

2 F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-77336

21 EXPEDIENTE N°

54 TÍTULO

NUEVAS COMPOSICIONES DE MEDICAMENTOS SOBRE LA BASE DE

AGENTES ANTICOLINERGICOS E INHIBIDORES DE PDE-IV

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/4439

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



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 077336 00

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)

Radicación : 03077336 00000000

Folios: 91

Fecha (MD): 2003-03-04 17:10:19

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 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: D-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 APODERADONombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax:: 217 92 11
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro

Cual

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

- 1- Christopher John Montague MEADE
Burgstrasse 104,
D-55411 Bingen,
República Federal de Alemania.
- 2- Michel PAIRET
Birkenharder Strasse ,
D-88400 Biberach,
República Federal de Alemania.
- 3- Michael Paul PIEPER
Geschwister-Scholl-Strasse 45,
D-88400 Biberach,
República Federal de Alemania.

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP02/01988Publicación Internacional No. WO 02/069945 A3Fecha: 28 de febrero de 2002Fecha : 12 de septiembre de 2002

6

Título (54) NUEVAS COMPOSICIONES DE MEDICAMENTOS SOBRE LA BASE DE
AGENTES ANTICOLINÉRGICOS E INHIBIDORES DE PDE-IV

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/4439 , b1/46 , b1/522

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

DE.

(32) Fecha

07 de marzo de 2001

(31) Número de Solicitud

101.10.772.2

9

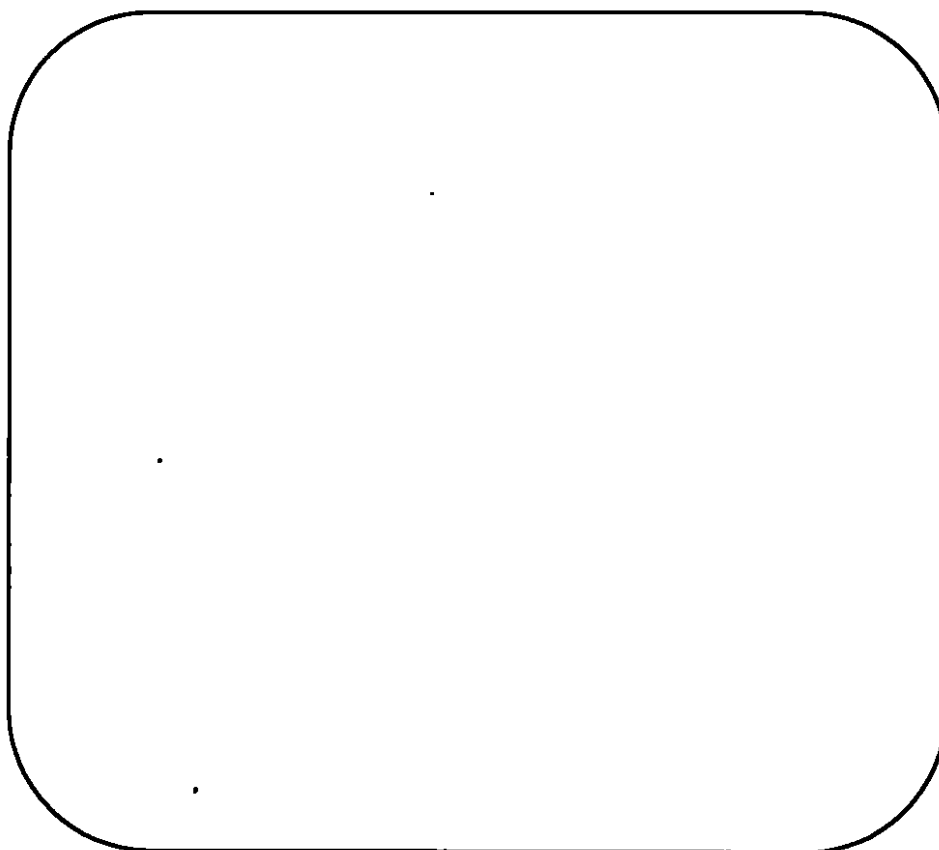
Comprobante de pago No.: 03 - 62,144 Fecha: 1 de septiembre de 2003

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,

N MBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

del

(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
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/069945 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/4439,
31/46, 31/522, A61P 11/00 // (A61K 31/46, 31/4439),
31/522, 31/46

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01988

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Februar 2002 (26.02.2002)

(25) Erfindungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 10 772.2 7. März 2001 (07.03.2001) 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein
(DE).

Veröffentlicht:
mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder, und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEADE, Christo-
pher, John, Montague [GB/DE]; Burgstrasse 104, 55411
Bingen (DE). PAIRET, Michel [FR/DE]; August-Ger-
lach-Str. 22, 55442 Stromberg (DE). PIEPER, Michael,
Paul [DE/DE]; Seitzstr. 108, 55218 Ingelheim (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 30. Januar 2003

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.

111192
Eingang CD Patents

18. Feb. 2003

SB	geprüft	erledigt
54		

WO 02/069945 A3

(54) Title: NOVEL MEDICAMENT COMPOSITIONS ON THE BASIS OF ANTICHOLINERGICS AND PDE IV INHIBITORS

(54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS VON ANTICHOLINERGIKA UND PDE-IV-
INHIBITOREN

(57) Abstract: The invention relates to novel medicament compositions on the basis of anticholinergics and PDE IV inhibitors, and
to the use thereof in the therapy of respiratory tract diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholiner-
gika und PDE-IV-Inhibitoren, sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/EP 02/01988

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4439 A61K31/46 A61K31/522 A61P11/00 //(A61K31/46,
31:4439),(A61K31/522,31:46)

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)

EPO-Internal, MPI Data, PAJ, BIOSIS, 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.
T	US 2002/052312 A1 (BACH MARK A ET AL) 2 May 2002 (2002-05-02) page 4, column 1, paragraph 37; claims 9,18	
P,X	WO 01 78741 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25 October 2001 (2001-10-25) page 5, line 26-34; claim 2 page 6, line 16 -page 7, line 18; claims 3,4 -/-	1-4, 9-13,15, 16,18, 20,23, 25-35

☒ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)
- *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
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 September 2002

Date of mailing of the international search report

27/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 8018 Patentlaan 2
NL - 8200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 240-2540, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 240-2010

Authorized officer

Tard1, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/EP 02/01988

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2001-626119 XP002212897 MATSUMOTO TATSUMI, TARUI NAOKI ET AL.: "new and known furoisoquinoline compounds as phosphodiesterase IV inhibitors" & WO 01 70746 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 27 September 2001 (2001-09-27) abstract	1,2,35
P,X	WO 02 09689 A (EDELSON JEFFREY D ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US)) 7 February 2002 (2002-02-07) page 6, line 23-25 -page 7, line 3-10 page 8, line 1,2	1,2,35
P,X	WO 01 57025 A (CHAMBERS ROBERT JAMES ;MAGEE THOMAS VICTOR (US); MARFAT ANTHONY (U) 9 August 2001 (2001-08-09) page 155, line 5,6; claims 9,10	1-4,35
P,X	WO 01 46151 A (MASTRACCHIO ANTHONY ;MERCK FROSST CANADA INC (CA); DUBE DANIEL (CA) 28 June 2001 (2001-06-28) claims 21,26,27	1,2,35
X	EP 1 040 829 A (PFIZER) 4 October 2000 (2000-10-04) page 37, line 3-5,42,43,53-55; claim 10	1-4,9-11
A	DISSE B ET AL: "BA 679 BR, A NOVEL LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC BRONCHODILATOR" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 5/6, no. 52, 1993, pages 537-544, XP008002589 ISSN: 0024-3205 the whole document	
A	BARNES P J: "NONANTIMICROBIAL ASPECTS OF THERAPY" SEMINARS IN RESPIRATORY INFECTIONS, GRUNE AND STRATTON, ORLANDO,, US, vol. 15, no. 1, 2000, pages 52-58, XP000911165 ISSN: 0882-0546 page 53, column 1, paragraph 2 -page 56, column 1, line 20-40	

-/-

6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. App. No. PCT/EP 02/01988

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TAVAKKOLI A., REES P.J.: "Drug treatment of Asthma in the 1990s: achievements and new strategies" DRUGS, vol. 57, no. 1, 1999, pages 1-8, XP001098314 ISSN: 0012-6667 page 3, column 2, paragraph 2 page 4, column 2, paragraph 2	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No
PCT/EP 02/01988

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002052312	A1	02-05-2002	NONE	
WO 0178741	A	25-10-2001	AU WO	4853701 A 0178741 A1
				30-10-2001 25-10-2001
WO 0170746	A	27-09-2001	AU WO JP	3955001 A 0170746 A1 2001335579 A
				03-10-2001 27-09-2001 04-12-2001
WO 0209689	A	07-02-2002	AU WO	7902301 A 0209689 A1
				13-02-2002 07-02-2002
WO 0157025	A	09-08-2001	AU WO	2700301 A 0157025 A1
				14-08-2001 09-08-2001
WO 0146151	A	28-06-2001	AU WO US US	2336201 A 0146151 A1 6410563 B1 2002103226 A1
				03-07-2001 28-06-2001 25-06-2002 01-08-2002
EP 1040829	A	04-10-2000	EP JP	1040829 A2 2000198734 A
				04-10-2000 18-07-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. - des Anmeldezeichens
PCT/EP 02/01988

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/4439 A61K31/46 A61K31/522 A61P11/00 //(A61K31/46, 31:4439), (A61K31/522, 31:46)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
T	US 2002/052312 A1 (BACH MARK A ET AL) 2. Mai 2002 (2002-05-02) Seite 4, Spalte 1, Absatz 37; Ansprüche 9,18	
P, X	WO 01 78741 A (GLAXO GROUP LTD ; GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 5, Zeile 26-34; Anspruch 2 Seite 6, Zeile 16 -Seite 7, Zeile 18; Ansprüche 3,4 -/-	1-4, 9-13, 15, 16, 18, 20, 23, 25-35

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen.

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam angesehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *I* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (nll. ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. September 2002

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

27/09/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.O. Box 1 Patenten 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tk. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beauftragter

Tardif, C

C.(Fortsetzung) ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
P,X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2001-626119 XP002212897 MATSUMOTO TATSUMI, TARUI NAOKI ET AL.: "new and known furoisoquinoline compounds as phosphodiesterase IV inhibitors" & WO 01 70746 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 27. September 2001 (2001-09-27) Zusammenfassung	1,2,35
P,X	WO 02 09689 A (EDELSON JEFFREY D ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US)) 7. Februar 2002 (2002-02-07) Seite 6, Zeile 23-25 -Seite 7, Zeile 3-10 Seite 8, Zeile 1,2	1,2,35
P,X	WO 01 57025 A (CHAMBERS ROBERT JAMES ;MAGEE THOMAS VICTOR (US); MARFAT ANTHONY (U) 9. August 2001 (2001-08-09) Seite 155, Zeile 5,6; Ansprüche 9,10	1-4,35
P,X	WO 01 46151 A (MASTRACCHIO ANTHONY ;MERCK FROSST CANADA INC (CA); DUBE DANIEL (CA) 28. Juni 2001 (2001-06-28) Ansprüche 21,26,27	1,2,35
X	EP 1 040 829 A (PFIZER) 4. Oktober 2000 (2000-10-04) Seite 37, Zeile 3-5,42,43,53-55; Anspruch 10	1-4,9-11
A	DISSE B ET AL: "BA 679 BR, A NOVEL LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC BRONCHODILATOR" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, Bd. 5/6, Nr. 52, 1993, Seiten 537-544, XP008002589 ISSN: 0024-3205 das ganze Dokument	
A	BARNES P J: "NONANTIMICROBIAL ASPECTS OF THERAPY" SEMINARS IN RESPIRATORY INFECTIONS, GRUNE AND STRATTON, ORLANDO,, US, Bd. 15, Nr. 1, 2000, Seiten 52-58, XP000911165 ISSN: 0882-0546 Seite 53, Spalte 1, Absatz 2 -Seite 56, Spalte 1, Zeile 20-40	

-/-

8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. des Altersstufen
PCT/EP 02/01988

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	TAVAKKOLI A., REES PJ.: "Drug treatment of Asthma in the 1990s: achievements and new strategies" DRUGS, Bd. 57, Nr. 1, 1999, Seiten 1-8, XP001098314 ISSN: 0012-6667 Seite 3, Spalte 2, Absatz 2 Seite 4, Spalte 2, Absatz 2	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inventor: **als Abkürzungen**
PCT/EP 02/01988

Im Recherchenbericht eingeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2002052312 A1	02-05-2002	KEINE	
WO 0178741 A	25-10-2001	AU 4853701 A WO 0178741 A1	30-10-2001 25-10-2001
WO 0170746 A	27-09-2001	AU 3955001 A WO 0170746 A1 JP 2001335579 A	03-10-2001 27-09-2001 04-12-2001
WO 0209689 A	07-02-2002	AU 7902301 A WO 0209689 A1	13-02-2002 07-02-2002
WO 0157025 A	09-08-2001	AU 2700301 A WO 0157025 A1	14-08-2001 09-08-2001
WO 0146151 A	28-06-2001	AU 2336201 A WO 0146151 A1 US 6410563 B1 US 2002103226 A1	03-07-2001 28-06-2001 25-06-2002 01-08-2002
EP 1040829 A	04-10-2000	EP 1040829 A2 JP 2000198734 A	04-10-2000 18-07-2000

1-1192

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



ERFASST



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2002 (12.09.2002)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/069945 A2

PCT

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01988

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Februar 2002 (26.02.2002)

(25) Erreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 10 772.2 7. März 2001 (07.03.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEADE, Christopher, John, Montague [GB/DE]; Burgstrasse 104, 55411 Bingen (DE). PAIRET, Michel [FR/DE]; August-Gerlach-Str. 22, 55442 Stromberg (DE). PIEPER, Michael, Paul [DE/DE]; Selztalstr. 108, 55218 Ingelheim (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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, 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 Berichts

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



WO 02/069945 A2

- (54) Title: NOVEL MEDICAMENT COMPOSITIONS ON THE BASIS OF ANTICHOLINERGICS AND PDE IV INHIBITORS
- (54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS VON ANTICHOLINERGIKA UND PDE-IV-INHIBITOREN
- (57) Abstract: The invention relates to novel medicament compositions on the basis of anticholinergics and PDE IV inhibitors, to methods for producing them and to the use thereof in the therapy of respiratory tract diseases.
- (57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika und PDE-IV-Inhibitoren, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika und PDE-IV-Inhibitoren

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
5 von Anticholinergika und PDE-IV-Inhibitoren, Verfahren zu deren Herstellung sowie
deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
10 von Anticholinergika und PDE-IV-Inhibitoren, Verfahren zu deren Herstellung sowie
deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

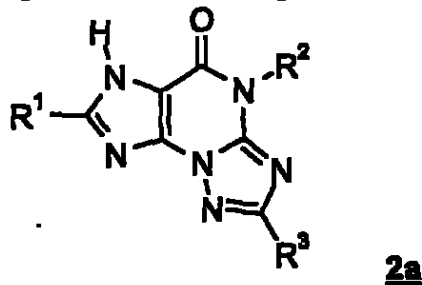
Überraschenderweise kann ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt,
insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen
15 und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet werden, wenn ein oder
mehrere, bevorzugt ein Anticholinergikum gemeinsam mit einem oder mehreren,
bevorzugt einem PDE-IV-Inhibitor zur Anwendung gelangen. Aufgrund dieses
synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen
unter geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der sonst üblichen Monotherapie
20 der Einzelverbindungen der Fall ist. Ferner lassen sich dadurch unerwünschte
Nebenwirkungen, wie sie bei der Applikation von PDE-IV-Inhibitoren auftreten
können, vermindern.

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

30 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Anticholinergika 1 Salze
verstanden, die bevorzugt ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus
Tiotropiumsalzen, Oxitropiumsalzen und Ipratropiumsalzen, besonders bevorzugt
sind dabei Tiotropiumsalze. In den vorstehend genannten Salzen stellen die
Kationen Tiotropium, Oxitropium und Ipratropium die pharmakologisch wirksamen
35 Bestandteile dar. Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist eine
Bezugnahme auf vorstehende Kationen durch Verwendung der Bezeichnung 1'
anzusehen. Eine Bezugnahme auf Verbindungen 1 schließt naturgemäß eine
Bezugnahme auf die Bestandteile 1' (Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium) mit
ein.

Unter den im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Salzen 1 sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder Methylsulfat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von allen Salzen 1 das Methansulfonat, Chlorid, Bromid oder Iodid bevorzugt, wobei dem Methansulfonat oder dem Bromid besondere Bedeutung zukommt. Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung sind Salze 1, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid und Ipratropiumbromid. Besonders bevorzugt ist das Tiotropiumbromid.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter PDE-IV-Inhibitoren (im Folgenden 2) Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline, Roflumilast, Arflo, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A, AWD-12-281 sowie den tricyclischen Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel 2a



wobei

- 20 R^1 C₁-C₅-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder ein 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter heterocyclischer Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann;
- R^2 C₁-C₅-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;
- 25 R^3 C₁-C₅-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy oder durch einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann, substituiert sein kann,
- 30 C₅-C₆-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie

3

gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen
Säureadditionssalze.

Von den vorstehend genannten Verbindungen der Formel 2a gelangen im Rahmen
5 der vorliegenden Erfindung bevorzugt diejenigen Verbindungen der Formel 2a zur
Anwendung in denen

R^1 C₁-C₄-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl,
Piperazinyl, Morpholinyl oder Phenyl;

R^2 C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;

10 R^3 C₁-C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy,
C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy, (C₁-C₄-Alkoxy)phenyloxy, Piperazin oder
Pyrrol substituiert sein kann, C₅-C₆-Cycloalkyl oder
gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl,
bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer
15 Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische,
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Von den Verbindungen der Formel 2a gelangen im Rahmen der vorliegenden
20 Erfindung besonders bevorzugt diejenigen Verbindungen der Formel 2a zur
Anwendung in denen

R^1 Ethyl, Propyl, Butyl, Cyclopentyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl,
N-Morpholinyl oder Phenyl;

R^2 Ethyl, Propyl, Allyl oder Butenyl;

25 R^3 Ethyl, Propyl, Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, Phenylethyl,
Phenoxymethyl, Methoxybenzyl oder N-Pyrollylmethyl,

bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in
Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer
Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen
30 Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt gelangen als Komponente 2 diejenigen Verbindungen der
Formel 2a zur Anwendung, in denen

35 R^1 Ethyl, n-Propyl, tert-Butyl, Cyclopentyl, 3-Tetrahydrofuryl, N-Morpholinyl
oder Phenyl;

R^2 Ethyl oder n-Propyl;

R^3 Ethyl, l-Propyl, n-Propyl, n-Butyl, t-Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexylmethyl,
Benzyl, Phenylethyl, Phenoxymethyl, 4-Methoxybenzyl oder

N-Pyrrollylmethyl, bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen betrachtet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl oder neo-Pentyl. Gegebenenfalls werden für vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, etc. verwendet.

10

Als Cycloalkylreste mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen werden Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet. Als Beispiele 5- oder 6-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte heterocyclische Ringe, die ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten können, werden genannt: Furan, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Pyrrol, Pymolin, Pymolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Morpholin, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Pyrazolidin.

20

Tabelle 1 faßt diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel 2a zusammen, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugt in Kombination mit den Verbindungen 1 zum Einsatz gelangen.

25

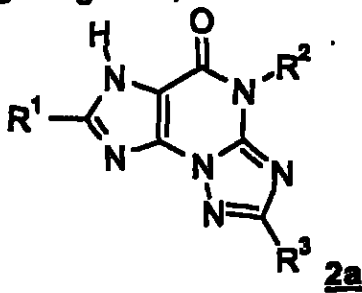


Tabelle 1:

Nr.	R ¹	R ²	R ³
1	Cyclopentyl	n-Propyl	i-Propyl
2	Cyclopentyl	n-Propyl	Ethyl
3	t-Butyl	Ethyl	4-Methoxybenzyl

Fortsetzung Tabelle 1:

Nr.	R ¹	R ²	R ³
4	Cyclopentyl	Ethyl	-CH ₂ CH ₂ Phenyl
5	3-Tetrahydrofuryl	Ethyl	Benzyl
6	Cyclopentyl	n-Propyl	n-Propyl
7	t-Butyl	Ethyl	Benzyl
8	Phenyl	n-Propyl	n-Propyl
9	Cyclopentyl	Ethyl	Benzyl
10	-n-Propyl	-n-Propyl	Benzyl
11	Cyclopentyl	Ethyl	N-Pyrrolylmethyl
12	Cyclopentyl	-n-Propyl	Benzyl
13	Cyclopentyl	-n-Propyl	-t-Butyl
14	Cyclopentyl	n-Propyl	n-Butyl
15	Cyclopentyl	Ethyl	-CH ₂ -OPhenyl
16	N-Morpholinyl	-n-Propyl	Benzyl
17	Cyclopentyl	Ethyl	Cyclohexylmethyl
18	Ethyl	Ethyl	Cyclohexylmethyl
19	n-Propyl	n-Propyl	Cyclopentyl

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 2a kann in Analogie zu der durch den Stand der Technik für einige Vertreter der vorstehend definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) (Tenor et al., *Chem. Ber.* Vol. 97 (1964) S. 1373-1382) beschriebenen Vorgehensweise erfolgen, auf die an dieser Stelle inhaltlich Bezug genommen wird.

Weiterhin bevorzugt ist die Verbindung 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline, Roflumilast, Arflo und AWD-12-281, wobei AWD-12-281 sowie die vorstehend genannten Verbindungen der Formel 2a als Verbindung 2 erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind.

Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten PDE-IV-Inhibitoren 2 schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

Unter den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von 2 gebildet werden können, werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze

6

verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure sind.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Verbindungen 2 die ausgewählt sind
5 aus der Gruppe bestehend aus Acetat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, und Methansulfonat.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2 erfolgt vorzugsweise auf Inhalativem Wege. Hierbei können geeignete
10 Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a (auch TG134a genannt), HFA227 (auch TG227 genannt)
15 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten. Die inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter Lösungen der Arzneimittelkombination bestehend aus 1 und 2 erfolgen.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft dementsprechend ein Arzneimittel,
20 welches eine Kombination aus 1 und 2 enthält.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches ein oder mehrere Salze 1 und ein oder mehrere Verbindungen 2, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate enthält. Auch hierbei können die Wirkstoffe entweder
25 gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel, die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

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

35 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1 und 2 zur Herstellung eines therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD),

13

sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis.

Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung
5 therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1 und 2
zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen,
insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD),
sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben
auch allergische und nicht allergische Rhinitis, durch simultane oder sukzessive
10 Applikation.

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

15 Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen
Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1
und 2 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach
Wahl der Verbindungen 1 bzw. 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden
Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen
20 Molekulargewichts der verschiedenen Verbindungen sowie aufgrund ihrer
unterschiedlichen Wirkstärke. In der Regel können die erfindungsgemäßen
Arzneimittelkombinationen die Verbindungen 1 und 2 in Gewichtsverhältnissen
enthalten, die in einem Bereich von 1:300 bis 50:1, bevorzugt von 1:250 bis 40:1,
liegen. Bei den besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen, die
25 Tiotropiumsalz als Verbindung 1 enthalten, liegen die Gewichtsverhältnisse von 1 zu
2 besonders bevorzugt in einem Bereich, in dem Tiotropium 1 und 2 in
Verhältnissen von 1:150 bis 30:1, ferner bevorzugt von 1:50 bis 20:1 enthalten sind.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können
30 bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 Tiotropium 1 und PDE-
IV-Inhibitor 2 in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten:

1:80; 1:79; 1:78; 1:77; 1:76; 1:75; 1:74; 1:73; 1:72; 1:71; 1:70; 1:69; 1:68; 1:67; 1:66;
1:65; 1:64; 1:63; 1:62; 1:61; 1:60; 1:59; 1:58; 1:57; 1:56; 1:55; 1:54; 1:53; 1:52; 1:51;
1:50; 1:49; 1:48; 1:47; 1:46; 1:45; 1:44; 1:43; 1:42; 1:41; 1:40; 1:39; 1:38; 1:37; 1:36;
35 1:35; 1:34; 1:33; 1:32; 1:31; 1:30; 1:29; 1:28; 1:27; 1:26; 1:25; 1:24; 1:23; 1:22; 1:21;
1:20; 1:19; 1:18; 1:17; 1:16; 1:15; 1:14; 1:13; 1:12; 1:11; 1:10; 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5;
1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1; 7:1; 8:1; 9:1; 10:1; 11:1; 12:1; 13:1; 14:1;
15:1; 16:1; 17:1; 18:1; 19:1; 20:1.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß 1 und 2 gemeinsam in Dosierungen von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 1 bis 1500µg, ferner bevorzugt von 50 bis 1200µg pro Einmalgabe enthalten sind.

- 5 Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Tiotropium 1' und PDE-IV-Inhibitor 2, daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg, 530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg, 580µg, 585µg, 590µg, 595µg, 600µg, 605µg, 610µg, 615µg, 620µg, 625µg, 630µg, 635µg, 640µg, 645µg, 650µg, 655µg, 660µg, 665µg, 670µg, 675µg, 680µg, 685µg, 690µg, 695µg, 700µg, 705µg, 710µg, 715µg, 720µg, 725µg, 730µg, 735µg, 740µg, 745µg, 750µg, 755µg, 760µg, 765µg, 770µg, 775µg, 780µg, 785µg, 790µg, 795µg, 800µg, 805µg, 810µg, 815µg, 820µg, 825µg, 830µg, 835µg, 840µg, 845µg, 850µg, 855µg, 860µg, 865µg, 870µg, 875µg, 880µg, 885µg, 890µg, 895µg, 900µg, 905µg, 910µg, 915µg, 920µg, 925µg, 930µg, 935µg, 940µg, 945µg, 950µg, 955µg, 960µg, 965µg, 970µg, 975µg, 980µg, 985µg, 990µg, 995µg, 1000µg, 1005µg, 1010µg, 1015µg, 1020µg, 1025µg, 1030µg, 1035µg, 1040µg, 1045µg, 1050µg, 1055µg, 1060µg, 1065µg, 1070µg, 1075µg, 1080µg, 1085µg, 1090µg, 1095µg, 1100µg oder ähnliches beträgt. Vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe sind nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen, sondern dienen nur als beispielhaft offenbarte Dosierungen. Selbstverständlich sind beispielsweise auch Dosierungen, die um o.g. Zahlenwerte in einem Bereich von ca. +/- 2,5µg schwanken, von den vorliegenden exemplarisch erläuterten Werten umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen können die Wirkstoffe 1' und 2 in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten sein.

- 35 Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Tiotropium 1' und PDE-IV-Inhibitor 2 enthalten, daß pro Einmalgabe 5µg 1' und 25µg 2, 5µg 1' und 50µg 2, 5µg 1' und 100µg 2, 5µg 1' und 200µg 2, 5µg 1' und 300µg 2, 5µg 1' und 400µg 2, 5µg 1' und 500µg 2, 5µg 1' und 600µg 2, 5µg 1' und 700µg 2, 5µg 1' und 800µg 2, 5µg 1' und 900µg 2, 5µg 1' und 1000µg 2, 10µg 1' und 25µg 2,

10µg 1' und 50µg 2, 10µg 1' und 100µg 2, 10µg 1' und 200µg 2, 10µg 1' und 300µg 2, 10µg 1' und 400µg 2, 10µg 1' und 500µg 2, 10µg 1' und 600µg 2, 10µg 1' und 700µg 2, 10µg 1' und 800µg 2, 10µg 1' und 900µg 2, 10µg 1' und 1000µg 2, 18µg 1' und 25µg 2, 18µg 1' und 50µg 2, 18µg 1' und 100µg 2, 18µg 1' und 200µg 2, 18µg 1' und 300µg 2, 18µg 1' und 400µg 2, 18µg 1' und 500µg 2, 18µg 1' und 600µg 2, 18µg 1' und 700µg 2, 18µg 1' und 800µg 2, 18µg 1' und 900µg 2, 18µg 1' und 1000µg 2, 20µg 1' und 25µg 2, 20µg 1' und 50µg 2, 20µg 1' und 100µg 2, 20µg 1' und 200µg 2, 20µg 1' und 300µg 2, 20µg 1' und 400µg 2, 20µg 1' und 500µg 2, 20µg 1' und 600µg 2, 20µg 1' und 700µg 2, 20µg 1' und 800µg 2, 20µg 1' und 900µg 2, 20µg 1' und 1000µg 2, 36µg 1' und 25µg 2, 36µg 1' und 50µg 2, 36µg 1' und 100µg 2, 36µg 1' und 200µg 2, 36µg 1' und 300µg 2, 36µg 1' und 400µg 2, 36µg 1' und 500µg 2, 36µg 1' und 600µg 2, 36µg 1' und 700µg 2, 36µg 1' und 800µg 2, 36µg 1' und 900µg 2, 36µg 1' und 1000µg 2, 40µg 1' und 25µg 2, 40µg 1' und 50µg 2, 40µg 1' und 100µg 2, 40µg 1' und 200µg 2, 40µg 1' und 300µg 2, 40µg 1' und 400µg 2, 40µg 1' und 500µg 2 oder 40µg 1' und 600µg 2, 40µg 1' und 700µg 2, 40µg 1' und 800µg 2, 40µg 1' und 900µg 2, 40µg 1' und 1000µg 2 appliziert werden.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 Tiotropiumbromid bedeutet, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2:
 6µg 1 und 25µg 2, 6µg 1 und 50µg 2, 6µg 1 und 100µg 2, 6µg 1 und 200µg 2, 6µg 1 und 300µg 2, 6µg 1 und 400µg 2, 6µg 1 und 500µg 2, 6µg 1 und 600µg 2, 6µg 1 und 700µg 2, 6µg 1 und 800µg 2, 6µg 1 und 900µg 2, 6µg 1 und 1000µg 2, 12µg 1 und 25µg 2, 12µg 1 und 50µg 2, 12µg 1 und 100µg 2, 12µg 1 und 200µg 2, 12µg 1 und 300µg 2, 12µg 1 und 400µg 2, 12µg 1 und 500µg 2, 12µg 1 und 600µg 2, 12µg 1 und 700µg 2, 12µg 1 und 800µg 2, 12µg 1 und 900µg 2, 12µg 1 und 1000µg 2, 21,7µg 1 und 25µg 2, 21,7µg 1 und 50µg 2, 21,7µg 1 und 100µg 2, 21,7µg 1 und 200µg 2, 21,7µg 1 und 300µg 2, 21,7µg 1 und 400µg 2, 21,7µg 1 und 500µg 2, 21,7µg 1 und 600µg 2, 21,7µg 1 und 700µg 2, 21,7µg 1 und 800µg 2, 21,7µg 1 und 900µg 2, 21,7µg 1 und 1000µg 2, 24,1µg 1 und 25µg 2, 24,1µg 1 und 50µg 2, 24,1µg 1 und 100µg 2, 24,1µg 1 und 200µg 2, 24,1µg 1 und 300µg 2, 24,1µg 1 und 400µg 2, 24,1µg 1 und 500µg 2, 24,1µg 1 und 600µg 2, 24,1µg 1 und 700µg 2, 24,1µg 1 und 800µg 2, 24,1µg 1 und 900µg 2, 24,1µg 1 und 1000µg 2, 43,3µg 1 und 25µg 2, 43,3µg 1 und 50µg 2, 43,3µg 1 und 100µg 2, 43,3µg 1 und 200µg 2, 43,3µg 1 und 300µg 2, 43,3µg 1 und 400µg 2, 43,3µg 1 und 500µg 2, 43,3µg 1 und 600µg 2, 43,3µg 1 und 700µg 2, 43,3µg 1 und 800µg 2, 43,3µg 1 und 900µg 2, 43,3µg 1 und 1000µg 2, 48,1µg 1 und 25µg 2, 48,1µg 1 und 50µg 2, 48,1µg 1 und 100µg 2, 48,1µg 1 und 200µg 2, 48,1µg 1 und 300µg 2, 48,1µg 1 und 400µg 2, 48,1µg 1 und

500µg 2, 48,1µg 1 und 600µg 2, 48,1µg 1 und 700µg 2, 48,1µg 1 und 800µg 2,
48,1µg 1 und 900µg 2 oder 48,1µg 1 und 1000µg 2.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die

- 5 Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 Tiotropiumbromidmonohydrat bedeutet, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1 und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: 6,2µg 1 und 25µg 2, 6,2µg 1 und 50µg 2, 6,2µg 1 und 100µg 2, 6,2µg 1 und 200µg 2, 6,2µg 1 und 300µg 2, 6,2µg 1 und 400µg 2, 6,2µg 1 und
- 10 500µg 2, 6,2µg 1 und 600µg 2, 6,2µg 1 und 700µg 2, 6,2µg 1 und 800µg 2, 6,2µg 1 und 900µg 2, 6,2µg 1 und 1000µg 2, 12,5µg 1 und 25µg 2, 12,5µg 1 und 50µg 2, 12,5µg 1 und 100µg 2, 12,5µg 1 und 200µg 2, 12,5µg 1 und 300µg 2, 12,5µg 1 und 400µg 2, 12,5µg 1 und 500µg 2, 12,5µg 1 und 600µg 2, 12,5µg 1 und 700µg 2, 12,5µg 1 und 800µg 2, 12,5µg 1 und 900µg 2, 12,5µg 1 und 1000µg 2, 22,5µg 1 und
- 15 25µg 2, 22,5µg 1 und 50µg 2, 22,5µg 1 und 100µg 2, 22,5µg 1 und 200µg 2, 22,5µg 1 und 300µg 2, 22,5µg 1 und 400µg 2, 22,5µg 1 und 500µg 2, 22,5µg 1 und 600µg 2, 22,5µg 1 und 700µg 2, 22,5µg 1 und 800µg 2, 22,5µg 1 und 900µg 2, 22,5µg 1 und 1000µg 2, 25µg 1 und 25µg 2, 25µg 1 und 50µg 2, 25µg 1 und 100µg 2, 25µg 1 und 200µg 2, 25µg 1 und 300µg 2, 25µg 1 und 400µg 2, 25µg 1 und 500µg 2, 25µg
- 20 1 und 600µg 2, 25µg 1 und 700µg 2, 25µg 1 und 800µg 2, 25µg 1 und 900µg 2, 25µg 1 und 1000µg 2, 45µg 1 und 25µg 2, 45µg 1 und 50µg 2, 45µg 1 und 100µg 2, 45µg 1 und 200µg 2, 45µg 1 und 300µg 2, 45µg 1 und 400µg 2, 45µg 1 und 500µg 2, 45µg 1 und 600µg 2, 45µg 1 und 700µg 2, 45µg 1 und 800µg 2, 45µg 1 und 900µg 2, 45µg 1 und 1000µg 2, 50µg 1 und 25µg 2, 50µg 1 und 50µg 2, 50µg 1 und
- 25 100µg 2, 50µg 1 und 200µg 2, 50µg 1 und 300µg 2, 50µg 1 und 400µg 2, 50µg 1 und 500µg 2, 50µg 1 und 600µg 2, 50µg 1 und 700µg 2, 50µg 1 und 800µg 2, 50µg 1 und 900µg 2 oder 50µg 1 und 1000µg 2.

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

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

- Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können

die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 entweder gemeinsam in einer oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

5

A) Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

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

10

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

15

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

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

25

30

35

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

Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 und 2 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren

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

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.

15 Dieser Inhalator (Handihaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen
20 eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12.

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

30

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

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

Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind

ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur
5 Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a und TG227 und Mischungen derselben.

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

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

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

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

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

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

Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen

Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und

5 Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanollische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60

10 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 und 2, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7; bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder

15 organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder

20 Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen
25 von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmacksstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

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

Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).

In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf

35 Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/ 100ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/ 100ml.

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

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

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole
5 - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykoether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

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

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus
25 vorkommende Vitamine oder Provitamine.

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoessäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der
30 aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

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

Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in

der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt zwischen 20 und 30 µL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 µm, bevorzugt weniger als 10 µm, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

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

Dieser Vernebler (Respmat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

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

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

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - Insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug
5 genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz
10 besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

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

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

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

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

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

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

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

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

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

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

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

zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu
5 zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

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

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

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

In den dieser Patentanmeldung beigelegten Figuren 2a/b, die identisch sind mit den
Figuren 8 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Resplimat®) beschrieben, mit
25 dem die erfindungsgemäßen wässrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

Figur 2a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur
2b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.
30

Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der
Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der
Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des
Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des
35 Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der

Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberell endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

5

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der

10 Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

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

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

20

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge

25 entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

25

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

30 vernebelt werden.

30

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen gekennzeichnet durch die

35 erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus 1 und 2 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende

35

Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den RespiMAT®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

- 5 Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im RespiMAT vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen
- 10 gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.
- 15 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet,
- 20 daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

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

Ausgangsmaterialien

- 30 Tiotropiumbromid:
Das in den nachfolgenden Formulierungsbeispielen eingesetzte Tiotropiumbromid kann wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 beschrieben, erhalten werden.
- 35 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver kann ebenfalls kristallines Tiotropiumbromidmonohydrat eingesetzt werden. Dieses kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat ist gemäß nachfolgend beschriebener Vorgehensweise erhältlich.

In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der Apparatinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.

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

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

Formulierungsbeispiele

A) Inhalationspulver:

1)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
AWD-12-281	200
Lactose	4778,3
Summe	5000

2)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
AWD-12-281	125
Lactose	4853,3
Summe	5000

3)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid x H ₂ O	22,5
AWD-12-281	250
Lactose	4727,5
Summe	5000

5

4)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
AWD-12-281	250
Lactose	4728,3
Summe	5000

5)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid x H ₂ O	22,5
AWD-12-281	495
Lactose	4482,5
Summe	5000

10

6)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
AWD-12-281	400
Lactose	4578,3
Summe	5000

7)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotroplumbromid x H ₂ O	22,5
Verbindung der Formel 2a	250
Lactose	4727,5
Summe	5000

5 B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:

1) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotroplumbromid	0,015
AWD-12-281	0,066
Sojalecithin	0,2
TG134a : TG227 = 2:3	ad 100

10 2) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotroplumbromid	0,029
AWD-12-281	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

3) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotroplumbromid	0,029
AWD-12-281	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

4) Suspensionsaerosol:

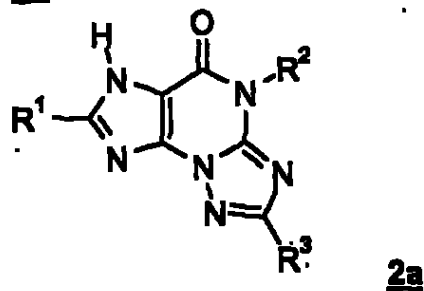
Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
AWD-12-281	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

5) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
Verbindung der Formel 2a	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

Patentansprüche

- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Anticholinergika (1) in Kombination mit einem oder mehreren PDE-IV-Inhibitoren (2), gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate, gegebenenfalls in Form der Solvate oder Hydrate sowie gegebenenfalls gemeinsam mit einem pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff.
- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.
- 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß 1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiums Salzen, Oxitropiums Salzen oder Ipratropiums Salzen, bevorzugt Tiotropiums Salzen.
- 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß 1 in Form des Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats, bevorzugt in Form des Bromids enthalten ist.
- 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline, Roflumilast, Arflo, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A, AWD-12-281 sowie den tricyclischen Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel 2a



wobei

R^1

C_1 - C_5 -Alkyl, C_5 - C_8 -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder ein 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter heterocyclischer Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann;

R^2 C₁-C₅-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;
 R^3 C₁-C₅-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy,
 C₅-C₈-Cycloalkyl, Phenoxy oder durch einen 5- oder 6-gliedrigen,
 gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring, der ein oder zwei
 5 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff
 enthalten kann, substituiert sein kann,
 C₅-C₈-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy
 substituiertes Phenyl oder Benzyl, bedeuten können, gegebenenfalls in
 10 Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere
 und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie
 gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen
 Säureadditionssalze.

- 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet,
 15 daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline,
 Roflumilast, Arflo, AWD-12-281 sowie den tricyclischen
 Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel 2a.
- 7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
 20 die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 in einem Bereich von 1:300 bis 50:1,
 bevorzugt von 1:250 bis 40:1 liegen.
- 8) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet,
 25 daß eine einmalige Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1
 und 2 von 0,01 bis 10000 µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000 µg entspricht.
- 9) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet,
 daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 30 10) Arzneimittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine
 Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver,
 treibgasaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder
 -suspensionen handelt.
- 35 11) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es ein
 Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten
 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe
 bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide,
 Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe mitelndenthält.

- 12) Ir: ationspulver nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm aufweist.
- 5 13) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 11 oder 12.
- 10 14) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.
- 15 15) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 20 16) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluorierte Derivate des Methans, Ethans, Propan, Butans, Cyclopropan oder Cyclobutans enthält.
- 25 17) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 30 18) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 15, 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß es gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Bestandteile ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel und Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthält.
- 19) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten kann.

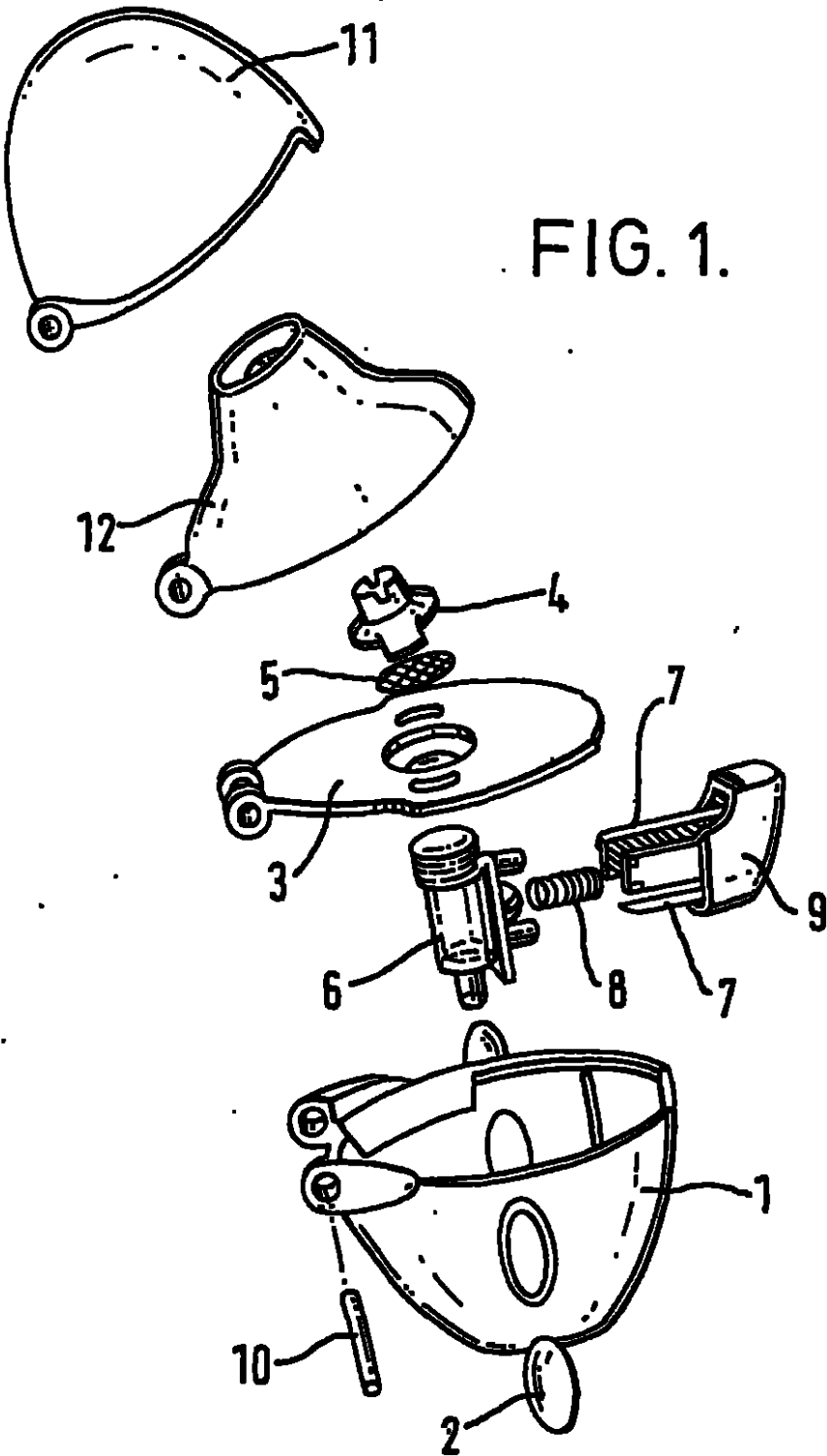
- 20) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung oder -suspension handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 5 21) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß der pH 2 - 7, bevorzugt 2 - 5 beträgt.
- 10 22) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß der pH mittels einer Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure oder Gemischen davon, eingestellt wird.
- 15 23) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weitere Co-Solventien und/oder Hilfsstoffe enthält.
- 20 24) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Co-Solventien Bestandteile enthält, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, 25 Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- 25) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder 30 Konservierungsstoffe, Geschmacksstoffe, pharmakologisch unbedenkliche Salze und/oder Vitamine enthält.
- 26) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Editsäure oder ein Salz der 35 Editsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthält.

30

- 27) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Antioxidantien, Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin E und Tocopherole enthält.
- 5 28) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 25, 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Konservierungsmittel Verbindungen ausgewählt aus Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Benzoesäure und Benzoaten enthält.
- 10 29) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 23 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat enthält.
- 15 30) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 23 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid enthält.
- 20 31) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 20 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Konzentrat oder eine sterile gebrauchsfertige Inhalationslösung oder -suspension handelt.
- 32) Verwendung einer Kapsel gemäß Anspruch 13 in einem Inhalator, bevorzugt im Handinhalator.
- 25 33) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß einem der Ansprüche 20 bis 30 zur Vernebelung in einem Inhalator gemäß der WO 91/14468 oder einem wie in den Figuren 6a und 6b der WO 97/12687 beschriebenen Inhalator.
- 30 34) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß Anspruch 31 zur Vernebelung in einem energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler, der inhallerbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.
- 35 35) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 31 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen Atemwegserkrankungen.

1 / 3

FIG. 1.



2 / 3

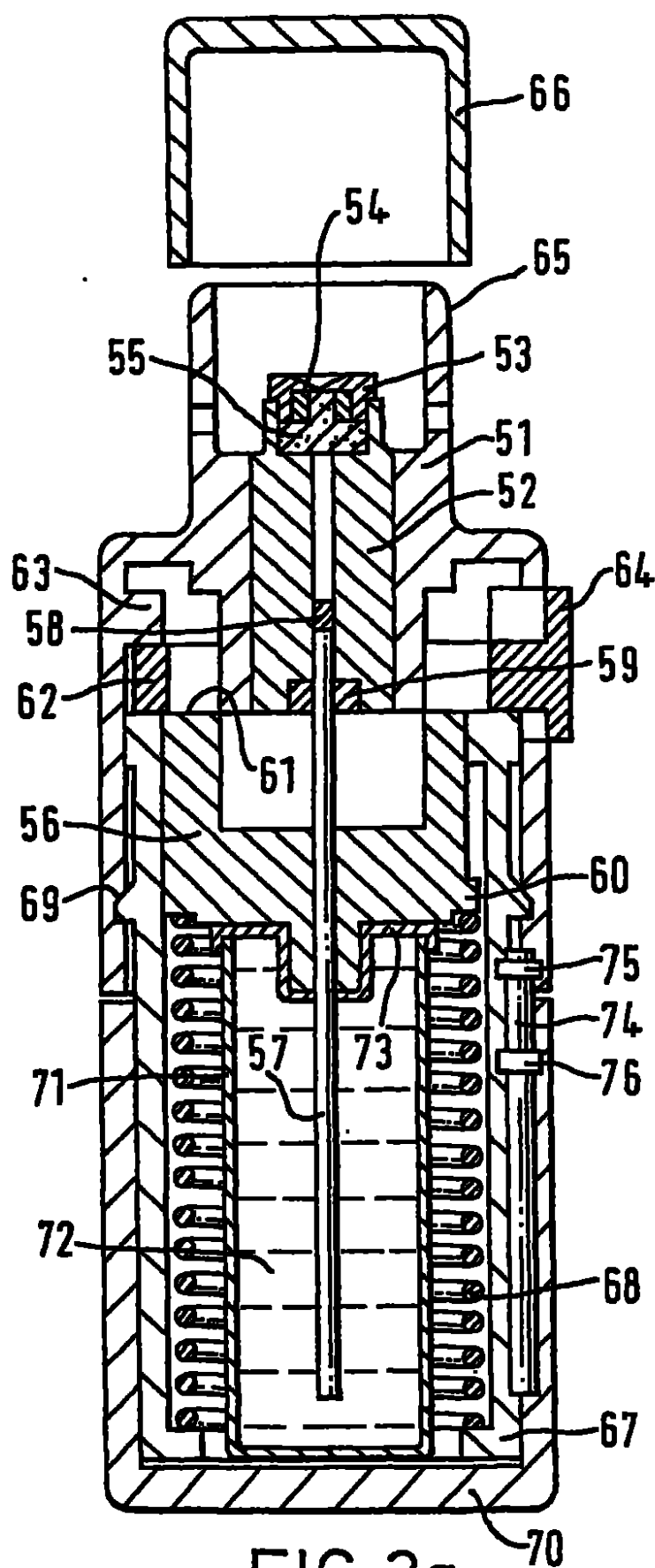


FIG. 2a.

3 / 3

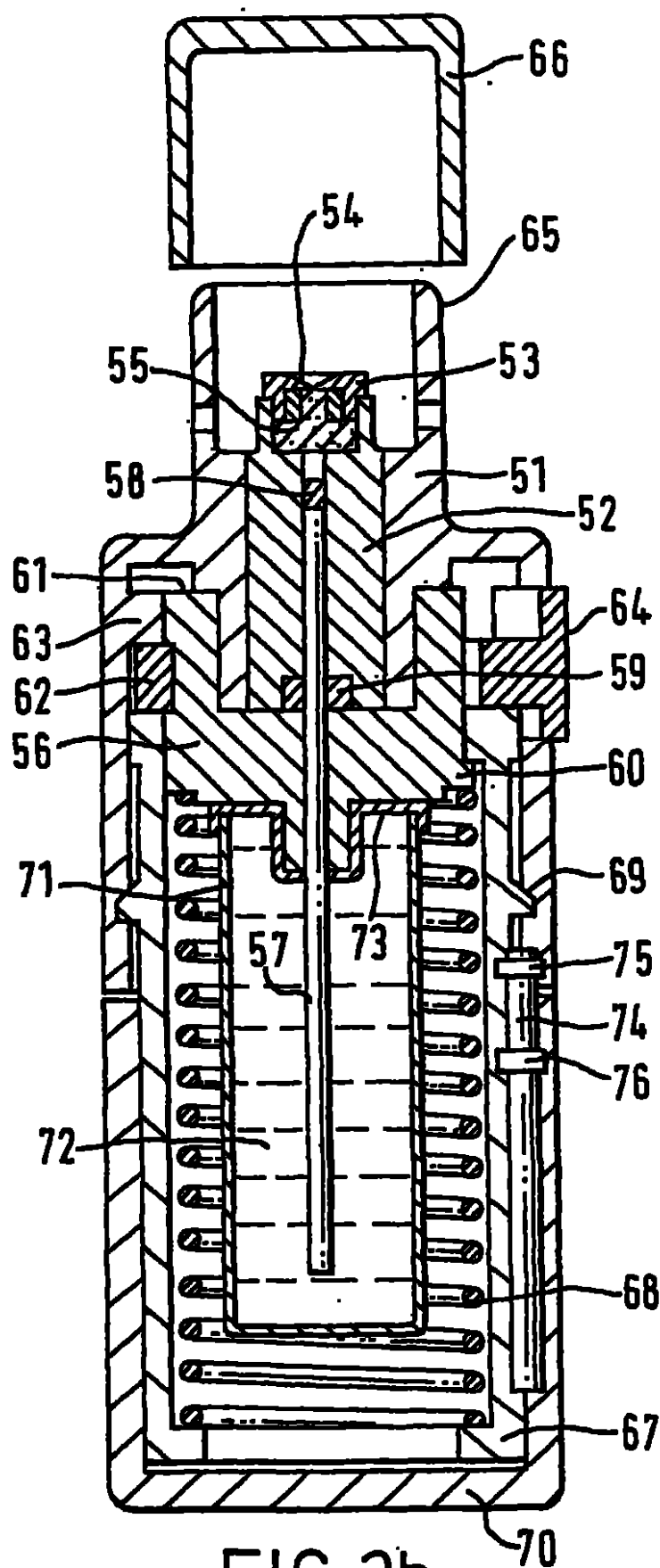


FIG. 2b.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		
Bingerstrasse 173		
55216 Ingelheim am Rhein		
ALLEMAGNE		
Eingang CD Patents		
28 Mai 2003		
SB	gelesen	erledigt
1/4		

PCT

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

Absenddatum (Tag/Monat/Jahr)	27.05.2003
---------------------------------	------------

Aktanzzeichen des Anmelders oder Anwalts	1/1192-PCT
--	------------

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktanzzeichen	PCT/EP02/01988
-------------------------------	----------------

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	28/02/2002
---	------------

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)	07/03/2001
----------------------------------	------------

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.

Über die Entscheidung, ob die beanspruchte Erfindung patentfähig ist oder nicht, kann jedes ausgewählte Amt Kriterien aufstellen, die zusätzlich zu oder abweichend von denen sind, die dem internationalen vorläufigen Prüfungsbericht zugrundeliegen (siehe Artikel 27 (5), 33 (5)). Zusätzliche Kriterien können z.B. einschließen: Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde	 Europäisches Patentamt D-80299 München Tel. +49 89 2369-0 Tlx 523658 epmu d Fax: +49 89 2369-4465
---	--

Bevollmächtigter Beauftragter	Michaleczek, N 
	Tel. +49 89 2369-7254

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 1/1192-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/01988	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/02/2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 07/03/2001
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/4439		
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 6 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 04/10/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 27.05.2003	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80299 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Beauftragter Tardl, C Tel. Nr. +49 89 2399 6180 	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/01988

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gehen 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:

1-25 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-35 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/3-3/3 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:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/01988

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

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:

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

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
☒ Ansprüche Nr. 32-34.

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 32-34 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP02/01988****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	5-8, 12-31, 32, 34-35
	Nein: Ansprüche	1-4, 9-11
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-32, 34, 35
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-31
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

Zu Punkt III**Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

- 1) Gemäß der Regel 6.2(a) PCT dürfen sich die Ansprüche nicht auf Bezugnahmen auf die Beschreibung oder die Zeichnungen stützen. Bezugnahme auf andere Patente erscheinen um so mehr als nicht berechtigt.
Der Gegenstand des Anspruchs 33 ist somit nicht zulässig.
- 2) Die Ansprüche 32 und 34 entsprechen nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT, weil es unklar ist, ob ihr Gegenstand eine Behandlungsmethode betrifft und was er sonst für gewerbliche Anwendbarkeit haben könnte.

Zu Punkt 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) Es wird auf das folgende Dokument verwiesen:
D1: EP-A-1 040 829 (PFIZER) 4. Oktober 2000
- 2) Neuheit (Artikel 33(2) PCT)
2.1 Das Dokument D1 beschreibt pharmazeutische Zusammensetzungen, die einen PDE-IV-Inhibitor in Kombination mit einem Anticholinergikum, bevorzugt Ipratropiumbromid, enthalten (Anspruch 10, Seite 37, Z.3-5, 42-43).
Diese Offenbarung entspricht den Gegenständen der Ansprüche 1-4, so daß diese Ansprüche nicht neu sind.

2.2 D1 offenbart weiter, daß diese Zusammensetzungen durch Inhalation verabreicht werden können, z.B. mit Pulverinhalatoren, Zerstäubern, etc... (Seite 33, Z.47-51; Seite 37, Z.53-55). Diese Offenbarung entspricht den Gegenständen der Ansprüche 9-11, so daß diese Ansprüche nicht neu sind.

3) Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

3.1 Die Ansprüche 5-8 und 12-31 offenbaren weitere besondere Ausführungsarten des in Anspruch 1 beschriebenen Arzneimittels. Die Gegenstände dieser Ansprüche sind neu, es ist aber nicht offensichtlich, zu welchem technischen Problem sie eine erfinderische Lösung darstellen sollen.

3.2 Die Ansprüche 32 und 34 betreffen die Verwendung besonderer Ausführungsarten des in Anspruch 1 beschriebenen Arzneimittels in einem Inhalator bzw. in einem Vernebler.

Die Gegenstände dieser Ansprüche sind neu, es ist aber nicht offensichtlich, zu welchem technischen Problem sie eine erfinderische Lösung darstellen sollen.

3.3 Der Gegenstand des Anspruchs 35 betrifft die Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die einen PDE-IV-Inhibitor in Kombination mit einem Anticholinergikum enthält, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen. Die Zusammensetzungen von D1 werden zur Behandlung von Stasis eingesetzt. Es ist aber im Stand der Technik bekannt, daß sowohl PDE-IV-Inhibitoren als auch Anticholinergika zur Behandlung von Atemwegserkrankungen wirksam sind. Es kann daher nicht als überraschend betrachtet werden, daß wenn beide Wirkstoffe gemeinsam eingesetzt werden, die Dosis gegenüber einer Monotherapie mit den Einzelsubstanzen verringert werden kann. Der Gegenstand des Anspruchs 35 wird daher als nicht erfinderisch betrachtet.

Eingang CD Patents

PATENT COOPERATION TREATY

04. Juni 2003

SR	geprüft	erledigt	PCT
WJ			

ERFASST

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
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Date of mailing (day/month/year) 23 May 2003 (23.05.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1/1192-PCT	
International application No. PCT/EP02/01988	International filing date (day/month/year) 28 February 2002 (26.02.02)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 06132/77-2879	
	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 Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 06132/77-2879	
	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	Authorized officer Brigitte WYSS
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338 8388

Eingang CD Patents		
04. Juni 2003		
SB	gesendet	erledigt
W		

PATENT COOPERATION TREATY

ERFASST

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
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Date of mailing (day/month/year) 23 May 2003 (23.05.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1/1192-PCT	
International application No. PCT/EP02/01988	International filing date (day/month/year) 26 February 2002 (26.02.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 06132/77-2879	
	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 Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 06132/77-2879	
	Facsimile No. 06132/77-4377	
	Teleprinter No.	

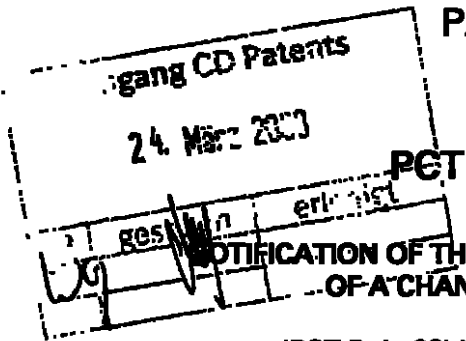
3. Further observations, if necessary:

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 Brigitte WYSS Telephone No. (41-22) 338 8368
--	---

PATENT COOPERATION TREATY



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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Date of mailing (day/month/year) 13 March 2003 (13.03.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1/1192-PCT	
International application No. PCT/EP02/01988	International filing date (day/month/year) 26 February 2002 (26.02.02)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address PIEPER, Michael, Paul Selztalstr. 108 55218 Ingelheim Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	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 PIEPER, Michael, Paul Geschwister-Scholl-Strasse 45 88400 Biberach Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	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 Kari HUYNH-KHUONG (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 9780

PATENT COOPERATION TREATY

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 KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Date of mailing (day/month/year) 13 March 2003 (13.03.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1/1192-PCT	
International application No. PCT/EP02/01988	International filing date (day/month/year) 26 February 2002 (26.02.02)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address PAIRET, Michel August-Gerlach-Str. 22 55442 Stromberg Germany	State of Nationality FR	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	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 PAIRET, Michel Birkenharderstrasse 6 88400 Biberach Germany	State of Nationality FR	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	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 Karl HUYNH-KHUONG (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 8780
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

EINGEGANG

21 März 2003

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Eingang CD Patents

20 März 2003

SB	Rese/Ver	erledigt
02		

Date of mailing (day/month/year) 12 March 2003 (12.03.03)		Elected:	
Applicant's or agent's file reference 1/1192-PCT		IMPORTANT INFORMATION	
International application No. PCT/EP02/01988	International filing date (day/month/year) 26 February 2002 (26.02.02)	Priority date (day/month/year) 07 March 2001 (07.03.01)	
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al			

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

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR

National : AU, BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

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

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, NZ, OM, PH, PT, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,

ZA, ZM, 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 38(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	Authorized officer: S. Mafia
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338 9878

VO

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An		MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Bingerstrasse 173 55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		(Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)	
		Eingang CD Patents 14. Okt. 2002	
		Abmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11-10-2002	
Aktzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1192-PCT		WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktzeichen PCT/ EP 02/ 01988	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/02/2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 07/03/2001	
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:

04/10/2002

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 Beseitigung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPBA/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 Vertragstaaten 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
--	---



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

IPEA/ _____

PCT



ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

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

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA		Eingangsdatum des ANTRAGS	
Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1192-PCT	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/01988	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26. Februar 2002(26.02.2002)	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 07. März 2001(07.03.2001)	
Bezeichnung der Erfindung Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Antichollnergika und PDE-IV-Inhibitoren			
Feld Nr. II ANMELDER			
Name und Anschrift: (Postleitzahl, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) BOEHRINGER-INGELHEIM PHARMA KG Binger Straße 173 D-55216 Ingelheim am Rhein DE		Telefonnr.: 06132/77-2463 Telefaxnr.: 06132/77-4377 Fernschreiber: Registrierungsnummer des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Postleitzahl, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) MEADE, Christopher John Montague Burgstrasse 104 55411 Bingen DE			
Staatsangehörigkeit (Staat): GB		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Postleitzahl, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) PAIRET, Michel Birkenharderstrasse 6 88400 Biberach DE			
Staatsangehörigkeit (Staat): FR		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
☒ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.			

12

Blatt Nr. ...2...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/01988

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER

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

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

PIEPER, Michael Paul
Geschwister-Scholl-Strasse 45
88400 Biberach
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.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

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

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

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

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

☐ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen 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 Stützortes anzugeben.)*

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreiber.:

Registrierungs- des Anwalts beim Amt:

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

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG

Erklärung betreffend Änderungen:*

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 Begleitschriften)
☐ 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 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:

44

Blatt Nr. ...4...

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/01988

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

- | | | |
|--|---|---------|
| 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 auflisten) | : | Blätter |

erhalten nicht erhalten

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

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

Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS :

Der Name jeder unterschreibenden 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 unterrichtet

4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.

5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

VJ

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 02/01988	Eingangstempel der IPEA
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1/1192-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		
☐ Scheck ☐ Gebührenmarken		
☐ Postanweisung ☐ Kupons		
☐ Bankwechsel ☐ 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 der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.		
		IPEA/ EP
		Kontonummer: 2800.0140
		Datum: 01.10.2002
		Name: BOEHRINGER INGELHEIM GMBH
		Name: ppa
		Unterschrift: Dr. [Signature] Dr. [Signature]

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1192-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 02/01988	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/02/2002	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 07/03/2001
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 5 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 computerisierbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldzeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierbarer Form erfaßten 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 36.2b) 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.

PATENT COOPERATION TREATY

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		
Binger Str. 173		
55216 Ingelheim am Rhein		
Germany		
Filing CD Patents		
20. Sep. 2002		
SB	gesehen	erledigt
WJ		

Date of mailing (day/month/year) 12 September 2002 (12.09.02)		
Applicant's or agent's file reference 1/1192-PCT		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/EP02/01988	International filing date (day/month/year) 26 February 2002 (26.02.02)	Priority date (day/month/year) 07 March 2001 (07.03.01)
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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

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 12 September 2002 (12.09.02) under No. WO 02/069945

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 19928, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

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

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.91.11

28

PCT

ANTRAG

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

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) 1/1192-PCT

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG
Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika und PDE-IV-Inhibitoren

Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

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

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Telefonnr.:

06132-77 2463

Telefaxnr.:

06132-77 4377

Fernschreibnr.:

Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



alle Bestimmungsstaaten



alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



nur die Vereinigten Staaten von Amerika



die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

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

MEADE, Christopher John Montague

Burgstrasse 104

55411 Bingen

DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

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

Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

GB

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



alle Bestimmungsstaaten



alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



nur die Vereinigten Staaten von Amerika



die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

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



Anwalt



gemeinsamer Vertreter

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

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Registrierungnr. 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> PAIRET, Michel August-Gerlach-Str. 22 55442 Stromberg DE	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): FR	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	
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> PIEPER, Michael Paul Selztalstr. 108 55218 Ingelheim DE	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 Bestimmungstaaten ☐ alle Bestimmungstaaten 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 Bestimmungstaaten ☐ alle Bestimmungstaaten 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 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 zusätzlichen Fortsetzungsbblatt 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, ZM Sambia, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)
- ☐ **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, GQ Äquatorialguinea, 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 | ☐ GM Gambia | ☐ NZ Neuseeland |
| ☐ AG Antigua und Barbuda | ☐ HR Kroatien | ☐ OM Oman |
| ☐ AL Albanien | ☐ HU Ungarn | ☐ PH Philippinen |
| ☐ AM Armenien | ☐ ID Indonesien | ☐ PL Polen |
| ☐ AT Österreich | ☐ IL Israel | ☐ PT Portugal |
| ☐ AU Australien | ☐ IN Indien | ☐ RO Rumänien |
| ☐ AZ Aserbaidschan | ☐ IS Island | ☐ RU Russische Föderation |
| ☐ BA Bosnien-Herzegowina | ☐ JP Japan | |
| ☐ BB Barbados | ☐ KE Kenia | ☐ SD Sudan |
| ☐ BG Bulgarien | ☐ KG Kirgisistan | ☐ SE Schweden |
| ☐ BR Brasilien | ☐ KP Demokratische Volksrepublik Korea | ☐ SG Singapur |
| ☐ BY Belarus | ☐ KR Republik Korea | ☐ SI Slowenien |
| ☐ BZ Belize | ☐ KZ Kasachstan | ☐ SK Slowakei |
| ☐ CA Kanada | ☐ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☐ CH & LI Schweiz und Liechtenstein | ☐ LK Sri Lanka | ☐ TJ Tadschikistan |
| ☐ CN China | ☐ LR Liberia | ☐ TM Turkmenistan |
| ☐ CO Kolumbien | ☐ LS Lesotho | ☐ TN Tunesien |
| ☐ CR Costa Rica | ☐ LT Litauen | ☐ TR Türkei |
| ☐ CU Kuba | ☐ LU Luxemburg | ☐ TT Trinidad und Tobago |
| ☐ CZ Tschechische Republik | ☐ LV Lettland | |
| ☐ DE Deutschland | ☐ MA Marokko | ☐ TZ Vereinigte Republik Tansania |
| ☐ DK Dänemark | ☐ MD Republik Moldau | ☐ UA Ukraine |
| ☐ DM Dominica | | ☐ UG Uganda |
| ☐ DZ Algerien | ☐ MG Madagaskar | ☐ US Vereinigte Staaten von Amerika |
| ☐ EC Ecuador | ☐ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | |
| ☐ EE Estland | | ☐ UZ Usbekistan |
| ☐ ES Spanien | ☐ MN Mongolei | ☐ VN Vietnam |
| ☐ FI Finnland | ☐ MW Malawi | ☐ YU Jugoslawien |
| ☐ GB Vereinigtes Königreich | ☐ MX Mexiko | ☐ ZA Südafrika |
| ☐ GD Grenada | ☐ MZ Mosambik | ☐ ZM Sambia |
| ☐ GE Georgien | ☐ NO Norwegen | ☐ ZW Simbabwe |
| ☐ GH Ghana | | |

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

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

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.)

Feld Nr. VI PRIORITY CLAIM

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 07.März 2001	101 10 772.2	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				
Zeile (4)				
Zeile (5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Zeile (4) ☐ Zeile (5) ☐ weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII INTERNATIONAL RESEARCH AUTHORITY

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Aktenzeichen

Staat (oder regionales Amt)

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an) :

Anzahl der Erklärungen

☐ Feld Nr. VIII (i)

Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders

:

☐ Feld Nr. VIII (ii)

Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten

:

☐ Feld Nr. VIII (iii)

Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen

:

☐ Feld Nr. VIII (iv)

Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)

:

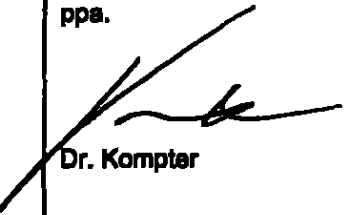
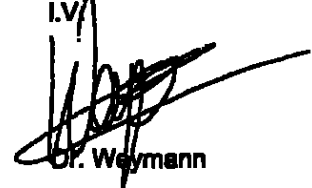
☐ Feld Nr. VIII (v)

Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit

:

Formblatt PCT/RO/101 (Blatt 3) (Januar 2002)

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE		
Diese internationale Anmeldung enthält:		Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)
(a) die folgende Anzahl an Blättern Papier:		Anzahl
Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	: 5	1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil)	: 25	2. ☒ Original einer gesonderten Vollmacht
Ansprüche	: 5	3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht
Zusammenfassung	: 1	4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
Zeichnungen	: 3	5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
Tellanzahl	: 39	6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:
Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerisierbarer Form eingereicht wird)	: 39	7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
Gesamtanzahl	: 39	8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderen biologischen Material
(b) Sequenzprotokollteil der Beschreibung in computerisierbarer Form eingereicht		9. ☐ Sequenzprotokoll in computerisierbarer Form (geben Sie zusätzlich die Art und Anzahl der beiliegenden Datenträger an (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige))
(i) ☐ ausschließlich in dieser Form (nach Abschnitt 801(a)(i))		(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)
(ii) ☐ zusätzlich zur Einreichung auf Papier (nach Abschnitt 801(a)(ii))		(ii) ☐ (nur falls Feld (b)(i) oder (b)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurde) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige), auf denen der Sequenzprotokollteil enthalten ist (zusätzlich eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) in der rechten Spalte angeben):		(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollteil identisch ist (sind)
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zustimmung veröffentlicht werden soll (Nr.):		10. ☐ Sonstige (einzeln auflisten):
Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS		Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		
ppa. I.V.		
 		
Dr. Kompter 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 1/1192-PCT

Anmelder
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

BERECHNUNG DER VORGESCHRIEBENEN GEBÜHREN

1. ÜBERMITTLUNGSGEBÜHR 100,- 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 } 39
Soweit Punkt (b) von Feld Nr. IX keine Anwendung findet, Gesamtanzahl an Blättern }

b1 die ersten 30 Blätter 444,- b1

b2 9 x 10 = 90,- b2
Anzahl der Blätter über 30 Zusatzgebühr

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

400 x = b3
Zusatzgebühr

Addieren Sie die in Feld b1, b2 und b3 eingetragenen
Beträge und tragen Sie die Summe in Feld B ein 534,- B

Bestimmungsgebühren

Die internationale Anmeldung enthält 93 Bestimmungen.

5 x 96 = 480,- D
Anzahl der zu zahlenden Bestimmungengebühren (maximal 5) Bestimmungsgebühr

Addieren Sie die in Feld B und D eingetragenen
Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld I ein 1014,- 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 (zzf) P

5. GESAMTBETRAG DER ZU ZAHLENDEN GEBÜHREN 2059,- €

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)

☐ Postenweisung

☐ 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,
Fehlbeiträge 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: 22. Februar 2002

Name: BOEHRINGER INGELHEIM GMBH

PPH

Unterschrift: Dr. Köppler Dr. P. Weymann

57

PCT

POWER OF ATTORNEY

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

(PCT Rule 90B)

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

Dr. Michel PAIRET, August-Gerlach-Str. 22, 55442 Stromberg, Germany
Dr. Michael P. PIEPER, Selztalstr. 108, 55218 Ingelheim, Germany
Dr. Christopher John Montague MEADE, Burgstrasse 104, 55411 Bingen, Germany

hereby appoints (appoint) the following person as: ☐ agent ☒ common representative

Name and address

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

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173, 55218 Ingelheim / Germany

to represent the undersigned before

- ☒ all the competent International Authorities
☐ the International Searching Authority only
☐ the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below:

Title of the invention: Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika und PDE-IV-Inhibitoren

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1192

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

filed with the following Office European Patent Office as receiving Office
and to make or receive payments on behalf of the undersigned ☐

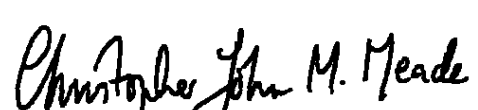
Signature of the applicant(s) (where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power):



Michel PAIRET



Michael P. PIEPER



Christopher John M. MEADE

Date: 16th November 2001

**Nuevas composiciones de medicamentos sobre la base de
agentes anticolinérgicos e inhibidores de PDE-IV**

5 El presente invento se refiere a nuevas composiciones de medicamentos sobre la base de agentes anticolinérgicos e inhibidores de PDE-IV, a procedimientos para su preparación, así como a su utilización en la terapia de enfermedades de las vías respiratorias.

Descripción del invento

10 El presente invento se refiere a nuevas composiciones de medicamentos sobre la base de agentes anticolinérgicos e inhibidores de PDE-IV, a procedimientos para su preparación, así como a su utilización en la terapia de enfermedades de las vías respiratorias.

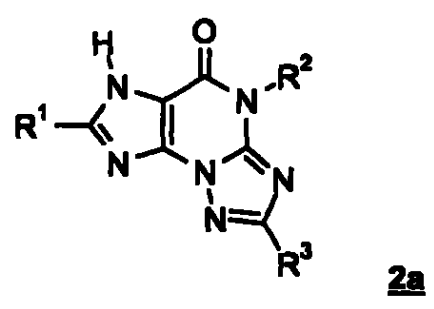
15 Sorprendentemente, se encontró que se puede observar un inesperado efecto terapéutico ventajoso, particularmente un efecto sinérgico, al realizar el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, cuando uno o varios, preferiblemente un, agente(s) anticolinérgico(s) pasa(n) a utilizarse en común con uno o varios, preferiblemente un, agente(s) inhibidor(es) de PDE-IV. Por causa de este efecto sinérgico, las combinaciones de medicamentos conformes al invento se pueden emplear
20 con una dosificación menor que la que se presenta en el caso de una monoterapia, por lo demás usual, con los compuestos individuales. Con ello se pueden disminuir los efectos colaterales indeseados, tal como pueden aparecer por ejemplo al efectuar la aplicación de agentes inhibidores de PDE-IV.

25 Los efectos precedentemente mencionados se observan tanto al efectuar una aplicación simultánea dentro de una única formulación de sustancias activas como también en el caso de la aplicación sucesiva de ambas sustancias activas en formulaciones separadas. Conforme al invento se prefiere la aplicación simultánea de ambos constituyentes de sustancias activas en una única formulación.

30 Dentro del marco del presente invento se entienden por agentes anticolinérgicos 1 las sales que se seleccionan preferentemente entre el grupo que consta de sales de tiotropio, sales de oxitropio y sales de ipratropio, siendo especialmente preferidas en este contexto las sales de tiotropio. En las sales precedentemente mencionadas, los cationes de tiotropio, oxitropio e ipratropio representan los constituyentes farmacológicamente activos. Dentro del marco de la presente solicitud de patente se puede reconocer
35 una referencia explícita a los cationes precedentes por utilización de la designación 1'. No obstante, una referencia a compuestos 1 incluye consigo, naturalmente, una referencia a los constituyentes 1' (tiotropio, oxitropio o ipratropio).

Por las sales 1 que se pueden emplear dentro del marco del presente invento han de entenderse los compuestos que, junto con tiotropio, oxitropio o ipratropio, contienen como ion de signo contrario (anión) el de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato. Dentro del marco del presente invento, entre todas las sales 1 se prefieren las de metano-sulfonato, cloruro, bromuro o yoduro, correspondiendo importancia especial al metano-sulfonato o al bromuro. Presentan importancia sobresaliente conforme al invento las sales 1 que se seleccionan entre el grupo que consta de bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio y bromuro de ipratropio. Es especialmente preferido el bromuro de tiotropio.

Dentro del marco del presente invento, se entienden por inhibidores de PDE-IV (en lo sucesivo designados por 2) los compuestos que se seleccionan entre el grupo que consta de enprofilina, roflumilast, ariflo, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A, AWD-12-281, así como los heterociclos nitrogenados tricíclicos de la Fórmula general 2a



en los que

R¹ puede significar alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₅-C₆, fenilo, bencilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos, seleccionados entre el grupo formado por oxígeno y nitrógeno;

R² puede significar alquilo C₁-C₅ o alquenilo C₂-C₄;

R³ puede significar alquilo C₁-C₅, que puede estar sustituido eventualmente con alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₅-C₆, fenoxi o con un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos, seleccionados entre el grupo formado por oxígeno y nitrógeno, o puede significar cicloalquilo C₅-C₆, o bien fenilo o bencilo eventualmente sustituido con alcoxi C₁-C₄,

eventualmente en forma de sus racematos, de sus enantiómeros, en forma de sus diastereoisómeros y de sus mezclas, eventualmente en forma de sus tautómeros así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

De los compuestos de la Fórmula 2a precedentemente mencionados pasan a utilizarse de modo preferido dentro del marco del presente invento los compuestos de la Fórmula 2a en los que

- 5 **R¹** puede significar alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₅-C₆, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperazino, morfolino o fenilo;
- R²** puede significar alquilo C₁-C₄ o alqueno C₂-C₄;
- 10 **R³** puede significar alquilo C₁-C₄, que puede estar sustituido eventualmente con alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₅-C₆, fenoxi, (alcoxi C₁-C₄)fenilo, piperazina o pirrol, o puede significar cicloalquilo C₅-C₆ o bien fenilo o bencilo eventualmente sustituido con alcoxi C₁-C₄,
- eventualmente en forma de sus racematos, de sus enantiómeros, en forma de sus diastereoisómeros y de sus mezclas, eventualmente en forma de sus tautómeros así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

De los compuestos de la Fórmula 2a pasan a utilizarse de modo especialmente preferido dentro del marco del presente invento los compuestos de la Fórmula 2a en los que

- R¹** puede significar etilo, propilo, butilo, ciclopentilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, N-morfolino o fenilo;
- R²** puede significar etilo, propilo, alilo o butenilo;
- 20 **R³** puede significar etilo, propilo, butilo, ciclopentilo, ciclohexil-metilo, bencilo, fenil-etilo, fenoxi-metilo, metoxi-bencilo o N-pirrolil-metilo,
- eventualmente en forma de sus racematos, de sus enantiómeros, en forma de sus diastereoisómeros y de sus mezclas, eventualmente en forma de sus tautómeros así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

25 Pasan a utilizarse de modo especialmente preferido como componente 2 los compuestos de la Fórmula 2a en los que

- R¹** puede significar etilo, n-propilo, terc.-butilo, ciclopentilo, 3-tetrahidrofurilo, N-morfolino o fenilo;
- R²** puede significar etilo o n-propilo;
- 30 **R³** puede significar etilo, i-propilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, ciclopentilo, ciclohexil-metilo, bencilo, fenil-etilo, fenoxi-metilo, 4-metoxi-bencilo o N-pirrolil-metilo,

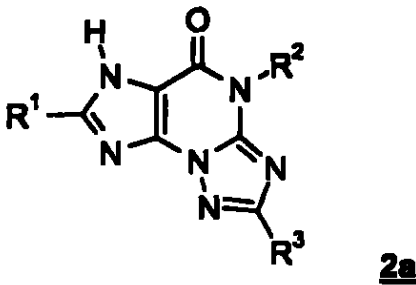
eventualmente en forma de sus racematos, de sus enantiómeros, en forma de sus diastereoisómeros y de sus mezclas, eventualmente en forma de sus tautómeros así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Como grupos alquilo (también si es que son parte constituyente de otros radicales) se consideran grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 5 átomos de

carbono, a modo de ejemplo se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo, terc.-butilo, n-pentilo, iso-pentilo o neo-pentilo. Eventualmente, para los grupos precedentemente mencionados se utilizan también las abreviaturas Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, etc.

5 Como radicales cicloalquilo con 5 ó 6 átomos de carbono se señalan los de ciclopentilo o ciclohexilo. Como ejemplos de anillos heterocíclicos saturados o insaturados, de 5 ó 6 miembros, que pueden contener uno o dos heteroátomos, seleccionados entre el grupo formado por oxígeno y nitrógeno, se mencionan: furano, tetrahydrofurano, tetrahydrofuranona, γ-butirolactona, α-pirano, γ-pirano, dioxolano, tetrahidropirano, dioxano, pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, imidazol, 10 imidazolina, imidazolidina, piridina, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, morfolina, oxazol, isoxazol, oxazina y pirazolidina.

 La Tabla 1 recopila los compuestos de la Fórmula general 2a que pasan a emplearse en el marco del presente invento de modo especialmente preferido en 15 combinación con los compuestos 1.



25 Tabla 1:

Nº	R ¹	R ²	R ³
1	Ciclopentilo	n-Propilo	i-Propilo
2	Ciclopentilo	n-Propilo	Etilo
3	t-Butilo	Etilo	4-Metoxi-bencilo
4	Ciclopentilo	Etilo	-CH ₂ CH ₂ Fenilo
5	3-Tetrahydrofurilo	Etilo	Bencilo
6	Ciclopentilo	n-Propilo	n-Propilo
7	t-Butilo	Etilo	Bencilo
8	Fenilo	n-Propilo	n-Propilo
9	Ciclopentilo	Etilo	Bencilo

Nº	R ¹	R ²	R ³
10	n-Propilo	n-Propilo	Bencilo
11	Ciclopentilo	Etilo	N-Pirrolil-metilo
12	Ciclopentilo	n-Propilo	Bencilo
13	Ciclopentilo	n-Propilo	t-Butilo
14	Ciclopentilo	n-Propilo	n-Butilo
15	Ciclopentilo	Etilo	-CH ₂ -OFenilo
16	N-Morfolinilo	n-Propilo	Bencilo
17	Ciclopentilo	Etilo	Ciclohexil-metilo
18	Etilo	Etilo	Ciclohexil-metilo
19	n-Propilo	n-Propilo	Ciclopentilo

La preparación de los compuestos de la Fórmula general 2a se puede efectuar por analogía al modo de proceder que se describe por el estado de la técnica para algunos representantes de los compuestos precedentemente definidos de la Fórmula general (I) (Tenor y colaboradores, *Chem. Ber.* volumen 97 (1964), páginas 1.373-1.382), a cuya cita se hace referencia en este lugar en cuanto a su contenido.

Se prefiere además el compuesto 2 seleccionado entre el grupo que consta de emprofilina, roflumilast, ariflo y AWD-12-281, siendo especialmente preferidos como compuesto 2 conforme al invento el AWD-12-281 así como compuestos de la Fórmula 2a precedentemente mencionados.

Una referencia a los inhibidores de PDE-IV 2 precedentemente mencionados incluye dentro del marco del presente invento una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles que eventualmente existan.

Dentro de las sales por adición de ácidos fisiológicamente compatibles, que pueden ser formadas por 2, se entienden conforme al invento las sales farmacéuticamente compatibles, que se seleccionan entre las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano-sulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Se prefieren conforme al invento las sales de los compuestos 2 que están seleccionadas entre el grupo que consta de acetato, hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y metano-sulfonato.

La aplicación de las combinaciones medicamentosas conformes al invento a base de 1 y 2 se efectúa preferiblemente por la vía de inhalación. En este caso, pueden pasar a emplearse los apropiados polvos para inhalación, que se aplican envasados en

- 6 -

cápsulas apropiadas (inhaletas) mediante correspondientes inhaladores de polvos. Alternativamente a ello, una aplicación por inhalación puede efectuarse también por administración de apropiados aerosoles para inhalación. Entre éstos se cuentan los aerosoles para inhalación, que contienen como gas propulsor por ejemplo HFA134a (también mencionado como TG134a), HFA227 (también mencionado como TG227) o una de sus mezclas. La aplicación por inhalación puede efectuarse además mediante apropiadas soluciones de la combinación de medicamentos que consta de 1 y 2.

Un aspecto del presente invento se refiere correspondientemente a un medicamento, que contiene una combinación de 1 y 2.

Otro aspecto del presente invento se refiere a un medicamento, que contiene una o varias sal(es) 1 y uno o varios compuesto(s) 2, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos. También en estos casos, las sustancias activas pueden estar contenidas o bien en común en una única forma de presentación o en dos formas de presentación separadas. Se prefieren conforme al invento los medicamentos que contienen las sustancias activas 1 y 2 en una única forma de presentación.

Otro aspecto del presente invento se refiere a un medicamento, que junto con cantidades terapéuticamente activas de 1 y 2 contiene una sustancia auxiliar farmacéuticamente compatible. Otro aspecto del presente invento se refiere a un medicamento, que junto a cantidades terapéuticamente activas de 1 y 2 no contiene ninguna sustancia auxiliar farmacéuticamente compatible.

El presente invento se refiere además a la utilización de 1 y 2 para la preparación de un medicamento que contiene cantidades terapéuticamente activas de 1 y 2, destinado al tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, particularmente del asma o de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), así como de sus complicaciones tales como por ejemplo hipertensión pulmonar, junto a ellas también las rinitis alérgica y no alérgica.

El presente invento tiene como misión además la utilización simultánea o sucesiva de dosis terapéuticamente activas de la combinación de los precedentes medicamentos 1 y 2 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, particularmente del asma o de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), así como de sus complicaciones tales como por ejemplo hipertensión pulmonar, junto a ellas también las rinitis alérgica y no alérgica.

En las combinaciones de sustancias activas 1 y 2 conformes al invento, los constituyentes 1 y 2 pueden estar contenidos en forma de sus enantiómeros, de mezclas de los enantiómeros o en forma de los racematos.

Las relaciones, en las que se pueden emplear las dos sustancias activas 1 y 2 en las combinaciones de sustancias activas conformes al invento, son variables. Las

- 7 -

sustancias activas 1 y 2 pueden presentarse eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos. Dependiendo de la elección de los compuestos 1 y 2, las relaciones en peso, que se pueden emplear dentro del marco del presente invento, varían por causa del distinto peso molecular de los diferentes compuestos, así como por causa de su diferente intensidad de efecto. Por regla general, las combinaciones de medicamentos conformes al invento pueden contener los compuestos 1 y 2 en unas relaciones en peso que se encuentran situadas en un intervalo de 1:300 a 50:1, preferiblemente 1:250 a 40:1. En las combinaciones especialmente preferidas de medicamentos, que contienen la sal de tiotropio como compuesto 1, las relaciones en peso de 1 a 2 están situadas de modo especialmente preferido en un intervalo, en el que el tiotropio 1' y el compuesto 2 están contenidos en unas relaciones de 1:150 a 30:1, y de modo aún más preferido de 1:50 a 20:1.

Por ejemplo, y sin limitar a ellas el alcance del invento, las combinaciones de 1 y 2 conformes al invento preferidas, a base del tiotropio 1' y del agente inhibidor de PDE-IV 2 pueden estar contenidas en las siguientes relaciones en peso:

1:80; 1:79; 1:78; 1:77; 1:76; 1:75; 1:74; 1:73; 1:72; 1:71; 1:70; 1:69; 1:68; 1:67; 1:66; 1:65; 1:64; 1:63; 1:62; 1:61; 1:60; 1:59; 1:58; 1:57; 1:56; 1:55; 1:54; 1:53; 1:52; 1:51; 1:50; 1:49; 1:48; 1:47; 1:46; 1:45; 1:44; 1:43; 1:42; 1:41; 1:40; 1:39; 1:38; 1:37; 1:36; 1:35; 1:34; 1:33; 1:32; 1:31; 1:30; 1:29; 1:28; 1:27; 1:26; 1:25; 1:24; 1:23; 1:22; 1:21; 1:20; 1:19; 1:18; 1:17; 1:16; 1:15; 1:14; 1:13; 1:12; 1:11; 1:10; 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5; 1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1; 7:1; 8:1; 9:1; 10:1; 11:1; 12:1; 13:1; 14:1; 15:1; 16:1; 17:1; 18:1; 19:1; 20:1.

La aplicación de los medicamentos conformes al invento, que contienen las combinaciones de 1 y 2, se efectúa usualmente de tal manera que 1 y 2 estén contenidos en común en unas dosificaciones de 0,01 a 10.000 µg, preferiblemente de 0,1 a 2.000 µg, de modo especialmente preferido de 1 a 1.500 µg, de modo aún más preferido de 50 a 1.200 µg, por cada administración en una sola vez. Por ejemplo las combinaciones conformes al invento de 1 y 2 contienen una cantidad tal del tiotropio 1' y del agente inhibidor de PDE-IV 2, que la dosificación total por cada administración en una sola vez asciende a aproximadamente 100 µg, 105 µg, 110 µg, 115 µg, 120 µg, 125 µg, 130 µg, 135 µg, 140 µg, 145 µg, 150 µg, 155 µg, 160 µg, 165 µg, 170 µg, 175 µg, 180 µg, 185 µg, 190 µg, 195 µg, 200 µg, 205 µg, 210 µg, 215 µg, 220 µg, 225 µg, 230 µg, 235 µg, 240 µg, 245 µg, 250 µg, 255 µg, 260 µg, 265 µg, 270 µg, 275 µg, 280 µg, 285 µg, 290 µg, 295 µg, 300 µg, 305 µg, 310 µg, 315 µg, 320 µg, 325 µg, 330 µg, 335 µg, 340 µg, 345 µg, 350 µg, 355 µg, 360 µg, 365 µg, 370 µg, 375 µg, 380 µg, 385 µg, 390 µg, 395 µg, 400 µg, 405 µg, 410 µg, 415 µg, 420 µg, 425 µg, 430 µg, 435 µg, 440 µg, 445 µg, 450 µg, 455 µg, 460 µg, 465 µg, 470 µg, 475 µg, 480 µg, 485 µg, 490 µg, 495 µg, 500

5 μg , 505 μg , 510 μg , 515 μg , 520 μg , 525 μg , 530 μg , 535 μg , 540 μg , 545 μg , 550 μg ,
 555 μg , 560 μg , 565 μg , 570 μg , 575 μg , 580 μg , 585 μg , 590 μg , 595 μg , 600 μg , 605
 μg , 610 μg , 615 μg , 620 μg , 625 μg , 630 μg , 635 μg , 640 μg , 645 μg , 650 μg , 655 μg ,
 660 μg , 665 μg , 670 μg , 675 μg , 680 μg , 685 μg , 690 μg , 695 μg , 700 μg , 705 μg , 710
 10 μg , 715 μg , 720 μg , 725 μg , 730 μg , 735 μg , 740 μg , 745 μg , 750 μg , 755 μg , 760 μg ,
 765 μg , 770 μg , 775 μg , 780 μg , 785 μg , 790 μg , 795 μg , 800 μg , 805 μg , 810 μg , 815
 μg , 820 μg , 825 μg , 830 μg , 835 μg , 840 μg , 845 μg , 850 μg , 855 μg , 860 μg , 865 μg ,
 870 μg , 875 μg , 880 μg , 885 μg , 890 μg , 895 μg , 900 μg , 905 μg , 910 μg , 915 μg , 920
 μg , 925 μg , 930 μg , 935 μg , 940 μg , 945 μg , 950 μg , 955 μg , 960 μg , 965 μg , 970 μg ,
 15 975 μg , 980 μg , 985 μg , 990 μg , 995 μg , 1.000 μg , 1.005 μg , 1.010 μg , 1.015 μg , 1.020
 μg , 1.025 μg , 1.030 μg , 1.035 μg , 1.040 μg , 1.045 μg , 1.050 μg , 1.055 μg , 1.060 μg ,
 1.065 μg , 1.070 μg , 1.075 μg , 1.080 μg , 1.085 μg , 1.090 μg , 1.095 μg , 1.100 μg o similar.
 Las propuestas de dosificación por cada administración en una sola vez, que precedente-
 mente se mencionan no han de considerarse como limitadas a los valores numéricos
 20 indicados explícitamente, sino que sirven solamente como dosificaciones divulgadas a
 modo de ejemplo. Evidentemente están abarcadas por los presentes valores menciona-
 dos a modo de ejemplo, también las dosificaciones que fluctúan en torno a los valores
 numéricos antes mencionados en un intervalo de aproximadamente $\pm 2,5 \mu\text{g}$. En estos
 intervalos de dosificaciones, las sustancias activas 1' y 2 pueden estar contenidas en las
 relaciones en peso que precedentemente se describen.

Por ejemplo, y sin limitar a ellas la extensión del invento, las combinaciones
 conformes al invento de 1 y 2 pueden contener una cantidad tal del tiotropio 1' y del
 agente inhibidor de PDE-IV 2, que por cada administración en una sola vez se apliquen
 5 μg de 1' y 25 μg de 2, 5 μg de 1' y 50 μg de 2, 5 μg de 1' y 100 μg de 2, 5 μg de 1' y
 25 200 μg de 2, 5 μg de 1' y 300 μg de 2, 5 μg de 1' y 400 μg de 2, 5 μg de 1' y 500 μg de
2, 5 μg de 1' y 600 μg de 2, 5 μg de 1' y 700 μg de 2, 5 μg de 1' y 800 μg de 2, 5 μg de
1' y 900 μg de 2, 5 μg de 1' y 1.000 μg de 2, 10 μg de 1' y 25 μg de 2, 10 μg de 1' y 50
 μg de 2, 10 μg de 1' y 100 μg de 2, 10 μg de 1' y 200 μg de 2, 10 μg de 1' y 300 μg de
2, 10 μg de 1' y 400 μg de 2, 10 μg de 1' y 500 μg de 2, 10 μg de 1' y 600 μg de 2, 10
 30 μg de 1' y 700 μg de 2, 10 μg de 1' y 800 μg de 2, 10 μg de 1' y 900 μg de 2, 10 μg de
1' y 1.000 μg de 2, 18 μg de 1' y 25 μg de 2, 18 μg de 1' y 50 μg de 2, 18 μg de 1' y 100
 μg de 2, 18 μg de 1' y 200 μg de 2, 18 μg de 1' y 300 μg de 2, 18 μg de 1' y 400 μg de
2, 18 μg de 1' y 500 μg de 2, 18 μg de 1' y 600 μg de 2, 18 μg de 1' y 700 μg de 2, 18
 μg de 1' y 800 μg de 2, 18 μg de 1' y 900 μg de 2, 18 μg de 1' y 1.000 μg de 2, 20 μg de
 35 1' y 25 μg de 2, 20 μg de 1' y 50 μg de 2, 20 μg de 1' y 100 μg de 2, 20 μg de 1' y 200
 μg de 2, 20 μg de 1' y 300 μg de 2, 20 μg de 1' y 400 μg de 2, 20 μg de 1' y 500 μg de
2, 20 μg de 1' y 600 μg de 2, 20 μg de 1' y 700 μg de 2, 20 μg de 1' y 800 μg de 2, 20

5 μg de 1' y 900 μg de 2, 20 μg de 1' y 1.000 μg de 2, 36 μg de 1' y 25 μg de 2, 36 μg de 1' y 50 μg de 2, 36 μg de 1' y 100 μg de 2, 36 μg de 1' y 200 μg de 2, 36 μg de 1' y 300 μg de 2, 36 μg de 1' y 400 μg de 2, 36 μg de 1' y 500 μg de 2, 36 μg de 1' y 600 μg de 2, 36 μg de 1' y 700 μg de 2, 36 μg de 1' y 800 μg de 2, 36 μg de 1' y 900 μg de 2, 36 μg de 1' y 1.000 μg de 2, 40 μg de 1' y 25 μg de 2, 40 μg de 1' y 50 μg de 2, 40 μg de 1' y 100 μg de 2, 40 μg de 1' y 200 μg de 2, 40 μg de 1' y 300 μg de 2, 40 μg de 1' y 400 μg de 2, 40 μg de 1' y 500 μg de 2, 40 μg de 1' y 600 μg de 2, 40 μg de 1' y 700 μg de 2, 40 μg de 1' y 800 μg de 2, 40 μg de 1' y 900 μg de 2, 40 μg de 1' y 1.000 μg de 2.

10 Si como combinación preferida conforme al invento de 1 y 2 se utiliza la combinación de sustancias activas en la que 1 significa bromuro de tiotropio, las cantidades de sustancias activas 1' y 2 aplicadas por cada administración en una sola vez, precedentemente mencionadas a modo de ejemplo, corresponden a las siguientes cantidades de 1 y 2 aplicadas por cada administración en una sola vez: 6 μg de 1 y 25 μg de 2, 6 μg de 1 y 50 μg de 2, 6 μg de 1 y 100 μg de 2, 6 μg de 1 y 200 μg de 2, 6 μg de 1 y 300 μg de 2, 6 μg de 1 y 400 μg de 2, 6 μg de 1 y 500 μg de 2, 6 μg de 1 y 600 μg de 2, 6 μg de 1 y 700 μg de 2, 6 μg de 1 y 800 μg de 2, 6 μg de 1 y 900 μg de 2, 6 μg de 1 y 1.000 μg de 2, 12 μg de 1 y 25 μg de 2, 12 μg de 1 y 50 μg de 2, 12 μg de 1 y 100 μg de 2, 12 μg de 1 y 200 μg de 2, 12 μg de 1 y 300 μg de 2, 12 μg de 1 y 400 μg de 2, 12 μg de 1 y 500 μg de 2, 12 μg de 1 y 600 μg de 2, 12 μg de 1 y 700 μg de 2, 12 μg de 1 y 800 μg de 2, 12 μg de 1 y 900 μg de 2, 12 μg de 1 y 1.000 μg de 2, 21,7 μg de 1 y 25 μg de 2, 21,7 μg de 1 y 50 μg de 2, 21,7 μg de 1 y 100 μg de 2, 21,7 μg de 1 y 200 μg de 2, 21,7 μg de 1 y 300 μg de 2, 21,7 μg de 1 y 400 μg de 2, 21,7 μg de 1 y 500 μg de 2, 21,7 μg de 1 y 600 μg de 2, 21,7 μg de 1 y 700 μg de 2, 21,7 μg de 1 y 800 μg de 2, 21,7 μg de 1 y 900 μg de 2, 21,7 μg de 1 y 1.000 μg de 2, 24,1 μg de 1 y 25 μg de 2, 24,1 μg de 1 y 50 μg de 2, 24,1 μg de 1 y 100 μg de 2, 24,1 μg de 1 y 200 μg de 2, 24,1 μg de 1 y 300 μg de 2, 24,1 μg de 1 y 400 μg de 2, 24,1 μg de 1 y 500 μg de 2, 24,1 μg de 1 y 600 μg de 2, 24,1 μg de 1 y 700 μg de 2, 24,1 μg de 1 y 800 μg de 2, 24,1 μg de 1 y 900 μg de 2, 24,1 μg de 1 y 1.000 μg de 2, 43,3 μg de 1 y 25 μg de 2, 43,3 μg de 1 y 50 μg de 2, 43,3 μg de 1 y 100 μg de 2, 43,3 μg de 1 y 200 μg de 2, 43,3 μg de 1 y 300 μg de 2, 43,3 μg de 1 y 400 μg de 2, 43,3 μg de 1 y 500 μg de 2, 43,3 μg de 1 y 600 μg de 2, 43,3 μg de 1 y 700 μg de 2, 43,3 μg de 1 y 800 μg de 2, 43,3 μg de 1 y 900 μg de 2, 43,3 μg de 1 y 1.000 μg de 2, 48,1 μg de 1 y 25 μg de 2, 48,1 μg de 1 y 50 μg de 2, 48,1 μg de 1 y 100 μg de 2, 48,1 μg de 1 y 200 μg de 2, 48,1 μg de 1 y 300 μg de 2, 48,1 μg de 1 y 400 μg de 2, 48,1 μg de 1 y 500 μg de 2, 48,1 μg de 1 y 600 μg de 2, 48,1 μg de 1 y 700 μg de 2, 48,1 μg de 1 y 800 μg de 2, 48,1 μg de 1 y 900 μg de 2, 48,1 μg de 1 y 1.000 μg de 2.

Si como combinación de 1 y 2 preferida conforme al invento se utiliza la combinación de sustancias activas en la que 1 significa monohidrato de bromuro de tiotropio, las cantidades de sustancias activas 1' y 2 aplicadas por cada administración en una sola vez, precedentemente mencionadas a modo de ejemplo, corresponden a las siguientes cantidades de 1 y 2 aplicadas por cada administración en una sola vez: 6,2 µg de 1 y 25 µg de 2, 6,2 µg de 1 y 50 µg de 2, 6,2 µg de 1 y 100 µg de 2, 6,2 µg de 1 y 200 µg de 2, 6,2 µg de 1 y 300 µg de 2, 6,2 µg de 1 y 400 µg de 2, 6,2 µg de 1 y 500 µg de 2, 6,2 µg de 1 y 600 µg de 2, 6,2 µg de 1 y 700 µg de 2, 6,2 µg de 1 y 800 µg de 2, 6,2 µg de 1 y 900 µg de 2, 6,2 µg de 1 y 1.000 µg de 2, 12,5 µg de 1 y 25 µg de 2, 12,5 µg de 1 y 50 µg de 2, 12,5 µg de 1 y 100 µg de 2, 12,5 µg de 1 y 200 µg de 2, 12,5 µg de 1 y 300 µg de 2, 12,5 µg de 1 y 400 µg de 2, 12,5 µg de 1 y 500 µg de 2, 12,5 µg de 1 y 600 µg de 2, 12,5 µg de 1 y 700 µg de 2, 12,5 µg de 1 y 800 µg de 2, 12,5 µg de 1 y 900 µg de 2, 12,5 µg de 1 y 1.000 µg de 2, 22,5 µg de 1 y 25 µg de 2, 22,5 µg de 1 y 50 µg de 2, 22,5 µg de 1 y 100 µg de 2, 22,5 µg de 1 y 200 µg de 2, 22,5 µg de 1 y 300 µg de 2, 22,5 µg de 1 y 400 µg de 2, 22,5 µg de 1 y 500 µg de 2, 22,5 µg de 1 y 600 µg de 2, 22,5 µg de 1 y 700 µg de 2, 22,5 µg de 1 y 800 µg de 2, 22,5 µg de 1 y 900 µg de 2, 22,5 µg de 1 y 1.000 µg de 2, 25 µg de 1 y 25 µg de 2, 25 µg de 1 y 50 µg de 2, 25 µg de 1 y 100 µg de 2, 25 µg de 1 y 200 µg de 2, 25 µg de 1 y 300 µg de 2, 25 µg de 1 y 400 µg de 2, 25 µg de 1 y 500 µg de 2, 25 µg de 1 y 600 µg de 2, 25 µg de 1 y 700 µg de 2, 25 µg de 1 y 800 µg de 2, 25 µg de 1 y 900 µg de 2, 25 µg de 1 y 1.000 µg de 2, 45 µg de 1 y 25 µg de 2, 45 µg de 1 y 50 µg de 2, 45 µg de 1 y 100 µg de 2, 45 µg de 1 y 200 µg de 2, 45 µg de 1 y 300 µg de 2, 45 µg de 1 y 400 µg de 2, 45 µg de 1 y 500 µg de 2, 45 µg de 1 y 600 µg de 2, 45 µg de 1 y 700 µg de 2, 45 µg de 1 y 800 µg de 2, 45 µg de 1 y 900 µg de 2, 45 µg de 1 y 1.000 µg de 2, 50 µg de 1 y 25 µg de 2, 50 µg de 1 y 50 µg de 2, 50 µg de 1 y 100 µg de 2, 50 µg de 1 y 200 µg de 2, 50 µg de 1 y 300 µg de 2, 50 µg de 1 y 400 µg de 2, 50 µg de 1 y 500 µg de 2, 50 µg de 1 y 600 µg de 2, 50 µg de 1 y 700 µg de 2, 50 µg de 1 y 800 µg de 2, 50 µg de 1 y 900 µg de 2, 50 µg de 1 y 1.000 µg de 2.

La aplicación de las combinaciones de sustancias activas 1 y 2 conformes al invento, se efectúa preferiblemente por vía de inhalación. Para ello, los constituyentes 1 y 2 se tienen que poner a disposición en formas de presentación inhalables. Como formas de presentación inhalables entran en consideración polvos para inhalación, aerosoles dosificables con un contenido de gas propulsor y soluciones para inhalación exentas de gas propulsor. Los polvos para inhalación conformes al invento, que contienen la combinación de sustancias activas 1 y 2, pueden constar solamente de las mencionadas sustancias activas o de una mezcla de las mencionadas sustancias activas

con sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles. Dentro del marco del presente invento se abarcan por el concepto de soluciones para inhalación exentas de gas propulsor también concentrados o soluciones para inhalación estériles, prestas para el uso. Las formas de presentación conformes al invento pueden contener la combinación de sustancias activas 1 y 2 o bien en común en una forma de presentación o en dos formas de presentación separadas. Estas formas de presentación, que se pueden emplear dentro del marco del presente invento, se describen detalladamente en la parte siguiente de la memoria descriptiva.

A) Polvos para inhalación que contienen las combinaciones de sustancias activas 1 y 2 conformes al invento:

Los polvos para inhalación conformes al invento pueden contener las sustancias activas 1 y 2 o bien a solas o en mezcla con sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas apropiadas.

Si las sustancias activas 1 y 2 están contenidas en mezcla con sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas, para la producción de estos polvos para inhalación conformes al invento pueden pasar a utilizarse las siguientes sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas: monosacáridos (p.ej. glucosa o arabinosa), disacáridos (p.ej. lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y poli-sacáridos (p.ej. dextranos), polialcoholes (p.ej. sorbitol, manitol, xilitol), sales (p.ej. cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estas sustancias auxiliares entre sí. Preferiblemente, pasan a utilizarse los mono- o disacáridos, siendo preferida la utilización de lactosa o glucosa, particularmente, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Como especialmente preferida en el sentido del invento pasa a utilizarse como sustancia auxiliar la lactosa, de modo sumamente preferido el monohidrato de lactosa.

Las sustancias auxiliares presentan, dentro del marco de los polvos para inhalación conformes al invento, un tamaño medio máximo de partículas de hasta 250 μm , de modo preferido entre 10 y 150 μm , de modo especialmente preferido entre 15 y 80 μm . Eventualmente puede parecer conveniente añadir a las sustancias auxiliares precedentemente mencionadas unas fracciones más finas de sustancias auxiliares con un tamaño medio de partículas de 1 a 9 μm . Las sustancias auxiliares más finas, mencionadas en último término, se seleccionan asimismo entre el grupo precedentemente mencionado de sustancias auxiliares que se pueden emplear. Finalmente, para la producción de los polvos para inhalación conformes al invento se pueden añadir a la mezcla de sustancias auxiliares las sustancias activas micronizadas (desmenuzadas a tamaño de micrómetros) 1 y 2, preferiblemente con un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm , de modo especialmente preferido de 1 a 5 μm . Los procedimientos para la

- 12 -

producción de los polvos para inhalación conformes al invento, por molienda y desmenuzamiento a tamaño de micrómetros así como por mezclamiento final de los constituyentes, son conocidos por el estado de la técnica. Los polvos para inhalación conformes al invento se pueden poner a disposición o bien en forma de una mezcla única
5 de polvos, que contiene tanto 1 como también 2 o en forma de polvos para inhalación separados, que solamente contienen 1 y 2 respectivamente.

Los polvos para inhalación conformes al invento se pueden aplicar mediante inhaladores conocidos por el estado de la técnica.

Los polvos para inhalación conformes al invento, que junto con 1 y 2 contienen además
10 una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, se pueden aplicar por ejemplo mediante inhaladores que dosifican una dosis individual a partir de una carga de reserva mediante una cámara de medición, tal como se describe en el documento de patente de los EE.UU. US 4570630A, o a través de otras disposiciones de aparatos, tal como se describen en el documento de solicitud de patente alemana DE 36 25 685 A. Preferible-
15 mente, se aplican los polvos para inhalación conformes al invento, que junto con 1 y 2 contienen una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, envasadas no obstante en cápsulas (para dar las denominadas inhaletas), que pasan a utilizarse en inhaladores como se describen por ejemplo en el documento WO 94/28958.

Un inhalador especialmente preferido para la administración de la combinación
20 de medicamentos conformes al invento en inhaletas puede tomarse de la Figura 1. Este inhalador (denominado Handihaler) para la inhalación de medicamentos en forma de polvos a partir de cápsulas, está caracterizado por un alojamiento 1, que contiene dos ventanas 2, una cubierta 3, en la que se encuentran unos orificios para la entrada de aire y que está provista de un tamiz 5 fijado sobre un alojamiento 4 para tamiz, una cámara
25 para inhalación 6 unida con la cubierta 3, junto a la que está previsto un gatillo 8 provisto de dos agujas afiladas 7, movable en contra de un resorte 8, así como una embocadura 12 unida de modo abatible a través de un eje 10 con el alojamiento 1, la cubierta 3 y una caperuza 11.

Si los polvos para inhalación conformes al invento se envasan en cápsulas
30 (inhaletas) en el sentido de la administración en cápsulas (inhaletas) preferida, precedentemente mencionada, se recomiendan unas cantidades cargadas de 1 a 30 mg, preferiblemente de 3 a 20 mg, más preferentemente de 5 a 10 mg de un polvo para inhalación por cápsula. Éstas contienen conforme al invento o bien en común o en cada caso las dosificaciones ya mencionadas precedentemente para 1 y 2 por cada
35 administración en una sola vez.

B) Aerosoles para inhalación con un contenido de gas propulsor, que contienen las combinaciones de sustancias activas 1 y 2 conformes al invento:

Los aerosoles para inhalación con un contenido de gas propulsor, conformes al invento, pueden contener los componentes 1 y 2 disueltos o en forma dispersada en el gas propulsor. En este caso, los 1 y 2 pueden estar contenidos en formas de presentación separadas o en una forma de presentación común, pudiendo estar contenidos los 1 y 2 o bien ambos disueltos, ambos dispersos o en cada caso solamente un componente disuelto y el otro disperso. Los gases propulsores, que se pueden emplear para la producción de los aerosoles para inhalación conformes al invento, son conocidos por el estado de la técnica. Los apropiados gases propulsores se seleccionan entre el grupo que consta de hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano y de hidrocarburos halogenados tales como derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores precedentemente mencionados pueden pasar a utilizarse en tal caso a solas o en mezclas de los mismos. Los gases propulsores especialmente preferidos son derivados halogenados de alcanos, seleccionados entre TG134a y TG227 y mezclas de ellos.

Los aerosoles para inhalación con un contenido de gas propulsor, conformes al invento, pueden contener además otros constituyentes tales como co-disolventes, estabilizadores, agentes tensioactivos (con actividad superficial), antioxidantes, agentes lubricantes así como agentes para ajustar el valor del pH. Todos estos constituyentes son conocidos en el estado de la técnica.

Los aerosoles para inhalación con un contenido de gas propulsor, conformes al invento, pueden contener hasta 5 % en peso de las sustancias activas 1 y/o 2. Los aerosoles conformes al invento contienen por ejemplo de 0,002 a 5 % en peso, de 0,01 a 3 % en peso, de 0,015 a 2 % en peso, de 0,1 a 2 % en peso, de 0,5 a 2 % en peso o de 0,5 a 1 % en peso de las sustancias activas 1 y/o 2.

Si las sustancias activas 1 y/o 2 se presentan en forma dispersa, las partículas de sustancias activas presentan de modo preferido un tamaño medio de partículas de hasta 10 µm, de modo más preferido de 0,1 a 5 µm, de modo especialmente preferido de 1 a 5 µm.

Los aerosoles para inhalación con un contenido de gas propulsor, conformes al invento, precedentemente mencionados, se pueden aplicar mediante inhaladores conocidos en el estado de la técnica (MDI's = *metered dose inhalers* = inhaladores de dosis medidas). Correspondientemente, un aspecto adicional del presente invento se refiere a medicamentos en forma de aerosoles con un contenido de gas propulsor, como se han descrito precedentemente, en vinculación con uno o varios inhaladores que son apropiados para la administración de estos aerosoles. Además, el presente invento se

refiere a inhaladores, que están caracterizados porque contienen los aerosoles con un contenido de gas propulsor, conformes al invento, precedentemente descritos. El presente invento se refiere además a cartuchos que, equipados con una válvula apropiada, pueden pasar a utilizarse en un apropiado inhalador, y que contienen uno de los aerosoles para inhalación con un contenido de gas propulsor, conformes al invento, precedentemente mencionados. Apropriados cartuchos y procedimientos para el envasado de estos cartuchos con los aerosoles para inhalación con un contenido de gas propulsor, conformes al invento, son conocidos por el estado de la técnica,

C) Soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gas propulsor, que contienen las combinaciones de sustancias activas 1 y 2 conformes al invento:

De modo especialmente preferido, la aplicación de la combinación de sustancias activas, conforme al invento, se efectúa en forma de soluciones para inhalación y suspensiones para inhalación exentas de gas propulsor. Como disolventes entran en consideración para ello soluciones acuosas o alcohólicas, preferiblemente etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua o es una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de etanol con respecto al agua no está limitada, pero de modo preferido el límite máximo se sitúa en hasta 70 por ciento en volumen, particularmente en hasta 60 por ciento en volumen y de modo especialmente preferido en hasta 30 por ciento en volumen. Los restantes tantos por ciento en volumen son completados por agua. Las soluciones o suspensiones que contienen 1 y 2, por separado o en común, se ajustan con ácidos apropiados a un valor del pH de 2 a 7, preferentemente de 2 a 5. Para el ajuste de este valor del pH pueden encontrar utilización los ácidos que se seleccionan entre ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos especialmente apropiados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos especialmente apropiados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Se pueden utilizar también los ácidos que ya forman una sal por adición de ácido con una de las sustancias activas. Entre los ácidos orgánicos se prefieren el ácido ascórbico, el ácido fumárico y el ácido cítrico. Eventualmente se pueden emplear también mezclas de los ácidos mencionados, particularmente en los casos de ácidos, que junto con sus propiedades de acidificación, poseen también otras propiedades, p.ej. como sustancias saboreantes, antioxidantes o agentes formadores de complejos, tales como por ejemplo ácido cítrico o ácido ascórbico. Conforme al invento, se utiliza de modo especialmente preferido el ácido clorhídrico para ajustar el valor del pH.

Conforme al invento, en la presente formulación se puede prescindir de la adición de ácido edético (EDTA) o de una de las sales conocidas de éste, el edetato de sodio, como estabilizador o agente formador de complejos.

Otras formas de realización contienen este o estos compuesto(s).

- 5 En una de tales formas de realización preferidas, el contenido, referido al edetato de sodio, está situado por debajo de 100 mg / 100 ml, de modo preferido por debajo de 50 mg / 100 ml, de modo especialmente preferido por debajo de 20 mg / 100 ml.

En general, son preferidas las soluciones para inhalación en las que el contenido en edetato de sodio está situado en 0 a 10 mg / 100 ml.

- 10 A las soluciones para inhalación exentas de gas propulsor, conformes al invento, se les pueden añadir co-disolventes y/u otras sustancias auxiliares.

Los co-disolventes preferidos son los que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en particular alcohol isopropílico, glicoles - en particular propilen-glicol, polietilen-glicol, polipropilen-glicol, glicol-éteres, glicerol, polioxietilen-

- 15 alcoholes y polioxietilen-ésteres de ácidos grasos. Por el concepto de sustancias auxiliares y aditivas se entiende en este contexto cualquier sustancia farmacológicamente compatible, que no sea ninguna sustancia activa, pero que se pueda formular conjuntamente con la o las sustancia(s) activa(s) en el disolvente farmacológicamente apropiado, a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de sustancias
20 activas. Con preferencia, estas sustancias no desarrollan ningún efecto farmacológico indeseado. o en el contexto con la terapia pretendida ningún efecto farmacológico indeseado digno de mención o por lo menos ningún efecto farmacológico indeseado.

Entre las sustancias aditivas y auxiliares se cuentan p.ej. sustancias tensioactivas, tales como p.ej. lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, tales como polisorbatos, poli(vinil-pirrolidona), otros estabilizadores, compuestos formadores de complejos, antioxidantes y/o sustancias de conservación, que garantizan o prolongan la duración de
25 utilización de la formulación acabada de medicamentos, sustancias saboreantes, vitaminas y/u otras sustancias aditivas conocidas por el estado de la técnica. Entre las sustancias aditivas se cuentan también sales farmacológicamente inocuas, tales como
30 por ejemplo cloruro de sodio en calidad de agentes de isotonía.

Entre las sustancias auxiliares preferidas se cuentan antioxidantes, tales como por ejemplo ácido ascórbico, siempre y cuando que no se haya utilizado ya para el ajuste del valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y similares vitaminas o provitaminas presentes en el organismo humano.

- 35 Se pueden emplear sustancias de conservación a fin de proteger a la formulación con respecto de una contaminación con gérmenes. Como sustancias de conservación se adecuan las conocidas por el estado de la técnica, particularmente cloruro de cetil-

piridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico, o bien benzoatos tales como benzoato de sodio en la concentración conocida por el estado de la técnica. Las sustancias de conservación precedentemente mencionadas están contenidas con preferencia en concentraciones de hasta 50 mg / 100 ml, con especial preferencia entre 5 y 20 mg / 100 ml.

Las formulaciones preferidas contienen, además del disolvente, agua y la combinación de sustancias activas 1 y 2, todavía solamente cloruro de benzalconio y edetato de sodio. En otra forma preferida de realización, se prescinde del edetato de sodio.

Para la aplicación de las soluciones para inhalación, exentas de gas propulsor, conformes al invento, son apropiados especialmente los inhaladores que pueden nebulizar una pequeña cantidad de una formulación líquida en la dosificación necesaria terapéuticamente en el transcurso de unos pocos segundos en un aerosol apropiado para una terapia por inhalación. Dentro del marco del presente invento se prefieren los nebulizadores en los que ya una cantidad de menos que 100 µl, preferentemente de menos que 50 µl, de modo especialmente preferido entre 10 y 30 µl de sustancia activa se puede nebulizar preferentemente con una embolada para formar un aerosol con un tamaño medio de partículas de menos que 20 µm, preferentemente de menos que 10 µm, de manera tal que la porción inhalable del aerosol corresponda ya a la cantidad terapéuticamente activa.

Un dispositivo de este tipo para la administración sin gas propulsor de una cantidad dosificada de un medicamento líquido destinado a la aplicación por inhalación, se describe detalladamente por ejemplo en la solicitud de patente internacional WO 91/14468 así como también en la WO 97/12687 (allí particularmente en las Figuras 6a y 6b). Los (dispositivos) nebulizadores allí descritos son conocidos también por la denominación Respimat®.

Este nebulizador (Respimat®) se puede emplear ventajosamente para la generación de aerosoles inhalables conformes al invento que contienen la combinación de sustancias activas 1 y 2. Por causa de su forma similar a la cilíndrica y de un tamaño manejable desde menos que 9 hasta 15 cm en cuanto a la longitud y de 2 a 4 cm en cuanto a la anchura, este dispositivo lo puede llevar consigo el paciente en cualquier momento. El nebulizador proyecta un volumen definido de la formulación de medicamentos mediante aplicación de elevadas presiones a través de pequeñas boquillas, de manera tal que resultan aerosoles inhalables.

En lo esencial, el atomizador preferido consta de una parte superior de alojamiento, un alojamiento de bomba, una boquilla, un mecanismo tensor de bloqueo, un alojamiento de resorte, un resorte y un recipiente de reserva, caracterizado por

- 17 -

- un alojamiento de bomba, que está fijado a la parte superior del alojamiento, y que en uno de sus extremos lleva un cuerpo de boquilla con la boquilla o la disposición de boquilla,
- un émbolo hueco con un cuerpo de válvula,
- 5 - una brida de toma de fuerza, en la que está fijado el émbolo hueco, y que se encuentra situada en la parte superior del alojamiento,
- un mecanismo tensor de bloqueo, que se encuentra situado en la parte superior del alojamiento,
- 10 - un alojamiento de resorte con el resorte que se encuentra dentro de él, que está apoyado de modo capaz de girar en la parte superior del alojamiento mediante un apoyo de rotación,
- una parte inferior de alojamiento, que está encajada sobre el alojamiento del resorte en dirección axial.

El émbolo hueco con cuerpo de válvula corresponde a un dispositivo divulgado en el documento WO 97/12687. Éste penetra parcialmente en el cilindro del alojamiento de bomba y está dispuesto de modo axialmente desplazable en el cilindro. Particularmente se hace referencia a las Figuras 1-4 - en particular a la Figura 3 - y a las partes correspondientes de la memoria descriptiva. El émbolo hueco con cuerpo de válvula ejerce sobre su lado de alta presión, en el momento de la suelta del resorte, una presión de 5 a 60 Mpa (aproximadamente de 50 a 600 bar), de modo preferido de 10 a 60 Mpa (aproximadamente de 100 a 600 bar) sobre el fluido, que es la solución medida de sustancias activas. En tal caso se prefieren unos volúmenes de 10 a 50 microlitros, son especialmente preferidos unos volúmenes de 10 a 20 microlitros; es muy especialmente preferido un volumen de 15 microlitros por embolada.

El cuerpo de válvula está colocado preferentemente junto al extremo del émbolo hueco, que está orientado hacia el cuerpo de boquilla.

La boquilla en el cuerpo de boquilla está preferentemente microestructurada, es decir que se produce por una técnica micrométrica. Cuerpos de boquillas microestructuradas se divulgan por ejemplo en el documento WO-94/07607; a este documento se hace referencia por la presente en su contenido, particularmente se hace referencia a la Figura 1 allí divulgada y a su descripción.

El cuerpo de boquilla consta p.ej. de dos placas firmemente unidas entre sí a base de vidrio y/o silicio, de las que por lo menos una placa tiene uno o varios canales microestructurados, que unen el lado de entrada en la boquilla con el lado de salida desde la boquilla. Por el lado de salida desde la boquilla está situado por lo menos un orificio circular o no circular con una profundidad de 2 a 10 micrómetros y una anchura de 5 a 15 micrómetros, siendo la profundidad preferiblemente de 4,5 a 6,5 micrómetros

y la longitud de 7 a 9 micrómetros.

En el caso de existir varios orificios de boquillas, prefiriéndose dos de ellos, las direcciones de los chorros de las boquillas en el cuerpo de boquilla pueden discurrir paralelamente entre sí o están inclinadas una con respecto a la otra en dirección al respectivo orificio de boquilla. En el caso de un cuerpo de boquilla con por lo menos dos orificios de boquillas en el lado de salida, las direcciones de los chorros pueden estar inclinadas una con respecto a otra con un ángulo de 20 grados a 160 grados, se prefiere un ángulo de 60 a 150 grados, y se prefiere particularmente uno de 80 a 100°. Los orificios de boquilla están dispuestos preferentemente en una distancia de 10 a 200 micrómetros, de modo más preferido en una distancia de 10 a 100 micrómetros, de modo especialmente preferido de 30 a 70 micrómetros. Los más preferidos son los 50 micrómetros.

Las direcciones de los chorros se encuentran entre sí correspondientemente en el entorno de los orificios de boquilla.

El preparado líquido de medicamentos incide con una presión de entrada de hasta 600 bar, preferentemente de 200 a 300 bar, sobre el cuerpo de boquilla y se atomiza a través de los orificios de boquilla para formar un aerosol inhalable. Los preferidos tamaños de partículas o gotitas del aerosol están situados en hasta 20 micrómetros, preferiblemente entre 3 y 10 micrómetros.

El mecanismo tensor de bloqueo contiene un resorte, preferiblemente un resorte de compresión cilíndrico de forma helicoidal, como almacén acumulador para la energía mecánica. El resorte actúa sobre la brida de toma de fuerza como pieza de salto, cuyo movimiento es determinado por la posición de un miembro de bloqueo. El camino de la brida de toma de fuerza es limitado exactamente por un tope superior y otro inferior. El resorte es tensado preferiblemente por una transmisión que multiplica la fuerza, p.ej. un engranaje desplazable helicoidal, a través de un momento de torsión exterior, que al girar la parte superior del alojamiento se genera contra el alojamiento del resorte en la parte inferior del alojamiento. En este caso, la parte superior del alojamiento y la brida de toma de fuerza contienen una transmisión de cuñas de uno o múltiples pasos.

El miembro de bloqueo con superficies de bloqueo intercalables está dispuesto en forma anular en torno a la brida de toma de fuerza. Éste consta, p.ej. de un anillo en sí deformable elásticamente en sentido radial a base de un material sintético o de un metal. El anillo está dispuesto en un plano perpendicularmente al eje del atomizador. Después de haber tensado el resorte, las superficies de bloqueo del miembro de bloqueo se desplazan en el camino de la brida de toma de fuerza e impiden que el resorte se destense. El miembro de bloqueo se suelta mediante una tecla. La tecla de suelta está unida o acoplada con el miembro de bloqueo. Para soltar el miembro tensor de bloqueo,

la tecla de suelta se desplaza paralelamente al plano del anillo, y concretamente de modo preferible hacia dentro del atomizador; en tal caso, el anillo deformable se deforma en el plano del anillo. Detalles constructivos del mecanismo tensor de bloqueo se describen en el documento WO 97/20590.

5 La parte inferior del alojamiento se desplaza en dirección axial a través del alojamiento del resorte y cubre al apoyo, a la propulsión del husillo y al recipiente de reserva para el fluido.

10 Al accionar el atomizador, la parte superior del alojamiento se hace girar con respecto a la parte inferior del alojamiento, realizándose que la parte inferior del alojamiento arrastra consigo al alojamiento del resorte. En tal caso, el resorte es conjuntamente comprimido y tensado a través del engranaje desplazable helicoidal, y el mecanismo de bloqueo se engatilla automáticamente. El ángulo de rotación es preferiblemente una fracción de número entero de 360 grados, p.ej. de 180 grados. Al mismo tiempo que se tensa el resorte, la parte de toma de fuerza en la parte superior del alojamiento es desplazada por un camino previamente establecido, el émbolo hueco se
15 hace retroceder dentro del cilindro en el alojamiento de bomba, con lo que una cantidad parcial del fluido es aspirada desde el recipiente de reserva hacia el espacio a alta presión delante de la boquilla.

20 En el atomizador se pueden introducir y usar eventualmente unos tras de otros varios recipientes de reserva intercambiables que contienen el fluido que se ha de atomizar. El recipiente de reserva contiene la composición acuosa de aerosol conforme al invento.

25 El proceso de atomización es iniciado por ligero apriete de la tecla de suelta. En tal caso el mecanismo de bloqueo deja libre el camino para la parte de toma de fuerza. El resorte tensado desplaza al émbolo hacia el interior del cilindro del alojamiento de bomba. El fluido sale desde la boquilla del atomizador en una forma atomizada.

 Detalles constructivos adicionales se divulgan en las solicitudes de patente PCT WO 97/12683 y WO 97/20590, a las que se hace referencia por la presente en su contenido.

30 Las piezas componentes del atomizador (nebulizador) están hechas de un material apropiado de modo correspondiente a su función. El alojamiento del atomizador y - siempre que lo permita la función - también otras piezas se fabrican preferentemente de un material sintético, p.ej. por el procedimiento de moldeo por inyección. Para finalidades medicinales se utilizan materiales fisiológicamente inocuos.

35 En las Figuras 2a/b anejas a esta solicitud de patente, que son idénticas a las Figuras 6a/b del documento WO 97/12687, se describe el nebulizador (Respimat®), con el que se pueden inhalar ventajosamente las composiciones acuosas de aerosoles

conformes al invento.

La Figura 2a muestra una sección longitudinal a través del atomizador cuando está tensado el resorte, y la Figura 2b muestra una sección longitudinal a través del atomizador cuando está destensado el resorte.

5 La parte superior (51) del alojamiento contiene el alojamiento (52) de la bomba, junto a cuyo extremo se coloca la montura (53) para la boquilla del atomizador. En la montura se encuentran el cuerpo (54) de boquilla y un filtro (55). El émbolo hueco (57), fijado en la brida de toma de fuerza (56) del mecanismo tensor de bloqueo, penetra parcialmente en el cilindro del alojamiento de bomba. En su extremo, el émbolo hueco
10 soporta al cuerpo de válvula (58). El émbolo hueco está hermetizado mediante la junta hermética (59). Dentro de la parte superior del alojamiento se encuentra situado el tope (60), en el que se apoya la brida de toma de fuerza cuando está destensado el resorte. Junto a la brida de toma de fuerza se encuentra el tope (61), en el que se apoya la brida de toma de fuerza cuando está tensado el resorte. Después de haber tensado el resorte,
15 el miembro de bloqueo (62) se desplaza entre el tope (61) y un apoyo de sustentación (63) situado en la parte superior del alojamiento. La tecla de suelta (64) está en comunicación con el miembro de bloqueo. La parte superior del alojamiento termina en la embocadura (65) y está cerrada con la caperuza protectora (66) encajable encima de ella.

20 El alojamiento (67) de resorte, provisto de un resorte de compresión (68), está apoyado de modo capaz de girar en la parte superior del alojamiento mediante los apéndices de salto elástico (69) y el apoyo de rotación. A través del alojamiento del resorte se desplaza la parte inferior (70) del alojamiento. Dentro del alojamiento del resorte se encuentra el recipiente de reserva (71) intercambiable para el fluido (72) que
25 se ha de atomizar. El recipiente de reserva es cerrado con el tapón (73), a través del que penetra el émbolo hueco dentro del recipiente de reserva y se sumerge con su extremo en el fluido (reserva de solución de sustancias activas).

En la superficie de envoltura del alojamiento de resorte está colocado el husillo (74) para el mecanismo contador mecánico. Junto al extremo del husillo, que está
30 orientado hacia la parte superior del alojamiento, se encuentra el piñón de accionamiento (75). Sobre el husillo se asienta la corredera (76).

El nebulizador que antes se ha descrito es apropiado para nebulizar las composiciones de aerosol conformes al invento para dar un aerosol apropiado para la inhalación.

35 Si la formulación conforme al invento se nebuliza mediante la técnica precedentemente descrita (con el Respimat®), la masa esparcida debería corresponder en por lo menos un 97 %, preferiblemente en por lo menos un 98 % de todos los accionamientos

25

del inhalador (emboladas) a una cantidad definida con un intervalo de tolerancia de como máximo 25 %, preferiblemente de 20 % de esta cantidad. Preferiblemente, por cada embolada se esparcen entre 5 y 30 mg de formulación como una masa definida, de modo especialmente preferido entre 5 y 20 mg.

5 La formulación conforme al invento se puede nebulizar sin embargo también mediante otros inhaladores distintos de los que se han descrito en lo que antecede, por ejemplo inhaladores por corriente-chorros (*Jet-Stream*) u otros nebulizadores estacionarios.

10 Correspondientemente, un aspecto adicional del presente invento se refiere a medicamentos en forma de soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gas propulsor como se han descrito precedentemente, en vinculación con un dispositivo apropiado para la administración de estas formulaciones, preferentemente en vinculación con el Respimat®. Preferiblemente, el presente invento se refiere a soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gas propulsor, que están caracterizadas por la
15 combinación de sustancias activas 1 y 2 conformes al invento en vinculación con el dispositivo conocido por la denominación Respimat®. Además, el presente invento se refiere a los dispositivos para inhalación precedentemente mencionados, preferentemente al Respimat®, que están caracterizados porque contienen las soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gas propulsor conformes al invento, precedentemente
20 descritas.

Las soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gas propulsor, conformes al invento, junto a las soluciones y suspensiones precedentes, previstas para la aplicación en el Respimat®, se pueden presentar también en forma de concentrados o de soluciones o suspensiones para inhalación estériles, prestas para el uso. A partir
25 de los concentrados se pueden generar, por ejemplo por adición de soluciones isotónicas de cloruro de sodio, formulaciones prestas para el uso. Las formulaciones estériles prestas para el uso se pueden aplicar mediante nebulizadores estacionarios o transportables que funcionan accionados por energía, los cuales generan aerosoles inhalables mediante ultrasonidos o aire comprimido según el principio de Venturi u otros
30 principios.

Correspondientemente, un aspecto adicional del presente invento se refiere a medicamentos en forma de las soluciones o suspensiones para inhalación, exentas de gas propulsor, como se han descrito precedentemente, que se presentan en forma de concentrados o formulaciones estériles prestas para el uso, en vinculación con un
35 dispositivo apropiado para la administración de estas soluciones, caracterizado porque en el caso de este dispositivo se trata de un nebulizador estacionario o transportable que funciona accionado por energía, el cual genera aerosoles inhalables mediante

ultrasonidos o aire comprimido según el principio de Venturi u otros principios.

Los siguientes Ejemplos sirven para ofrecer una explicación más amplia del presente invento, sin limitar no obstante la extensión del invento a las siguientes formas de realización, dadas a modo de ejemplo.

5

Materiales de partida

Bromuro de tiotropio:

10 El bromuro de tiotropio, empleado en los siguientes ejemplos de formulación, se puede obtener tal como se describe en la solicitud de patente europea EP 418.716 A1.

Para la producción de los polvos para inhalación conformes al invento se puede emplear asimismo un monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino. Este monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino es obtenible de acuerdo con el modo de proceder que se describe seguidamente.

15 En un apropiado recipiente de reacción se incorporan 15,0 kg de bromuro de tiotropio 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
20 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
25 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 acetona fría (a 10-15°C). Los cristales obtenidos se secan a 25°C durante 2 horas en una corriente de nitrógeno.

30 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 un tamaño de micrómetros según procedimientos conocidos, para poner a disposición la sustancia activa en forma del tamaño medio de partículas que corresponde a las especificaciones conformes al invento.

Ejemplos de formulación

A) Polvos para inhalación:

1)

5	Constituyentes	µg por cápsula
	Bromuro de tiotropio	21,7
	AWD-12-281	200
	Lactosa	4.778,3
	Suma	5.000

10

2)

15	Constituyentes	µg por cápsula
	Bromuro de tiotropio	21,7
	AWD-12-281	125
	Lactosa	4.853,3
	Suma	5.000

3)

20	Constituyentes	µg por cápsula
	Bromuro de tiotropio x H ₂ O	22,5
	AWD-12-281	250
	Lactosa	4.727,5
	Suma	5.000

25

4)

30	Constituyentes	µg por cápsula
	Bromuro de tiotropio	21,7
	AWD-12-281	250
	Lactosa	4.728,3
	Suma	5.000

28

5)

5	Constituyentes	µg por cápsula
	Bromuro de tiotropio x H ₂ O	22,5
	AWD-12-281	495
	Lactosa	4.482,5
	Suma	5.000

6)

10	Constituyentes	µg por cápsula
	Bromuro de tiotropio	21,7
	AWD-12-281	400
	Lactosa	4.578,3
	Suma	5.000

7)

20	Constituyentes	µg por cápsula
	Bromuro de tiotropio x H ₂ O	22,5
	Un compuesto de la Fórmula 2a	250
	Lactosa	4.727,5
	Suma	5.000

B) Aerosoles para inhalación que contienen gas propulsor:

1) Aerosol en suspensión:

30	Constituyentes	% en peso
	Bromuro de tiotropio	0,015
	AWD-12-281	0,068
	Lecitina de soja	0,2
	TG 134a : TG 227 = 2:3	hasta 100

2) Aerosol en suspensión:

5	Constituyentes	% en peso
	Bromuro de tiotropio	0,029
	AWD-12-281	0,033
	Etanol, absoluto	0,5
	Miristato de isopropilo	0,1
	TG 227	hasta 100

3) Aerosol en suspensión:

10	Constituyentes	% en peso
	Bromuro de tiotropio	0,029
	AWD-12-281	0,033
	Etanol, absoluto	0,5
	Miristato de isopropilo	0,1
	TG 227	hasta 100

4) Aerosol en suspensión:

20	Constituyentes	% en peso
	Bromuro de tiotropio	0,029
	AWD-12-281	0,033
	Etanol, absoluto	0,5
	Miristato de isopropilo	0,1
	TG 227	hasta 100

5) Aerosol en suspensión:

25	Constituyentes	% en peso
	Bromuro de tiotropio	0,029
	Un compuesto de la Fórmula 2a	0,033
	Etanol, absoluto	0,5
	Miristato de isopropilo	0,1
	TG 227	hasta 100

REIVINDICACIONES

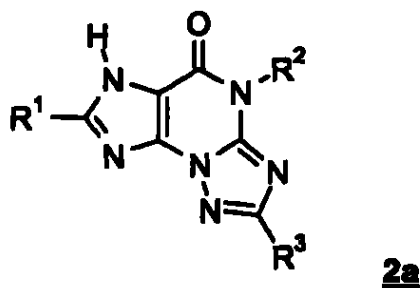
1. Medicamento, caracterizado por un cierto contenido de uno o varios agentes anticolinérgicos (1) en combinación con uno o varios agentes inhibidores de PDE-IV (2), eventualmente en forma de sus enantiómeros, de mezclas de los enantiómeros o en forma de los racematos, eventualmente en forma de los solvatos o hidratos así como eventualmente en común con una sustancia auxiliar farmacéuticamente compatible.

2. Medicamento según la reivindicación 1, caracterizado porque las sustancias activas 1 y 2 están contenidas o bien en común en una única forma de presentación o en dos formas de presentación separadas.

3. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la sustancia activa 1 está seleccionada entre el grupo que consta de sales de tiotropio, sales de oxitropio o sales de ipratropio, preferiblemente sales de tiotropio.

4. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la sustancia activa 1 está contenida en forma del cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, sulfato o para-tolueno-sulfonato, preferentemente en forma del bromuro.

5. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la sustancia activa 2 se selecciona entre el grupo que consta de enprofilina, roflumilast, ariflo, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A, AWD-12-281, así como los heterociclos nitrogenados tricíclicos de la Fórmula general 2a



en los que

R¹ puede significar alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₅-C₈, fenilo, bencilo o un anillo heterocíclico saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos, seleccionados entre el grupo formado por oxígeno y nitrógeno;

R² puede significar alquilo C₁-C₈ o alquenilo C₂-C₄;

R³ puede significar alquilo C₁-C₈, que puede estar sustituido eventualmente con

81

- 27 -

alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_5-C_8 , fenoxi o con un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, que puede contener uno o dos heteroátomos, seleccionados entre el grupo formado por oxígeno y nitrógeno, o puede significar cicloalquilo C_5-C_8 , o bien fenilo o bencilo eventualmente sustituido con alcoxi C_1-C_4 .

eventualmente en forma de sus racematos, de sus enantiómeros, en forma de sus diastereoisómeros y de sus mezclas, eventualmente en forma de sus tautómeros así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

6. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el compuesto 2 se selecciona entre el grupo que consta de enprofilina, roflumilast, ariflo, AED-12-281 así como los heterociclos nitrogenados tricíclicos de la Fórmula general 2a.

7. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque las relaciones en peso de 1 a 2 están situadas en un intervalo de 1:300 a 50:1, preferentemente de 1:250 a 40:1.

8. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque una aplicación en una sola vez corresponde a una dosificación de la combinación de sustancias activas 1 y 2 de 0,01 a 10.000 μg , preferiblemente de 0,1 a 2.000 μg .

9. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se presenta en forma de una forma de presentación apropiada para la inhalación.

10. Medicamento según la reivindicación 9, caracterizado porque se trata de una forma de presentación seleccionada entre el grupo de los polvos para inhalación, los aerosoles dosificables con un contenido de gas propulsor y soluciones o suspensiones para inhalación, exentas de gas propulsor.

11. Medicamento según la reivindicación 10, caracterizado porque es un polvo para inhalación que contiene las sustancias activas 1 y 2 en mezcla con sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas, seleccionadas entre el grupo que consta de monosacáridos, disacáridos, oligo- y poli-sacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estas sustancias auxiliares entre sí.

12. Polvo para inhalación según la reivindicación 11, caracterizado porque la sustancia auxiliar presenta un tamaño medio máximo de partículas de hasta 250 μm , preferentemente entre 10 y 150 μm .

13. Cápsulas caracterizadas por un cierto contenido de un polvo para inhalación según la reivindicación 11 ó 12.

14. Medicamento según la reivindicación 10, caracterizado porque es un polvo para inhalación, que como constituyentes contiene solamente las sustancias activas 1 y 2.

15. Medicamento según la reivindicación 10, caracterizado porque se trata de un aerosol para inhalación con un contenido de gas propulsor, que contiene las sustancias activas 1 y 2 en forma disuelta o dispersa.
- 5 16. Aerosol para inhalación con un contenido de gas propulsor según la reivindicación 15, caracterizado porque como gas propulsor contiene hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano, o hidrocarburos halogenados tales como derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano.
- 10 17. Aerosol para inhalación con un contenido de gas propulsor según la reivindicación 16, caracterizado porque el gas propulsor consiste en TG134a, TG227 o una mezcla de ellos.
- 15 18. Aerosol para inhalación con un contenido de gas propulsor según las reivindicaciones 15, 16 ó 17, caracterizado porque eventualmente contiene uno o varios constituyentes adicionales seleccionados entre el grupo que consta de co-disolventes, estabilizadores, agentes tensioactivos (con actividad superficial), antioxidantes, agentes lubricantes y agentes para el ajuste del valor del pH.
19. Aerosol para inhalación con un contenido de gas propulsor según una de las reivindicaciones 15 a 18, caracterizado porque puede contener hasta 5 % en peso de las sustancias activas 1 y/o 2.
- 20 20. Medicamento según la reivindicación 10, caracterizado porque se trata de una solución o suspensión para inhalación, exenta de gas propulsor, que contiene como disolvente agua, etanol o una mezcla de agua y etanol.
21. Solución o suspensión para inhalación según la reivindicación 20, caracterizada porque el valor del pH es de 2 - 7, preferiblemente de 2 - 5.
- 25 22. Solución o suspensión para inhalación según la reivindicación 21, caracterizada porque el pH se ajusta por medio de un ácido seleccionado entre el grupo que consta de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y ácido propiónico o mezclas de ellos.
- 30 23. Solución o suspensión para inhalación según una de las reivindicaciones 20 a 22, caracterizada porque contiene eventualmente otros co-disolventes y/u otras sustancias auxiliares.
- 35 24. Solución o suspensión para inhalación según la reivindicación 23, caracterizada porque como co-disolventes contiene constituyentes, que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en particular alcohol isopropílico, glicoles - en particular propilen-glicol, polietilen-glicol, polipropilen-glicol, glicol-éteres, glicerol, polioxietilen-alcoholes y polioxietilen-ésteres de ácidos grasos.
25. Solución o suspensión para inhalación según una de las reivindicaciones

- 29 -

23 ó 24, caracterizada porque como sustancias auxiliares contiene sustancias tensioactivas, estabilizadores, compuestos formadores de complejos, antioxidantes y/o sustancias de conservación, sustancias saboreantes, sales farmacológicamente inocuas y/o vitaminas.

5 26. Solución o suspensión para inhalación según la reivindicación 25, caracterizada porque como agente formador de complejos contiene ácido edifínico o una sal del ácido edifínico, preferentemente edetato de sodio.

10 27. Solución o suspensión para inhalación según la reivindicación 25 ó 26, caracterizada porque como agentes antioxidantes contiene compuestos seleccionados entre el grupo que consta de ácido ascórbico, vitamina A, vitamina E y tocoferoles.

 28. Solución o suspensión para inhalación según las reivindicaciones 25, 26 ó 27, caracterizada porque como agente de conservación contiene compuestos seleccionados entre cloruro de cetil-piridinio, cloruro de benzalconio, ácido benzoico y benzoatos.

15 29. Solución o suspensión para inhalación según una de las reivindicaciones 23 a 28, caracterizada porque junto con las sustancias activas 1 y 2 y el disolvente contiene solamente además cloruro de benzalconio y edetato de sodio.

20 30. Solución o suspensión para inhalación según una de las reivindicaciones 23 a 28, caracterizada porque junto con las sustancias activas 1 y 2 y el disolvente contiene solamente además cloruro de benzalconio.

 31. Solución o suspensión para inhalación según una de las reivindicaciones 20 a 30, caracterizada porque se trata de un concentrado o de una solución o suspensión para inhalación estéril, presta para el uso.

25 32. Utilización de una cápsula según la reivindicación 13 en un inhalador, preferiblemente en un "Handihaler".

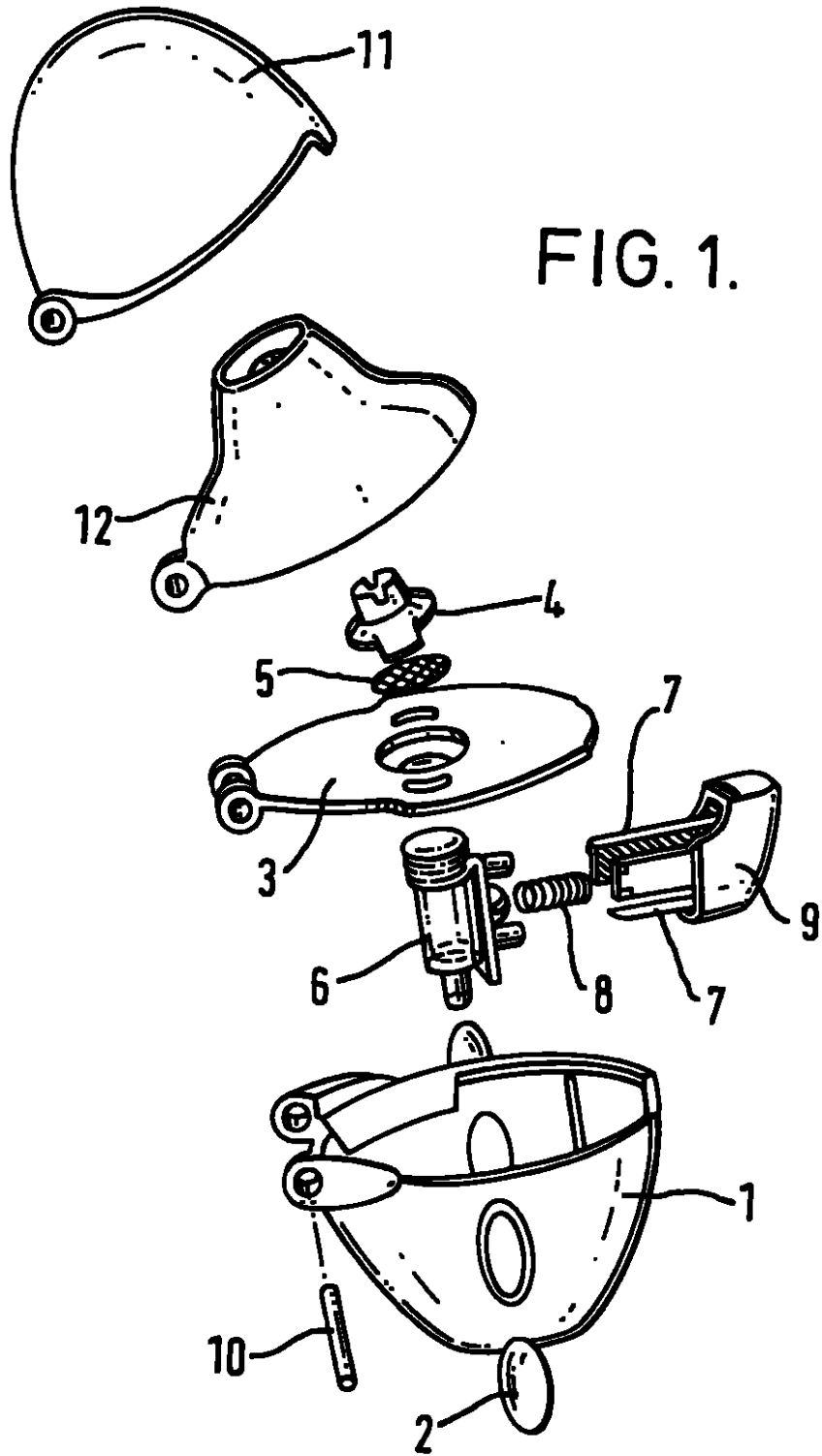
 33. Utilización de una solución para inhalación según una de las reivindicaciones 20 a 30 para la nebulización en un inhalador según el documento WO 91/14468 o en un inhalador como se describe en las Figuras 6a y 6b del documento WO 97/12687.

30 34. Utilización de una solución para inhalación según la reivindicación 31 para la nebulización en un nebulizador estacionario o transportable, que funciona accionado por energía, el cual genera aerosoles inhalables mediante ultrasonidos o aire comprimido según el principio de Venturi u otros principios.

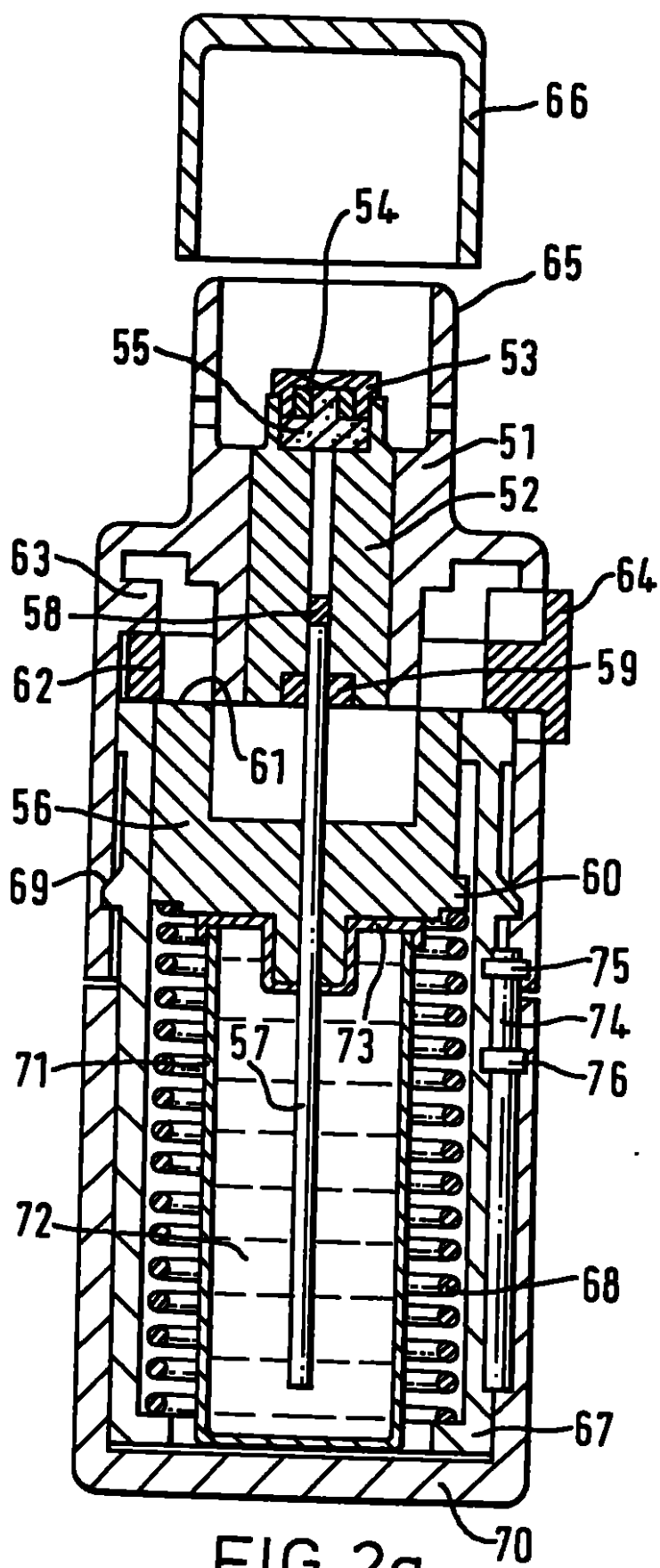
35 35. Utilización de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 31 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

8x

1 / 3



2 / 3



3 / 3

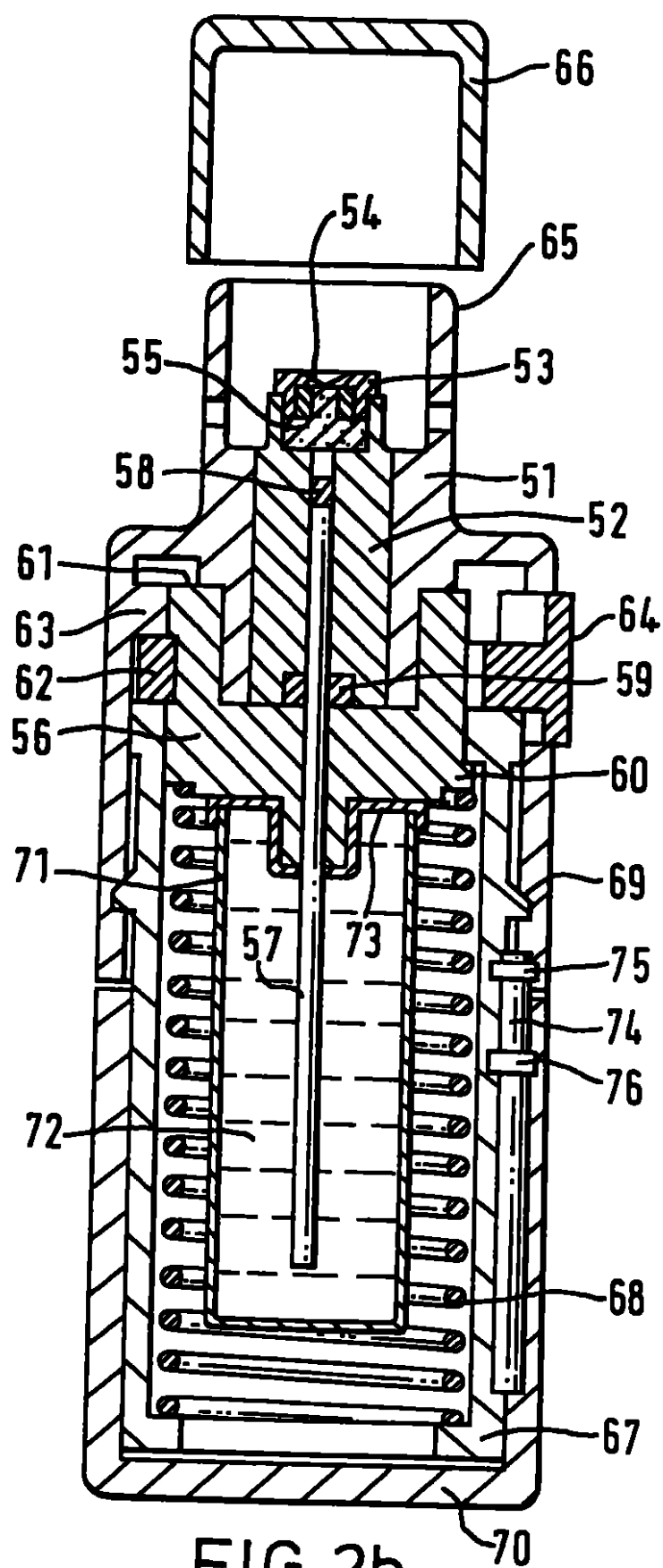


FIG. 2b.

CAVELIER

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

179

202 82
Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, 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

13736
0564

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 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, enseñanzas, 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,

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 definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken 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

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 officiosos.

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

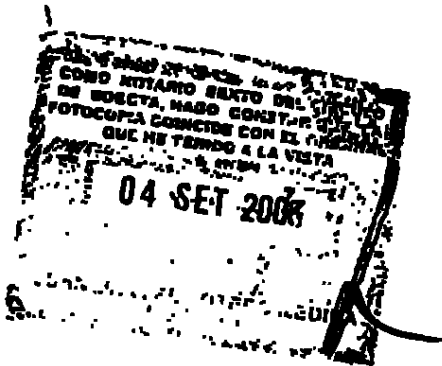
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

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 esta 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 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

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

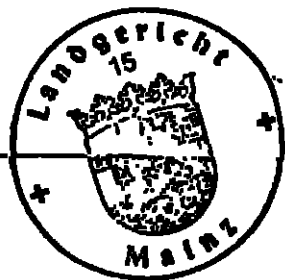
Binger Straße 173

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



[Signature]
Notary Public
(Signature-seal)

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

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

Bestätigt

KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die

Erteilung der

Legalisation

Wert: EUR 20.000,00

JVKostO v.26.7.57

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: EUR 18,00

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

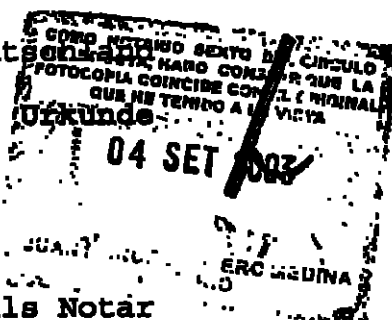
7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

In Vertretung:

[Signature]
Justizsekretärin



A decorative diagonal line with circular end caps, likely a section separator.



TRADUCCION OFICIAL No. 9468

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

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

Sigue autenticación notarial en español e inglés de las firmas
antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred
Fuchs, el 21 de marzo 2003. ~~Notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs~~ No. 371/2003.

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

102 APR 1964
DISTRIBUTION
- Recd. ...
... ..

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria 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

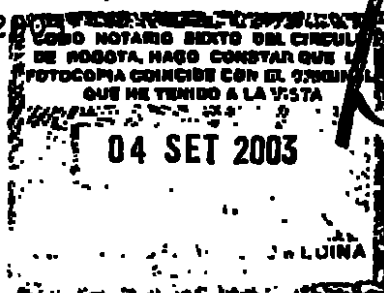
Fdo.: ilegible

(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 2003



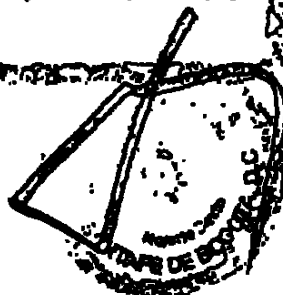
LUZ ARIAS DE HECHER
SECRETARIA DE JUSTICIA
Fdo. *[Signature]*
Ingelheim am Rhein

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de
Herber

CON LA FIRMA REGISTRADA POR (LOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR 2003



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 APR 09 11:08

JEFE DE VALUACIONES BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

214547

197990

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DADO PARA 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

04 JUL 2003

NOTARIA

91

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO(COPIA)
Radicacion : 83877336 00000000 Folios: 91
Fecha (MM): 2003-09-04 17:10:19
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 62,144
FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15534320	01/09/2003	56,115,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Qto 12736 - 041 - 017 - 1

Radicacion : 83077336 00000000 Folios: 91
Fecha (AMD): 2003-09-04 17:18:19
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

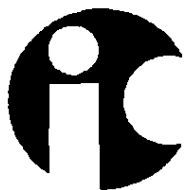
REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

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

Firma Responsable:

Andrea Rosset

Fecha:



Folio 93

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

REFERENCIA:	Radicación No.	03-77338
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/01988
	Fecha Inicio fase nacional	07/10/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1338
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 24 OCT. 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202056