizrenstr. 22 55411 Bingen am Rhein	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> 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: <i>(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.)</i>	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> 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: <i>(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.)</i>	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> 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: <i>(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.)</i>	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> 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 *Bitte 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 Aserbaidschan, 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 Aserbaidschan | ☒ 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 | ☒ KR Republik Korea | ☒ SI Slowenien |
| ☒ CA Kanada | ☒ KZ Kasachstan | ☒ SK Slowakei |
| ☒ CH & LI Schweiz und Liechtenstein | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CN China | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tadschikistan |
| ☒ CO Kolumbien | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LS Lesotho | ☒ TR Türkei |
| ☒ CU Kuba | ☒ LT Litauen | ☒ TT Trinidad und Tobago |
| ☒ CZ Tschechische Republik | ☒ LU Luxemburg | |
| ☒ DE Deutschland | ☒ LV Lettland | ☒ TZ Vereinigte Republik Tansania |
| ☒ DK Dänemark | ☒ MA Marokko | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | ☒ MD Republik Moldau | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algerien | | ☒ US Vereinigte Staaten von Amerika |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MG Madagaskar | |
| ☒ EE Estland | ☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | ☒ UZ Usbekistan |
| ☒ ES Spanien | ☒ MN Mongolei | ☒ VN Vietnam |
| ☒ FI Finnland | ☒ MW Malawi | ☒ YU Jugoslawien |
| ☒ GB Vereinigtes Königreich | | ☒ ZA Südafrika |
| ☒ GD Grenada | | ☒ 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.)



Vollmacht¹
Authorisation¹
P uvoir¹

Bitte vor dem Ausfüllen des Formblatts Rückseite beachten.
Please read the notes overleaf before completing the form.
Veuillez lire les remarques au verso avant de remplir le formulaire.

23

Zeichen des Vertreters (der Vertreter) / Representative's reference /
Référence du (des) mandataire(s)
(max. 15 Positionen / max. 15 spaces / 16 caractères au maximum)

1/1237,1149

Nr. der Anmeldung (des Patents) / Application/Patent No. /
N° de la demande (du brevet)

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

Dr. Michael WALZ, Prizrenstr. 22, 55411 Bingen, Germany
Dr. Georg BOECK, Benjamin-Franklin-Str. 8, 55122 Mainz, Germany

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

Dr. Dieter LAUDIEN, Christine FARNIOK, Dr. Heinz-Gerd KLÄS,
Dr. Michael KOMPTER, Dr. Volker MAHLBACHER, Dr. Markus WEYMANN
c/o Boehringer Ingelheim GmbH
55216 Ingelheim am Rhein

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

mich (uns) zu vertreten als / to represent me (us) as / à me (nous) représenter en tant que

☒ Anmelder oder Patentinhaber, / applicant(s) or patent proprietor(s), / demandeur(s) ou titulaire(s) du brevet.

☒ Einsprechenden (Einsprechende), / opponent(s), / opposant(s).

für mich (uns) zu handeln in den durch das Europäische Patentübereinkommen geschaffenen Verfahren in der (den) folgenden europäischen
Patentanmeldung(en) oder der (den) folgenden europäischen Patent(en)* und Zahlungen für mich (uns) in Empfang zu nehmen: /
to act for me (us) in all proceedings established by the European Patent Convention concerning the following European patent application(s) or
patent(s)* and to receive payments on my (our) behalf: /
à agir en mon (notre) nom dans toute procédure instituée par la Convention sur le brevet européen et concernant la (les) demande(s) de brevet
ou le (les) brevet(s) européen(s)* suivant(s) et à recevoir des paiements en mon (notre) nom:

☐ Weitere Anmeldungen oder Patente sind auf einem gesonderten Blatt angegeben. / Additional applications or patents indicated on
supplementary sheet. / D'autres demandes ou brevets sont mentionnés sur une feuille supplémentaire.

☒ 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.

☒ Diese Vollmacht gilt auch für eventuelle europäische Teilanmeldungen. / This authorisation also covers any European divisional applications. /
Le présent pouvoir vaut également pour les demandes divisionnaires européennes qui pourraient être déposées.

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

☐ Ich (Wir) widerrufe(n) hiermit frühere Vollmachten in Sachen der obenbezeichneten Anmeldung(en) oder des obenbezeichneten Patents
(der obenbezeichneten Patents)*. / I (We) hereby revoke all previous authorisations in respect of the above application(s) or patent(s)*. /
Je révoque (Nous révoquons) par la présente tout pouvoir antérieur, donné pour la (les) demande(s) ou le (les) brevet(s) mentionné(s) ci-dessus*.

Ort/Place/Lieu: 21. Sept. 2001

Datum/Data: 21. Sept. 2001

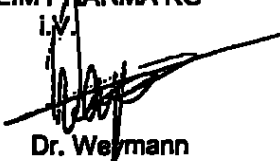
Unterschrift(en) / Signature(s):

Michael WALZ

Georg BOECK

Das Formblatt muß vom (von der) Vollmachtgeber(n) (bei juristischen Personen vom Unterschriftsberechtigten) eigenhändig unterschrieben sein. Nach der Unterschrift bitte den
(den) Namen des (der) Unterzeichneten in Druckschrift 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 print 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 en caractères
d'imprimerie, 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.

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE																											
Diese internationale Anmeldung enthält: (a) die folgende Anzahl an Blättern/Papier: Antrag (inklusive Erklärungsblätter) : 6 Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 15 Ansprüche : 2 Zusammenfassung : 1 Zeichnungen : _____ Tellanzahl : 24 Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird) : _____ Gesamtanzahl : 24 (b) Sequenzprotokollteil der Beschreibung in computerlesbarer Form eingereicht (i) ☐ ausschließlich in dieser Form (nach Abschnitt 801(a)(i)) (ii) ☐ zusätzlich zur Einreichung auf Papier (nach Abschnitt 801(a)(ii)) 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): 	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) <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 80%;">1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">: 1</td> </tr> <tr> <td>2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:</td> <td style="text-align: right;">: 1</td> </tr> <tr> <td>7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>9. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form (geben Sie zusätzlich die Art und Anzahl der beiliegenden Datenträger an (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige))</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(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</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollteil identisch ist (sind)</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>10. ☐ Sonstige (einzeln auflisten):</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> </table> Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.): Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch	1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung	: 1	2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:	3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:	4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	:	5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	:	6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:	: 1	7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	:	8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	:	9. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form (geben Sie zusätzlich die Art und Anzahl der beiliegenden Datenträger an (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige))	:	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:	(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	:	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollteil identisch ist (sind)	:	10. ☐ Sonstige (einzeln auflisten):	:
1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung	: 1																										
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:																										
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:																										
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	:																										
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	:																										
6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:	: 1																										
7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	:																										
8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	:																										
9. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form (geben Sie zusätzlich die Art und Anzahl der beiliegenden Datenträger an (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige))	:																										
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:																										
(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	:																										
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollteil identisch ist (sind)	:																										
10. ☐ Sonstige (einzeln auflisten):	:																										
Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS 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 unterschreibt. BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG ppa.  Dr. Kläs i.V.  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

Eingangsstempel des Anmeldeamts

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1237-PCT

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 } 24

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

b1 die ersten 30 Blätter 409 b1

b2 Anzahl der Blätter über 30 x Zusatzgebühr - b2

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 Zusatzgebühr - b3

Addieren Sie die in Feld b1, b2 und b3 eingetragenen Beträge und tragen Sie die Summe in Feld B ein 409 B

Bestimmungsgebühren

Die internationale Anmeldung enthält 89 Bestimmungen.

6 x 88 - 528 D

Anzahl der zu zahlenden Bestimmungsgebühren (maximal 6)

Addieren Sie die in Feld B und D eingetragenen Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld I ein 937 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 1984 €

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. GUTSCHREIBUNGS-AUFTRAG (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: 08. Oktober 2001

Name: Boehringer Ingelheim GmbH

Unterschrift: [Signature]

PATENT COOPERATION TREATY

22

PCT

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

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
-A Patente-
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNEingang & Patente

26. April 2002

SB ges. ten erledigt

Date of mailing (day/month/year)
18 April 2002 (18.04.02)Applicant's or agent's file reference
Case 1/1237-PCT

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/EP01/11636International filing date (day/month/year)
09 October 2001 (09.10.01)Priority date (day/month/year)
12 October 2000 (12.10.00)Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al

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
18 April 2002 (18.04.02) under No. WO 02/30390

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, 18932 and 18934, 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

Authorized officer

J. Zahra

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.81.11

Eingang CD Patents

PATENT COOPERATION TREATY

24. Juni 2002

SB	gesehen	erlebet
W		

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
-A Patente-
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

Date of mailing (day/month/year)

12 June 2002 (12.06.02)

Applicant's or agent's file reference

Case 1/1237-PCT

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/EP01/11636

International filing date (day/month/year)

09 October 2001 (09.10.01)

Priority date (day/month/year)

12 October 2000 (12.10.00)

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,NZ,PL,RO,RU,SE,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,GQ,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,PH,PT,SD,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 38(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

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

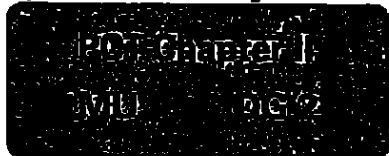
A.ZOLTANSKI

Telephone No. (41-22) 338.83.38

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/ EP

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 Case 1/1237-PCT
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/11636	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09. Oktober 2001	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 12. Oktober 2000
Bezeichnung der Erfindung Verfahren zur Herstellung von Pulverformulierungen		
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 55216 Ingelheim am Rhein DE		Telefonnr.: 06132-77 2463
		Telefaxnr.: 06132-77 4377
		Fernschreibernr.:
		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.) BÖCK, Georg Benjamin-Franklin-Str. 8 55122 Mainz DE		
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.) WALZ, Michael Prizrenstr. 22 55411 Bingen am Rhein DE		
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 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.)*

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreiber.:

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:

Blatt Nr. ...3...

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11636

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 auflühren)	:	Blätter	☐	☐

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ Blank 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 auflühren): |
| 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. Kläs

i.V.
Dr. Weymann

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

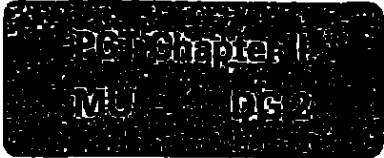
1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

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 unterrichtet4. ☐ 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 01/11636	Eingangsstempel der IPEA
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	Case 1/1237-PCT	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		
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		
☐ Gebührenmarken		
☐ Kupons		
☐ Scheck		
☐ Postanweisung		
☐ Sonstige (einzeln angeben):		
☐ Bankwechsel		
ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGSAUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)		
☒ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.		IPEA/ EP
☒ (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: 2800.0140
		Datum: 12. April 2002
		Name: BOEHRINGER INGELHEIM GMBH
		ppa.
		Unterschrift:
		Dr. Kias Dr. Weymann

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

33

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
D-55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

- 8 Mai 2002

MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES
ANTRAGS-BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER
INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG
BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE

(Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie
Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

07.05.02

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
Case 1/1237-PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/11636

Internationales Anmeldedatum
(Tag/Monat/Jahr)
09/10/2001

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
12/10/2000

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:

16/04/2002

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.

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

FERRO VASCONCELOS M

Tel. (+49-89) 2399-7905



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

37

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG D-55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		
12. Aug. 2002		
SB	gesehen	erledigt
<i>[Handwritten]</i>		

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr) 09.08.2002

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
Case 1/1237-PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP01/11636

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
09/10/2001

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
12/10/2000

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 im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist 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 den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung
beauftragten Behörde

 Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523658 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4485

Bevollmächtigter Bediensteter

Lázaro Ortiz, A

Tel. +49 89 2369-8011



35

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1237-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/418)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11638	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09/10/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 12/10/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/00		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.		

1. Dieser 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 4 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 Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben 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 16/04/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 09.08.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Merkel, B Tel. Nr. +49 89 2399 2138 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11636

1. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-15 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-9 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer 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 computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

Item V:

1. D1: DE 44 25 255 A (ASTA MEDICA) 18. Januar 1996 (1996-01-18)
D2: WO 93 11746 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL) 24. Juni 1993 (1993-06-24)
2. D1 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von Inhalationspulvern, bei welchem ein Wirkstoff mit einer Partikelgröße von 0,1-10µm zunächst in einem Mischer vorgelegt wird und anschließend ein Hilfstoff mit größerer Partikelgröße zugefügt wird, wonach die beiden Schichten vermischt werden. In diesem Fall ist N=1 und m=0.

D2 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von Inhalationspulvern, welches einen micronisierten Wirkstoff und eine Mischung aus feinen und groben Partikeln eines Hilfstoffs enthält. Außer des Mischvorgangs als solchem wird kein spezielles Mischverfahren offenbart.
3. Das in der vorliegenden Anmeldung beanspruchte Verfahren unterscheidet sich von dem aus D1 bekannten Verfahren dadurch, daß zunächst die Zugabe einer Portion der Substanz mit größerer Teilchengröße erfolgt und von dem aus D2 bekannten Verfahren dadurch, daß ein spezielles Mischverfahren definiert ist. Die Erfordernisse der Neuheit (Art. 33(2) PCT) sind daher erfüllt.
4. Der vorliegenden Anmeldung lag die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren für die Herstellung von Inhalationspulvern zur Verfügung zu stellen, die durch ein hohes Maß an Homogenität im Sinne der Gehaltsgleichförmigkeit gekennzeichnet sind. D1 ist als nächster Stand der Technik anzusehen. D1 unterscheidet sich von dem in der vorliegenden Anmeldung beanspruchten Verfahren dadurch, daß zunächst die Substanz mit der kleineren Teilchengröße im Mischer vorgelegt wird. Es gibt aus den im Recherchenbericht zitierten Dokumenten keinen Hinweis, das in D1 offenbarte Verfahren zu modifizieren, um die gestellte Aufgabe zu lösen.
5. Die Klammern in Anspruch 1 machen den Anspruch unklar, weil nicht eindeutig ist, ob die Substanz mit größerer Teilchengrößenverteilung zwingend der Hilfstoff und die Substanz mit kleinerer Teilchengrößenverteilung zwingend der Wirkstoff ist.

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

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

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

Eingang CD Patents

03. Feb. 2003

PATENT COOPERATION TREATY

SG	gelesen	erledigt
WJ		PCT

**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
-A Patente-
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Date of mailing (day/month/year) 14 January 2003 (14.01.03)	
Applicant's or agent's file reference Case 1/1237-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP01/11636	International filing date (day/month/year) 09 October 2001 (09.10.01)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al	

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the International preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

CA,CN,JP,KP,KR,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP,EA,EP,AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CH,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,KE,KG,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,UZ,VN,YU,

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Katty CASTILLO (Fax 338 8970)
Facsimile No. (41-22) 338-9898	Telephone No. (41-22) 338 9223

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 1/1237-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP01/11636	International filing date (day/month/year) 09 October 2001 (09.10.01)	Priority date (day/month/year) 12 October 2000 (12.10.00)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/00		
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application	

Date of submission of the demand 16 April 2002 (16.04.02)	Date of completion of this report 09 August 2002 (09.08.2002)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP01/11636

1. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-15, as originally filed.
 pages _____, filed with the demand.
 pages _____, filed with the letter of _____
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims, Nos. 1-9, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____
 Nos. _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 01/11636

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement

1. Statement			
Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations
- D1: DE-A-44 25 255 (ASTA MEDICA) 18 January 1996
(1996-01-18)

D2: WO-A-93/11746 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL)
24 June 1993 (1993-06-24)
 - D1 discloses a method for preparing inhalation powders, wherein an active substance with a particle size of 0.1-10 µm is placed initially in a mixer and an auxiliary substance with a larger particle size is subsequently added, after which the two layers are mixed. In this case, N = 1 and m = 0.

D2 discloses a method for preparing inhalation powders containing a micronized active substance and a mixture of fine and coarse particles of an auxiliary substance. Other than the mixing procedure as such, no specific mixing process is disclosed.
 - The method claimed in the present application differs from the method known from D1 in that the portion of the substance having the larger particle size is added first, and from the method known from D2 in that a specific mixing method is defined. The requirements for novelty (PCT Article 33(2)) have thus been satisfied.

4. The present application addressed the problem of making available a method for preparing inhalation powders that are characterized by a high degree of homogeneity in the sense of uniformity of content. D1 is considered to be the closest prior art. D1 differs from the method claimed in the present application in that the substance having the smaller particle size is added to the mixer first. There is no indication in the search report citations of modifying the method disclosed in D1 in order to solve the problem of interest.
5. The parentheses in Claim 1 render the claim unclear because it is not explicit whether the substance having the larger particle size distribution is necessarily the auxiliary substance and the substance having the smaller particle size distribution is necessarily the active substance.

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1237-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 01/11636	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09/10/2001	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/10/2000
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 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. 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.

b. 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 erteilten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. 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.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

75

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG
-A Patente-
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Date of mailing (day/month/year)
21 March 2003 (21.03.03)

Applicant's or agent's file reference
Case 1/1237-PCT

International application No.
PCT/EP01/11636

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
09 October 2001 (09.10.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

06132/77-2463

Facsimile No.

06132/77-4377

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

06132/77-2463

Facsimile No.

06132/77-4377

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

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

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

B. Giffö-Schmitt (Fax 338-87-20)

Telephone No. (41-22) 338 9241

Procedimiento para la preparación de formulaciones de polvos

El invento se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de preparados en forma de polvos para la inhalación.

5

Antecedentes del invento

Para el tratamiento de una pluralidad de enfermedades, en particular en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, se aconseja la aplicación por inhalación de la sustancia activa. Junto a la aplicación por inhalación de compuestos terapéuticamente activos en forma de aerosoles de dosificación y soluciones para la inhalación, le corresponde una importancia especial a la aplicación de polvos para inhalación que contienen sustancias activas.

En el caso de sustancias activas, que presentan una actividad especialmente alta, se necesitan solamente pequeñas cantidades de la sustancia activa por cada dosis individual, para conseguir el deseado efecto terapéutico. En tales casos, para efectuar la preparación del polvo para la inhalación, es necesario diluir la sustancia activa con sustancias auxiliares apropiadas. Por causa de la elevada proporción de sustancia auxiliar, las propiedades del polvo para inhalación son influidas decisivamente por la elección de la sustancia auxiliar.

En la tecnología de la mezcla de polvos se emplean habitualmente procedimientos de mezcladura que se basan en el método de dilución. En este caso, se dispone todo el principio activo y, a continuación, se mezcla con sustancia auxiliar, por ejemplo en relaciones de 1:1, 1:2 ó 1:4, y se mezcla. A las mezclas, así obtenidas, se añade entonces de nuevo sustancia auxiliar en una relación equiparable. Este modo de proceder se repite habitualmente hasta que se haya entremezclado toda la porción de sustancia auxiliar. Lo problemático de un modo de proceder de este tipo son los problemas de homogeneidad que resultan de ello bajo determinadas circunstancias. Estos se manifiestan particularmente en el caso de mezclas en las que las sustancias presentan un espectro del tamaño de partículas muy diferente. Además, esto se hace particularmente perceptible en el caso de mezclas de polvos en las que la sustancia con la menor distribución del tamaño de partícula, el principio activo, presenta sólo una muy pequeña proporción cuantitativa en la cantidad total de polvo.

Por lo tanto, es misión del presente invento poner a disposición un procedimiento que permita la preparación de polvos para inhalación que se caractericen por un alto grado de homogeneidad en el sentido de la uniformidad de su contenido.

35

Descripción detallada del invento

Sorprendentemente, se encontró que la misión mencionada al comienzo de esta

memoria se resuelve mediante un procedimiento en el que la sustancia con la distribución menor del tamaño de partículas se extiende, mediante un procedimiento de mezcla en capas, sobre la sustancia con la distribución mayor del tamaño de partículas.

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de polvos para inhalación se caracteriza porque $N+m$ porciones aproximadamente iguales de la sustancia con una mayor distribución del tamaño de partícula y N porciones iguales de la sustancia con menor distribución del tamaño de partícula se añaden alternativamente en forma estratificada a un recipiente de mezcladura adecuado y, después de completada la adición, las $2N+m$ capas de los dos componentes se mezclan mediante un mezclador adecuado, efectuándose primeramente la adición de una porción de la sustancia con un mayor tamaño de partícula, siendo N un número entero > 0 , preferiblemente > 5 , y significando m 0 ó 1.

De manera preferida, la adición de forma estratificada de las distintas fracciones se efectúa a través de un dispositivo de tamizado adecuado. Eventualmente, toda la mezcla de polvos, después de finalizado el proceso de mezcladura, se somete de nuevo a uno o varios procesos de tamizado adicionales. En el procedimiento de acuerdo con el invento, N es, por naturaleza, dependiente, entre otros, de la cantidad total de la mezcla de polvos a preparar. En el caso de la preparación de cargas menores, puede lograrse ya con un N menor el efecto deseado de una elevada homogeneidad en el sentido de la uniformidad del contenido. En principio, se prefiere de acuerdo con el invento que N sea al menos 10 o mayor, de modo particularmente preferido 20 o mayor, adicionalmente de forma preferida 30 o mayor. Cuando mayor sea N y, ligado a ello, cuanto mayor sea el número total de las capas formadas de las fracciones de polvo, tanto más homogénea se convertirá la mezcla de polvo en el sentido de la uniformidad del contenido.

El número m puede significar 0 ó 1 en el marco del procedimiento de acuerdo con el invento. Si m representa 0, la última fracción que se añade de modo estratificado al equipo de mezcladura adecuado, preferiblemente se incorpora por tamizado, es la última porción de la sustancia con una menor distribución del tamaño de partícula. Si m representa el número 1, como última fracción que se añade de modo estratificado al equipo de mezcladura adecuado, preferiblemente se incorpora por tamizado, es la última porción de la sustancia con una mayor distribución del tamaño de partículas. Esto se puede manifestar ventajoso en la medida que en el caso de que $m=1$ mediante la última porción de sustancia auxiliar se pueden transportar eventualmente además los restos que se encuentren en la unidad de tamizado de la última fracción de la sustancia con una distribución más fina del tamaño de partícula a la unidad de mezcladura.

En el marco de la presente invención, si no se define de otro modo, la sustancia con la menor distribución del tamaño de partícula, que se presenta en la formulación de polvo resultante de forma muy finalmente molida y en una proporción másica muy

pequeña, representa el principio activo. En el marco del presente invento, si no se define de otro modo, la sustancia con la mayor distribución del tamaño de partícula que se presenta en la formulación de polvo resultante de forma toscamente molida y en una gran proporción másica, representa la sustancia auxiliar.

5 La presente invención se refiere, en particular, a un procedimiento para la preparación de polvos para inhalación que contienen menos de 5%, preferiblemente menos de 2%, de manera particularmente preferida menos de 1% de principio activo en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente compatible. Se prefiere de acuerdo con el invento un procedimiento para la preparación de polvos para inhalación en los que
10 0,04 a 0,8%, de modo particularmente preferido 0,08 a 0,64%, de modo particularmente preferido 0,16 a 0,4% de principio activo, están contenidos en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua.

El principio activo utilizado presenta de acuerdo con el invento preferiblemente un tamaño medio de partícula de 0,5 a 10 μm , preferiblemente de 1 a 6 μm , de modo
15 particularmente preferido de 2 a 5 μm . La sustancia auxiliar empleable en el procedimiento de acuerdo con la invención presenta preferiblemente un tamaño medio de partícula de 10 a 100 μm , preferiblemente de 15 a 80 μm , de modo particularmente preferido de 17 a 50 μm . Son particularmente preferidos de acuerdo con el invento procedimientos para la preparación de polvos de inhalación en los que la sustancia
20 auxiliar presente un tamaño de partícula medio de 20-30 μm . La adición de los dos componentes se efectúa preferiblemente a través de un granulador con tamiz con una anchura de malla de 0,1 a 2 mm, de modo particularmente preferido 0,3 a 1 mm, de modo sumamente preferido 0,3 a 0,6 mm.

Preferiblemente, se dispone la primera porción de las N+m porciones de la
25 sustancia auxiliar y, a continuación, la primera porción de las N porciones del principio activo se incorpora en el recipiente de mezcladura. Mientras que en el marco del procedimiento de acuerdo con el invento la adición de los componentes individuales se efectúa habitualmente en porciones aproximadamente iguales, puede ser eventualmente ventajoso que la primera de las N+m porciones de sustancia auxiliar, que se dispone en el
30 equipo de mezcladura, presente un mayor volumen que las siguientes porciones de sustancia auxiliar. Preferiblemente, la adición de los dos componentes se efectúa a través de una unidad de tamizado de manera intermitente y a modo de capas en más de 20, preferiblemente más de 25, de modo particularmente preferido más de 30 capas. Por ejemplo, en el caso de una cantidad de polvo total deseada de 30-35 kg, que contiene por
35 ejemplo 0,3-0,5% de principio activo, así como utilizando sustancias auxiliares habituales, el tamizado de los dos componentes se puede efectuar en cada caso en aproximadamente 30 a 60 capas ($N=30-60$). El dato precedente del límite superior de 60 capas se realiza únicamente desde un punto de vista de economía del procedimiento. De

ningún modo ha de considerarse como una limitación de acuerdo con el invento el número de posibles capas. Es igualmente posible llevar a cabo el procedimiento con $N > 60$, tal como resulta claramente previsible por el experto en la materia, con el fin de alcanzar el efecto deseado de una homogeneidad lo más elevada posible de la mezcla de polvos.

Eventualmente, la sustancia auxiliar puede consistir también en una mezcla de sustancia auxiliar gruesa con un tamaño medio de partículas de 15 a 80 μm y sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de partículas de 1 a 9 μm , pudiendo ascender la proporción de sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares a 1 hasta 20%. Si los polvos para inhalación preparables mediante el procedimiento de acuerdo con el invento contienen una mezcla a base de fracciones gruesas y finas de sustancia auxiliar, entonces se prefiere de acuerdo con el invento la preparación de polvos para inhalación en los que la sustancia auxiliar más gruesa presente un tamaño medio de partícula de 17 a 50 μm , de modo particularmente preferido de 20 a 30 μm , y la sustancia auxiliar más fina presente un tamaño medio de partículas de 2 a 8 μm , de modo particularmente preferido de 3 a 7 μm . En este caso, por el tamaño medio de partículas en el sentido aquí utilizado se entiende el valor al 50% de la distribución del volumen medida con un difractómetro láser según el método de dispersión en seco. En el caso de una mezcla de sustancias auxiliares a base de porciones gruesas y finas de sustancia auxiliar, se prefieren de acuerdo con el invento los procedimientos con los que se obtengan polvos de inhalación en los que la proporción de sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancia auxiliar ascienda a 3 a 15%, de modo particularmente preferido a 5 hasta 10%.

En el caso de los datos porcentuales mencionados en el marco de la presente invención se trata siempre de porcentaje en peso.

Si como sustancia auxiliar ha de pasar a emplearse una de las mezclas precedentemente mencionadas de sustancia auxiliar más gruesa con sustancia auxiliar más fina, se ofrece, de acuerdo con el invento, la posibilidad de preparar la mezcla de sustancias auxiliares asimismo mediante el procedimiento de acuerdo con el invento a base de N porciones aproximadamente iguales de la fracción de sustancia auxiliar más fina con $N+m$ porciones aproximadamente iguales de la fracción de sustancia auxiliar más gruesa. En uno de estos casos, es aconsejable generar primeramente la mezcla de sustancias auxiliares precedentemente mencionada a partir de las fracciones de sustancia auxiliar mencionadas y a partir de dicha mezcla producir, a continuación, mediante el procedimiento de acuerdo con el invento, la mezcla total con el principio activo.

Por ejemplo, la mezcla de sustancias auxiliares puede obtenerse, utilizando el procedimiento de acuerdo con el invento, como sigue. La adición de los dos componentes

se efectúa preferiblemente a través de un granulador con tamiz con una anchura de malla de 0,1 a 2 mm, de modo particularmente preferido de 0,3 a 1 mm, de modo sumamente preferido de 0,3 a 0,6 mm. Preferiblemente, se dispone la primera fracción de las N+m porciones de la sustancia auxiliar más gruesa y, a continuación, se incorpora la primera porción de las N porciones de la porción de sustancia auxiliar más fina en el recipiente de mezcladura. La adición de los dos componentes se efectúa alternativamente mediante la incorporación por tamizado en capas de los dos componentes.

Después de la preparación de la mezcla de sustancias auxiliares se efectúa a partir de éste y del principio activo deseado la preparación del polvo para inhalación con utilización del procedimiento de acuerdo con el invento. La adición de los dos componentes se efectúa preferiblemente a través de un granulador con tamiz con una anchura de malla de 0,1 a 2 mm, de modo particularmente preferido de 0,3 a 1 mm, de modo sumamente preferido de 0,3 a 0,6 mm.

Preferiblemente, se dispone la primera porción de las N+m porciones de la mezcla de sustancias auxiliares y, a continuación, se incorpora en el recipiente de mezcladura la primera porción de las N porciones del principio activo. Preferiblemente, la adición de los dos componentes se efectúa a través de una unidad de tamizado de forma alternativa y por capas en más de 20, preferiblemente en más de 25, de modo particularmente preferido más de 30 capas. Por ejemplo, en el caso de una cantidad total de polvo deseada de 30-35 kg, que contiene por ejemplo 0,3-0,5% de principio activo, así como utilizando sustancias auxiliares habituales, puede efectuarse un tamizado de los dos componentes en cada caso en aproximadamente 30 a 60 capas (N = 30 – 60). Asimismo, es posible una realización del procedimiento con N > 60, tal como resulta claramente evidente para el experto en la materia, con el fin de alcanzar el efecto deseado de una homogeneidad lo más elevada posible de la mezcla de polvos.

Los polvos para inhalación obtenibles mediante el procedimiento de preparación de acuerdo con el invento pueden contener en general todos los principios activos cuya aplicación parezca conveniente por vía inhalativa desde un punto de vista terapéutico. En este caso, pasan a emplearse preferiblemente principios activos que se eligen, por ejemplo, del grupo consistente en betamiméticos, anticolinérgicos, corticoesteroides y agonistas de dopamina.

Como betamiméticos pasan a emplearse en este caso preferiblemente compuestos que se eligen del grupo consistente en bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, mabuterol, 4-hidroxi-7-[2-{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]-amino)etil]-2-(3H)-benzotiazolona, 1-2-(fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-

1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[(3(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il)-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc.-butilamino)etanol y 1-(4-etoxycarbonylamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc.butilamino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, sus entantiómeros, sus diastereoisómeros, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos e hidratos farmacológicamente inocuos. De manera particularmente preferida, pasan a emplearse como betamiméticos principios activos que se eligen del grupo consistente en fenoterol, formoterol, salmeterol, mabuterol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos e hidratos farmacológicamente inocuos. De los betamiméticos precedentemente mencionados se les otorga en este caso una particular importancia a los compuestos formoterol y salmeterol, eventualmente en forma de sus racematos, sus entantiómeros, sus diastereoisómeros, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos e hidratos farmacológicamente inocuos. Se prefieren de acuerdo con el invento las sales por adición de ácidos de los betamiméticos elegidos del grupo consistente en hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, fosfato, fumarato, metanosulfonato y xinafoato. Se prefieren particularmente las sales en el caso del salmeterol elegidas del hidrocloreto, sulfato y xinafoato, de los que son particularmente preferidos los sulfatos y xinafoatos. De extraordinaria importancia de acuerdo con el invento son salmeterol x $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ y xinafoato de salmeterol. Se prefieren particularmente las sales en el caso del formoterol elegidas del hidrocloreto, sulfato y fumarato, de las que son particularmente preferidos el hidrocloreto y fumarato. Fumarato de formoterol es de extraordinaria importancia de acuerdo con el invento.

Como anticolinérgicos pasan a emplearse en los procedimientos de acuerdo con el invento preferiblemente sales que se eligen del grupo consistente en sales de tiotropio, sales de oxitropio y sales de ipratropio, siendo en este caso particularmente preferidas sales de tiotropio e ipratropio. En las sales precedentemente mencionadas, los cationes

tiotropio, oxitropio e ipratropio representan los componentes farmacológicamente activos. Por las sales empleables en el marco del presente invento se han de entender los compuestos que, junto a tiotropio, oxitropio o ipratropio, contienen como ion conjugado (anión) cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metanosulfonato o para-toluenosulfonato. En el marco del presente invento se prefieren de todas las sales de los anticolinérgicos precedentemente mencionados el metanosulfonato, cloruro, bromuro o yoduro, otorgándosele una particular importancia al metanosulfonato o al bromuro. Son de extraordinaria importancia de acuerdo con el invento los anticolinérgicos elegidos del grupo consistente en bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio y bromuro de ipratropio. Se prefiere particularmente el bromuro de tiotropio. Los anticolinérgicos precedentemente mencionados pueden presentarse eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos. En el caso del bromuro de tiotropio se le otorga una particular importancia de acuerdo con el invento, por ejemplo al bromuro de tiotropio monohidrato.

En el marco del presente invento se entienden por corticosteroides compuestos que se eligen del grupo consistente en flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, GW 215864, KSR 592, ST-126 y dexametasona. Se prefieren en el marco del presente invento los corticosteroides elegidos del grupo consistente en flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida y dexametasona, otorgándosele una particular importancia en este caso a la budesonida, fluticasona, mometasona y ciclesonida, en particular a la budesonida y a la fluticasona. Eventualmente, en el marco de la presente solicitud de patente, en lugar de la denominación corticosteroides se puede utilizar también sólo la denominación esteroides. Una referencia a esteroides abarca en el marco del presente invento una referencia a sales o derivados que pueden formarse por los esteroides. Como posibles sales o derivados se mencionan, por ejemplo: sales de sodio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos. Eventualmente, los corticosteroides también pueden presentarse en forma de sus hidratos.

En el marco del presente invento se entienden por agonistas de dopamina compuestos que se eligen del grupo consistente en bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozan. Preferiblemente, en el marco del presente invento se emplean agonistas de dopamina que se eligen del grupo consistente en pramipexol, talipexol y viozan, otorgándose una particular importancia a pramipexol. Una referencia a los agonistas de dopamina precedentemente mencionados incluye, en el marco del presente invento, una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, eventualmente existentes, y eventualmente a sus hidratos. Por las sales por adición de

ácidos fisiológicamente compatibles que pueden formarse por los agonistas de dopamina precedentemente mencionados se entienden, por ejemplo, sales farmacéuticamente 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 y ácido maleico.

El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de mezclas de polvos para la inhalación puede encontrar utilización para la preparación de polvos para inhalación que contienen uno o varios de los principios activos precedentemente mencionados. Si se han de preparar, por ejemplo, polvos para inhalación, cuyos componentes farmacéuticamente activos se componen de dos principios activos distintos, entonces éstos se pueden garantizar mediante el procedimiento de acuerdo con el invento, por ejemplo tamizando N+m porciones aproximadamente iguales de sustancia auxiliar o mezcla de sustancias auxiliares con O porciones aproximadamente iguales de uno de los componentes del principio activo y P porciones aproximadamente iguales del otro componente del principio activo en forma de capas y alternativamente en el equipo de mezcladura. En este caso, el número de las fracciones P y O puede elegirse, por ejemplo, de modo que P+O signifique N. Si el procedimiento de acuerdo con el invento ha de servir para la preparación de polvos para inhalación que contienen, por ejemplo, dos principios activos, entonces se deben mencionar como preferidas en este punto, como posibles combinaciones de principios activos, las de, por ejemplo, uno de los anticolinérgicos precedentemente mencionados con uno de los corticosteroides precedentemente mencionados o las de uno de los anticolinérgicos precedentemente mencionados con uno de los betamiméticos precedentemente mencionados.

Como sustancias auxiliares fisiológicamente inócuas que pueden pasar a emplearse en el marco del procedimiento de preparación de acuerdo con el invento se pueden mencionar, por ejemplo, monosacáricos (por ejemplo glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligosacáridos y polisacáridos (por ejemplo dextrano), polialcoholes (por ejemplo sorbita, manita, xilita), sales (por ejemplo cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estas sustancias auxiliares entre sí. Preferiblemente, pasan a emplearse monosacáricos 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 del invento pasa a emplearse lactosa, de forma sumamente preferida lactosa monohidrato en calidad de sustancia auxiliar.

Los polvos para inhalación que pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento de preparación de acuerdo con el invento se distinguen por una medida extraordinariamente elevada de homogeneidad en el sentido de la uniformidad del contenido. Esta uniformidad se encuentra en un intervalo de < 8%, preferiblemente < 6%,

de modo particularmente preferido < 4%. Los polvos para inhalación preparables mediante el procedimiento de acuerdo con el invento presentan eventualmente incluso homogeneidades en el sentido de la precisión de dosificación individual que ascienden a < 3%, eventualmente a < 2%. Por consiguiente, otro aspecto del presente invento se dirige a polvos para inhalación como tales que se pueden obtener mediante el procedimiento de preparación de acuerdo con el invento.

Los polvos para inhalación obtenibles mediante el procedimiento de preparación de acuerdo con el invento pueden aplicarse, por ejemplo, mediante inhaladores que dosifican una dosis individual a partir de un depósito mediante una cámara de medición (por ejemplo, de acuerdo con el documento US 4570630A) o a través de otros dispositivos (por ejemplo de acuerdo con el documento DE 36 25 685 A). Preferiblemente, los polvos para inhalación obtenibles mediante el procedimiento de preparación de acuerdo con el invento se envasan, no obstante, en cápsulas (para formar las denominadas "inhaletas") que pasan a emplearse en inhaladores tales como, por ejemplo, se describen en el documento WO 94/28958. Si el polvo para inhalación obtenible mediante el procedimiento de acuerdo con el invento ha de envasarse, en el sentido de la aplicación preferida preferentemente mencionada en cápsulas (inhaletas), se ofrecen cantidades de carga de 3 a 10 mg, preferiblemente de 4 a 10 mg de polvo de inhalación, pudiendo depender esta cantidad de carga en gran medida de la elección del principio activo utilizado. En el caso del principio activo bromuro de tiotropio, las cápsulas contienen, en el caso de las cantidades de carga precedentemente mencionadas, entre 1,2 y 80 µg de catión tiotropio. En el caso de una cantidad de carga preferida para el bromuro de tiotropio de 4 a 6 mg de polvo para inhalación por cápsula, están contenidos entre 1,6 y 48 µg, preferiblemente entre 3,2 y 38,4 µg, de modo particularmente preferido entre 6,4 y 24 µg de tiotropio por cápsula. En este caso, un contenido de, por ejemplo, 18 µg de tiotropio corresponde a un contenido de aproximadamente 21,7 µg de bromuro de tiotropio.

Por consiguiente, cápsulas con una cantidad de carga de 3 a 10 mg de polvos para inhalación contienen, de acuerdo con el invento, preferiblemente entre 1,4 y 96,3 µg de bromuro de tiotropio. En el caso de una cantidad de carga preferida de 4 a 6 mg de polvo de inhalación por cápsula, están contenidos entre 1,9 y 57,8 µg, preferiblemente entre 3,9 y 46,2 µg, de modo particularmente preferido entre 7,7 y 28,9 µg de bromuro de tiotropio por cápsula. En este caso, un contenido de, por ejemplo, 21,7 µg de bromuro de tiotropio corresponde a un contenido de aproximadamente 22,5 µg de bromuro de tiotropio monohidrato.

Por consiguiente, cápsulas con una cantidad de carga de 3 a 10 mg de polvo para inhalación contienen preferiblemente entre 1,5 y 100 µg de bromuro de tiotropio monohidrato. En el caso de una cantidad de carga preferida de 4 a 6 mg de polvo

para inhalación por cápsula, están contenidos entre 2 y 60 µg, preferiblemente entre 4 y 48 µg, de modo particularmente preferido entre 8 y 30 µg de bromuro de tiotropio monohidrato.

En los siguientes ejemplos se describe un posible modo de proceder para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con el invento en el ejemplo de una mezcla de polvos que contiene bromuro de tiotropio monohidrato. Para el experto en la materia resulta evidente la transferencia directa de este procedimiento explicado a título de ejemplo para la preparación para polvos de inhalación que contienen uno o varios de los otros principios activos precedentemente mencionados. De modo correspondiente, los siguientes ejemplos sirven únicamente para una explicación más detallada del presente invento sin limitar el alcance del invento a las formas de realización descritas a título de ejemplo.

Materiales de partida

En los siguientes Ejemplos, como sustancia auxiliar más gruesa se utiliza el monohidrato de lactosa (200M). Éste se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV International, 5460 Veghel/NL (= Holanda) bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

En los siguientes Ejemplos, como sustancia auxiliar más fina se utiliza el monohidrato de lactosa (de 5 µm). Éste se puede obtener por procedimientos corrientes (desmenuzamiento a tamaños de micrómetros = micronización) a partir de monohidrato de lactosa 200 M. El monohidrato de lactosa 200 M se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV International, 5460 Veghel/NL bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

Preparación del monohidrato de bromuro de tiotropio

En un apropiado recipiente de reacción se incorporan 15,0 kg de bromuro de tiotropio, que puede prepararse como se da a conocer en el documento EP 418 716 A1, en 25,7 kg de agua. La mezcla se calienta a 80-90°C y se agita a temperatura constante, hasta tanto que resulte una solución transparente. Carbón activo (0,8 kg), humedecido con agua, se suspende en 4,4 kg de agua, esta mezcla se introduce en la solución que contiene bromuro de tiotropio y se enjuaga posteriormente con 4,3 kg de agua. La mezcla así obtenida se agita a 80-90°C durante por lo menos 15 min y a continuación se filtra a través de un filtro caliente en un aparato previamente calentado a una temperatura de la envoltura de 70°C. El filtro se enjuaga posteriormente con 8,6 kg de agua. El contenido del aparato se enfría a 3-5°C por 20 minutos hasta llegar a una temperatura de 20-25°C. Mediando enfriamiento con agua fría, el aparato se enfría adicionalmente a 10-15°C y la

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

5 Rendimiento: 13,4 kg de monohidrato de bromuro de tiotropio (86 % del teórico).
El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, así obtenido, se desmenuza a tamaños de micrómetros de acuerdo con procedimientos conocidos, a fin de poner a disposición la sustancia activa en forma del tamaño medio de partículas que corresponde a las especificaciones conforme al invento.

10 En el sentido del presente invento, por tamaño medio de partícula se ha de entender el valor en μm en el que el 50% de las partículas de la distribución de volumen poseen un tamaño de partícula menor o igual en comparación con el valor indicado. Para la distribución de la distribución de la suma de la distribución del tamaño de partícula se utiliza como método de medición la difracción por láser/dispersión en seco.

15 Seguidamente se describe cómo se puede efectuar la determinación del tamaño medio de partículas de los diferentes constituyentes de la formulación conformes al invento.

A) Determinación del tamaño de partículas de la lactosa finamente dividida:

20 Aparato de medición y ajustes

La manipulación de los aparatos se efectúa en concordancia con las instrucciones de manipulación del fabricante.

Aparato de medición:	espectrómetro por difracción de rayos láser HELOS (SympaTec)
Unidad para dispersar:	aparato dispersador en seco RODOS con embudo de aspiración (SympaTec)
Cantidad de las muestras:	a partir de 100 mg
Aportación del producto:	en un canal vibratorio Vibri, de la entidad SympaTec
Frecuencia del canal vibratorio:	aumentando desde 40 hasta 100 %
Duración de la aportación de las muestras:	de 1 a 15 s (en el caso de 100 mg)
Distancia focal:	100 mm (margen de medición: 0,9 - 175 μm)
Tiempo de medición:	aproximadamente 15 s (en el caso de 100 mg)
Tiempo del ciclo:	20 ms
Iniciación/detención a:	1 % en el canal 28
Gas dispersador:	aire a presión:

Presión: 3 bar
Depresión: máxima
Modalidad de evaluación: HRLD

Preparación previa de las muestras y aportación de los productos

Por lo menos 100 mg de la sustancia de ensayo se pesan e incorporan sobre una tarjeta. Con una tarjeta adicional se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño. El polvo se esparce luego de modo distribuido finamente sobre la mitad delantera del canal vibratorio (a partir de alrededor de 1 cm del borde delantero). Después del comienzo de la medición se hace variar la frecuencia del canal vibratorio desde aproximadamente 40 % hasta 100 % (hacia el final de la medición). El tiempo, durante el que se aporta en cada caso la muestra total, es de 10 a 15 s (segundos).

- 10 B) Determinación del tamaño de partículas del monohidrato de bromuro de tiotropio, micronizado:

Aparato de medición y ajustes

La manipulación de los aparatos se efectúa en concordancia con las instrucciones de manipulación del fabricante.

15

Aparato de medición: espectrómetro por difracción de rayos láser
HELOS (SympaTec)
Unidad para dispersar: aparato dispersador en seco RODOS con
embudo de aspiración (SympaTec)
Cantidad de las muestras: a partir de 50 mg - 400 mg
Aportación del producto: en un canal vibratorio Vibri,
de la entidad SympaTec
Frecuencia del canal vibratorio: aumentando desde 40 hasta 100 %
Duración de la aportación de las muestras: de 15 a 25 s (en el caso de 200 mg)
Distancia focal: 100 mm (margen de medición 0,9 - 175 µm)
Tiempo de medición: aproximadamente 15 s (en el caso de 200 mg)
Tiempo del ciclo: 20 ms
Iniciación y detención a: 1 % en el canal 28
Gas dispersador: aire a presión:
Presión: 3 bar
Depresión: máxima
Modalidad de evaluación: HRLD

Preparación previa de las muestras y aportación de los productos

- Aproximadamente 200 mg de la sustancia de ensayo se pesan e incorporan sobre una tarjeta. Con una tarjeta adicional se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño. El polvo se esparce luego de modo distribuido finamente sobre la mitad delantera del canal vibratorio (a partir de alrededor de 1 cm del borde delantero). Después del comienzo de la medición se hace variar la frecuencia del canal vibratorio desde aproximadamente 40 % hasta 100 % (hacia el final de la medición). La aportación de la muestra debe ser en lo posible continua. La cantidad del producto no debe ser sin embargo tampoco demasiado grande, para que se consiga una dispersión suficiente. El período de tiempo durante el que se aporta la totalidad de la muestra es, para 200 mg, p.ej. de aproximadamente 15 a 25 s.

C) Determinación del tamaño de partículas de la lactosa 200 M:**Aparato de medición y ajustes**

- La manipulación de los aparatos se efectúa en concordancia con las instrucciones de manipulación del fabricante

Aparato de medición:	espectrómetro por difracción de rayos láser HELOS (SympaTec)
Unidad dispersadora:	aparato dispersador en seco RODOS con embudo de aspiración (SympaTec)
Cantidad de muestras:	500 mg
Aportación del producto:	en un canal vibratorio del tipo VIBRI, Sympatec
Frecuencia del canal vibratorio:	aumentando de 18 a 100 %
Distancia focal (1):	200 mm (intervalo de medición 1,8 - 350 μm)
Distancia focal (2):	500 mm (intervalo de medición 4,5 - 875 μm)
Tiempo de medición/ tiempo de espera	10 s
Tiempo de un ciclo	10 ms
Iniciación y detención a:	1 % en el canal 19
Presión:	3 bar
Depresión:	máxima
Modalidad de evaluación:	HRLD

Preparación de las muestras y aportación de los productos

- Aproximadamente 500 mg de la sustancia de ensayo se pesan e incorporan sobre una tarjeta. Con una tarjeta adicional se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño. El polvo se transfiere al embudo del canal vibratorio. Se ajusta una distancia de

1,2 a 1,4 mm entre el canal vibratorio y el embudo. Después del comienzo de la medición se aumenta el ajuste de amplitud del canal vibratorio desde 0 hasta 40 %, hasta que se ajuste un flujo continuo del producto. Después de ello se reduce a una amplitud de aproximadamente 18 %. Hacia el final de la medición se aumenta la amplitud a 100 %.

5 **Acerca de los aparatos**

Para la producción de los polvos para inhalación conformes al invento pueden encontrar utilización las máquinas y los aparatos siguientes:

10 **Recipiente mezclador o mezclador de polvos:** Mezclador de ruedas gigantes 200 L; tipo: DFW80N-4; fabricante: Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen, Alemania).

Granulador con tamiz: Quadro Comil; tipo: 197-S; entidad Joisten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach, Alemania).

15 **Ejemplo 1:**

La realización de la etapa 1.1 seguidamente descrita para la preparación de una mezcla de sustancias auxiliares, en función de la elección del principio activo, puede también suprimirse. Si se pretende una mezcla de polvos que, junto al principio activo, contenga únicamente sustancia auxiliar de una distribución del tamaño de partícula más gruesa unitaria, se puede proceder directamente de acuerdo con la etapa 1.2

20

1.1: Mezcla de sustancias auxiliares

Como componente de sustancia auxiliar más gruesa se emplean 31,82 kg del monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M). Como componente de sustancia auxiliar más fina se emplean 1,68 kg del monohidrato de lactosa (de 5 μ m). En los 33,5 kg de mezcla de sustancias auxiliares que se obtienen a partir de ellos, la proporción del componente de sustancia auxiliar más fina es de 5 %.

25

A través de un apropiado granulador con tamiz, provisto de un tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,5 mm, se disponen previamente en un recipiente mezclador apropiado alrededor de 0,8 a 1,2 kg del monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M). A continuación, se incorporan con tamizado por capas de modo alternado el monohidrato de lactosa (de 5 μ m) en porciones de aproximadamente 0,05 a 0,07 kg y el monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M) en porciones de 0,8 a 1,2 kg. El monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M) y el monohidrato de lactosa (de 5 μ m) se añaden en 31 y 30 capas respectivamente (tolerancia $\pm$ 6 capas).

30

35

Los constituyentes incorporados con tamizado se mezclan a continuación con un mezclador de calda libre (mezclamiento: a 900 revoluciones).

1.2: Mezcla de polvos con contenido en principio activo

Para la preparación de la mezcla final se emplean 32,87 kg de la mezcla de sustancias auxiliares (1.1) y 0,13 kg del monohidrato de bromuro de tiotropio, desmenu-

5 zado a tamaño de micrómetros. En los 33,0 kg del polvo para inhalación obtenido a partir de ello la proporción de sustancia activa es de 0,4 %.

A través de un apropiado granulador con tamiz, provisto de un tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,5 mm, se disponen previamente en un recipiente mezclador apropiado alrededor de 1,1 a 1,7 kg de la mezcla de sustancias auxiliares (1.1). A

10 continuación se incorporan con tamizado por capas de modo alternado el monohidrato de bromuro de tiotropio en porciones de aproximadamente 0,003 kg y la mezcla de sustancias auxiliares (1.1) en porciones de 0,6 a 0,8 kg. La adición de la mezcla de sustancias auxiliares y la de la sustancia activa se efectúan en 46 y 45 capas respectivamente (tolerancia: ± 9 capas).

15 Los constituyentes incorporados con tamizado se mezclan a continuación en un mezclador de calda libre (mezclamiento: a 900 revoluciones). La mezcla final se hace pasar todavía dos veces más a través de un granulador con tamiz y a continuación se entremezcla en cada caso (mezclamiento: a 900 revoluciones).

20 Ejemplo 2

Con la mezcla obtenida según el Ejemplo 1 se obtienen cápsulas para inhalación (inhaletas) que tienen la siguiente composición:

Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200M):	5,2025 mg
Monohidrato de lactosa (de 5 μ m)	0,2750 mg
<u>Cápsulas de gelatina dura:</u>	<u>49,0 mg</u>
<u>_Total:</u>	<u>54,5 mg</u>

25 Ejemplo 3

Cápsulas para inhalación que tienen la composición:

Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200M):	4,9275 mg
Monohidrato de lactosa (de 5 μ m)	0,5500 mg
<u>Cápsulas de gelatina dura:</u>	<u>49,0 mg</u>
<u>_Total:</u>	<u>54,5 mg</u>

El polvo para inhalación necesario para la producción de las cápsulas se obtuvo por analogía al Ejemplo 1.

5 **Ejemplo 4**

Cápsulas para inhalación que tienen la composición:

Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200M):	5,2025 mg
Monohidrato de lactosa (de 5 μ m)	0,2750 mg
<u>Cápsulas de gelatina dura:</u>	<u>100,0 mg</u>
<u>Total:</u>	<u>105,50 mg</u>

10 El polvo para inhalación necesario para la producción de las cápsulas se obtuvo por analogía al Ejemplo 1.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de polvos para inhalación,
15 caracterizado porque N+m porciones aproximadamente iguales de la sustancia con una mayor distribución del tamaño de partícula (sustancia auxiliar) y N porciones iguales de una sustancia con menor distribución del tamaño de partícula (principio activo) se añaden alternativamente en forma estratificada a un recipiente de mezcladura adecuado y, después de completada la adición, las 2N+m capas de los dos componentes se mezclan
20 mediante un mezclador adecuado, efectuándose primeramente la adición de una porción de la sustancia con un mayor tamaño de partícula, siendo N un número entero > 0, preferiblemente > 5, y significando m 0 ó 1.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la adición en capas de las distintas fracciones se efectúa a través de un dispositivo de tamizado.
- 25 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque m representa el número 1.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque el polvo para inhalación contiene menos de 5% , preferiblemente menos de 2% de principio activo.
- 30 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1a 4, caracterizado porque el principio activo utilizado presenta un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μ m, preferiblemente de 1 a 6 μ m.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1a 5, caracterizado

porque la sustancia auxiliar utilizada presenta un tamaño medio de partículas de 10 a 100 μm , preferiblemente de 15 a 80 μm .

5 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1a 5, caracterizado porque la sustancia auxiliar se compone de sustancia auxiliar más gruesa con un tamaño medio de partículas de 15 a 80 μm , y de sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de partículas de 1 a 9 μm , siendo la proporción de sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares de 1 a 20 %.

10 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1a 7, caracterizado porque como principio activo están contenidos uno o varios compuestos elegidos del grupo compuesto de betamiméticos, anticolinérgicos, corticosteroides y agonistas de dopamina.

9. Polvos para inhalación, obtenibles según un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8.

- 18 -

RESUMEN

El invento se refiere a un nuevo procedimiento para producir preparados en forma de polvo para la inhalación.

64

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03031216 00000000 Folios: 64
Fecha (UMB): 2003-04-11 17:28:01
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 PAGE NRCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 24,574
FECHA : ABRIL 7 DE 2003

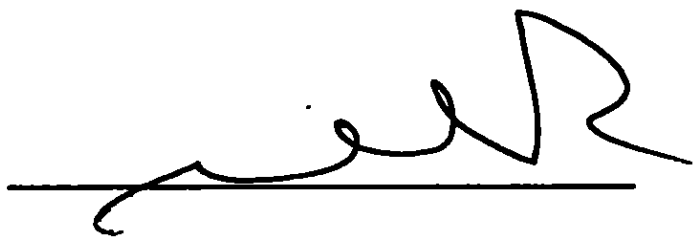
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12169296	07/04/2003	23,765,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.
		TOTAL :	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

66 13736 - 041 - 003 -

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	(x)
Indicación de que se solicita la concesion de una patente.	()	(x)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	(x)
Descripción de la invención	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	(x)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	(x)
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

Edwari Navarro
 11-04-2003

Fecha