

Q.F.



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

PCI

**SOLICITUD**  
**PATENTE DE INVENCION**

**04-3764**

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO

AGENTE ANTICOLINERGICO CRISTALINA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION

Y SU UTILIZACION PARA LA PREPARACION DE UN MEDICAMENTO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

DOMICILIO

Ingelheim, Alemania

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

Código 1092

22. BOGOTÁ, D. C.

SS.



**Industria y Comercio** 04 003764 00  
SUPERINTENDENCIA

**PETITORIO**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04003764 20000000

Folios: 16

Fecha (ARO): 2004-01-20 17:08:34

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENT

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

**SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.  
☐ Capítulo I.☐ Patente de Modelo de Utilidad.  
☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE**  
(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM  
PHARMA GMBH & CO. KG.**  
sociedad constituida y existente bajo las  
leyes de Alemania  
Dirección: 55216 Ingelheim,  
Alemania  
Domicilio: Ingelheim,  
Alemania

**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐  
C.E. ☐NIT ☐  
Otro ☐  
Cual ☐

Número \_\_\_\_\_

3

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**

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

**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒  
C.E. ☐NIT ☐  
Otro ☐  
Cual ☐Número 438.019 T.P. 31.929

4

**INVENTOR (ES)**  
(72)

1. **PETER, SIEGER**  
Wielandstrasse 27,  
88441Mittelbiberach  
Alemania

2. **ULRIKE, WERTMANN**  
Thueringenstrasse 8  
88400 Biberach,  
Alemania

5

**PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/EP02/06291Fecha: 8 de Junio de 2001Publicación Internacional No. WO 03/000265 A1Fecha : 3 de Enero de 2003

6

**Título (54)**

AGENTE ANTICOLINÉRGICO CRISTALINO, PROCEDIMIENTO PARA SU  
PREPARACIÓN Y SU UTILIZACIÓN PARA LA PREPARACIÓN DE UN MEDICAMENTO

7

**Clasificación Internacional (51)** A61K 31/46, C07D 451/10

8

**Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE  
DE

(32) Fecha

22 de Junio de 2001  
8 de Abril de 2002

(31) Número de Solicitud

101 29 710.6  
102 15 436.8

9

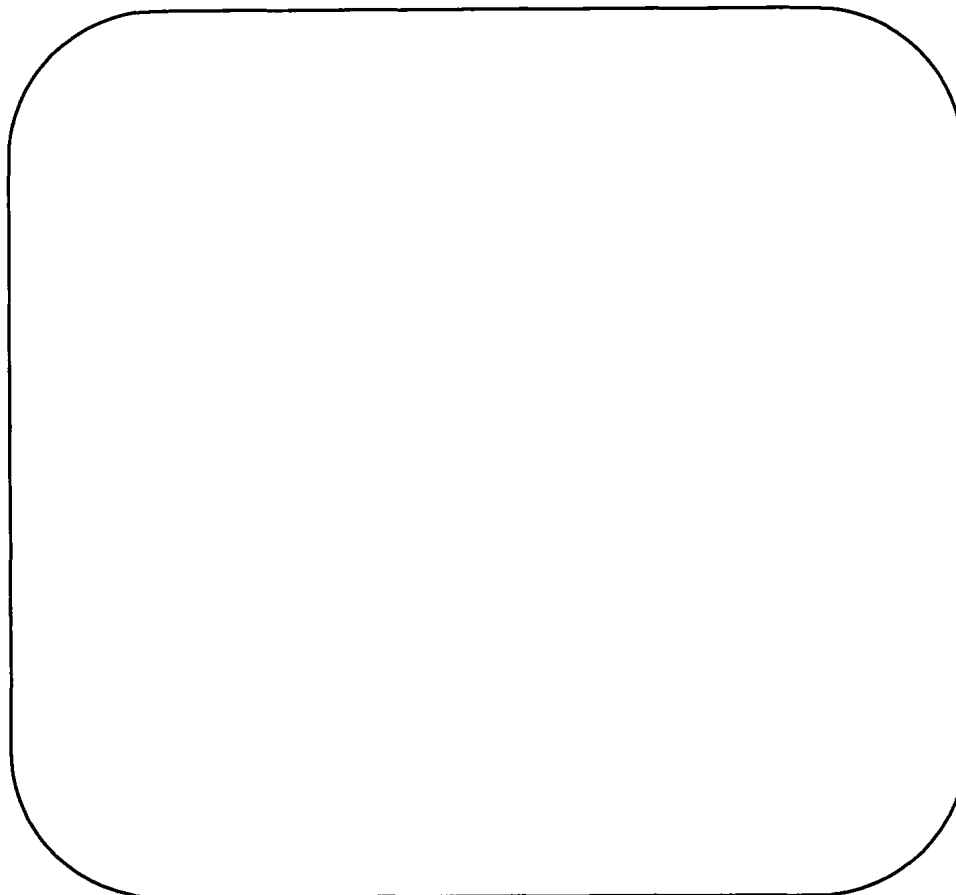
**Comprobante de pago No.: 04-3.587 Fecha: 19 de Enero de 2004**

10

**Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.
- ☐ 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 CARACTERÍSTICA**

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

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

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

## REPRESENTACION Y PODER

## REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**

domiciliado (s) en/of  
**55216 Ingelheim, Germany**

15356  
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° 72 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, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

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

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

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

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21<sup>st</sup> day of March  
en/in Ingelheim  
por/by \_\_\_\_\_

Firma Signature

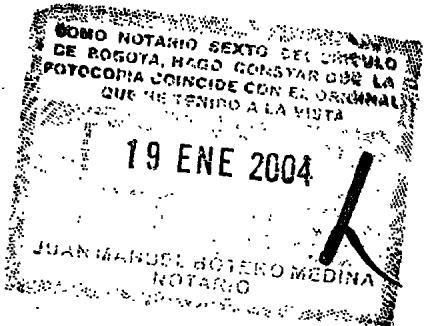
**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**

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 la 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

procurists

of the company Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein

Binger Straße 173

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

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

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

The Notary Public  
(Signature-seal)

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel

des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

## KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die

Erteilung der

Legalisation

Wert: EUR 20.000,00

JVKostO v.26.7.57

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: EUR 18,00

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

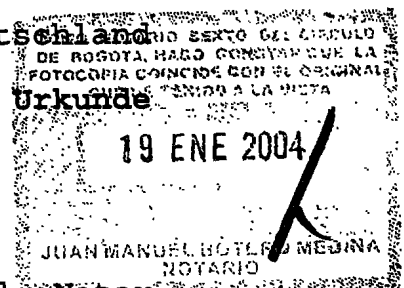
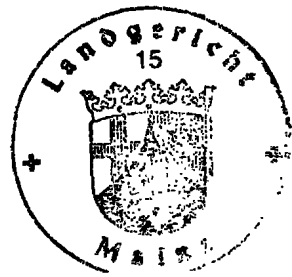
9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

In Vertretung:

Justizsekretärin



Dr. Harald Binger  
(Dr. Harald Binger)  
Vizepräsident



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO  
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE HE TENIDO A LA VISTA

19 ENE 2004

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA  
NOTARIO

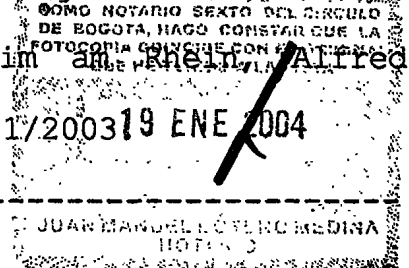
TRADUCCION OFICIAL No. 9468

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

-----

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

Sigue autenticación notarial en español e inglés de las firmas antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/200319 ENE 2004



-----

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

Luz Arriaga de Herber  
f. k. e. t.



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 /

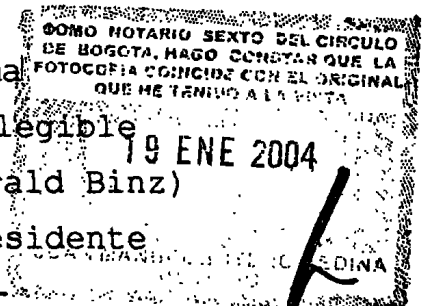
9. Sello

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

*[Handwritten signature]*

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

Luz Arriaga de  
Herber

CONCORDA CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR. 2003

2003 JUN 15 CIPUS



NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 ABR - 11 11:08

JEFE DE RELACIONES  
EXTERNALES

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERNALES

17 2 11 5 4 2

Luz Arriaga de Herber

CUYA FIRMA AFECTA EL  
DOCUMENTO DESEMPLEA  
LAS FUNCIONES ASIGNADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

19 ENE 2004

JUAN MANUEL GARCIA MEDINA

## ERFASST

(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  
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/000265 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/46,  
C07D 451/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06391

(22) Internationales Anmeldedatum:  
8. Juni 2002 (08.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 29 710.6 22. Juni 2001 (22.06.2001) DE  
102 15 436.8 8. April 2002 (08.04.2002) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SIEGER, Peter  
[DE/DE]; Wielandstrasse 27, 88441 Mittelbiberach (DE).  
WERTHMANN, Ulrike [DE/DE]; Biberacher Strasse 98,  
88441 Mittelbiberach (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).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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.

A1

WO 03/000265

(54) Title: CRYSTALLINE ANTICHOLINERGIC, METHOD FOR ITS PRODUCTION, AND USE THEREOF IN THE PRO-  
DUCTION OF A DRUG

(54) Bezeichnung: KRISTALLINES ANTICHOLINERGIKUM, VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG UND DESSEN  
VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG EINES ARZNEIMITTELS

(57) Abstract: The invention relates to crystalline, water-free (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-  
dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonane-bromide, to a method for its production, and to the use thereof in the production  
of a drug, especially in the production of an anticholinergic drug.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft kristallines, wasserfreies (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-  
9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-bromid, Verfahren zu dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung zur Her-  
stellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Anticholinergikums mit anticholinergischer Wirkung.

WO 03/000265

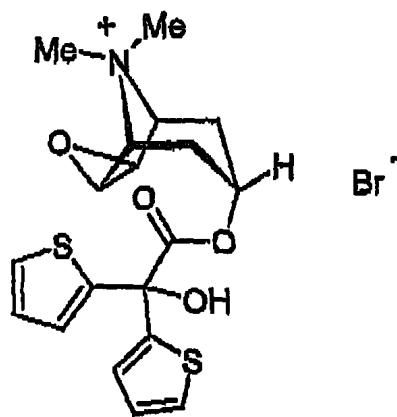
PCT/EP02/06291

## Kristallines Anticholinergikum, Verfahren zu dessen Herstellung und dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels

Die Erfindung betrifft ein kristallines  $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonane-bromid in der wasserfreien Form, Verfahren zu dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels mit anticholinergischer Wirkung.

### Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung  $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonane-bromid, ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



(I)

Die Verbindung besitzt wertvolle pharmakologische Eigenschaften und ist unter dem Namen Tiotropiumbromid (BA679BR) bekannt. Tiotropiumbromid stellt ein hochwirksames Anticholinergikum dar und kann deshalb bei der Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) einen therapeutischen Nutzen entfalten.

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

Die richtige Herstellung der vorgenannten, zur inhalativen Verabreichung eines Arzneiwirkstoffes verwendbaren Zusammensetzungen stützt sich auf verschiedene

YY 03/000265

PCT/EP03001301

## 2

Parameter, die mit der Beschaffenheit des Arzneiwirkstoffes selbst verbunden sind. Bei Arzneimitteln, die wie Tiotropiumbromid in Form von Inhalationspulvern oder Inhalationsaerosolen zur Anwendung gelangen, wird der kristalline Wirkstoff in gemahlener (mikronisierter) Form zur Herstellung der Formulierung verwendet. Da für die pharmazeutische Qualität einer Arzneimittelformulierung stets dieselbe kristalline Modifikation des Wirkstoffs gewährleistet sein muß, sind vor diesem Hintergrund an die Stabilität und Eigenschaften des kristallinen Wirkstoffes erhöhte Anforderungen zu stellen. Es ist besonders wünschenswert, den Wirkstoff in Form einer einheitlichen und klar definierten Kristallmodifikation bereitzustellen. Es ist ferner besonders wünschenswert, den Wirkstoff in einer kristallinen Form bereitzustellen, die nicht zur Bildung von Polymorphen neigt.

Neben den vorstehend angegebenen Erfordernissen ist generell zu berücksichtigen, dass jede Änderung des Feststoffzustandes eines Arzneimittels, welche dessen physikalische und chemische Stabilität verbessern kann, gegenüber weniger stabilen Formen desselben Arzneimittels einen erheblichen Vorteil ergibt.

Die Aufgabe der Erfindung besteht somit in der Bereitstellung einer neuen, stabilen Kristallform der Verbindung Tiotropiumbromid, die den vorstehend genannten hohen Anforderungen, die an einen Arzneimittelwirkstoff zu richten sind, genügen.

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Es wurde gefunden, daß Tiotropiumbromid je nach Wahl der Bedingungen, die bei der Reinigung des nach der technischen Herstellung erhaltenen Rohprodukts angewendet werden können, in unterschiedlichen kristallinen Modifikationen anfällt.

Es wurde gefunden, daß diese unterschiedlichen Modifikationen maßgeblich durch Wahl der zur Kristallisation eingesetzten Lösemittel sowie durch Wahl der beim Kristallisationsprozess gewählten Verfahrensbedingungen gezielt erhalten werden können.

Es wurde überraschenderweise festgestellt, daß ausgehend vom Monohydrat des Tiotropiumbromids, welches durch die Wahl spezifischer Reaktionsbedingungen in kristalliner Form erhalten werden kann, eine wasserfreie Kristallmodifikation des Tiotropiumbromids erhalten werden kann, die den eingangs genannten hohen Anforderungen genügt und somit die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabe löst. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung dieses kristalline, wasserfreie Tiotropiumbromid. Eine im Rahmen der vorliegenden Erfindung erfolgende Bezugnahme auf die Bezeichnung Tiotropiumbromid-anhydrat ist als

WO 03/000265

No 21089 CT/EP02/06291

10

10

Bezugnahme auf das erfindungsgemäße kristalline Tiotropiumbromid in wasserfreier Form anzusehen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Herstellungsverfahren der kristallinen Form des wasserfreien Tiotropiumbromids. Dieses Herstellungsverfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß Tiotropiumbromid, welches beispielsweise nach der in der EP 418 716 A1 offenbarten Herstellungsvorschrift erhalten worden ist, in Wasser aufgenommen wird, die erhaltene Mischung erwärmt wird und abschließend das Hydrat des Tiotropiumbromids unter langsamem Abkühlen kristallisiert werden. Aus dem so erhaltenen kristallinen Tiotropiumbromid-monohydrat kann dann durch Trocknung, wasserfreies, kristallines Tiotropiumbromid erhalten werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid, welches durch vorstehende Vorgehensweise erhältlich ist.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Herstellungsverfahren von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid ausgehend von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat, welches nachfolgend detaillierter beschrieben wird.

Zur Herstellung des kristallinen Monohydrats ist es erforderlich, Tiotropiumbromid, welches beispielsweise nach der in der EP 418 716 A1 offenbarten Herstellungsvorschrift erhalten worden ist, in Wasser aufzunehmen, zu Erwärmen, eine Reinigung mit Aktivkohle durchzuführen und nach Abtrennen der Aktivkohle unter langsamem Abkühlen das Tiotropiumbromid-monohydrat langsam zu kristallisieren. Aus diesem Kristallinat wird durch vorsichtiges Erwärmen bei mehr als 50°C, vorzugsweise bei 60-100°C besonders bevorzugt bei 70-100°C unter vermindertem Druck, vorzugsweise im Hochvakuum über einen Zeitraum von 15 Minuten bis 24 Stunden, vorzugsweise 20 Minuten bis 12 Stunden die wasserfreie Form erhalten.

Erfindungsgemäß bevorzugt wird wie nachfolgend beschrieben vorgegangen.

In einem geeignet dimensionierten Reaktionsgefäß wird das Lösemittel mit Tiotropiumbromid, welches beispielsweise nach der in der EP 418 716 A1 offenbarten Herstellungsvorschrift erhalten worden ist, gemischt.

Pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid werden 0,4 bis 1,5 kg, bevorzugt 0,8 bis 1 kg, besonders bevorzugt ca. 0,8 kg Wasser als Lösemittel verwendet.

Die erhaltene Mischung wird unter Rühren erwärmt, vorzugsweise auf mehr als 50°C, besonders bevorzugt auf mehr als 60°C. Die maximal wählbare Temperatur bestimmt sich durch den Siedepunkt des verwendeten Lösemittels Wasser.

Vorzugsweise wird die Mischung auf einen Bereich von 80-90°C erhitzt.

In die so Lösung wird Aktivkohle, trocken oder wasserfeucht, eingebracht. Bevorzugt werden pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid 10 bis 50 g, besonders bevorzugt 15 bis 35 g, höchst bevorzugt etwa 25 g Aktivkohle eingesetzt. Gegebenenfalls wird die Aktivkohle vor Einbringen in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung in Wasser aufgeschlämmt. Pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid werden zum Aufschlämmen der Aktivkohle 70 bis 200 g, bevorzugt 100 bis 160 g, besonders bevorzugt ca. 135 g Wasser verwendet. Wird die Aktivkohle vor Einbringen in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung zuvor in Wasser aufgeschlämmt, empfiehlt es sich, mit der gleichen Menge Wasser nachzuspülen.

Bei konstanter Temperatur wird nach erfolgter Aktivkohlezugabe zwischen 5 bis 60 Minuten, bevorzugt zwischen 10 und 30 Minuten, besonders bevorzugt etwa 15 Minuten weitergerührt und die erhaltene Mischung filtriert, um die Aktivkohle zu entfernen. Der Filter wird anschließend mit Wasser nachgespült. Hierfür werden pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid 140 bis 400 g, bevorzugt 200 bis 320 g, höchst bevorzugt ca. 270 g Wasser verwendet.

Das Filtrat wird anschließend langsam abgekühlt, vorzugsweise auf eine Temperatur von 20-25°C. Die Abkühlung wird vorzugsweise mit einer Abkühlrate von 1 bis 10°C pro 10 bis 30 Minuten, bevorzugt von 2 bis 8°C pro 10 bis 30 Minuten, besonders bevorzugt von 3 bis 5°C pro 10 bis 20 Minuten, höchst bevorzugt von 3 bis 5°C pro ca. 20 Minuten durchgeführt. Gegebenenfalls kann sich nach dem Abkühlen auf 20 bis 25°C eine weitere Abkühlung auf unter 20°C, besonders bevorzugt auf 10 bis 15°C anschließen.

Nach erfolgter Abkühlung wird zwischen 20 Minuten und 3 Stunden, vorzugsweise zwischen 40 Minuten und 2 Stunden, besonders bevorzugt etwa eine Stunde zur Vervollständigung der Kristallisation nachgerührt.

Die entstandenen Kristalle werden abschließend durch Filtrieren oder Absaugen des Lösemittels isoliert. Sollte es erforderlich sein, die erhaltenen Kristalle einem weiteren Wascheschritt zu unterwerfen, empfiehlt es sich als Waschlösemittel Wasser oder Aceton zu verwenden. Pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid können zum Waschen der erhaltenen Tiotropiumbromid-monohydrat-Kristalle 0,1 bis 1,0 L, bevorzugt 0,2 bis 0,5 L, besonders bevorzugt etwa 0,3 L Lösemittel Verwendung finden. Gegebenenfalls kann der Waschart wiederholt durchgeführt werden.

Das erhaltene Produkt wird im Vakuum oder mittels erwärmter Umluft bis zum Erreichen eines Wassergehalts von 2,5 - 4,0 % getrocknet.

Aus dem so erhaltenen kristallinen Tiotropiumbromid-monohydrat wird durch sorgfältiges Trocknen bei mehr als 50°C, vorzugsweise bei 60-100°C, besonders bevorzugt bei 70-100°C, unter vermindertem Druck, vorzugsweise im Hochvakuum über einen Zeitraum von 15 Minuten bis 24 Stunden, vorzugsweise 20 Minuten bis 12 Stunden, besonders bevorzugt 30 Minuten bis 6 Stunden die wasserfreie Form

erhalten. Besonders bevorzugt wird unter vermindertem Druck ein Wert von bis zu  $5 \times 10^{-2}$  bar, vorzugsweise  $1 \times 10^{-2}$  bar, besonders bevorzugt  $5 \times 10^{-3}$  bar verstanden. Besonders bevorzugt wird vorstehend genannte Entwässerung zum Anhydrat bei etwa  $1 \times 10^{-3}$  bar oder weniger durchgeführt.

Alternativ zum vorstehend genannten Trocknungsschritt bei erhöhter Temperatur unter vermindertem Druck kann auch durch Lagerung des kristallinen Tiotropiumbromidmonohydrats über einem geeigneten Trocknungsmittel, vorzugsweise über getrocknetem Kieselgel bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 12 bis 96 Stunden, vorzugsweise 18 bis 72 Stunden, besonders bevorzugt wenigstens 24 Stunden die wasserfreie Form hergestellt werden. Die so erhaltene wasserfreie Form sollte je nach Partikelgröße mehr oder weniger trocken gelagert werden, um den wasserfreien Zustand zu konservieren. Im Falle von grobkristallinem wasserfreiem Tiotropiumbromid, welches beispielsweise wie obenstehend beschrieben erzeugt werden kann, reicht eine Lagerung bei  $< 75\%$  r.F. (Raumfeuchtigkeit) aus, um den wasserfreien Zustand zu erhalten. Im mikronisierten Zustand, einem Material mit stark vergrößerter Oberfläche, kann die Wasseraufnahme gegebenenfalls bereits bei niedrigeren Luftfeuchten erfolgen. Um im mikronisierten Zustand die wasserfreie Form zu erhalten, empfiehlt es sich daher, die wasserfreie Form des Tiotropiumbromids über getrocknetem Kieselgel zu lagern, bis eine Weiterverarbeitung zum gewünschten Inhaltationspulver erfolgt, welches neben Tiotropiumbromid geeignete Hilfsstoffe (beispielsweise Lactose) enthält.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid, welches gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältlich ist. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat zur Herstellung von kristallinem Tiotropiumbromid in wasserfreier Form.

#### Charakterisierung des kristallinen Tiotropiumbromid-monohydrats

Das gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältliche Tiotropiumbromid-monohydrat, welches als Ausgangsmaterial zu Herstellung des erfindungsgemäßen kristallinen, wasserfreien Tiotropiumbromids dient, wurde einer Untersuchung mittels DSC (Differential Scanning Calorimetry) unterworfen. Das DSC-Diagramm weist zwei charakteristische Signale auf. Das erste, relativ breite, endotherme Signal zwischen  $50-120^{\circ}\text{C}$  ist auf die Entwässerung des Tiotropiumbromid-monohydrats zur wasserfreien Form zurückzuführen. Das zweite, relativ scharfe, endotherme Maximum bei  $230 \pm 5^{\circ}\text{C}$  ist dem Schmelzen der Substanz unter Zersetzung zuzuordnen. Diese Daten wurden mittels eines Mettler

WO 03/000265

No 21089 PCT/EP02/06291

DSC 821 erhalten und mit dem Mettler Software-Paket STAR ausgewertet. Die Daten wurden bei einer Heizrate von 10 K/min erhoben.

Da Tiotropiumbromid-monohydrat unter Zersetzung schmilzt (= Inkongruenter Schmelzvorgang), hängt der beobachtete Schmelzpunkt sehr von der Heizrate ab. Bei geringeren Heizraten wird der Schmelz-/Zersetzungsprozess bei deutlich niedrigeren Temperaturen beobachtet, so zum Beispiel mit einer Heizrate von 3 K/min bei  $220 \pm 5$  °C. Es kann außerdem vorkommen, daß der Schmelzpeak aufgespalten vorliegt. Die Aufspaltung tritt umso stärker auf, je geringer die Heizrate im DSC-Experiment ist.

Das gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältliche Tiotropiumbromid-monohydrat, welches als Ausgangsmaterial zu Herstellung des erfindungsgemäßen kristallinen, wasserfreien Tiotropiumbromids dient, wurde mittels IR-Spektroskopie charakterisiert. Die Daten wurden mittels eines Nicolet FTIR Spektrometers erhoben und mit dem Nicolet Softwarepaket OMNIC version 3.1 ausgewertet. Die Messung wurde mit 2,5 µmol Tiotropiumbromid-monohydrat in 300 mg KBr durchgeführt. Tabelle 1 faßt einige der wesentlichen Banden des IR-Spektrums zusammen.

Tabelle 1: Zuordnung von spezifischen Banden

| Wellenzahl (cm <sup>-1</sup> ) | Zuordnung  | Schwingungstyp   |
|--------------------------------|------------|------------------|
| 3570, 3410                     | O-H        | Streckschwingung |
| 3106                           | Aryl C-H   | Streckschwingung |
| 1730                           | C=O        | Streckschwingung |
| 1260                           | Epoxid C-O | Streckschwingung |
| 1035                           | Ester C-OC | Streckschwingung |
| 720                            | Thiophen   | Ringschwingung   |

Das gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältliche Tiotropiumbromid-monohydrat, welches als Ausgangsmaterial zu Herstellung des erfindungsgemäßen kristallinen, wasserfreien Tiotropiumbromids dient, wurde mittels Röntgenstrukturanalyse charakterisiert. Die Röntgenbeugungsintensitätsmessungen wurden auf einem AFC7R- 4-Kreisdiffraktometer (Rigaku) unter Verwendung von monochromatisierter Kupfer K $\alpha$ -Strahlung durchgeführt. Die Strukturlösung und Verfeinerung der Kristallstruktur erfolgte mittels Direkter Methoden (Programm SHELXS86) und FMLQ-Verfeinerung (Programm TeXsan). Experimentelle Details zur Kristallstruktur, Strukturlösung und -verfeinerung sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

WO 03/000265

PCT/EP02/06291

14

7

**Tabelle 2:** Experimentelle Daten zur Kristallstrukturanalyse von Tiotropiumbromid-monohydrat.**A. Kristalldaten**

|                                    |                                                                                                                                                |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Empirische Formel                  | $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}_2] \text{Br} \cdot \text{H}_2\text{O}$                                                         |
| Formelgewicht                      | 472.43 + 18.00                                                                                                                                 |
| Kristallfarbe, -gestalt            | farblos, prismatisch                                                                                                                           |
| Kristallabmessungen                | 0.2 x 0.3 x 0.3 mm                                                                                                                             |
| Kristallsystem                     | monoklin                                                                                                                                       |
| Gittertyp                          | primitiv                                                                                                                                       |
| Raumgruppe                         | $P 2_1/n$                                                                                                                                      |
| Gitterkonstanten                   | $a = 18.0774 \text{ \AA}$ ,<br>$b = 11.9711 \text{ \AA}$<br>$c = 9.9321 \text{ \AA}$<br>$\beta = 102.891^\circ$<br>$V = 2096.96 \text{ \AA}^3$ |
| Formeleinheiten pro Elementarzelle | 4                                                                                                                                              |

**B. Intensitätsmessungen**

|                                 |                                                                                  |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Diffraktometer                  | Rigaku AFC7R                                                                     |
| Röntgengenerator                | Rigaku RU200                                                                     |
| Wellenlänge                     | $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ (monochromatisierte Kupfer $K\alpha$ -Strahlung) |
| Strom, Spannung                 | 50kV, 100mA                                                                      |
| Take-off Winkel                 | $6^\circ$                                                                        |
| Kristallmontage                 | wasserdampfgesättigte Kapillare                                                  |
| Kristall-Detektor-Abstand       | 235mm                                                                            |
| Detektor Öffnung                | 3.0 mm vertikal und horizontal                                                   |
| Temperatur                      | $18^\circ\text{C}$                                                               |
| Bestimmung der Gitterkonstanten | 25 Reflexe ( $50.8^\circ < 2\theta < 56.2^\circ$ )                               |
| Scan Typ                        | $\Theta - 2\Theta$                                                               |
| $2\theta_{\text{max}}$          | $120^\circ$                                                                      |
| Messungen                       | 5193                                                                             |
| Unabhängige Reflexe             | 3281 ( $R_{\text{int}}=0.051$ )                                                  |
| Korrekturen                     | Lorentz-Polarisation                                                             |
|                                 | Absorption                                                                       |
|                                 | (Transmissionsfaktoren 0.56 – 1.00)                                              |
|                                 | Kristall-decay 10.47% Abfall                                                     |

C. Verfeinerung

|                              |              |
|------------------------------|--------------|
| Reflexe ( $I > 3\sigma I$ )  | 1978         |
| Variable                     | 254          |
| Verhältnis Reflexe/Parameter | 7.8          |
| R-Werte: R, Rw               | 0.062, 0.066 |

Die durchgeführte Röntgenstrukturanalyse ergab, daß kristallines Tryptopiumbromid-monohydrat eine einfache monoklinische Zelle mit folgenden Dimensionen aufweist:  $a = 18.0774 \text{ \AA}$ ,  $b = 11.9711 \text{ \AA}$ ,  $c = 9.9321 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 102.691^\circ$ ,  $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$ .

Durch die vorstehende Röntgenstrukturanalyse wurden die in Tabelle 3 beschriebenen Atomkoordinaten bestimmt:

Tabelle 3: Koordinaten

| Atom  | x          | y         | z         | u (eq)    |
|-------|------------|-----------|-----------|-----------|
| Br(1) | 0.63938(7) | 0.0490(1) | 0.2651(1) | 0.0696(4) |
| S(1)  | 0.2807(2)  | 0.8774(3) | 0.1219(3) | 0.086(1)  |
| S(2)  | 0.4555(3)  | 0.6370(4) | 0.4214(5) | 0.141(2)  |
| O(1)  | 0.2185(4)  | 0.7372(8) | 0.4365(8) | 0.079(3)  |
| O(2)  | 0.3162(4)  | 0.6363(8) | 0.5349(9) | 0.106(3)  |
| O(3)  | 0.3188(4)  | 0.9012(5) | 0.4097(6) | 0.058(2)  |
| O(4)  | 0.0416(4)  | 0.9429(8) | 0.3390(8) | 0.086(3)  |
| O(5)  | 0.8185(5)  | 0.0004(8) | 0.2629(9) | 0.106(3)  |
| N(1)  | 0.0111(4)  | 0.7607(8) | 0.4752(7) | 0.052(2)  |
| C(1)  | 0.2895(5)  | 0.7107(9) | 0.4632(9) | 0.048(3)  |
| C(2)  | 0.3330(5)  | 0.7876(8) | 0.3826(8) | 0.048(3)  |
| C(3)  | 0.3004(5)  | 0.7672(8) | 0.2296(8) | 0.046(3)  |
| C(4)  | 0.4173(5)  | 0.7650(8) | 0.4148(8) | 0.052(3)  |
| C(5)  | 0.1635(5)  | 0.6746(9) | 0.497(1)  | 0.062(3)  |
| C(6)  | 0.1435(5)  | 0.7488(9) | 0.6085(9) | 0.057(3)  |
| C(7)  | 0.0989(6)  | 0.6415(8) | 0.378(1)  | 0.059(3)  |
| C(8)  | 0.0382(5)  | 0.7325(9) | 0.3439(9) | 0.056(3)  |
| C(9)  | 0.0761(6)  | 0.840(1)  | 0.315(1)  | 0.064(3)  |
| C(10) | 0.1014(6)  | 0.8974(8) | 0.443(1)  | 0.060(3)  |
| C(11) | 0.0785(6)  | 0.8286(8) | 0.5540(9) | 0.053(3)  |
| C(12) | -0.0632(6) | 0.826(1)  | 0.444(1)  | 0.086(4)  |
| C(13) | -0.0063(6) | 0.8595(9) | 0.554(1)  | 0.062(3)  |
| C(14) | 0.4747(4)  | 0.8652(9) | 0.430(1)  | 0.030(2)  |
| C(15) | 0.2839(5)  | 0.6644(9) | 0.1629(9) | 0.055(3)  |

Fortsetzung Tabelle 3: Koordinaten

| Atom  | x         | y        | z         | u (eq)   |
|-------|-----------|----------|-----------|----------|
| C(16) | 0.528(2)  | 0.818(2) | 0.445(2)  | 0.22(1)  |
| C(17) | 0.5445(5) | 0.702(2) | 0.441(1)  | 0.144(6) |
| C(18) | 0.2552(6) | 0.684(1) | 0.019(1)  | 0.079(4) |
| C(19) | 0.2507(6) | 0.792(1) | -0.016(1) | 0.080(4) |
| H(1)  | -0.0767   | 0.8453   | 0.5286    | 0.102    |
| H(2)  | -0.0572   | 0.8919   | 0.3949    | 0.102    |
| H(3)  | -0.1021   | 0.7810   | 0.3906    | 0.102    |
| H(4)  | -0.0210   | 0.6826   | 0.6359    | 0.073    |
| H(5)  | -0.0463   | 0.6178   | 0.4982    | 0.073    |
| H(6)  | 0.0377    | 0.6134   | 0.5781    | 0.073    |
| H(7)  | 0.1300    | 0.7026   | 0.6770    | 0.069    |
| H(8)  | 0.1873    | 0.7915   | 0.6490    | 0.069    |
| H(9)  | 0.1190    | 0.6284   | 0.2985    | 0.069    |
| H(10) | 0.0762    | 0.5750   | 0.4016    | 0.069    |
| H(11) | 0.1873    | 0.6082   | 0.5393    | 0.073    |
| H(12) | -0.0026   | 0.7116   | 0.2699    | 0.066    |
| H(13) | 0.1084    | 0.8383   | 0.2506    | 0.075    |
| H(14) | 0.1498    | 0.9329   | 0.4626    | 0.071    |
| H(15) | 0.0658    | 0.8734   | 0.6250    | 0.063    |
| H(16) | 0.2906    | 0.5927   | 0.2065    | 0.065    |
| H(17) | 0.2406    | 0.6258   | -0.0469   | 0.094    |
| H(18) | 0.2328    | 0.8191   | -0.1075   | 0.097    |
| H(19) | 0.4649    | 0.9443   | 0.4254    | 0.037    |
| H(20) | 0.5729    | 0.8656   | 0.4660    | 0.268    |
| H(21) | 0.5930    | 0.6651   | 0.4477    | 0.165    |
| H(22) | 0.8192    | -0.0610  | 0.1619    | 0.084    |
| H(23) | 0.7603    | 0.0105   | 0.2412    | 0.084    |

x, y, z: fraktionelle Koordinaten;

U(eq) mittlere quadratische Amplitude atomarer Bewegung im Kristall;

**Charakterisierung des kristallinen, wasserfreien Tiotropiumbromids**

Wie vorstehend beschrieben wird ausgehend von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat das erfindungsgemäße, kristalline wasserfreie Tiotropiumbromid zugänglich.

Die kristalline Struktur des wasserfreien Tiotropiumbromids wurde aus hochauflösenden Röntgenpulverdaten (Synchrotronstrahlung) durch einen

Realraum-Ansatz über ein sog. "simuliertes Tempervfahren" (simulated annealing) bestimmt. Eine abschließende Rietveld-Analyse wurde zur Verfeinerung der Strukturparameter durchgeführt. Tabelle 4 faßt die für kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid erhaltenen experimentellen Daten zusammen.

Tabelle 4: Experimentelle Daten zur Kristallstrukturanalyse von Tiotropiumbromid (wasserfrei)

|                                         |                         |
|-----------------------------------------|-------------------------|
| Formel                                  | $C_{19}H_{22}NO_4S_2Br$ |
| Temperatur [°C]                         | 25                      |
| Molekulargewicht [g/mol]                | 472.4                   |
| Raumgruppe                              | $P2_1/c$                |
| $a$ [Å]                                 | 10.4336(2)              |
| $b$ [Å]                                 | 11.3297(3)              |
| $c$ [Å]                                 | 17.6332(4)              |
| $\beta$ [°]                             | 105.158(2)              |
| $V$ [Å <sup>3</sup> ]                   | 2011.89(8)              |
| $Z$                                     | 4                       |
| berechnete Dichte [g cm <sup>-3</sup> ] | 1.56                    |
| $2\theta$ (Bereich) [°]                 | 2.0 – 20                |
| Intervall [ $^{\circ}2\theta$ ]         | 0.003                   |
| Zählzeit / Schritt [sec]                | 3                       |
| Wellenlänge [Å]                         | 0.7000                  |

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid, welches durch die Elementarzelle

$$\begin{aligned}a &= 10.4336(2)\text{Å}, \\b &= 11.3297(3)\text{Å}, \\c &= 17.6332(4)\text{Å} \text{ und} \\ \alpha &= 90^{\circ}, \\ \beta &= 105.158(2)^{\circ} \text{ und} \\ \gamma &= 90^{\circ} \text{ (Zellvolumen} = 2011.89(8)\text{Å}^3 \text{).}\end{aligned}$$

gekennzeichnet ist.

Die Kristallstruktur der wasserfreien Form des Tiotropiumbromids kann als Schichtstruktur beschrieben werden. Zwischen den aus Tiotropium gebildeten Schichten sind die Bromidionen lokalisiert.

Zur Strukturaufklärung des kristallinen, wasserfreien Tiotropiumbromids wurde ein hochaufgelöstes Röntgenpulverdiagramm bei Raumtemperatur an der Nationalen Synchrotronquelle (Brookhaven National Laboratory, USA) an der Meßstation X3B1 ( $\lambda = 0.700 \text{ \AA}$ ) aufgenommen. Für dieses Experiment wurde eine Probe von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat in eine Quarzglaskapillare mit 0,7 mm Durchmesser eingebracht. In einem Ofen wurde das Wasser durch Aufheizen unter vermindertem Druck auf  $80^\circ\text{C}$  entfernt.

Die Strukturlösung erfolgte durch ein sog. "simuliertes Tempervverfahren". Hierzu wurde das Programmpaket DASH vom Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC, Cambridge, United Kingdom) verwendet.

Tabelle 5 faßt die für kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid ermittelten Atomkoordinaten zusammen.

Tabelle 5: Koordinaten

| Atom | x          | y          | z         | $U_{iso}$ |
|------|------------|------------|-----------|-----------|
| S1   | 1.0951(8)  | 0.3648(8)  | 0.8189(5) | 0.075(9)  |
| S1   | 0.9143(9)  | 0.1374(8)  | 0.9856(5) | 0.075(9)  |
| O    | 0.6852(13) | 0.2339(6)  | 0.7369(6) | 0.075(9)  |
| O1   | 0.7389(15) | 0.0898(9)  | 0.8234(6) | 0.075(9)  |
| O2   | 0.8211(10) | 0.3897(17) | 0.8277(7) | 0.075(9)  |
| O3   | 0.4975(17) | 0.4816(9)  | 0.8011(7) | 0.075(9)  |
| N    | 0.4025(10) | 0.2781(8)  | 0.5511(5) | 0.075(9)  |
| C    | 0.7509(8)  | 0.1885(6)  | 0.8038(5) | 0.075(9)  |
| C1   | 0.8593(7)  | 0.2788(5)  | 0.8495(4) | 0.075(9)  |
| C2   | 0.9924(9)  | 0.2533(6)  | 0.8225(6) | 0.075(9)  |
| C3   | 0.8884(9)  | 0.2664(7)  | 0.9382(4) | 0.075(9)  |
| C4   | 0.5848(12) | 0.1596(8)  | 0.6753(8) | 0.075(9)  |
| C5   | 0.4544(13) | 0.1929(14) | 0.6809(8) | 0.075(9)  |
| C6   | 0.6156(13) | 0.1810(13) | 0.5973(9) | 0.075(9)  |
| C7   | 0.5493(11) | 0.2881(11) | 0.5578(6) | 0.075(9)  |
| C8   | 0.5869(12) | 0.3832(11) | 0.6092(7) | 0.075(9)  |

WO 03/000265

PCT/EP02/06291

12

Fortsetzung Tabelle 5:

| Atom | x          | y          | z           | U <sub>iso</sub> |
|------|------------|------------|-------------|------------------|
| C9   | 0.4947(13) | 0.3902(10) | 0.6575(6)   | 0.075(9)         |
| C10  | 0.4004(10) | 0.2998(11) | 0.6332(6)   | 0.075(9)         |
| C11  | 0.3220(13) | 0.3670(13) | 0.4935(6)   | 0.075(9)         |
| C12  | 0.3450(19) | 0.1643(26) | 0.5211(11)  | 0.075(9)         |
| C13  | 0.9184(16) | 0.3808(9)  | 0.9920(6)   | 0.075(9)         |
| C14  | 1.0313(16) | 0.1552(15) | 0.8011(16)  | 0.075(9)         |
| C15  | 0.9515(17) | 0.3374(10) | 0.0501(6)   | 0.075(9)         |
| C16  | 0.9756(18) | 0.2190(11) | 1.0742(5)   | 0.075(9)         |
| C17  | 1.1483(22) | 0.1762(18) | 0.7718(24)  | 0.075(9)         |
| C18  | 1.1860(16) | 0.2800(15) | 0.7768(19)  | 0.075(9)         |
| BR   | 0.4597(4)  | 0.8200(15) | 0.61902(25) | 0.042(9)         |

In vorstehender Tabelle bezeichnen die Werte "U<sub>iso</sub>" die isotropen Temperaturfaktoren. Beispielsweise in der Einkristallröntgenstrukturanalyse entspricht dies den u(eq)-Werten.

Tabelle 6 faßt die Reflexe (h,k,l-Indizes) des für kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid erhaltenen Pulverdiagramms zusammen.

Tabelle 6: Experimentelle Daten zur Kristallstrukturanalyse von wasserfreiem Tiotropiumbromid

| Nr. | h  | k | l | 2 $\theta$ obs. | 2 $\theta$ calc. | 2 $\theta$ obs. - 2 $\theta$ calc. |
|-----|----|---|---|-----------------|------------------|------------------------------------|
| 1   | 1  | 0 | 0 | 8.762           | 8.769            | -0.007                             |
| 2   | 0  | 1 | 1 | 9.368           | 9.369            | -0.001                             |
| 3   | -1 | 0 | 2 | 11.730          | 11.725           | 0.005                              |
| 4   | 0  | 1 | 2 | 12.997          | 13.004           | -0.007                             |
| 5   | -1 | 1 | 2 | 14.085          | 14.094           | -0.009                             |
| 6   | 1  | 0 | 2 | 15.271          | 15.275           | -0.004                             |
| 7   | 0  | 0 | 3 | 15.620          | 15.616           | 0.004                              |
| 8   | 0  | 2 | 1 | 16.475          | 16.475           | 0.0                                |
| 9   | 1  | 1 | 2 | 17.165          | 17.170           | -0.005                             |

WO 03/000265

PCT/EP02/06291

13

Fortsetzung Tabelle 6:

| Nr. | h  | k | l | 2 $\Theta$ obs. | 2 $\Theta$ calc. | 2 $\Theta$ obs. - 2 $\Theta$ calc |
|-----|----|---|---|-----------------|------------------|-----------------------------------|
| 10  | 2  | 0 | 0 | 17.588          | 17.591           | -0.003                            |
| 11  | -1 | 2 | 1 | 18.009          | 18.035           | -0.026                            |
| 12  | 1  | 2 | 1 | 19.336          | 19.328           | 0.008                             |
| 13  | -2 | 1 | 2 | 19.596          | 19.600           | -0.004                            |
| 14  | -1 | 0 | 4 | 20.417          | 20.422           | -0.005                            |
| 15  | 0  | 0 | 4 | 20.865          | 20.872           | -0.007                            |
| 16  | 2  | 1 | 1 | 21.150          | 21.145           | 0.005                             |
| 17  | -2 | 1 | 3 | 21.759          | 21.754           | 0.005                             |
| 18  | 0  | 2 | 3 | 22.167          | 22.160           | 0.007                             |
| 19  | -1 | 2 | 3 | 22.289          | 22.288           | 0.001                             |
| 20  | 2  | 0 | 2 | 22.735          | 22.724           | 0.011                             |
| 21  | -2 | 2 | 1 | 23.163          | 23.159           | 0.004                             |
| 22  | -2 | 0 | 4 | 23.567          | 23.575           | -0.008                            |
| 23  | 2  | 1 | 2 | 24.081          | 24.058           | 0.023                             |
| 24  | 1  | 0 | 4 | 24.746          | 24.739           | 0.007                             |
| 25  | -1 | 3 | 1 | 25.220          | 25.221           | -0.001                            |
| 26  | 1  | 2 | 3 | 25.359          | 25.365           | -0.006                            |
| 27  | 0  | 3 | 2 | 25.790          | 25.783           | 0.007                             |
| 28  | 1  | 1 | 4 | 25.978          | 25.975           | 0.003                             |
| 29  | 0  | 2 | 4 | 26.183          | 26.179           | 0.004                             |
| 30  | -1 | 3 | 2 | 26.383          | 26.365           | 0.018                             |
| 31  | -1 | 1 | 5 | 26.555          | 26.541           | 0.014                             |
| 32  | -3 | 1 | 2 | 27.024          | 27.021           | 0.003                             |
| 33  | 3  | 1 | 0 | 27.688          | 27.680           | 0.008                             |
| 34  | -3 | 1 | 3 | 28.221          | 28.215           | 0.006                             |
| 35  | 3  | 0 | 1 | 28.377          | 28.376           | 0.001                             |
| 36  | -3 | 0 | 4 | 29.246          | 29.243           | 0.003                             |
| 37  | 3  | 1 | 1 | 29.459          | 29.471           | -0.012                            |
| 38  | -1 | 2 | 5 | 29.906          | 29.900           | 0.006                             |

Fortsetzung Tabelle 6:

№21089

| Nr. | h  | k | l | 2 $\Theta$ obs. | 2 $\Theta$ calc. | 2 $\Theta$ obs. - 2 $\Theta$ calc. |
|-----|----|---|---|-----------------|------------------|------------------------------------|
| 39  | -3 | 2 | 1 | 30.171          | 30.165           | 0.006                              |
| 40  | 0  | 2 | 5 | 30.626          | 30.626           | 0.0                                |
| 41  | 1  | 1 | 5 | 30.871          | 30.856           | 0.015                              |
| 42  | 0  | 0 | 6 | 31.504          | 31.532           | -0.028                             |
| 43  | 2  | 1 | 4 | 31.826          | 31.847           | -0.021                             |
| 44  | -2 | 1 | 6 | 32.888          | 32.888           | 0.0                                |
| 45  | 1  | 4 | 1 | 33.605          | 33.615           | -0.010                             |
| 46  | 3  | 0 | 3 | 34.379          | 34.377           | 0.002                              |
| 47  | 1  | 0 | 6 | 35.021          | 35.018           | 0.003                              |
| 48  | -4 | 1 | 1 | 35.513          | 35.503           | 0.01                               |
| 49  | 1  | 1 | 6 | 35.934          | 35.930           | 0.004                              |
| 50  | -1 | 1 | 7 | 36.544          | 36.543           | 0.001                              |
| 51  | -4 | 1 | 4 | 37.257          | 37.255           | 0.002                              |
| 52  | -4 | 2 | 2 | 37.933          | 37.952           | -0.019                             |
| 53  | 4  | 1 | 1 | 38.258          | 38.264           | -0.006                             |

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft aufgrund der pharmazeutischen Wirksamkeit der erfindungsgemäßen wasserfreien Form die Verwendung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid als Arzneimittel. Zur Herstellung eines inhalativ applizierbaren Arzneimittels, insbesondere eines Inhalationspulvers, welches das durch die vorliegende Erfindung beschriebene wasserfreie, kristalline Tiotropiumbromid enthält, kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren vorgegangen werden. Diesbezüglich wird beispielsweise auf die Lehre der DE-A-179 22 07 verwiesen. Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf Inhalationspulver gekennzeichnet durch einen Gehalt von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid.

Aufgrund der hohen Wirksamkeit von Tiotropiumbromid enthalten die vorstehend genannten Inhalationspulver neben dem Wirkstoff vorzugsweise ferner physiologisch verträgliche Hilfsstoffe. Hierbei können beispielsweise die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und

## 15

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.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die durch einen Gehalt an wasserfreiem, kristallinem Tiotropiumbromid gekennzeichnet sind, 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.

Bevorzugte, das erfindungsgemäße Tiotropiumbromid-anhydrat enthaltende Inhalationspulver sind dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 17 bis 50µm, besonders bevorzugt von 20 bis 30µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 2 bis 8µm, besonders bevorzugt von 3 bis 7µm besteht. Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im hier verwendeten Sinne der 50%-Wert aus der Volumenverteilung gemessen mit einem Laserdiffraktometer nach der Trockendispersionsmethode verstanden. Bevorzugt sind Inhalationspulver bei denen der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 3 bis 15%, besonders bevorzugt 5 bis 10% beträgt.

Ein mögliches Verfahren zur Herstellung dieser erfindungsgemäß bevorzugten Inhalationspulver ist nachstehend detaillierter erörtert.

Nach Einwaage der Ausgangsmaterialien erfolgt zunächst die Fertigung der Hilfsstoffmischung aus den definierten Fraktionen des gröberen Hilfsstoffs und des feineren Hilfsstoffs. Anschließend erfolgt die Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver aus der Hilfsstoffmischung und dem Wirkstoff. Soll das Inhalationspulver mittels Inhaletten in hierzu geeigneten Inhalatoren appliziert werden, schließt sich der Herstellung der Inhalationspulver die Fertigung der pulverhaltigen Kapseln an.

WO 03/000265

PCT/EP02/06291

23

~~23~~

16

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver erfolgt durch Mischen der gröberen Hilfsstoffanteile mit den feineren Hilfsstoffanteilen und anschließendem Mischen der so erhaltenen Hilfsstoffgemische mit dem Wirkstoff.

Zur Herstellung der Hilfsstoffmischung werden die gröberen und feineren Hilfsstoffanteile in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Die Zugabe der beiden Komponenten erfolgt vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise wird der gröbere Hilfsstoff vorgelegt und anschließend der feinere Hilfsstoffanteil in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei diesem Mischverfahren die Zugabe der beiden Komponenten portionsweise, wobei ein Teil des gröberen Hilfsstoffs zunächst vorgelegt und anschließend abwechselnd feinerer und gröberer Hilfsstoff zugegeben wird. Besonders bevorzugt ist bei der Herstellung der Hilfsstoffmischung das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden Komponenten. Vorzugsweise erfolgt das Einsieben der beiden Komponenten abwechselnd in je 15 bis 45, besonders bevorzugt in je 20 bis 40 Schichten. Der Mischvorgang der beiden Hilfsstoffe kann bereits während der Zugabe der beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.

Nach Herstellung der Hilfsstoffmischung werden diese und der Wirkstoff in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Der verwendete Wirkstoff weist eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10 µm, vorzugsweise von 1 bis 6 µm, besonders bevorzugt von 2 bis 5 µm auf. Die Zugabe der beiden Komponenten erfolgt vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise wird die Hilfsstoffmischung vorgelegt und anschließend der Wirkstoff in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei diesem Mischverfahren die Zugabe der beiden Komponenten portionsweise. Besonders bevorzugt ist bei der Herstellung der Hilfsstoffmischung das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden Komponenten. Vorzugsweise erfolgt das Einsieben der beiden Komponenten abwechselnd in je 25 bis 65, besonders bevorzugt in je 30 bis 60 Schichten. Der Mischvorgang der Hilfsstoffmischung mit dem Wirkstoff kann bereits während der Zugabe der beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.

Die so erhaltene Pulvermischung kann gegebenenfalls erneut ein- oder mehrfach über einen Siebgranulator gegeben und jeweils anschließend einem weiteren Mischvorgang unterworfen werden.

WO 03/000265

PCT/EP02/06291

17

№21089

Die nach vorstehendem Verfahren erhältlichen Inhalationspulver enthalten vorzugsweise etwa 0,001 - 2 % Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch verträglichen Hilfsstoff. Bevorzugt sind Inhalationspulver, enthaltend 0,04 bis 0,8% Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 µm besteht, wobei der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 1 bis 20% beträgt. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Inhalationspulver, die 0,08 bis 0,64%, besonders bevorzugt 0,16 bis 0,4% Tiotropium enthalten.

Insofern in die vorstehend genannten Inhalationspulver wasserfreies, kristallines Tiotropiumbromid eingesetzt wird, enthalten diese Pulvernischungen vorzugsweise 0,0012 - 2,41% Tiotropiumbromid-anhydrat. Entsprechend bevorzugt sind Inhalationspulver, die zwischen 0,048 und 0,96% Tiotropiumbromid-anhydrat enthalten. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Inhalationspulver, die 0,096 bis 0,77%, besonders bevorzugt 0,19 bis 0,48% Tiotropiumbromid-anhydrat enthalten.

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

Eine alternative, ebenfalls bevorzugte Ausführungsform zur Herstellung von Tiotropiumbromid-anhydrat enthaltenden Inhalationspulvern, kann ferner ausgehend von Inhalationspulvern erfolgen, die auf Basis des kristallinen Tiotropiumbromid-monohydrats formuliert wurden. Diese enthalten zwischen 0,0012 und 2,5%, vorzugsweise 0,05 bis 1%, bevorzugt 0,1 bis 0,8%, besonders bevorzugt 0,2 bis 0,5% kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat und sind vorzugsweise in Analogie zu dem vorstehend beschriebenen Verfahren zugänglich. Diese, kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat enthaltenden Inhalationspulver können zur Darstellung von Inhalationspulvern, enthaltend das erfindungsgemäße Tiotropiumbromid-anhydrat, entweder vor Befüllung der entsprechenden Inhalationskapseln oder bevorzugt nach Abfüllung in die entsprechenden Inhalationskapseln bei mehr als 60°C, vorzugsweise bei 65-100°C, besonders bevorzugt bei 70-100°C, unter vermindertem Druck, vorzugsweise im Hochvakuum über einen Zeitraum von 15 Minuten bis 24 Stunden, vorzugsweise von 20 Minuten bis 12 Stunden, besonders bevorzugt von 30 Minuten bis 6 Stunden getrocknet werden. Besonders bevorzugt wird unter vermindertem Druck ein Wert von bis zu  $5 \times 10^{-2}$  bar, vorzugsweise  $1 \times 10^{-2}$  bar, besonders bevorzugt  $5 \times 10^{-3}$  bar verstanden.

Besonders bevorzugt wird vorstehend genannte Entwässerung zum Anhydrat bei etwa  $1 \times 10^{-3}$  bar oder weniger durchgeführt.

Aufgrund der anticholinergen Wirksamkeit von Tiotropiumbromid zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf die Verwendung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen die Applikation eines Anticholinergikums einen therapeutischen Nutzen entfalten kann. Bevorzugt ist die entsprechende Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma oder COPD.

Das nachfolgende Syntheseeispiel dient der Illustration eines exemplarisch durchgeführter Herstellungsverfahrens für wasserfreies, kristallines Tiotropiumbromid. Es ist lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte Vorgehensweise zu verstehen, ohne die Erfindung auf dessen Inhalt zu beschränken.

### Syntheseeispiel

#### A) Herstellung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat:

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 Tiotropiumbromid-monohydrat (86 % d. Th.)

WO 03/000265

PCT/EP02/06291

10

**B) Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid:**

Aus dem wie oben beschriebenen erhaltenen kristallinen Tiotropiumbromid-monohydrat wird durch sorgfältiges Trocknen bei 80 – 100 °C unter vermindertem Druck, vorzugsweise im Hochvakuum (bei etwa  $1 \times 10^{-3}$  bar oder weniger) über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten die wasserfreie Form erzeugt. Alternativ zum Trocknungsschritt bei 80 – 100 °C im Vakuum kann auch durch Lagerung über getrocknetem Kieselgel bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden die wasserfreie Form hergestellt werden.

## Patentansprüche

- 1) Wasserfreies, kristallines Tiotropiumbromid.
- 2) Wasserfreies, kristallines Tiotropiumbromid nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmte monoklinische Elementarzelle mit den Parametern  $a = 10.4336(2)\text{\AA}$ ,  $b = 11.3297(3)\text{\AA}$ ,  $c = 17.6332(4)\text{\AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 105.158(2)^\circ$  und  $\gamma = 90^\circ$  (Zellvolumen  $= 2011.89(8)\text{\AA}^3$ ).
- 3) Verfahren zur Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es durch sorgfältiges Trocknen bei mehr als  $50^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei  $60\text{--}100^\circ\text{C}$ , unter vermindertem Druck hergestellt wird.
- 4) Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung über einen Zeitraum von 15 Minuten bis 24 Stunden erfolgt.
- 5) Verfahren zur Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid, gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es durch Lagerung von kristallinen Tiotropiumbromidmonohydrat über einem geeigneten Trocknungsmittel über einen Zeitraum von 12 bis 96 Stunden hergestellt wird.
- 6) Kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid, erhältlich nach einem der Ansprüche 3, 4 oder 5.
- 7) Verwendung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat zur Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid.
- 8) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 6.
- 9) Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Inhalationspulver handelt.
- 10) Verwendung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen die Applikation eines Anticholinergikums einen therapeutischen Nutzen entfalten kann.

WO 03/000265

PCT/EP02/06291

28

28

21

11) Verwendung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Erkrankungen um Asthma oder COPD handelt.

29  
21

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/06291

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/46 C07D451/10

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 C07D

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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                        | Relevant to claim No. |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X          | EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG<br>;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE))<br>27 March 1991 (1991-03-27)<br>cited in the application<br>page 12, line 1 - line 10; example 4<br>page 4, line 43 - line 46 | 1-11                  |
| P, X       | WO 02 30928 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA<br>;KULINNA CHRISTIAN (DE); TRUNK MICHAEL)<br>18 April 2002 (2002-04-18)<br>page 3, line 24 -page 4, line 15; examples                                         | 1-11                  |
| E          | WO 02 051840 A (BOEHRINGER INGELHEIM<br>PHARMA ;BANHOLZER ROLF (DE); LUETTKE SVEN<br>(DE) 4 July 2002 (2002-07-04)<br>page 16, line 31 -page 17, line 29                                                  | 1-11                  |

☐ 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

\*B\* earlier document but published on or after the international filing date

\*C\* document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*D\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*E\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 2002

Date of mailing of the international search report

11/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5910 Patentplan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 840-8040, Tx. 81 851 800 NL  
Fax (+31-70) 840-8010

Authorized officer

Härtinger, S

30

30

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Global Application No

101/EP 02/06291

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0418716 A                              | 27-03-1991          | DE 3931041 A1              | 28-03-1991          |
|                                           |                     | AT 103914 T                | 15-04-1994          |
|                                           |                     | AU 642913 B2               | 04-11-1993          |
|                                           |                     | AU 6431890 A               | 18-04-1991          |
|                                           |                     | BE 61295 B2                | 30-04-1997          |
|                                           |                     | CA 2066249 A1              | 17-03-1991          |
|                                           |                     | CZ 9004523 A3              | 11-11-1998          |
|                                           |                     | DD 297647 A5               | 16-01-1992          |
|                                           |                     | DE 59005250 D1             | 11-05-1994          |
|                                           |                     | DK 418716 T3               | 02-05-1994          |
|                                           |                     | NO 9104252 A1              | 04-04-1991          |
|                                           |                     | EP 0418716 A1              | 27-03-1991          |
|                                           |                     | ES 2052125 T3              | 01-07-1994          |
|                                           |                     | HR 940723 A1               | 30-06-1997          |
|                                           |                     | HU 60740 A2                | 28-10-1992          |
|                                           |                     | HU 208823 B                | 28-01-1994          |
|                                           |                     | HU 210612 B3               | 29-05-1995          |
|                                           |                     | IE 903342 A1               | 10-04-1991          |
|                                           |                     | IL 95691 A                 | 23-07-1996          |
|                                           |                     | JP 7030074 B               | 05-04-1995          |
|                                           |                     | JP 5502438 T               | 28-04-1993          |
|                                           |                     | KR 168432 B1               | 15-01-1999          |
|                                           |                     | MX 9203150 A1              | 01-07-1992          |
|                                           |                     | NZ 235306 A                | 24-06-1997          |
|                                           |                     | PL 286900 A1               | 02-12-1991          |
|                                           |                     | PT 95312 A ,B              | 22-05-1991          |
|                                           |                     | SI 9011744 A ,B            | 31-10-1997          |
|                                           |                     | SK 452390 A3               | 04-11-1998          |
|                                           |                     | RU 2073677 C1              | 20-02-1997          |
|                                           |                     | US 5610163 A               | 11-03-1997          |
|                                           |                     | ZA 9007338 A               | 26-08-1992          |
| WO 0230928 A                              | 18-04-2002          | WO 0230928 A1              | 18-04-2002          |
| WO 02051840 A                             | 04-07-2002          | DE 10064816 A1             | 27-06-2002          |
|                                           |                     | WO 02051840 A1             | 04-07-2002          |

No 21089

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

vi/EP 02/06291

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K31/46 C07D451/10

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

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07D

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                                                                                               | Bez. Anspruch Nr. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| X         | EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG<br>;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE))<br>27. März 1991 (1991-03-27)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Seite 12, Zeile 1 - Zeile 10; Beispiel 4<br>Seite 4, Zeile 43 - Zeile 46 | 1-11              |
| P,X       | WO 02 30928 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA<br>;KULINNA CHRISTIAN (DE); TRUNK MICHAEL)<br>18. April 2002 (2002-04-18)<br>Seite 3, Zeile 24 -Seite 4, Zeile 15;<br>Beispiele                                       | 1-11              |
| E         | WO 02 051840 A (BOEHRINGER INGELHEIM<br>PHARMA ;BANHOLZER ROLF (DE); LUETTKE SVEN.<br>(DE) 4. Juli 2002 (2002-07-04)<br>Seite 16, Zeile 31 -Seite 17, Zeile 29                                                   | 1-11              |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*B\* Altes Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*C\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung betragt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*D\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*F\* 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 Grundlage beruhend betrachtet werden

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

\*A\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum der Abschusses der internationalen Recherche

3. September 2002

Abschussdatum des internationalen Recherchenberichts

11/09/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.O. Box 5516 Patentamt 2  
NL-8200 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 840-2040, Tx. 31 691 epo nl,  
Fax (+31-70) 840-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Härtinger, S

№21089 32

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 02/06291

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0418716 A                                       | 27-03-1991                    | DE 3931041 A1                     | 28-03-1991                    |
|                                                    |                               | AT 103914 T                       | 15-04-1994                    |
|                                                    |                               | AU 642913 B2                      | 04-11-1993                    |
|                                                    |                               | AU 6431890 A                      | 18-04-1991                    |
|                                                    |                               | BE 61295 B2                       | 30-04-1997                    |
|                                                    |                               | CA 2066248 A1                     | 17-03-1991                    |
|                                                    |                               | CZ 9004523 A3                     | 11-11-1998                    |
|                                                    |                               | DD 297647 A5                      | 16-01-1992                    |
|                                                    |                               | DE 59005250 D1                    | 11-05-1994                    |
|                                                    |                               | DK 418716 T3                      | 02-05-1994                    |
|                                                    |                               | WO 9104252 A1                     | 04-04-1991                    |
|                                                    |                               | EP 0418716 A1                     | 27-03-1991                    |
|                                                    |                               | ES 2052125 T3                     | 01-07-1994                    |
|                                                    |                               | HR 940723 A1                      | 30-06-1997                    |
|                                                    |                               | HU 60740 A2                       | 28-10-1992                    |
|                                                    |                               | HU 208823 B                       | 28-01-1994                    |
|                                                    |                               | HU 210612 B3                      | 29-05-1996                    |
|                                                    |                               | IE 903342 A1                      | 10-04-1991                    |
|                                                    |                               | IL 95691 A                        | 23-07-1996                    |
|                                                    |                               | JP 7030074 B                      | 05-04-1995                    |
|                                                    |                               | JP 5502438 T                      | 28-04-1993                    |
|                                                    |                               | KR 168432 B1                      | 15-01-1999                    |
|                                                    |                               | MX 9203150 A1                     | 01-07-1992                    |
|                                                    |                               | NZ 235306 A                       | 24-06-1997                    |
|                                                    |                               | PL 286900 A1                      | 02-12-1991                    |
|                                                    |                               | PT 95312 A ,B                     | 22-05-1991                    |
|                                                    |                               | SI 9011744 A ,B                   | 31-10-1997                    |
|                                                    |                               | SK 452390 A3                      | 04-11-1998                    |
|                                                    |                               | RU 2073677 C1                     | 20-02-1997                    |
|                                                    |                               | US 5610163 A                      | 11-03-1997                    |
|                                                    |                               | ZA 9007338 A                      | 26-08-1992                    |
| WO 0230928 A                                       | 18-04-2002                    | WO 0230928 A1                     | 18-04-2002                    |
| WO 02051840 A                                      | 04-07-2002                    | DE 10064816 A1                    | 27-06-2002                    |
|                                                    |                               | WO 02051840 A1                    | 04-07-2002                    |



Boehringer  
Ingelheim

Boehringer Ingelheim GmbH - 55216 Ingelheim am Rhein

Europäisches Patentamt

80298 München

Boehringer Ingelheim GmbH

B Patente

4. März 2003

**Internationale Patentanmeldung Nr. PCT/EP02/06291**  
**Anmelder: Boehringer Ingelheim Pharma KG**  
**Unser Zeichen: 1/1215-PCT**

Auf die Mitteilung nach Regel 66 PCT vom 13.01.2003:

Die Anmelderin reicht in der Anlage neue Patentansprüche 1 bis 12 zu den Akten, die dem weiteren Prüfungsverfahren als Formulierungsvorschlag zugrunde gelegt werden sollen. Ferner fügt die Anmelderin eine Kopie der neuen Ansprüche an, in der die im Vergleich zu den ursprünglich eingereichten Patentansprüchen durchgeführten Änderungen markiert sind.

Der ursprüngliche Hauptanspruch wurde gestrichen. Die hiermit vorgelegten Ansprüche 1 bis 8 entsprechen den ursprünglich eingereichten Ansprüchen 2 bis 9, wobei die Abhängigkeiten aufgrund der Streichung des ursprünglichen Hauptanspruchs angepasst wurden. Der neue Hauptanspruch zielt auf jene Kristallmodifikation des wasserfreien Tiotropiumbromids, welche im Rahmen der vorliegenden Erfindung mittels Röntgenpulverdiagramm spektroskopisch näher charakterisiert wurde.

Der neue Anspruch 9 zielt auf Inhalationspulver, die neben dem erfindungsgemäßen wasserfreien Tiotropiumbromid einen physiologisch verträglichen Hilfsstoff enthalten. Dieses Merkmal wird in der Beschreibung auf Seite 14, letzter Absatz, als bevorzugt offenbart.

Im neuen Anspruch werden Inhalationspulver beansprucht, die als physiologisch verträglichen Hilfsstoff die auf Seite 15, Zeile 4 als besonders bevorzugt offenbarten Hilfsstoff Lactose oder Glucose enthalten.

Die Ansprüche 11 und 12 entsprechen den ursprünglich eingereichten Ansprüchen 10 und 11.

Unser Zeichen  
Dr. Wy/ZI

Dr. M. Weymann  
Telefon 0 61 32/77-2463  
Telefax 0 61 32/77-43 77  
E-Mail weymann@  
ing.boehringer-ingelheim.com

Binger Straße 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Telefon 0 61 32/77-0  
Telefax 0 61 32/72-0  
www.boehringer-ingelheim.com

Unternehmensleitung  
Prof. Dr. Dr. h.c. Rolf Krebs  
(Sprecher)  
Dr. Alessandro Banchi  
Dr. Dr. Andreas Barner  
Dr. Hans-Jürgen Leuchs  
Prof. Dr. Marbod Muff

Vorsitzender des Aufsichtsrates  
Dr. Heribert Johann

Sitz Ingelheim am Rhein  
Registergericht  
Bingen HR B 1005

Deutsche Bank AG  
BLZ 550 700 40  
Konto 0247 650  
Swift: DEUTDE33

34  
24

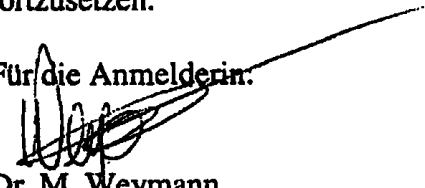
Seitens der Prüfungsabteilung wurde im o.g. Bescheid gefordert, die Neuheit der erfindungsgemäßen Anhydrat-Modifikation gegenüber D1 zu belegen. Diesem Erfordernis kommt die Anmelderin hiermit nach. Zum Beleg fügt die Anmelderin in der Anlage eine Liste jener „2 $\theta$ “-Werte an, die durch Röntgenstrukturanalyse des gemäß dem in D1 offenbarten Verfahren erhaltenen Tiotropiumbromids bestimmt wurden. Darüber hinaus liegen dieser Erwiderung je eine graphische Darstellung der Röntgenpulverdiagramme des erfindungsgemäßen Tiotropiumbromid-anhydrats sowie der Tiotropiummodifikation nach D1 an.

Ein Vergleich des Röntgenpulverdiagramms, welches für das erfindungsgemäße Tiotropiumbromid-anhydrat erhalten wurde, mit jenem des Tiotropiumbromids nach D1, belegt nachhaltig die Neuheit der hiermit vorgelegten Patentansprüche.

Insofern die D1 nicht geeignet war, dem Fachmann die erfindungsgemäße Lösung der der vorliegenden Patentanmeldung zugrunde liegenden Aufgabe (siehe einleitender Teil der Beschreibung) nahe zu legen, geht die Anmelderin davon aus, dass der Gegenstand der neuen Ansprüche 1 bis 12 ferner den Erfordernissen des Art. 33(3) PCT genügt.

Es wird gebeten, die Prüfung der vorliegenden Patentanmeldung auf Basis der hiermit vorgelegten neuen Anspruchsfassung und unter Berücksichtigung der seitens der Anmelderin vorgetragenen Argumente fortzusetzen.

Für die Anmelderin:

  
Dr. M. Weymann  
(AV 38990)

Anlagen: neue Ansprüche;  
neue Ansprüche enthaltend Markierung der Änderungen;  
Vergleichsdaten;  
Kopie von AV 38990;

1 **ALLGEMEINE VOLLMACHT  
GENERAL AUTHORISATION  
POUVOIR GENERAL**

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

38990 (rev).

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

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**  
**55216 Ingelheim am Rhein**  
**Deutschland**

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

**Dr. Dieter Laudien, Dr. Heinz-Gerd Kläs,**  
**D.I. Christine Farnick, Dr. Harald Boos,**  
**Dr. Hans-Michael Kompter, Dr. Markus Weymann,**  
**Dr. Volker Mahlbacher**

**BOEHRINGER INGELHEIM GMBH**  
**55216 Ingelheim am Rhein**  
**Deutschland**

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

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

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

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

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

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

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

Datum/Date **27. November 1990**

Unterschrift(en) / Signature(s) **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**  
**ppa. C. HM ppa.**

**Dr. Christian Hauke Jürgen Römhild**  
**(Prokurist) (Prokurist)**

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

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

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

## N ue Patentansprüch

~~1) Wasserfreies, kristallines Tiotropiumbromid.~~

~~2) 1) Wasserfreies, kristallines Tiotropiumbromid nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmte monoklinische Elementarzelle mit den Parametern  $a = 10.4336(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 11.3297(3) \text{ \AA}$ ,  $c = 17.6332(4) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 105.158(2)^\circ$  und  $\gamma = 90^\circ$  (Zellvolumen =  $2011.89(8) \text{ \AA}^3$ ).~~

~~3) 2) Verfahren zur Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid gemäß einem der Ansprüche Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es durch sorgfältiges Trocknen bei mehr als  $50^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei  $60-100^\circ\text{C}$ , unter vermindertem Druck hergestellt wird.~~

~~4) 3) Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung über einen Zeitraum von 15 Minuten bis 24 Stunden erfolgt.~~

~~5) 4) Verfahren zur Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid, gemäß Anspruch 1 einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es durch Lagerung von kristallinen Tiotropiumbromidmonohydrat über einem geeigneten Trocknungsmittel über einen Zeitraum von 12 bis 96 Stunden hergestellt wird.~~

~~6) 5) Kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid, erhältlich nach einem der Ansprüche 3, 4 oder 5.~~

~~7) 6) Verwendung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat zur Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid.~~

~~8) 7) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 6.~~

~~9) 8) Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Inhalationspulver handelt.~~

~~10) 9) Inhalationspulver nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es kristallines wasserfreies Tiotropiumbromid nach Anspruch 1 oder 5 im Gemisch mit einem physiologisch verträglichen Hilfsstoff enthält.~~

10) Inhalationspulver nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Glucose und Lactose.

1140) Verwendung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 65 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen die Applikation eines Anticholinergikums einen therapeutischen Nutzen entfalten kann.

1112) Verwendung nach Anspruch 1011, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Erkrankungen um Asthma oder COPD handelt.

**Neu Patentanprüche**

- 1) Wasserfreies, kristallines Tiotropiumbromid, gekennzeichnet durch eine mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmte monoklinische Elementarzelle mit den Parametern  $a = 10.4336(2)\text{\AA}$ ,  $b = 11.3297(3)\text{\AA}$ ,  $c = 17.6332(4)\text{\AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 105.158(2)^\circ$  und  $\gamma = 90^\circ$  (Zellvolumen= $2011.89(8)\text{\AA}^3$ ).
- 2) Verfahren zur Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es durch sorgfältiges Trocknen bei mehr als  $50^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei  $60\text{--}100^\circ\text{C}$ , unter vermindertem Druck hergestellt wird.
- 3) Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung über einen Zeitraum von 15 Minuten bis 24 Stunden erfolgt.
- 4) Verfahren zur Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es durch Lagerung von kristallinen Tiotropiumbromidmonohydrat über einem geeigneten Trocknungsmittel über einen Zeitraum von 12 bis 96 Stunden hergestellt wird.
- 5) Kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid, erhältlich nach einem der Ansprüche 2, 3 oder 4.
- 6) Verwendung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat zur Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid.
- 7) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid nach einem der Ansprüche 1 oder 5.
- 8) Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Inhalationspulver handelt.
- 9) Inhalationspulver nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es kristallines wasserfreies Tiotropiumbromid nach Anspruch 1 oder 5 im Gemisch mit einem physiologisch verträglichen Hilfsstoff enthält.
- 10) Inhalationspulver nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Glucose und Lactose.

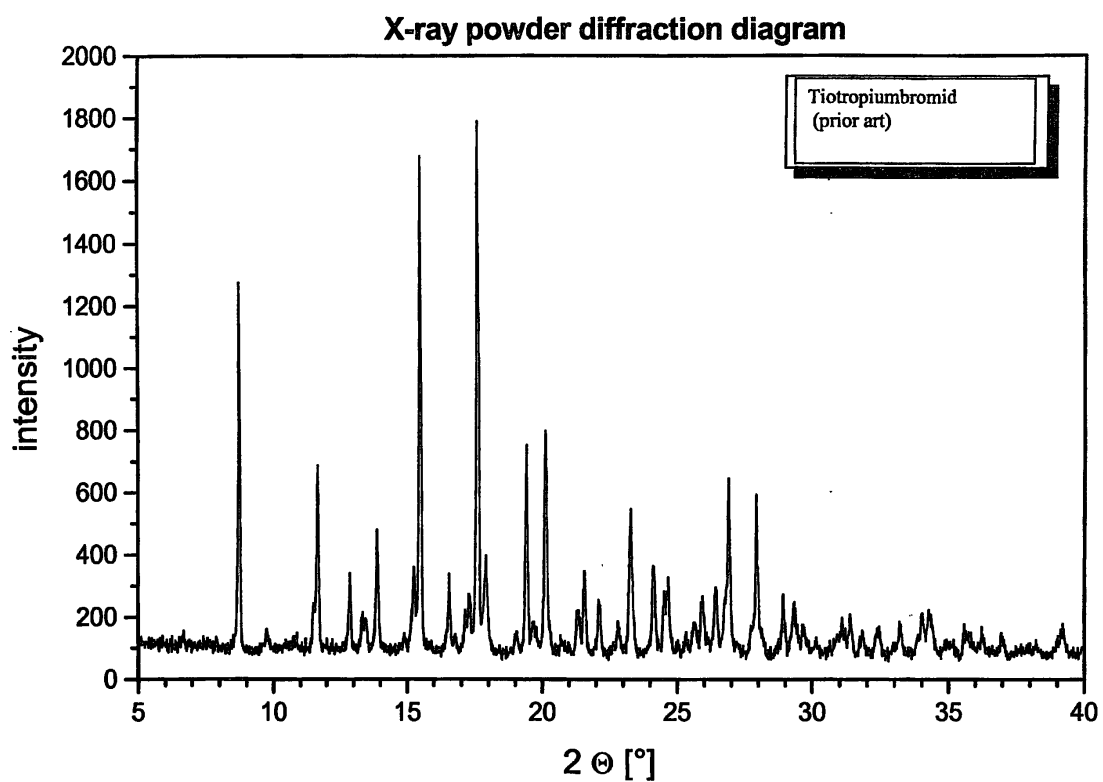
- 11) Verwendung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid nach einem der Ansprüche 1 oder 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen die Applikation eines Anticholinergikums einen therapeutischen Nutzen entfalten kann.
- 12) Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Erkrankungen um Asthma oder COPD handelt.

**Table 1:** List of X-ray powder diffraction peaks including normalized intensities of Tl troplumbromid (primary)

| 2 $\theta$ [°] | d [Å] | rel. intensity [%] | 2 $\theta$ [°] | d [Å] | rel. intensity [%] |
|----------------|-------|--------------------|----------------|-------|--------------------|
| 8,73           | 10,1  | 71                 | 24,53          | 3,63  | 16                 |
| 9,74           | 9,08  | 10                 | 24,69          | 3,60  | 19                 |
| 10,87          | 8,13  | 9                  | 25,33          | 3,51  | 9                  |
| 11,54          | 7,66  | 15                 | 25,64          | 3,47  | 10                 |
| 11,68          | 7,57  | 38                 | 25,93          | 3,43  | 15                 |
| 12,86          | 6,88  | 19                 | 26,43          | 3,37  | 17                 |
| 13,34          | 6,63  | 12                 | 26,76          | 3,33  | 17                 |
| 13,47          | 6,57  | 11                 | 26,90          | 3,31  | 36                 |
| 13,89          | 6,37  | 27                 | 27,94          | 3,19  | 33                 |
| 15,27          | 5,80  | 20                 | 28,93          | 3,08  | 15                 |
| 15,49          | 5,72  | 94                 | 29,34          | 3,04  | 14                 |
| 16,55          | 5,35  | 19                 | 29,69          | 3,01  | 10                 |
| 17,16          | 5,16  | 13                 | 30,15          | 2,96  | 8                  |
| 17,29          | 5,12  | 15                 | 31,10          | 2,87  | 11                 |
| 17,62          | 5,03  | 100                | 31,38          | 2,85  | 12                 |
| 17,91          | 4,95  | 22                 | 31,82          | 2,81  | 9                  |
| 19,03          | 4,66  | 8                  | 32,39          | 2,76  | 9                  |
| 19,43          | 4,57  | 42                 | 33,21          | 2,70  | 10                 |
| 19,69          | 4,51  | 10                 | 34,02          | 2,63  | 12                 |
| 20,13          | 4,41  | 45                 | 34,29          | 2,61  | 12                 |
| 20,75          | 4,28  | 7                  | 35,63          | 2,52  | 7                  |
| 21,34          | 4,16  | 12                 | 36,25          | 2,48  | 8                  |
| 21,57          | 4,12  | 19                 | 36,98          | 2,43  | 8                  |
| 22,13          | 4,01  | 14                 | 38,21          | 2,35  | 7                  |
| 22,84          | 3,89  | 10                 | 39,17          | 2,30  | 10                 |
| 23,29          | 3,82  | 31                 | 40,02          | 2,25  | 7                  |
| 24,13          | 3,68  | 20                 |                |       |                    |

**Tab. 2** Experimental parameters:

|               |                         |
|---------------|-------------------------|
| wavelength    | CuK $\alpha$ = 1.5418 Å |
| step size     | 0.014°                  |
| step time     | 0.5 s                   |
| 2-theta range | 3-40 °                  |



Handwritten signature

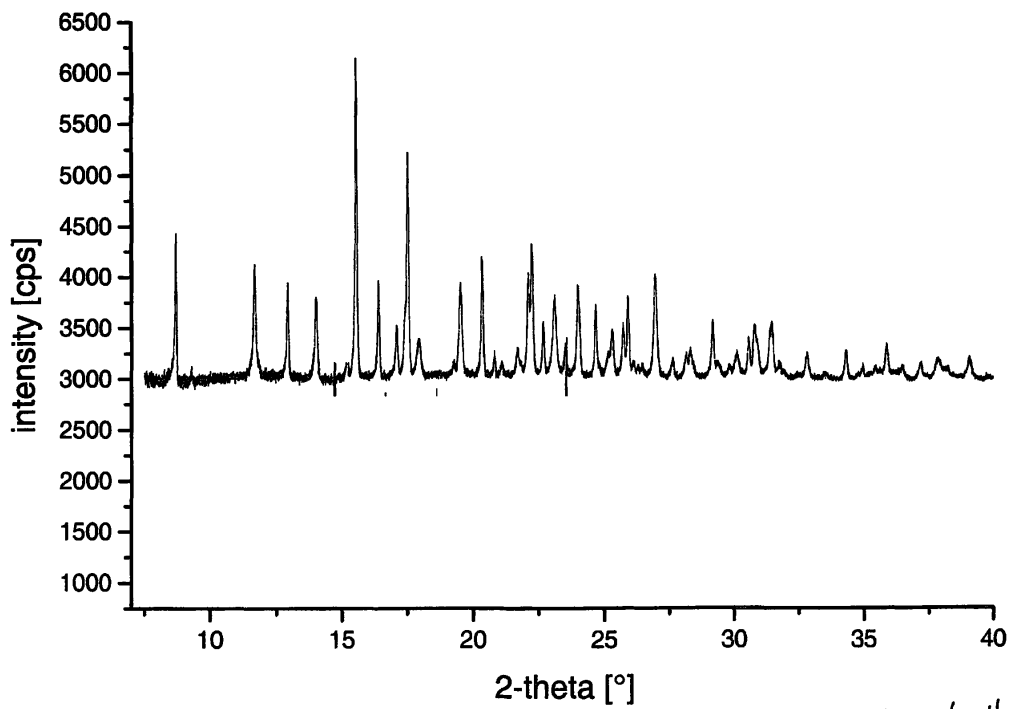


Fig. 1: XRD-diagramm of the dehydrated form of tiotropium bromide according to the invention

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

COLO 13736 841 021-3

43

An:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim  
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents

04. Juni 2003

SB gesehen erledigt

PCT

43

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

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr) 02.06.2003

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
CASE 1/1215-PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP02/06291

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  
08/06/2002

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
22/06/2001

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-80298 München  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Ullrich, J

Tel. +49 89 2399-8048



## PCT-ANTRAG

1-1215-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 06.06.2002 04:40:32 PM

|         |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                              |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0       | Vom Anmeldeamt auszufüllen                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                              |
| 0-1     | Internationales Aktenzeichen.                                                                                                                                                                      | <b>ERFASST</b>                                                                                                                               |
| 0-2     | Internationales Anmeldedatum                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                              |
| 0-3     | Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"                                                                                                                                           |                                                                                                                                              |
| 0-4     | Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                              |
| 0-4-1   | erstellt durch Benutzung von                                                                                                                                                                       | <b>PCT-EASY Version 2.92<br/>(aktualisiert 01.01.2002)</b>                                                                                   |
| 0-5     | Antragssuchen<br>Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird |                                                                                                                                              |
| 0-6     | (Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt                                                                                                                                                                | <b>Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)</b>                                                                                                  |
| 0-7     | Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts                                                                                                                                                            | <b>1-1215-PCT</b>                                                                                                                            |
| I       | Bezeichnung der Erfindung                                                                                                                                                                          | <b>KRISTALLINES ANTICHOLINERGİKUM,<br/>VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG UND<br/>DESSER VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG EINES<br/>ARZNEIMITTELS</b> |
| II      | Anmelder                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                              |
| II-1    | Diese Person ist                                                                                                                                                                                   | <b>nur Anmelder</b>                                                                                                                          |
| II-2    | Anmelder für                                                                                                                                                                                       | <b>Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von<br/>US</b>                                                                                       |
| II-4    | Name                                                                                                                                                                                               | <b>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG</b>                                                                                                        |
| II-5    | Anschrift:                                                                                                                                                                                         | <b>Binger Strasse 173<br/>D-55216 INGELHEIM<br/>Deutschland</b>                                                                              |
| II-6    | Staatsangehörigkeit (Staat)                                                                                                                                                                        | <b>DE</b>                                                                                                                                    |
| II-7    | Sitz/Wohnsitz (Staat)                                                                                                                                                                              | <b>DE</b>                                                                                                                                    |
| II-8    | Telefonnr.                                                                                                                                                                                         | <b>06132/77-2463</b>                                                                                                                         |
| II-9    | Telefaxnr.                                                                                                                                                                                         | <b>06132/77-4377</b>                                                                                                                         |
| III-1   | Anmelder und/oder Erfinder                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                              |
| III-1-1 | Diese Person ist                                                                                                                                                                                   | <b>Anmelder und Erfinder</b>                                                                                                                 |
| III-1-2 | Anmelder für                                                                                                                                                                                       | <b>Nur US</b>                                                                                                                                |
| III-1-4 | Name (FAMILIENNAME, Vorname)                                                                                                                                                                       | <b>SIEGER, Peter</b>                                                                                                                         |
| III-1-5 | Anschrift:                                                                                                                                                                                         | <b>Wielandstrasse 27<br/>D-88441 MITTELBIBERACH<br/>Deutschland</b>                                                                          |
| III-1-6 | Staatsangehörigkeit (Staat)                                                                                                                                                                        | <b>DE</b>                                                                                                                                    |
| III-1-7 | Sitz/Wohnsitz (Staat)                                                                                                                                                                              | <b>DE</b>                                                                                                                                    |

|         |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| III-2   | Anmelder und/oder Erfinder                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| III-2-1 | Diese Person ist                                                                                                                                   | Anmelder und Erfinder                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| III-2-2 | Anmelder für                                                                                                                                       | Nur US                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| III-2-4 | Name (FAMILIENNAME, Vorname)                                                                                                                       | WERTHMANN, Ulrike                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| III-2-5 | Anschrift:                                                                                                                                         | Biberacher Strasse 98<br>D-88441 MITTELBIBERACH<br>Deutschland                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| III-2-6 | Staatsangehörigkeit (Staat)                                                                                                                        | DE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| III-2-7 | Sitz/Wohnsitz (Staat)                                                                                                                              | DE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| V       | Bestimmung von Staaten                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| V-1     | Regionales Patent<br>(andere Schutzrechtsarten oder<br>Verfahren sind ggf. in Klammern nach<br>der (den) betreffenden Bestimmung(en)<br>angegeben) | AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM<br>ZW und jeder weitere Staat, der<br>Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und<br>Vertragsstaat des PCT ist<br>EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder<br>weitere Staat, der Mitgliedsstaat des<br>Eurasischen Patentübereinkommens und<br>Vertragsstaat des PCT ist<br>EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR<br>IE IT LU MC NL PT SE TR und jeder<br>weitere Staat, der Mitgliedsstaat des<br>Europäischen Patentübereinkommens und<br>Vertragsstaat des PCT ist<br>OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR<br>NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der<br>Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat<br>des PCT ist |
| V-2     | Nationales Patent<br>(andere Schutzrechtsarten oder<br>Verfahren sind ggf. in Klammern nach<br>der (den) betreffenden Bestimmung(en)<br>angegeben) | AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ<br>CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC<br>EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN<br>IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU<br>LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH<br>PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN<br>TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

46

46

3/4

PCT-ANTRAG

1-1215-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 06.06.2002 04:40:32 PM

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                   |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| V-5    | Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen<br>Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. 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. |                                       |                                   |
| V-6    | Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | KEINE                                 |                                   |
| VI-1   | Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                       |                                   |
| VI-1-1 | Anmeldedatum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 22 Juni 2001 (22.06.2001)             |                                   |
| VI-1-2 | Nummer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 101 29 710.6                          |                                   |
| VI-1-3 | Staat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | DE                                    |                                   |
| VI-2   | Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                       |                                   |
| VI-2-1 | Anmeldedatum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 08 April 2002 (08.04.2002)            |                                   |
| VI-2-2 | Nummer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 102 15 436.8                          |                                   |
| VI-2-3 | Staat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | DE                                    |                                   |
| VII-1  | Gewählte Internationale Recherchenbehörde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP) |                                   |
| VIII   | Erklärungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Anzahl der Erklärungen                |                                   |
| VIII-1 | Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -                                     |                                   |
| VIII-2 | Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                     |                                   |
| VIII-3 | Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -                                     |                                   |
| VIII-4 | Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | -                                     |                                   |
| VIII-5 | Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -                                     |                                   |
| IX     | Kontrolliste                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Anzahl der Blätter                    | Elektronische Datei(en) beigefügt |
| IX-1   | Antrag (inklusive Erklärungsblätter)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4                                     | -                                 |
| IX-2   | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 19                                    | -                                 |
| IX-3   | Ansprüche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2                                     | -                                 |
| IX-4   | Zusammenfassung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1                                     | EZABST00.TXT                      |
| IX-5   | Zeichnung(en)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0                                     | -                                 |
| IX-7   | INSGESAMT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 26                                    |                                   |

|       |                                                                             |                                      |                                   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
|       | Beigefügte Unterlagen                                                       | Unterlage(n) in Papierform beigefügt | Elektronische Datei(en) beigefügt |
| IX-8  | Blatt für die Gebührenberechnung                                            | ✓                                    | -                                 |
| IX-17 | PCT-EASY-Diskette                                                           | -                                    | Diskette                          |
| IX-19 | Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll |                                      |                                   |
| IX-20 | Sprache der int. Anmeldung                                                  | Deutsch                              |                                   |
| X-1   | Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters     |                                      |                                   |
| X-1-1 | Name                                                                        | BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG       |                                   |
| X-1-2 | Name der unterzeichnenden Person                                            | Dr. Kompter                          |                                   |
| X-1-3 | Eigenschaft                                                                 | ppa.                                 |                                   |
| X-2   | Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters     |                                      |                                   |
| X-2-1 | Name                                                                        | BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG       |                                   |
| X-2-2 | Name der unterzeichnenden Person                                            | Dr. [Signature]                      |                                   |
| X-2-3 | Eigenschaft                                                                 | i.V. [Signature]                     |                                   |

## VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

|        |                                                                                                                                                         |        |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 10-1   | Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung                                                                                       |        |
| 10-2   | Zeichnung(en):                                                                                                                                          |        |
| 10-2-1 | Eingegangen                                                                                                                                             |        |
| 10-2-2 | Nicht eingegangen                                                                                                                                       |        |
| 10-3   | Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung |        |
| 10-4   | Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)                                                                               |        |
| 10-5   | Internationale Recherchenbehörde                                                                                                                        | ISA/EP |
| 10-6   | Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben                                                                   |        |

## VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

|      |                                                                 |  |
|------|-----------------------------------------------------------------|--|
| 11-1 | Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim internationalen Büro |  |
|------|-----------------------------------------------------------------|--|

48

48

**PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG)**

1-1215-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 06.06.2002 04:40:32 PM

(Dieses Blatt zählt nicht als Blatt der internationalen Anmeldung und ist nicht Teil derselben)

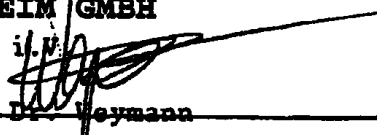
|         |                                                                                                           |                                                    |                     |  |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|--|
| 0       | Vom Anmeldeamt auszufüllen                                                                                |                                                    |                     |  |
| 0-1     | Internationales Aktenzeichen.                                                                             |                                                    |                     |  |
| 0-2     | Eingangsstempel des Anmeldeamts                                                                           |                                                    |                     |  |
| 0-4     | Formular - PCT/RO/101 (Anlage)<br>PCT Blatt für die<br>Gebührenberechnung<br>erstellt durch Benutzung von | PCT-EASY Version 2.92<br>(aktualisiert 01.01.2002) |                     |  |
| 0-9     | Aktenzeichen des Anmelders oder<br>Anwalts                                                                | 1-1215-PCT                                         |                     |  |
| 2       | Anmelder                                                                                                  | BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG, et al.             |                     |  |
| 12      | Berechnung der vorgeschriebenen<br>Gebühren                                                               | Höhe der<br>Gebühr/Multiplikator                   | Gesamtbeträge (EUR) |  |
| 12-1    | Übermittlungsgebühr T                                                                                     | ⇒                                                  | 100                 |  |
| 12-2-1  | Recherchegebühr S                                                                                         | ⇒                                                  | 945                 |  |
| 12-2-2  | International search to be carried out by                                                                 | EP                                                 |                     |  |
| 12-3    | Internationale Gebühr<br>Grundgebühr<br>(erste 30 Blätter) b1                                             | 444                                                |                     |  |
| 12-4    | Anzahl der Blätter über 30                                                                                | 0                                                  |                     |  |
| 12-5    | Zusatzblattgebühr (X)                                                                                     | 10                                                 |                     |  |
| 12-6    | Gesamtbetrag der weiteren<br>Gebühren b2                                                                  | 0                                                  |                     |  |
| 12-7    | b1 + b2 = B                                                                                               | 444                                                |                     |  |
| 12-8    | Bestimmungsgebühren<br>Anzahl der in der internationalen<br>Anmeldung vorgenommenen<br>Bestimmungen       | 93                                                 |                     |  |
| 12-9    | Number of designation fees<br>payable (maximum 5)                                                         | 5                                                  |                     |  |
| 12-10   | Bestimmungsgebühr (X)                                                                                     | 96                                                 |                     |  |
| 12-11   | Gesamtbetrag der<br>Bestimmungsgebühren D                                                                 | 480                                                |                     |  |
| 12-12   | PCT-EASY-Gebührenermäßig-<br>ung R                                                                        | -137                                               |                     |  |
| 12-13   | Gesamtbetrag der internationalen<br>Gebühr (B+D-R) I                                                      | ⇒                                                  | 787                 |  |
| 12-17   | Gesamtbetrag der zu zahlenden<br>Gebühren (T+S+I+P)                                                       | ⇒                                                  | 1.832               |  |
| 12-19   | Zahlungsart                                                                                               | Abbuchungsauftrag                                  |                     |  |
| 12-20   | Anweisungen betreffend laufendes<br>Konto<br>Das Anmeldeamt:                                              | Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)               |                     |  |
| 12-20-1 | Die Bevollmächtigung, den o.g.<br>Gesamtbetrag der Gebühren<br>abzubuchen.                                | ✓                                                  |                     |  |

**PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE  
GEBÜHRENBERECHNUNG)**

2/2

1-1215-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 06.06.2002 04:40:32 PM

|         |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12-20-2 | Die Bevollmächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des Gesamtbetrags zu belasten bzw. gutzuschreiben. | ✓                                                                                                                                                                                                                                        |
| 12-21   | Nummer des laufenden Kontos                                                                             | 2800.0140                                                                                                                                                                                                                                |
| 12-22   | Datum                                                                                                   | 06 Juni 2002 (06.06.2002)                                                                                                                                                                                                                |
| 12-23   | Name und Unterschrift                                                                                   | BOEHRINGER INGELHEIM GMBH<br>ppa.  i. V. <br>Dr. Kompter Dr. Weymann |

**PRÜFPROTOKOLL UND BEMERKUNGEN**

|        |                        |                                                                                                                                                                                                             |
|--------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13-2-1 | Prüfergebnisse Antrag  | Grün?<br>Die Bezeichnung der Erfindung muß kurz und genau gefaßt sein. Bitte überprüfen.                                                                                                                    |
| 13-2-7 | Prüfergebnisse Inhalt  | Grün?<br>Die internationale Anmeldung enthält keine Zeichnung(en). Bitte überprüfen.                                                                                                                        |
|        |                        | Grün?<br>Priorität 1: der Prioritätsbeleg ist nicht beigelegt (der Anmelder muß ihn beim Anmeldeamt oder beim Internationalen Büro vor Ablauf von 16 Monaten ab dem (frühesten) Prioritätsdatum einreichen) |
|        |                        | Grün?<br>Priorität 2: der Prioritätsbeleg ist nicht beigelegt (der Anmelder muß ihn beim Anmeldeamt oder beim Internationalen Büro vor Ablauf von 16 Monaten ab dem (frühesten) Prioritätsdatum einreichen) |
| 13-2-9 | Prüfergebnisse Zahlung | Grün?<br>Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht                                                                                        |

50  
50

PCT

1/1

1-1215-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 06.06.2002 04:40:32 PM

**PCT-EASY-Informationsblatt**

(Vom Anmelder auszufüllen; dieses Blatt NICHT mit der internationalen Anmeldung einreichen)

**PRÜFPROTOKOLL**

|       |                                                                                                                                                                                                    |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grün? | <b>Antrag</b><br>Die Bezeichnung der Erfindung muß kurz und genau gefaßt sein. Bitte überprüfen.                                                                                                   |
| Grün? | <b>Inhalt</b><br>Die internationale Anmeldung enthält keine Zeichnung(en). Bitte überprüfen.                                                                                                       |
| Grün? | Priorität 1: der Prioritätsbeleg ist nicht beigelegt (der Anmelder muß ihn beim Anmeldeamt oder beim internationalen Büro vor Ablauf von 16 Monaten ab dem (frühesten) Prioritätsdatum einreichen) |
| Grün? | Priorität 2: der Prioritätsbeleg ist nicht beigelegt (der Anmelder muß ihn beim Anmeldeamt oder beim internationalen Büro vor Ablauf von 16 Monaten ab dem (frühesten) Prioritätsdatum einreichen) |
| Grün? | <b>Zahlung</b><br>Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht                                                                      |

Vor Einreichung der internationalen Anmeldung, bitte sorgfältig prüfen daß:

- die Angaben auf dem ausgedruckten Anmeldeformular richtig sind;
- Feld Nr. X des Anmeldeformulars und Punkte 12-23 der Anlage zum Anmeldeformular unterschrieben sind;
- alle in den Feldern Nr. VIII und IX des Antragsformulars angegebenen Bestandteile der internationalen Anmeldung beigelegt sind; und,
- die Diskette mit der PCT-EASY-Zipdatei der internationalen Anmeldung ist beigelegt und eindeutig mit "PCT-EASY", dem Aktenzeichen des Anmelders/Anwalts und dem Familiennamen des Anmelders beschriftet

**ACHTUNG**

Ändern Sie keine Angaben auf dem Ausdruck des Anmeldeformulars. Die elektronische Version der PCT-EASY Anmeldung wurde schreibgeschützt. Falls zu diesem Zeitpunkt ein Fehler oder eine Auslassung entdeckt wird, müssen Sie das zur Einreichung gespeicherte Formular erneut öffnen, die nötigen Änderungen vornehmen und das Formular alsbald erneut einreichen. Zum Schluß muß von Hand durch erneutes Abspeichern des korrigierten gespeicherten Formulars auf Diskette eine NEUE Diskette zur Einreichung erstellt werden. Der vorher angefertigte Ausdruck und die Einreichungsdiskette sollten zerstört werden, um zu vermeiden, daß sie irrtümlicherweise ans Anmeldeamt geschickt werden.

Die Erfindung betrifft kristallines, wasserfreies  
(1a,2b,4b,5a,7b)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-bromid,  
Verfahren zu dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere  
zur Herstellung eines Arzneimittels mit anticholinerger Wirkung.

51

~~51~~

## POWER OF ATTORNEY

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

(PCT Rule 90A)

52

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

Dr. Peter SIEGER, Wielandstrasse 27, 88441 Mittelbiberach, Germany  
Dr. Ulrike WERTHMANN, Biberacher Str. 98, 88441 Mittelbiberach, 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 Str. 173, 55216 Ingelheim, Germany

to represent the undersigned before

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

in connection with the international application identified below:

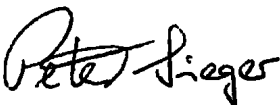
Title of the invention: Crystalline anticholinergic, process for the preparation thereof and the use thereof for preparing a medicament

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1215

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):

X 

Peter SIEGER

> 

Ulrike WERTHMANN

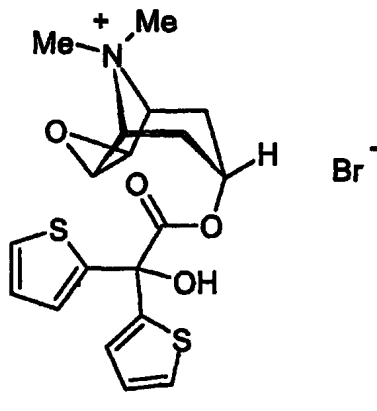
Date: > 03/08/2002

## Kristallin Anticholinergikum, Verfahren zu dessen Herstellung und dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels

Die Erfindung betrifft ein kristallines  $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonane-bromid in der wasserfreien Form, Verfahren zu dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels mit anticholinergischer Wirkung.

### Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung  $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonane-bromid, ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



Die Verbindung besitzt wertvolle pharmakologische Eigenschaften und ist unter dem Namen Tiotropiumbromid (BA679BR) bekannt. Tiotropiumbromid stellt ein hochwirksames Anticholinergikum dar und kann deshalb bei der Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) einen therapeutischen Nutzen entfalten.

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

Die richtige Herstellung der vorgenannten, zur inhalativen Verabreichung eines Arzneiwirkstoffes verwendbaren Zusammensetzungen stützt sich auf verschiedenen

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

|                                                              |                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br><b>1-1215-PCT</b> | <b>WEITERES VORGEHEN</b><br>siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 |
| Internationales Aktenzeichen<br><b>PCT/EP 02/ 06291</b>      | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)<br><b>08/06/2002</b>                                                                                                                |
|                                                              | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)<br><b>22/06/2001</b>                                                                                                                 |
| Anmelder<br><b>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG</b>            |                                                                                                                                                                                   |

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 02 Blätter.



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

### 1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

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



in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.



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



Die Erklärung, daß die in computerisierter Form 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 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

### 6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

55

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7    A61K31/46    C07D451/10

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE  
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7    A61K    C07D

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                                                                                                       | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| X          | EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG<br>;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE))<br>27. März 1991 (1991-03-27)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Seite 12, Zeile 1 - Zeile 10; Beispiel 4<br>Seite 4, Zeile 43 - Zeile 46<br>---- | 1-11               |
| P,X        | WO 02 30928 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA<br>;KULINNA CHRISTIAN (DE); TRUNK MICHAEL)<br>18. April 2002 (2002-04-18)<br>Seite 3, Zeile 24 -Seite 4, Zeile 15;<br>Beispiele<br>----                                       | 1-11               |
| E          | WO 02 051840 A (BOEHRINGER INGELHEIM<br>PHARMA ;BANHOLZER ROLF (DE); LUETTKE SVEN<br>(DE) 4. Juli 2002 (2002-07-04)<br>Seite 16, Zeile 31 -Seite 17, Zeile 29<br>-----                                                   | 1-11               |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu  
einnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

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

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum  
oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der  
Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der  
Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden  
Theorie angegeben ist  
\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung  
kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf  
erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden  
\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung  
kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet  
werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen  
Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und  
diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist  
\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

|                                                                                                                                                                                                                |                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche                                                                                                                                                            | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
| 3. September 2002                                                                                                                                                                                              | 11/09/2002                                          |
| Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde<br>Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax. (+31-70) 340-3016 | Bevollmächtigter Beauftragter<br><br>Härtinger, S   |

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

PCT

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

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

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                             |                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG                                                                                                                                                                                                                     |                                                                             | Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br>Case 1/1215-PCT                                                                   |
| Internationales Aktenzeichen<br>PCT/EP02/06291                                                                                                                                                                                                                             | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)<br>08. Juni 2002 (08.06.2002) | (Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr)<br>22. Juni 2001 (22.06.2001)                                                     |
| Bezeichnung der Erfindung<br>Kristallines Anticholinergikum, Verfahren zu dessen Herstellung und dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels                                                                                                                     |                                                                             |                                                                                                                              |
| Feld Nr. II ANMELDER                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                             |                                                                                                                              |
| Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)<br>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG<br>Bingerstr. 173<br>55216 Ingelheim am Rhein<br>DE |                                                                             | Telefonnr.:<br>06132-77 2463<br>Telefaxnr.:<br>06132-77 4377<br>Fernschreibnr.:<br>Registrierungsur. des Anmelders beim Amt: |
| Staatsangehörigkeit (Staat):<br>DE                                                                                                                                                                                                                                         | Sitz oder Wohnsitz (Staat):<br>DE                                           |                                                                                                                              |
| Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)<br>SIEGER, Peter<br>Wielandstrasse 27<br>88441 Mittelbiberach<br>DE                   |                                                                             |                                                                                                                              |
| Staatsangehörigkeit (Staat):<br>DE                                                                                                                                                                                                                                         | Sitz oder Wohnsitz (Staat):<br>DE                                           |                                                                                                                              |
| Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)<br>WERTHMANN, Ulrike<br>Biberacher Strasse 98<br>88441 Mittelbiberach<br>DE           |                                                                             |                                                                                                                              |
| Staatsangehörigkeit (Staat):<br>DE                                                                                                                                                                                                                                         | Sitz oder Wohnsitz (Staat):<br>DE                                           |                                                                                                                              |
| <input type="checkbox"/> Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.                                                                                                                                                                                      |                                                                             |                                                                                                                              |

## Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

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

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

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreiber.:

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

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: Deutsch ;

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

## Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Der Anmelder benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II gebunden sind)

mit Ausnahme der folgenden Staaten, die der Anmelder nicht benennen möchte:

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr. IV angegebenen Sprache bei:

- |                                                                                  |   |         |
|----------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 1. Übersetzung der internationalen Anmeldung                                     | : | Blätter |
| 2. Änderungen nach Artikel 34                                                    | : | Blätter |
| 3. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19  | : | Blätter |
| 4. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) einer Erklärung nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 5. Begleitschreiben                                                              | : | Blätter |
| 6. Sonstige (einzeln aufführen)                                                  | : | Blätter |

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

erhalten nicht erhalten

- |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- |                                                                                              |                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung                      | 5. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift |
| 2. <input type="checkbox"/> Original einer gesonderten Vollmacht                             | 6. <input type="checkbox"/> Sequenzprotokoll in computerisierter Form    |
| 3. <input type="checkbox"/> Original einer allgemeinen Vollmacht                             | 7. <input type="checkbox"/> sonstige (einzeln aufführen):                |
| 4. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): |                                                                          |

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

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

ppa.

Dr. Kompter

Dr. Weymann

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b:

3. ☐ Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung. ☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet

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

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

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

# PCT

## BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

### Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Internationales Aktenzeichen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | PCT/EP02/06291  | Eingangsstempel der IPEA                                                                                                                                                                                                                             |
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Case 1/1215-PCT |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Anmelder<br>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                 |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren</b><br><br>1. Gebühr für die vorläufige Prüfung ..... 1.530 P<br><br>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<br><br>3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren<br>Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein ..... 1.689 €<br><div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">INSGESAMT</div> |                 |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Zahlungsart</b><br><br><input checked="" type="checkbox"/> Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten) <input type="checkbox"/> Barzahlung<br><input type="checkbox"/> Scheck <input type="checkbox"/> Gebührenmarken<br><input type="checkbox"/> Postanweisung <input type="checkbox"/> Kupons<br><input type="checkbox"/> Bankwechsel <input type="checkbox"/> Sonstige (einzeln angeben):                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGSAUFTRAG</b><br>(diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)<br><br><input checked="" type="checkbox"/> Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.<br><br><input checked="" type="checkbox"/> (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.                                                                                                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 | IPEA/ <u>EP</u><br><br>Kontonummer: <u>2800.0140</u><br><br>Datum: <u>16. September 2002</u><br><br>Name: <u>BOEHRINGER INGELHEIM GMBH</u><br>i.V. <u>[Signature]</u> i.V. <u>[Signature]</u><br>Unterschrift: <u>Dr. Kompter</u> <u>Dr. Wesmann</u> |

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

60

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

60

|                                                            |  |                                                                                                 |  |                                                |  |                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| An                                                         |  | BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG<br>Binger Strasse 173<br>D-55216 Ingelheim am Rhein<br>ALLEMAGNE |  | Eingang B Patente<br>27. Sep. 2002             |  | MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES<br>ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER<br>INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG<br>BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE<br><br>(Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie<br>Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften) |  |
|                                                            |  | SE<br>W7                                                                                        |  | Befriedigt                                     |  | Absendeterminum<br>(Tag/Monat/Jahr) 26-09-2002                                                                                                                                                                                             |  |
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br>CASE 1/1215-PCT |  |                                                                                                 |  | WICHTIGE MITTEILUNG                            |  |                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| Internationales Aktenzeichen<br>PCT/EP 02/06291            |  | Internationales Anmeldedatum<br>(Tag/Monat/Jahr)<br>08/06/2002                                  |  | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)<br>22/06/2001 |  |                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| Anmelder<br><br>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:

18/09/2002

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

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

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

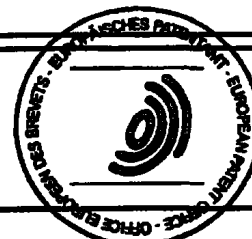


Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d  
Fax: (+49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

FERRO VASCONCELOS M

Tel. (+49-89) 2399-7905



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim  
Germany

Eingang CD Patents

26. Sep. 2002

SB  
WJ  
IMPORTANT NOTIFICATION

Date of mailing (day/month/year)

13 September 2002 (13.09.02)

Applicant's or agent's file reference

1-1215-PCT

International application No.

PCT/EP02/06291

International filing date (day/month/year)

08 June 2002 (08.06.02)

International publication date (day/month/year)

Not yet published

Priority date (day/month/year)

22 June 2001 (22.06.01)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

| Priority date           | Priority application No. | Country or regional Office<br>or PCT receiving Office | Date of receipt<br>of priority document |
|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 22 June 2001 (22.06.01) | 101 29 710.6             | DE                                                    | 14 Augu 2002 (14.08.02)                 |
| 08 Apr 2002 (08.04.02)  | 102 15 436.8             | DE                                                    | 14 Augu 2002 (14.08.02)                 |

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

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Khemais BRAHMI

Telephone No. (41-22) 338.83.38

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim  
ALLEMAGNEDate of mailing(day/month/year)  
03 January 2003 (03.01.03)Applicant's or agent's file reference  
1-1215-PCT**IMPORTANT NOTICE**International application No.  
PCT/EP02/006291International filing date(day/month/year)  
08 June 2002 (08.06.02)Priority date(day/month/year)  
22 June 2001 (22.06.01)

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 03 January 2003 (03.01.03) under No. WO 03/000265.

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the 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 19 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 that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 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 time limits.

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

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

From the INTERNATIONAL BUREAU

## PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED  
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim  
ALLEMAGNE

Eingang, CD Patents

23. Jan. 2003

SB gesehen erledigt

Date of mailing(day/month/year)  
03 January 2003 (03.01.03)Applicant's or agent's file reference  
1-1215-PCT

## IMPORTANT INFORMATION

International application No.  
PCT/EP02/006291International filing date(day/month/year)  
08 June 2002 (08.06.02)Priority date(day/month/year)  
22 June 2001 (22.06.01)

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 39(1) (a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3) (b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and 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 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

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

Eingang CD Patents

## PATENT COOPERATION TREATY

№21089

22. Aug. 2003

PCT

ERFASST

From the INTERNATIONAL BUREAU

|    |          |          |
|----|----------|----------|
| SB | gesendet | erledigt |
| W  |          |          |

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &  
CO.KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim  
Germany

64

|                                                               |                                                                       |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>08 August 2003 (08.08.03) | IMPORTANT NOTIFICATION                                                |
| Applicant's or agent's file reference<br>1-1215-PCT           |                                                                       |
| International application No.<br>PCT/EP02/06291               | International filing date (day/month/year)<br>08 June 2002 (08.06.02) |

## 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 Strasse 173  
55216 Ingelheim  
Germany

## State of Nationality

DE

## State of Residence

DE

## Telephone No.

06132/77-2463

## Facsimile No.

06132/77-4377

## Teleprinter No.

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

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

## Name and Address

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &  
CO.KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim  
Germany

## State of Nationality

DE

## State of Residence

DE

## Telephone No.

06132/77-2463

## Facsimile No.

06132/77-4377

## Teleprinter No.

## 3. Further observations, if necessary:

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

|                                                                                       |                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office                              | <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned         |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                        | <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned |
| <input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority | <input type="checkbox"/> other:                                   |

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

## Authorized officer

Bruno LE FEUVRE

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338 7000

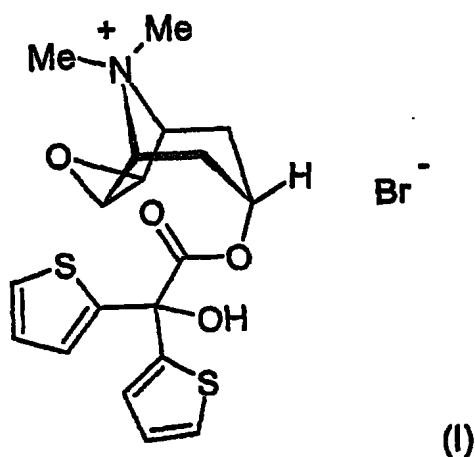
## Agente anticolinérgico cristalino, procedimiento para su preparación y su utilización para la preparación de un medicamento

El invento se refiere a un bromuro de (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(hidroxi-di-2-tienil-acetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonano cristalino en la forma anhidra, a un procedimiento para su preparación, así como a su utilización para la preparación de un medicamento, en particular para la preparación de un medicamento con efecto anticolinérgico.

10

### Antecedentes del invento

El compuesto bromuro de (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(hidroxi-di-2-tienil-acetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonano es conocido por la solicitud de patente europea EP 418.716 A1 y presenta la siguiente estructura química:



15

El compuesto posee valiosas propiedades farmacológicas y es conocido por el nombre de bromuro de tiotropio (BA679BR). El bromuro de tiotropio constituye un agente anticolinérgico muy eficaz y por lo tanto puede desarrollar una utilidad terapéutica en la terapia del asma o de la COPD (*chronic obstructive pulmonary disease* = enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

La aplicación del bromuro de tiotropio se efectúa preferiblemente por vía de inhalación. En este caso pueden pasar a emplearse apropiados polvos inhalables, que se aplican envasados en cápsulas apropiadas (denominadas inhaletas) mediante correspondientes inhaladores de polvos. Alternativamente a ello, una utilización por inhalación puede efectuarse mediante aplicación de apropiados aerosoles inhalables. Entre ellos se cuentan también los aerosoles inhalables en forma de polvos, qu

contienen por ejemplo HFA134a, HFA227 o una de sus mezclas como gas propulsor.

La correcta preparación de las composiciones antes mencionadas, que se pueden utilizar para la administración por inhalación de una sustancia activa medicamentosa, se sustenta en diferentes parámetros, que están vinculados con la propia constitución de la sustancia activa medicamentosa. En el caso de medicamentos que, tal como el bromuro de tiotropio, pasan a aplicarse en forma de polvos inhalables o de aerosoles inhalables, la sustancia activa cristalina se utiliza en forma molida (reducida a tamaño de micrómetros) para la preparación de la formulación. Puesto que para la calidad farmacéutica de una formulación medicamentosa debe estar garantizada siempre la misma modificación cristalina de la sustancia activa, con este antecedente hay que establecer requisitos aumentados en cuanto a la estabilidad y a las propiedades de la sustancia activa cristalina. Es especialmente deseable poner a disposición la sustancia activa en forma de una modificación cristalina uniforme y claramente definida. Además, es especialmente deseable poner a disposición la sustancia activa en una forma cristalina, que no tenga tendencia a la formación de polimorfos.

Junto con los requisitos precedentemente indicados, hay que tomar en consideración en general que cada modificación del estado sólido de un medicamento, que pueda mejorar su estabilidad física y química, proporciona una considerable ventaja con respecto a formas menos estables del mismo medicamento.

La misión del invento consiste por consiguiente en poner a disposición una nueva forma cristalina estable del compuesto bromuro de tiotropio, que cumpla los elevados requisitos precedentemente mencionados, que han de establecerse para una sustancia activa medicamentosa.

### Descripción detallada del invento

Se encontró que el bromuro de tiotropio, dependiendo de la elección de las condiciones, que se pueden aplicar en el caso de la purificación del producto bruto obtenido después de la preparación a escala técnica, resulta en modificaciones cristalinas diferentes.

Se encontró que estas diferentes modificaciones se pueden obtener deliberadamente de modo decisivo por elección de los disolventes empleados para la cristalización así como por elección de las condiciones de procedimiento que se escojan al realizar el proceso de cristalización.

Se comprobó, de modo sorprendente, que partiendo del monohidrato de bromuro de tiotropio, que se puede obtener en forma cristalina mediante la elección de condiciones específicas de reacción, se puede obtener una modificación cristalina anhidra del bromuro de tiotropio, que cumple los elevados requisitos mencionados al comienzo y por consiguiente resuelve el problema planteado por la misión en que se

basa el presente invento. Correspondientemente, el presente invento se refiere a st  
bromuro de tiotropio anhidro cristalino. Una referencia que se haga dentro del marco del  
presente invento a la denominación de anhidrato de bromuro de tiotropio ha de  
considerarse como referencia al bromuro de tiotropio cristalino conforme al invento en  
5 forma anhidra.

Otro aspecto del presente invento se refiere a un procedimiento para la  
preparación de la forma cristalina del bromuro de tiotropio anhidro. Este procedimiento de  
preparación está caracterizado porque el bromuro de tiotropio, que se ha obtenido por  
ejemplo de acuerdo con la prescripción de preparación divulgada en el documento d  
10 solicitud de patente europea EP 418.716 A1, se recoge en agua, la mezcla obtenida se  
calienta y finalmente el hidrato del bromuro de tiotropio se cristaliza mediando l nto  
enfriamiento. A partir del monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, así obt nido, se  
puede obtener por desecación el bromuro de tiotropio cristalino anhidro.

El presente invento se refiere además a un bromuro de tiotropio anhidro cristalino  
15 que es obtenible mediante el modo de proceder precedente.

Un aspecto del presente invento se refiere a un procedimiento de preparación del  
bromuro de tiotropio anhidro cristalino partiendo del monohidrato de bromuro d tiotropio  
cristalino, que se describe a continuación de manera más detallada.

Para la preparación del monohidrato cristalino, es necesario recoger en agua el bromuro  
20 de tiotropio, que se ha obtenido por ejemplo de acuerdo con la prescripción de  
preparación que se divulga en el documento EP 418.716 A1, calentar, llevar a cabo una  
purificación con carbón activo y, después de haber separado el carbón activo m diando  
lento enfriamiento, cristalizar lentamente el monohidrato de bromuro de tiotropio. A partir  
de este material cristalizado se obtiene la forma anhidra por cuidadoso cal ntamiento a  
25 más de 50°C, con preferencia a 60-100°C, con especial preferencia a 70-100°C bajo  
presión reducida, preferiblemente en alto vacío durante un período de tiempo de 15  
minutos a 24 horas, preferiblemente de 20 minutos a 12 horas.

De modo preferido conforme al invento, se procede tal como se describe a  
continuación. En un recipiente de reacción dimensionado apropiadamente, el disolvente  
30 se mezcla con el bromuro de tiotropio, que se ha obtenido por ejemplo de acu rdo con la  
prescripción de preparación que se divulga en el documento EP 418.716 A1. Por cada  
mol del bromuro de tiotropio empleado se utilizan como disolvente de 0,4 a 1,5 kg, con  
preferencia de 0,6 a 1 kg, con especial preferencia alrededor de 0,8 kg de agua. La  
mezcla obtenida se calienta mediando agitación, preferiblemente a más de 50°C, d  
35 modo especialmente preferido a más de 60°C. La temperatura máxima que se puede  
escoger se determina por el punto de ebullición del disolvente utilizado, agua.  
Preferiblemente, la mezcla se calienta a un intervalo de 80-90°C.

En esta solución se incorpora carbón activo, seco o húmedo con agua. Con

preferencia, por cada mol del bromuro de tiotropio empleado, se emplean de 10 a 50 g, con especial preferencia de 15 a 35 g, con suma preferencia alrededor de 25 g de carbón activo. Eventualmente, el carbón activo, antes de su incorporación en la solución que contiene bromuro de tiotropio, se suspende en agua. Por cada mol del bromuro de tiotropio empleado, se utilizan para suspender el carbón activo de 70 a 200 g, con preferencia de 100 a 160 g, con especial preferencia alrededor de 135 g de agua. Si el carbón activo, antes de su incorporación en la solución que contiene bromuro de tiotropio, se suspende previamente en agua, se recomienda enjuagar posteriormente con la misma cantidad de agua.

10 A una temperatura constante, después de haberse efectuado la adición del carbón activo, se sigue agitando durante un período de tiempo entre 5 y 60 minutos, con preferencia entre 10 y 30 minutos, con especial preferencia alrededor de 15 minutos, y la mezcla obtenida se filtra, a fin de eliminar el carbón activo. El filtro, a continuación, se enjuaga posteriormente con agua. Para ello, por cada mol de bromuro de tiotropio empleado se utilizan de 140 a 400 g, con preferencia de 200 a 320 g, con suma preferencia alrededor de 270 g de agua.

El material filtrado se enfría lentamente a continuación, con preferencia a una temperatura de 20 - 25°C. El enfriamiento se lleva a cabo preferiblemente con un régimen de enfriamiento de 1 a 10°C por cada 10 a 30 minutos, con preferencia de 2 a 8°C por cada 10 a 30 minutos, con especial preferencia de 3 a 5°C por cada 10 a 20 minutos, con suma preferencia de 3 a 5°C por aproximadamente 20 minutos. Eventualmente, después del enfriamiento a 20 hasta 25°C, puede seguir un enfriamiento adicional hasta por debajo de 20°C, con especial preferencia a 10 hasta 15°C.

Después de haberse efectuado el enfriamiento, se agita posteriormente durante un período de tiempo entre 20 minutos y 3 horas, con preferencia entre 40 minutos y 2 horas, con especial preferencia durante aproximadamente una hora, con el fin de completar la cristalización.

Los cristales resultantes se aíslan finalmente por filtración o por filtración con succión del disolvente. Si fuese necesario someter los cristales obtenidos a una etapa adicional de lavado, se recomienda utilizar como disolvente para el lavado agua o acetona. Por cada mol de bromuro de tiotropio empleado pueden encontrar utilización, para lavar los cristales de monohidrato de bromuro de tiotropio obtenidos, de 0,1 a 1,0 l, con preferencia de 0,2 a 0,5 l, con especial preferencia alrededor de 0,3 l de un disolvente. Eventualmente, la etapa de lavado se puede llevar a cabo repetidas veces. El producto obtenido se seca en vacío o mediante un aire circulante calentado hasta alcanzar un contenido de agua de 2,5 - 4,0 %.

A partir del monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino así obtenido, se obtiene la forma anhidra por cuidadosa desecación a más de 50°C, con preferencia a 60 - 100°C, d

modo especialmente preferido a 70 - 100°C, bajo presión reducida, preferiblemente en un alto vacío, durante un período de tiempo de 15 minutos a 24 horas, con preferencia de 20 minutos a 12 horas, con especial preferencia de 30 minutos a 6 horas. Con especial preferencia se entiende por presión reducida un valor de hasta  $5 \times 10^{-2}$  bar, de modo preferido de  $1 \times 10^{-2}$  bar, de modo especialmente preferido de  $5 \times 10^{-3}$  bar. Con especial preferencia la deshidratación precedentemente mencionada para formar el anhidrato se lleva a cabo a aproximadamente  $1 \times 10^{-3}$  bar o menos.

Alternativamente a la etapa de desecación precedentemente mencionada, a una temperatura elevada bajo presión reducida se puede preparar la forma anhidra también por almacenamiento del monohidrato de bromuro de tiotropio sobre un agente de desecación apropiado, preferiblemente sobre gel de sílice secado, a la temperatura ambiente durante un período de tiempo de 12 a 96 horas, con preferencia de 18 a 72 horas, con especial preferencia por lo menos de 24 horas. La forma anhidra así obtenida se debería almacenar en condiciones más o menos secas dependiendo del tamaño de partículas, a fin de conservar el estado anhidro. En el caso del bromuro de tiotropio anhidro cristalino grueso, que se puede producir por ejemplo tal como se ha descrito con anterioridad, es suficiente un almacenamiento a una H.R. < 75 % (H.R. = humedad relativa del ambiente) a fin de obtener el estado anhidro. En el estado reducido a tamaño de micrómetros, de un material con un área de superficie grandemente aumentada, se puede efectuar la absorción de agua eventualmente ya con humedades más bajas del aire. Con el fin de obtener la forma anhidra en el estado reducido a micrómetros, se recomienda por lo tanto almacenar la forma anhidra del bromuro de tiotropio sobre gel de sílice seco hasta que se efectúe un tratamiento ulterior para formar el deseado polvo inhalable, que junto a bromuro de tiotropio contiene sustancias auxiliares apropiadas (por ejemplo lactosa).

Un aspecto del presente invento se refiere al bromuro de tiotropio anhidro cristalino, que es obtenible de acuerdo con el modo de proceder precedentemente descrito. Además, el presente invento se refiere a la utilización del monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino para la preparación de bromuro de tiotropio cristalino en forma anhidra.

#### **Caracterización del monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino**

El monohidrato de bromuro de tiotropio obtenido de acuerdo con el modo de proceder descrito precedentemente, que sirve como material de partida para la preparación del bromuro de tiotropio anhidro, cristalino, conforme al invento, se sometió a una investigación mediante DSC (*Differential Scanning Calorimetry* = calorimetría de barrido diferencial). El diagrama de DSC presenta dos señales características. La primera señal endotérmica, relativamente ancha, entre 50 y 120°C, ha de ser atribuida a la

deshidratación del monohidrato de bromuro de tiotropio a la forma anhidra. El segundo máximo endotérmico, relativamente nítido, a  $230 \pm 5^{\circ}\text{C}$  se ha de asociar con la fusión de la sustancia mediando descomposición. Estos datos se obtuvieron mediante un aparato Mettler DSC 821 y con el paquete de programa lógico (software) STAR de Mettler. Los datos se obtuvieron con un régimen de calentamiento de  $10^{\circ}\text{K/min}$ .

Puesto que el monohidrato de bromuro de tiotropio se funde mediando descomposición (= proceso de fusión incongruente), el punto de fusión observado depende en gran manera del régimen de calentamiento. Con menores regímenes de calentamiento, el proceso de fusión / descomposición se observa a unas temperaturas manifiestamente más bajas tales como por ejemplo a  $220 \pm 5^{\circ}\text{C}$  con un régimen de calentamiento de  $3^{\circ}\text{K/min}$ . Puede suceder además que el pico de fusión se presente en forma hundida. El hundimiento aparece tanto más intensamente cuanto menor es el régimen de calentamiento en el experimento de DSC.

El monohidrato de bromuro de tiotropio obtenible de acuerdo con el modo de proceder precedentemente descrito, que sirve como material de partida para la preparación del bromuro de tiotropio anhidro cristalino conforme al invento, fue caracterizado mediante espectroscopia de IR (infrarrojos). Los datos se obtuvieron mediante un espectrómetro FTIR de Nicolet y se evaluaron con el paquete de programa lógico (software) OMNIC, versión 3.1, de Nicolet. La medición se llevó a cabo con  $2,5 \mu\text{mol}$  de monohidrato de bromuro de tiotropio en 300 mg de KBr. La Tabla 1 recopila algunas de las bandas esenciales del espectro de IR.

Tabla 1: Asociación de bandas específicas

| Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) | Asociación con | Tipo de vibraciones |
|-------------------------------------|----------------|---------------------|
| 3570, 3410                          | O-H            | Vibración alargada  |
| 3105                                | Aril-C-H       | Vibración alargada  |
| 1730                                | C=O            | Vibración alargada  |
| 1260                                | Epóxido C-O    | Vibración alargada  |
| 1035                                | Éster C-OC     | Vibración alargada  |
| 720                                 | Tiofeno        | Vibración anular    |

El monohidrato de bromuro de tiotropio obtenible de acuerdo con el modo de proceder precedentemente descrito, que sirve como material de partida para la preparación del bromuro de tiotropio anhidro cristalino conforme al invento, fue caracterizado mediante un análisis de la estructura por rayos X. Las mediciones de la intensidad de difracción de rayos X se llevaron a cabo en un difractómetro circular AFC7R-4 (de Rigaku) mediando utilización de radiación  $\text{K}\alpha$  de cobre monocromatizada.

La resolución estructural y el refinamiento de la estructura cristalina se efectuaron mediante métodos directos (con el programa SHELXS86) y mediante el refinamiento FMLQ (programa TeXsan). Los detalles experimentales acerca de la estructura cristalina, la resolución y el afinamiento de la estructura se recopilan en la Tabla 2.

5

**Tabla 2:** Datos experimentales acerca del análisis de la estructura cristalina del monohidrato de bromuro de tiotropio.

**A. Datos de los cristales**

|                                         |                                                                                              |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fórmula empírica                        | [C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> ]Br·H <sub>2</sub> O         |
| Peso molecular de fórmula               | 472,43 + 18,00                                                                               |
| Color, estructura de los cristales      | incoloro, prismática                                                                         |
| Dimensiones de los cristales            | 0,2 x 0,3 x 0,3 mm                                                                           |
| Sistema cristalino                      | monoclínico                                                                                  |
| Tipo de retículo                        | primitivo                                                                                    |
| Grupo espacial                          | P 2 <sub>1</sub> /n                                                                          |
| Constante de retículo                   | a = 18,0774 Å<br>b = 11,9711 Å<br>c = 9,9321 Å<br>β = 102,691°<br>V = 2096,96 Å <sup>3</sup> |
| Unidades de fórmula por celda elemental | 4                                                                                            |

10 **B. Mediciones de la intensidad**

|                                             |                                                         |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Difractómetro                               | Rigaku AFC7R                                            |
| Generador de rayos X                        | Rigaku RU200                                            |
| Longitud de onda                            | λ = 1,54178 Å (radiación Kα de cobalto monocromatizada) |
| Intensidad de corriente, tensión eléctrica  | 100 mA, 50 kV                                           |
| Ángulo de captación                         | 6°                                                      |
| Montaje de los cristales                    | Capilares saturados con vapor de agua                   |
| Distancia entre los cristales y el detector | 235 mm                                                  |
| Abertura del detector                       | 3,0 mm vertical y horizontal                            |
| Temperatura                                 | 18°C                                                    |
| Determinación de las constantes de retículo | 25 reflejos (50,8° < θ < 56,2°)                         |
| Tipo de exploración                         | θ - 2θ                                                  |

|                         |                                       |
|-------------------------|---------------------------------------|
| 2θmax                   | 120°                                  |
| Mediciones              | 5.193                                 |
| Reflejos independientes | 3.281 (Rint = 0,051)                  |
| Correcciones            | Polarización de Lorentz               |
|                         | Absorción                             |
|                         | (Factores de transmisión 0,56 - 1,00) |
|                         | Amortiguación de los cristales,       |
|                         | disminución 10,47 %                   |

C. Refinamiento

|                                 |              |
|---------------------------------|--------------|
| Reflejos ( $I > 3\sigma I$ )    | 1.978        |
| Variables                       | 254          |
| Relación de reflejos/parámetros | 7,8          |
| Valores de R: R, Rw             | 0,062, 0,066 |

El análisis de la estructura por rayos X llevado a cabo dio como resultado que el monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino presenta una celda monoclinica sencilla con las siguientes dimensiones:  $a = 18,0774 \text{ \AA}$ ,  $b = 11,9711 \text{ \AA}$ ,  $c = 9,9321 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 102,691^\circ$ ,  $V = 2096,96 \text{ \AA}^3$ .

Mediante el precedente análisis de la estructura por rayos X se determinaron las coordenadas atómicas descritas en la Tabla 3.

Tabla 3: Coordenadas

| Átomo | x          | y         | z         | u (eq)    |
|-------|------------|-----------|-----------|-----------|
| Br(1) | 0.63938(7) | 0.0490(1) | 0.2651(1) | 0.0696(4) |
| S(1)  | 0.2807(2)  | 0.8774(3) | 0.1219(3) | 0.086(1)  |
| S(2)  | 0.4555(3)  | 0.6370(4) | 0.4214(5) | 0.141(2)  |
| O(1)  | 0.2185(4)  | 0.7372(6) | 0.4365(8) | 0.079(3)  |
| O(2)  | 0.3162(4)  | 0.6363(8) | 0.5349(9) | 0.106(3)  |
| O(3)  | 0.3188(4)  | 0.9012(5) | 0.4097(6) | 0.058(2)  |
| O(4)  | 0.0416(4)  | 0.9429(6) | 0.3390(8) | 0.085(3)  |
| O(5)  | 0.8185(5)  | 0.0004(8) | 0.2629(9) | 0.106(3)  |
| N(1)  | 0.0111(4)  | 0.7607(6) | 0.4752(7) | 0.052(2)  |
| C(1)  | 0.2895(5)  | 0.7107(9) | 0.4632(9) | 0.048(3)  |
| C(2)  | 0.3330(5)  | 0.7876(8) | 0.3826(8) | 0.048(3)  |
| C(3)  | 0.3004(5)  | 0.7672(8) | 0.2296(8) | 0.046(3)  |
| C(4)  | 0.4173(5)  | 0.7650(8) | 0.4148(8) | 0.052(3)  |
| C(5)  | 0.1635(5)  | 0.6746(9) | 0.497(1)  | 0.062(3)  |
| C(6)  | 0.1435(5)  | 0.7488(9) | 0.6085(9) | 0.057(3)  |
| C(7)  | 0.0989(6)  | 0.6415(8) | 0.378(1)  | 0.059(3)  |
| C(8)  | 0.0382(5)  | 0.7325(9) | 0.3439(9) | 0.056(3)  |
| C(9)  | 0.0761(6)  | 0.840(1)  | 0.315(1)  | 0.064(3)  |
| C(10) | 0.1014(6)  | 0.8974(8) | 0.443(1)  | 0.060(3)  |
| C(11) | 0.0785(5)  | 0.8286(8) | 0.5540(9) | 0.053(3)  |
| C(12) | -0.0632(6) | 0.826(1)  | 0.444(1)  | 0.086(4)  |
| C(13) | -0.0063(6) | 0.6595(9) | 0.554(1)  | 0.062(3)  |
| C(14) | 0.4747(4)  | 0.8652(9) | 0.430(1)  | 0.030(2)  |
| C(15) | 0.2839(5)  | 0.6644(9) | 0.1629(9) | 0.055(3)  |

Continuación de la Tabla 3: Coordenadas

| Átomo | x         | y        | z         | u (eq)   |
|-------|-----------|----------|-----------|----------|
| C(16) | 0.528(2)  | 0.818(2) | 0.445(2)  | 0.22(1)  |
| C(17) | 0.5445(5) | 0.702(2) | 0.441(1)  | 0.144(6) |
| C(18) | 0.2552(6) | 0.684(1) | 0.019(1)  | 0.079(4) |
| C(19) | 0.2507(6) | 0.792(1) | -0.016(1) | 0.080(4) |
| H(1)  | -0.0767   | 0.8453   | 0.5286    | 0.102    |
| H(2)  | -0.0572   | 0.8919   | 0.3949    | 0.102    |
| H(3)  | -0.1021   | 0.7810   | 0.3906    | 0.102    |
| H(4)  | -0.0210   | 0.6826   | 0.6359    | 0.073    |
| H(5)  | -0.0463   | 0.6178   | 0.4982    | 0.073    |
| H(6)  | 0.0377    | 0.6134   | 0.5781    | 0.073    |
| H(7)  | 0.1300    | 0.7026   | 0.6770    | 0.069    |
| H(8)  | 0.1873    | 0.7915   | 0.6490    | 0.069    |
| H(9)  | 0.1190    | 0.6284   | 0.2985    | 0.069    |
| H(10) | 0.0762    | 0.5750   | 0.4016    | 0.069    |
| H(11) | 0.1873    | 0.6082   | 0.5393    | 0.073    |
| H(12) | -0.0025   | 0.7116   | 0.2699    | 0.066    |
| H(13) | 0.1084    | 0.8383   | 0.2506    | 0.075    |
| H(14) | 0.1498    | 0.9329   | 0.4626    | 0.071    |
| H(15) | 0.0658    | 0.8734   | 0.6250    | 0.063    |
| H(16) | 0.2906    | 0.5927   | 0.2065    | 0.065    |
| H(17) | 0.2406    | 0.6258   | -0.0469   | 0.094    |
| H(18) | 0.2328    | 0.8191   | -0.1075   | 0.097    |
| H(19) | 0.4649    | 0.9443   | 0.4254    | 0.037    |
| H(20) | 0.5729    | 0.8656   | 0.4660    | 0.268    |
| H(21) | 0.5930    | 0.6651   | 0.4477    | 0.165    |
| H(22) | 0.8192    | -0.0610  | 0.1619    | 0.084    |
| H(23) | 0.7603    | 0.0105   | 0.2412    | 0.084    |

x, y, z: coordenadas fraccionales;

U(eq) amplitud media cuadrática del movimiento atómico en el cristal;

5

**Caracterización del bromuro de tiotropio anhidro, cristalino**

Tal como se describe precedentemente, partiendo del monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, se puede obtener el bromuro de tiotropio anhidro, cristalino, conforme

al invento.

La estructura cristalina del bromuro de tiotropio anhidro se determinó a partir de los datos de polvos de rayos X de alta resolución (radiación de sincrotrón) mediante una tando d espacio real a través de un denominado "procedimiento de atemperamiento simulado" (*simulated annealing*). Un análisis final según Rietveld se llevó a cabo para l refinamien- to del parámetro estructural. La Tabla 4 recopila los datos experimentales obtenidos para el bromuro de tiotropio anhidro, cristalino.

**Tabla 4:** Datos experimentales acerca del análisis de la estructura de los cristal s d bromuro de tiotropio (anhidro)

|                                          |                                                                   |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Fórmula                                  | C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> Br |
| Temperatura [°C]                         | 25                                                                |
| Peso molecular [g/mol]                   | 472,4                                                             |
| Grupo espacial                           | P2 <sub>1</sub> /c                                                |
| a [Å]                                    | 10,4336(2)                                                        |
| b [Å]                                    | 11,3297(3)                                                        |
| c [Å]                                    | 17,6332(4)                                                        |
| β [Å]                                    | 105,158(2)                                                        |
| V [Å <sup>3</sup> ]                      | 2011,89(8)                                                        |
| Z                                        | 4                                                                 |
| Densidad calculada [g cm <sup>-3</sup> ] | 1,56                                                              |
| 2θ (margen) [°]                          | 2,0 - 20                                                          |
| Intervalo [°2θ]                          | 0,003                                                             |
| Tiempo de recuento/paso [s = segundos]   | 3                                                                 |
| Longitud de onda [Å]                     | 0,7000                                                            |

Correspondientemente el presente invento concierne a un bromuro de tiotropio anhidro cristalino que está caracterizado por la celda elemental

a = 10,4336(2)Å,  
b = 11,3297(3)Å,  
c = 17,6332(4)Å y  
α = 90°,  
β = 105,158(2)° y  
γ = 90° (volumen de la celda = 2011,89(8)Å<sup>3</sup>).

La estructura cristalina de la forma anhidra del bromuro de tiotropio se puede describir como estructura estratificada. Entre los estratos formados a base de tiotropio están localizados los iones de bromuro.

Para la explicación de la estructura del bromuro de tiotropio anhidro, cristalino, se registró un diagrama de polvo de rayos X de alta resolución a la temperatura ambiente en la Fuente de Sincrotrón Nacional (Brookhaven National Laboratory, EE.UU.) en el puesto de medición X3B1 ( $\lambda = 0,700 \text{ \AA}$ ). Para este experimento, una muestra de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino se introdujo en un capilar de vidrio cuarzoso con un diámetro de 0,7 mm. En un horno se eliminó el agua por calentamiento a 80°C bajo presión reducida.

La resolución de la estructura se efectuó mediante un denominado procedimiento de "atemperamiento simulado". Para ello se utilizó el paquete de programa DASH de Cambridge Crystallographic Data Center (Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge) (CCDC, Cambridge, Reino Unido).

La Tabla 5 recopila las coordenadas atómicas determinadas para un bromuro de tiotropio anhidro cristalino.

15    Tabla 5: Coordenadas

| Átomo | x          | y          | z         | U <sub>iso</sub> |
|-------|------------|------------|-----------|------------------|
| S1    | 1.0951(8)  | 0.3648(8)  | 0.8189(5) | 0.075(9)         |
| S1    | 0.9143(9)  | 0.1374(8)  | 0.9856(5) | 0.075(9)         |
| O     | 0.6852(13) | 0.2339(6)  | 0.7369(6) | 0.075(9)         |
| O1    | 0.7389(15) | 0.0898(9)  | 0.8234(6) | 0.075(9)         |
| O2    | 0.8211(10) | 0.3897(17) | 0.8277(7) | 0.075(9)         |
| O3    | 0.4975(17) | 0.4816(9)  | 0.6011(7) | 0.075(9)         |
| N     | 0.4025(10) | 0.2781(8)  | 0.5511(5) | 0.075(9)         |
| C     | 0.7509(8)  | 0.1885(6)  | 0.8038(5) | 0.075(9)         |
| C1    | 0.8593(7)  | 0.2788(5)  | 0.8495(4) | 0.075(9)         |
| C2    | 0.9924(9)  | 0.2533(6)  | 0.8225(6) | 0.075(9)         |
| C3    | 0.8884(9)  | 0.2664(7)  | 0.9382(4) | 0.075(9)         |
| C4    | 0.5848(12) | 0.1596(8)  | 0.6753(8) | 0.075(9)         |
| C5    | 0.4544(13) | 0.1929(14) | 0.6809(8) | 0.075(9)         |
| C6    | 0.6156(13) | 0.1810(13) | 0.5973(9) | 0.075(9)         |
| C7    | 0.5493(11) | 0.2881(11) | 0.5578(6) | 0.075(9)         |
| C8    | 0.5869(12) | 0.3832(11) | 0.6092(7) | 0.075(9)         |

Continuación de la Tabla 5:

| Átomo | x          | y          | z           | U <sub>iso</sub> |
|-------|------------|------------|-------------|------------------|
| C9    | 0.4947(13) | 0.3902(10) | 0.6575(6)   | 0.075(9)         |
| C10   | 0.4004(10) | 0.2998(11) | 0.6332(6)   | 0.075(9)         |
| C11   | 0.3220(13) | 0.3670(13) | 0.4935(6)   | 0.075(9)         |
| C12   | 0.3450(19) | 0.1643(26) | 0.5211(11)  | 0.075(9)         |
| C13   | 0.9184(16) | 0.3808(9)  | 0.9920(6)   | 0.075(9)         |
| C14   | 1.0313(16) | 0.1552(15) | 0.8011(15)  | 0.075(9)         |
| C15   | 0.9515(17) | 0.3374(10) | 0.0501(6)   | 0.075(9)         |
| C16   | 0.9756(18) | 0.2190(11) | 1.0742(5)   | 0.075(9)         |
| C17   | 1.1483(22) | 0.1762(18) | 0.7718(24)  | 0.075(9)         |
| C18   | 1.1860(16) | 0.2800(15) | 0.7768(19)  | 0.075(9)         |
| BR    | 0.4597(4)  | 0.8200(15) | 0.61902(25) | 0.042(9)         |

5            En la Tabla precedente, los valores de "U<sub>iso</sub>" designan a los factores de temperatura isótopos. Por ejemplo en el análisis estructural por rayos X de monocristales esto corresponde a los valores de u(eq).

La Tabla 6 recopila los reflejos (índices h, k, l) del diagrama de polvo obtenido para el bromuro de tiotropio anhidro cristalino.

Tabla 6: Datos experimentales acerca del análisis de la estructura cristalina del bromuro de tiotropio anhidro

| Nº | h  | k | l | 2 $\Theta$ obs. | 2 $\Theta$ calc. | 2 $\Theta$ obs. - 2 $\Theta$ calc |
|----|----|---|---|-----------------|------------------|-----------------------------------|
| 1  | 1  | 0 | 0 | 8.762           | 8.769            | -0.007                            |
| 2  | 0  | 1 | 1 | 9.368           | 9.369            | -0.001                            |
| 3  | -1 | 0 | 2 | 11.730          | 11.725           | 0.005                             |
| 4  | 0  | 1 | 2 | 12.997          | 13.004           | -0.007                            |
| 5  | -1 | 1 | 2 | 14.085          | 14.094           | -0.009                            |
| 6  | 1  | 0 | 2 | 15.271          | 15.275           | -0.004                            |
| 7  | 0  | 0 | 3 | 15.620          | 15.616           | 0.004                             |
| 8  | 0  | 2 | 1 | 16.475          | 16.475           | 0.0                               |
| 9  | 1  | 1 | 2 | 17.165          | 17.170           | -0.005                            |

5

## Continuación de la Tabla 6:

|    | Nº | h  | k | l | 2Θ <sub>obs.</sub> | 2Θ <sub>calc.</sub> | 2Θ <sub>obs.</sub> - 2Θ <sub>calc.</sub> |
|----|----|----|---|---|--------------------|---------------------|------------------------------------------|
| 5  | 10 | 2  | 0 | 0 | 17.588             | 17.591              | -0.003                                   |
|    | 11 | -1 | 2 | 1 | 18.009             | 18.035              | -0.026                                   |
|    | 12 | 1  | 2 | 1 | 19.336             | 19.328              | 0.008                                    |
|    | 13 | -2 | 1 | 2 | 19.596             | 19.600              | -0.004                                   |
| 10 | 14 | -1 | 0 | 4 | 20.417             | 20.422              | -0.005                                   |
|    | 15 | 0  | 0 | 4 | 20.865             | 20.872              | -0.007                                   |
|    | 16 | 2  | 1 | 1 | 21.150             | 21.145              | 0.005                                    |
|    | 17 | -2 | 1 | 3 | 21.759             | 21.754              | 0.005                                    |
| 15 | 18 | 0  | 2 | 3 | 22.167             | 22.160              | 0.007                                    |
|    | 19 | -1 | 2 | 3 | 22.289             | 22.288              | 0.001                                    |
|    | 20 | 2  | 0 | 2 | 22.735             | 22.724              | 0.011                                    |
|    | 21 | -2 | 2 | 1 | 23.163             | 23.159              | 0.004                                    |
| 20 | 22 | -2 | 0 | 4 | 23.567             | 23.575              | -0.008                                   |
|    | 23 | 2  | 1 | 2 | 24.081             | 24.058              | 0.023                                    |
|    | 24 | 1  | 0 | 4 | 24.746             | 24.739              | 0.007                                    |
|    | 25 | -1 | 3 | 1 | 25.220             | 25.221              | -0.001                                   |
| 25 | 26 | 1  | 2 | 3 | 25.359             | 25.365              | -0.006                                   |
|    | 27 | 0  | 3 | 2 | 25.790             | 25.783              | 0.007                                    |
|    | 28 | 1  | 1 | 4 | 25.978             | 25.975              | 0.003                                    |
|    | 29 | 0  | 2 | 4 | 26.183             | 26.179              | 0.004                                    |
| 30 | 30 | -1 | 3 | 2 | 26.383             | 26.365              | 0.018                                    |
|    | 31 | -1 | 1 | 5 | 26.555             | 26.541              | 0.014                                    |
|    | 32 | -3 | 1 | 2 | 27.024             | 27.021              | 0.003                                    |
|    | 33 | 3  | 1 | 0 | 27.688             | 27.680              | 0.008                                    |
| 35 | 34 | -3 | 1 | 3 | 28.221             | 28.215              | 0.006                                    |
|    | 35 | 3  | 0 | 1 | 28.377             | 28.376              | 0.001                                    |
|    | 36 | -3 | 0 | 4 | 29.246             | 29.243              | 0.003                                    |
|    | 37 | 3  | 1 | 1 | 29.459             | 29.471              | -0.012                                   |
|    | 38 | -1 | 2 | 5 | 29.906             | 29.900              | 0.006                                    |

Continuación de la Tabla 6:

| Nº | h  | k | l | 2 $\Theta$ obs. | 2 $\Theta$ calc. | 2 $\Theta$ obs. - 2 $\Theta$ calc. |
|----|----|---|---|-----------------|------------------|------------------------------------|
| 39 | -3 | 2 | 1 | 30.171          | 30.165           | 0.006                              |
| 40 | 0  | 2 | 5 | 30.626          | 30.626           | 0.0                                |
| 41 | 1  | 1 | 5 | 30.871          | 30.856           | 0.015                              |
| 42 | 0  | 0 | 6 | 31.504          | 31.532           | -0.028                             |
| 43 | 2  | 1 | 4 | 31.826          | 31.847           | -0.021                             |
| 44 | -2 | 1 | 6 | 32.888          | 32.888           | 0.0                                |
| 45 | 1  | 4 | 1 | 33.605          | 33.615           | -0.010                             |
| 46 | 3  | 0 | 3 | 34.379          | 34.377           | 0.002                              |
| 47 | 1  | 0 | 6 | 35.021          | 35.018           | 0.003                              |
| 48 | -4 | 1 | 1 | 35.513          | 35.503           | 0.01                               |
| 49 | 1  | 1 | 6 | 35.934          | 35.930           | 0.004                              |
| 50 | -1 | 1 | 7 | 36.544          | 36.543           | 0.001                              |
| 51 | -4 | 1 | 4 | 37.257          | 37.255           | 0.002                              |
| 52 | -4 | 2 | 2 | 37.933          | 37.952           | -0.019                             |
| 53 | 4  | 1 | 1 | 38.258          | 38.264           | -0.006                             |

Otro aspecto del presente invento se refiere por causa de la actividad farmacéutica de la forma anhidra conforme al invento, a la utilización de un bromuro de tiotropio, anhidro, cristalino, como medicamento. Para la preparación de un medicamento aplicable por inhalación, en particular de un polvo inhalable, que contiene el bromuro de tiotropio cristalino anhidro, descrito por el presente invento, se puede proceder de acuerdo con procedimientos conocidos en el estado de la técnica. A este respecto, se remite por ejemplo a las enseñanzas contenidas en el documento de solicitud de patente alemana DE-A-179 22 07. Correspondientemente, un aspecto adicional del presente invento se dirige a polvos inhalables caracterizados por un cierto contenido de bromuro de tiotropio anhidro cristalino.

Por causa de la alta actividad del bromuro de tiotropio, los polvos inhalables precedentemente mencionados contienen junto a la sustancia activa preferiblemente además sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles. En este caso pueden pasar a utilizarse las siguientes sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas: monosacáridos

(p.ej., glucosa o arabinosa), disacáridos (p.ej., lactosa, sacarosa, maltosa), oligosacáridos y polisacáridos (p.ej., dextranos), polialcoholes (p.ej., sorbita, manita, xilita), sales (p.ej., cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estas sustancias auxiliares unas con otras. Con preferencia, pasan a utilizarse monosacáridos o disacáridos, siendo preferida la utilización de lactosa o glucosa, en particular, pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. Como especialmente preferido en el sentido del invento pasa a utilizarse como sustancia auxiliar lactosa, de modo sumamente preferido el monohidrato de lactosa.

Las sustancias auxiliares presentan dentro del marco de los polvos inhalables conformes al invento, que están caracterizados por un cierto contenido de bromuro de tiotropio cristalino anhidro, presentan un tamaño medio máximo de partículas de hasta 250  $\mu\text{m}$ , con preferencia entre 10 y 150  $\mu\text{m}$ , con especial preferencia entre 15 y 80  $\mu\text{m}$ . Eventualmente, puede aparecer como conveniente añadir a las sustancias auxiliares precedentemente mencionadas fracciones de sustancias auxiliares más finas con un tamaño medio de partículas de 1 a 9  $\mu\text{m}$ . Las sustancias auxiliares más finas mencionadas en último término se seleccionan asimismo entre el grupo precedentemente mencionado de sustancias auxiliares que se pueden emplear.

Los polvos inhalables preferidos, que contienen el anhidrato de bromuro de tiotropio conforme al invento, están caracterizados porque la sustancia auxiliar consta de una mezcla de una sustancia auxiliar más gruesa con un tamaño medio de partículas de 17 a 50  $\mu\text{m}$ , de modo especialmente preferido de 20 a 30  $\mu\text{m}$ , y de una sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de partículas de 2 a 8  $\mu\text{m}$ , de modo especialmente preferido de 3 a 7  $\mu\text{m}$ . En este contexto, por el concepto de tamaño medio de partículas en el sentido aquí utilizado se entiende el valor de 50 % de la distribución de volúmenes medida con un difractómetro de láser de acuerdo con el método de dispersión en seco. Con preferencia, se utilizan polvos inhalables en los que la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares es de 3 a 15 %, de modo especialmente preferido de 5 a 10 %.

Un procedimiento posible para la preparación de este polvo inhalable preferido conforme al invento se explica a continuación de manera más detallada.

Después de haber pesado e introducido los materiales de partida, se efectúa en primer término la preparación de la mezcla de sustancias auxiliares a partir de las fracciones definidas en la sustancia auxiliar más gruesa y de la sustancia auxiliar más fina. A continuación, se efectúa la preparación de los polvos inhalables conformes al invento a partir de la mezcla de sustancias auxiliares y de la sustancia activa. Si el polvo inhalable se debe aplicar mediante inhaletas en aparatos inhaladores apropiados para ello, a la preparación del polvo inhalable le sigue la producción de las cápsulas que contienen dichos polvos.

La preparación de los polvos inhalables conformes al invento se efectúa por

mezclamiento de las porciones de sustancias auxiliares más gruesas con las porciones de sustancias auxiliares más finas y por subsiguiente mezclamiento de las mezclas de sustancias auxiliares, así obtenidas, con la sustancia activa. Para la preparación de la mezcla de sustancias auxiliares, las porciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas se incorporan dentro de un apropiado recipiente mezclador. La adición de ambos componentes se efectúa con preferencia a través de un granulador de tamiz con una anchura de mallas de 0,1 a 2 mm, con especial preferencia de 0,3 a 1 mm, con suma preferencia de 0,3 a 0,6 mm. Preferiblemente se dispone previamente la sustancia auxiliar más gruesa y a continuación se introduce en el recipiente mezclador la porción de sustancia auxiliar más fina. Preferiblemente, en este procedimiento de mezclamiento la adición de ambos componentes se efectúa en porciones, disponiéndose previamente en primer lugar una parte de la sustancia auxiliar más gruesa y añadiéndose a continuación la sustancia auxiliar más fina y la sustancia auxiliar más gruesa alternándose. Es especialmente preferido en el caso de la preparación de la mezcla de sustancias auxiliares la introducción con tamizado por estratos de ambos componentes alternándose. Preferiblemente, la introducción con tamizado de ambos componentes alternándose se efectúa cada vez en 15 a 45, de modo especialmente preferido cada vez en 20 a 40 estratos. El proceso de mezclamiento de ambas sustancias auxiliares se puede efectuar ya durante la adición de ambos componentes. Preferiblemente, no obstante, se mezcla tan sólo después de haber introducido con tamizado por estratos los dos constituyentes.

Después de haber preparado la mezcla de sustancias auxiliares, ésta y la sustancia activa se introducen en un apropiado recipiente mezclador. La sustancia activa utilizada tiene un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10  $\mu\text{m}$ , con preferencia de 1 a 6  $\mu\text{m}$ , con especial preferencia de 2 a 5  $\mu\text{m}$ . La adición de ambos componentes se efectúa con preferencia a través de un granulador de tamiz con una anchura de mallas de 0,1 a 2 mm, con especial preferencia de 0,3 a 1 mm, con suma preferencia de 0,3 a 0,6 mm. Con preferencia se dispone previamente la mezcla de sustancias auxiliares y a continuación se introduce la sustancia activa en el recipiente mezclador. Con preferencia, en este procedimiento de mezclado la adición de ambos componentes se efectúa en porciones. Es especialmente preferida en el caso de la preparación de la mezcla de sustancias auxiliares, la introducción con tamizado por estratos de ambos componentes alternándose. Con preferencia, la introducción con tamizado de ambos componentes alternándose se efectúa cada vez en 25 a 65, con especial preferencia cada vez en 30 a 60 estratos. El proceso de mezclado de la mezcla de sustancias auxiliares con la sustancia activa se puede efectuar ya durante la adición de ambos componentes. Con preferencia, no obstante, se mezcla tan sólo después de haber introducido con tamizado por estratos ambos constituyentes.

La mezcla de polvos así obtenida se puede añadir eventualmente de nuevo una vez o múltiples veces a través de un granulador de tamiz y se puede someter en cada caso a continuación a un proceso de mezclado adicional.

Los polvos inhalables obtenibles de acuerdo con el procedimiento precedente contienen con preferencia alrededor de 0,001 - 2 % de tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente compatible. Son preferidos los polvos inhalables, que contienen de 0,04 a 0,8 % de tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizados porque la sustancia auxiliar consta de una mezcla de una sustancia auxiliar más gruesa con un tamaño medio de partículas de 15 a 80  $\mu\text{m}$  y de una sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de partículas de 1 a 9  $\mu\text{m}$ , siendo de 1 a 20 % la proporción de sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares.

Se prefieren conforme al invento los polvos inhalables que contienen de 0,08 a 0,64 %, de modo especialmente preferido de 0,16 a 0,4 % de tiotropio.

Siempre y cuando que se emplee un bromuro de tiotropio cristalino anhidro en los polvos inhalables precedentemente mencionados, estas mezclas de polvos contienen preferiblemente de 0,0012 - 2,41 % de anhidrato de bromuro de tiotropio. Se prefieren correspondientemente los polvos inhalables, que contienen entre 0,048 y 0,96 % de anhidrato de bromuro de tiotropio. Son de especial interés conforme al invento los polvos inhalables que contienen de 0,096 a 0,77 %, de modo especialmente preferido de 0,19 a 0,48 % de anhidrato de bromuro de tiotropio.

En el caso de los datos porcentuales mencionados dentro del marco del presente invento se trata siempre de tantos por ciento en peso.

Una forma de realización alternativa, asimismo preferida, para la preparación de polvos inhalables que contienen el anhidrato de bromuro de tiotropio, se puede efectuar además partiendo de polvos inhalables, que se habían formulado sobre la base del monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino. Éstos contienen entre 0,0012 y 2,5 %, con preferencia entre 0,05 y 1 %, con más preferencia entre 0,1 y 0,8 %, con especial preferencia entre 0,2 y 0,5 % de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, y se pueden obtener preferiblemente por analogía al procedimiento precedentemente descrito.

Estos polvos inhalables que contienen monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, para la preparación de polvos inhalables, que contienen el anhidrato de bromuro de tiotropio conforme al invento, o bien antes de llenar las correspondientes cápsulas para inhalación o preferiblemente después de haberlos llenado dentro de las correspondientes cápsulas para inhalación, se pueden secar a más de 60°C, con preferencia a 65 - 100°C, con especial preferencia a 70 - 100°C, bajo presión reducida, preferiblemente en alto vacío durante un período de tiempo de 15 minutos a 24 horas, preferiblemente de 20 minutos a 12 horas, de modo especialmente preferido de 30 minutos a 6 horas. De modo especialmente preferido, por el concepto de presión reducida se entiende un valor de hasta  $5 \times 10^{-2}$  bar, preferiblemente de  $1 \times 10^{-2}$  bar, de modo especialmente preferido de  $5 \times 10^{-3}$  bar.

De modo especialmente preferido, la deshidratación precedentemente mencionada para formar el anhidrato se lleva a cabo a aproximadamente  $1 \times 10^{-3}$  bar o menos.

Por causa de la actividad anticolinérgica del bromuro de tiotropio, un aspecto adicional del presente invento tiene como meta la utilización de bromuro de tiotropio anhidro cristalino para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades en las que la aplicación de un agente anticolinérgico puede desarrollar una utilidad terapéutica. Es preferida la correspondiente utilización para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma o de la COPD.

El siguiente ejemplo de síntesis sirve para la ilustración de un procedimiento de preparación llevado a cabo ilustrativamente para el bromuro de tiotropio cristalino anhidro. Solamente ha de entenderse como posible modo de proceder expuesto a modo de ejemplo, sin limitar el invento a su contenido.

#### Ejemplo de síntesis

##### A) Preparación de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino:

En un apropiado recipiente de reacción se introducen 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. Un carbón activo (0,8 kg), húmedo con agua, se suspende en 4,4 kg de agua, esta mezcla se introduce en la solución que contiene bromuro de tiotropio y se enjuaga posteriormente con 4,3 kg de agua. La mezcla
- 5 así obtenida se agita durante por lo menos 15 min a 80 - 90°C y a continuación se filtra a través de un filtro caliente en un aparato que previamente se ha 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 razón de 3 - 5°C por cada 20 minutos a una temperatura de 20 - 25°C. Con enfriamiento por agua fría, el aparato se enfría
- 10 adicionalmente a 10 - 15°C y la cristalización se completa mediante una agitación posterior durante por lo menos una hora. El material cristalizado se aísla a través de un secador de filtro Buchner (= nucha) y la papilla cristalina aislada se lava con 9 l de agua fría (a 10 - 15°C) y de acetona fría (a 10 - 15°C). Los cristales obtenidos se secan a 25°C durante 2 horas en una corriente de nitrógeno.
- 15 Rendimiento: 13,4 kg de monohidrato de bromuro de tiotropio (86 % del teórico).

**B) Preparación de bromuro de tiotropio anhidro, cristalino:**

- A partir del monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, obtenido tal como antes se ha descrito, se produce la forma anhidra mediante cuidadosa desecación a 80 - 100°C bajo
- 20 presión reducida, preferiblemente en alto vacío (a aproximadamente  $1 \times 10^{-3}$  bar o menos) durante un período de tiempo de por lo menos 30 minutos. Alternativamente con respecto a la etapa de desecación a 80 - 100°C en vacío, se puede preparar la forma anhidra también por almacenamiento sobre gel de sílice secado a la temperatura ambiente durante un período de tiempo de por lo menos 24 horas.
- 25
- 30
- 35

**REIVINDICACIONES**

1. Bromuro de tiotropio cristalino anhidro.
2. Bromuro de tiotropio cristalino anhidro según la reivindicación 1,  
5 caracterizado por una celda elemental monoclinica determinada mediante análisis  
estructural de rayos X con los parámetros  $a = 10,4336(2)\text{\AA}$ ,  $b = 11,3297(3)\text{\AA}$ ,  $c =$   
 $17,6332(4)\text{\AA}$  y  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 105,158(2)^\circ$  y  $\gamma = 90^\circ$  (volumen de la celda =  $2011,89(8)\text{\AA}^3$ ).
3. Procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio anhidro  
cristalino según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque éste se prepara  
10 mediante cuidadosa desecación a más de  $50^\circ\text{C}$ , preferiblemente a  $60 - 100^\circ\text{C}$ , bajo  
presión reducida.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la  
desecación se efectúa durante un período de tiempo de 15 minutos a 24 horas.
5. Procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio anhidro  
15 cristalino según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque se prepara por  
almacenamiento de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino sobre un agente de  
desecación apropiado durante un período de tiempo de 12 a 96 horas.
6. Bromuro de tiotropio anhidro cristalino, obtenible según una de las  
reivindicaciones 3, 4 o 5.
- 20 7. Utilización de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino para la  
preparación de bromuro de tiotropio anhidro cristalino.
8. Medicamento caracterizado por un cierto contenido de bromuro de tiotropio  
anhidro cristalino según una de las reivindicaciones 1, 2 o 6.
9. Medicamento según la reivindicación 8, caracterizado porque se trata de  
25 un polvo inhalable.
10. Utilización de bromuro de tiotropio anhidro cristalino de acuerdo con una  
de las reivindicaciones 1, 2 o 6 para la preparación de un medicamento destinado al  
tratamiento de enfermedades en las que la aplicación de un agente anticolinérgico puede  
desarrollar una utilidad terapéutica.
- 30 11. Utilización según la reivindicación 10, caracterizada porque en el caso de  
las enfermedades se trata de asma o de COPD.

Oficina Europea de Patentes  
80298 München

4 de Marzo de 2003

**Solicitud de Patente Internacional nº PCT/EP02/06291**  
**Solicitante: Boehringer Ingelheim Pharma KG**  
**Nuestra referencia: 1/1215-PCT**

En contestación a la notificación conforme a la Regla 66 PCT del 13.01.2003:

La solicitante presenta en el expediente, en anejo, nuevas reivindicaciones 1 a 12, que deben constituir la base como propuesta de formulación para el procedimiento de examen ulterior.

Se ha suprimido la reivindicación principal original. Las reivindicaciones 1 a 8 que se presentan adjunto corresponden a las reivindicaciones 2 a 9 originalmente presentadas, habiéndose adaptado las dependencias en virtud de la supresión de la reivindicación principal original. La nueva reivindicación principal se dirige a aquella modificación cristalina del bromuro de tiotropio anhidro que en el marco de la presente invención ha sido caracterizada con mayor detalle por espectroscopía mediante diagrama en polvo por rayos X.

La nueva reivindicación 9 se dirige a polvos inhalables que, junto al bromuro de tiotropio anhidro de acuerdo con la invención, contienen una sustancia auxiliar fisiológicamente compatible. Esta característica se da a conocer como preferida en la memoria descriptiva en la página 14, último párrafo.

En la nueva reivindicación se reivindican polvos de inhalación que, como sustancia auxiliar fisiológicamente compatible, contienen la sustancia auxiliar glucosa o lactosa dada a conocer como particularmente preferida en la página 15, línea 4.

Las reivindicaciones 11 y 12 corresponden a las reivindicaciones 10 y 11 originalmente presentadas.

Por parte del Departamento de Examen se requirió en el Informe antes mencionado demostrar la novedad de la modificación anhidrato de acuerdo con la invención con respecto a D1. La solicitante cumple con la presente con este requisito. Para su demostración, la solicitante acompaña en anejo una lista de aquellos valores " $2\theta$ " que fueron determinados mediante análisis estructural por rayos X del bromuro de tiotropio

obtenido de acuerdo con el procedimiento dado a conocer en D1. Además de ello, a esta contestación se acompañan en cada caso una representación gráfica de los diagramas de polvos por rayos X del anhidrato de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención, así como de la modificación de tiotropio según D1.

Una comparación del diagrama de polvos por rayos X que fue obtenido para el anhidrato de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención con el del bromuro de tiotropio según D1, demuestra eficazmente la novedad de las reivindicaciones que se presentan adjunto.

En la medida en que D1 no era adecuado para sugerir al experto en la materia la solución de acuerdo con la invención del problema planteado por la presente solicitud de patente (véase la parte de introducción de la memoria descriptiva), la solicitante parte del hecho de que el objeto de las nuevas reivindicaciones 1 a 12 cumple, además, con los requisitos del Artículo 33(3) PCT.

Se solicita proseguir el examen de la presente solicitud de patente en base al nuevo juego de reivindicaciones que se presenta con este escrito y teniendo en cuenta los argumentos expuestos por parte de la solicitante.

### NUEVAS REIVINDICACIONES

1. Bromuro de tiotropio cristalino anhidro, caracterizado por una celda elemental monoclinica determinada mediante análisis estructural de rayos X con los  
5 parámetros  $a = 10,4336(2)\text{\AA}$ ,  $b = 11,3297(3)\text{\AA}$ ,  $c = 17,6332(4)\text{\AA}$  y  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 105,158(2)^\circ$  y  $\gamma = 90^\circ$  (volumen de la celda =  $2011,89(8)\text{\AA}^3$ ).
2. Procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio anhidro cristalino según la reivindicación 1, caracterizado porque éste se prepara mediante cuidadosa desecación a más de  $50^\circ\text{C}$ , preferiblemente a  $60 - 100^\circ\text{C}$ , bajo presión reducida.  
10
3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la desecación se efectúa durante un período de tiempo de 15 minutos a 24 horas.
4. Procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio anhidro cristalino según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara por almacenamiento de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino sobre un agente de desecación apropiado durante un período de tiempo de 12 a 96 horas.  
15
5. Bromuro de tiotropio anhidro cristalino, obtenible según una de las reivindicaciones 2, 3 o 4.
6. Utilización de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino para la  
20 preparación de bromuro de tiotropio anhidro cristalino.
7. Medicamento caracterizado por un cierto contenido de bromuro de tiotropio anhidro cristalino según una de las reivindicaciones 1 o 5.
8. Medicamento según la reivindicación 7, caracterizado porque se trata de un polvo inhalable.
- 25 9. Polvo inhalable según la reivindicación 8, caracterizado porque contiene bromuro de tiotropio anhidro cristalino de acuerdo con la reivindicación 1 o 5 en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente tolerable.
10. Polvo inhalable según la reivindicación 9, caracterizado porque la sustancia auxiliar se elige del grupo consistente en glucosa y lactosa.
- 30 11. Utilización de bromuro de tiotropio anhidro cristalino de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades en las que la aplicación de un agente anticolinérgico puede desarrollar una utilidad terapéutica.
12. Utilización según la reivindicación 11, caracterizada porque en el  
35 caso de las enfermedades se trata de asma o de COPD.

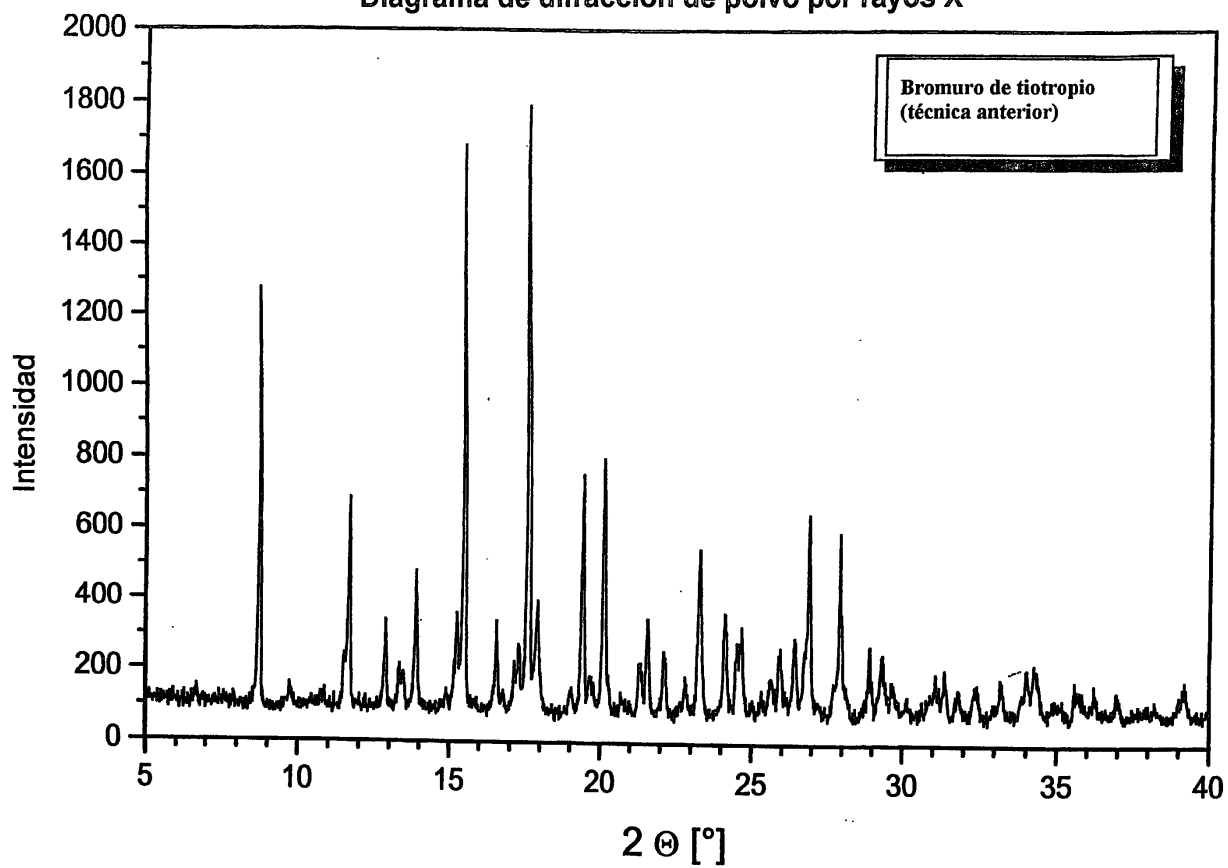
**Tabla 1:** Lista de picos de difracción de polvo por rayos X incluidas intensidades normalizadas de bromuro de tiotropio (técnica anterior)

| 2 $\Theta$ [°] | d [Å] | Intensidad rel. [%] | 2 $\Theta$ [°] | d [Å] | Intensidad rel. [%] |
|----------------|-------|---------------------|----------------|-------|---------------------|
| 8,73           | 10,1  | 71                  | 24,53          | 3,63  | 16                  |
| 9,74           | 9,08  | 10                  | 24,69          | 3,60  | 19                  |
| 10,87          | 8,13  | 9                   | 25,33          | 3,51  | 9                   |
| 11,54          | 7,66  | 15                  | 25,64          | 3,47  | 10                  |
| 11,68          | 7,57  | 38                  | 25,93          | 3,43  | 15                  |
| 12,86          | 6,88  | 19                  | 26,43          | 3,37  | 17                  |
| 13,34          | 6,63  | 12                  | 26,76          | 3,33  | 17                  |
| 13,47          | 6,57  | 11                  | 26,90          | 3,31  | 36                  |
| 13,89          | 6,37  | 27                  | 27,94          | 3,19  | 33                  |
| 15,27          | 5,80  | 20                  | 28,93          | 3,08  | 15                  |
| 15,49          | 5,72  | 94                  | 29,34          | 3,04  | 14                  |
| 16,55          | 5,35  | 19                  | 29,69          | 3,01  | 10                  |
| 17,16          | 5,16  | 13                  | 30,15          | 2,96  | 8                   |
| 17,29          | 5,12  | 15                  | 31,10          | 2,87  | 11                  |
| 17,62          | 5,03  | 100                 | 31,38          | 2,85  | 12                  |
| 17,91          | 4,95  | 22                  | 31,82          | 2,81  | 9                   |
| 19,03          | 4,66  | 8                   | 32,39          | 2,76  | 9                   |
| 19,43          | 4,57  | 42                  | 33,21          | 2,70  | 10                  |
| 19,69          | 4,51  | 10                  | 34,02          | 2,63  | 12                  |
| 20,13          | 4,41  | 45                  | 34,29          | 2,61  | 12                  |
| 20,75          | 4,28  | 7                   | 35,63          | 2,52  | 7                   |
| 21,34          | 4,16  | 12                  | 36,25          | 2,48  | 8                   |
| 21,57          | 4,12  | 19                  | 36,98          | 2,43  | 8                   |
| 22,13          | 4,01  | 14                  | 38,21          | 2,35  | 7                   |
| 22,84          | 3,89  | 10                  | 39,17          | 2,30  | 10                  |
| 23,29          | 3,82  | 31                  | 40,02          | 2,25  | 7                   |
| 24,13          | 3,68  | 20                  |                |       |                     |

**Tab. 2:** Parámetros experimentales

|                      |                                         |
|----------------------|-----------------------------------------|
| Longitud de onda     | $\text{CuK}\alpha = 1.5418 \text{ \AA}$ |
| Tamaño del escalón   | $0.014^\circ$                           |
| Tiempo del escalón   | 0.5 s                                   |
| Intervalo de 2-theta | $3\text{-}40^\circ$                     |

Diagrama de difracción de polvo por rayos X



18

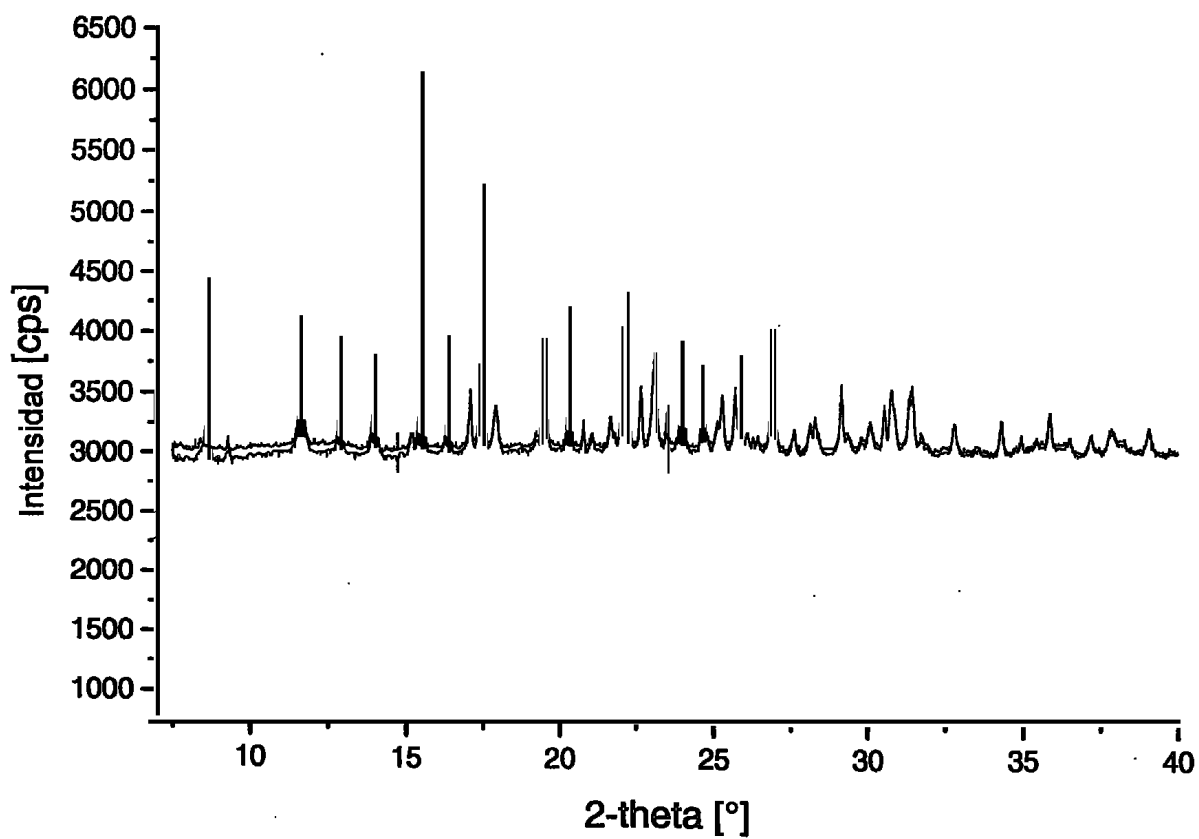


Fig. 1: Diagrama de XRD de la forma deshidratada de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención

93

# 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<br>CASE 1/1215-PCT                                   | <b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416) |                                               |
| Internationales Aktenzeichen<br>PCT/EP02/06291                                               | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)<br>08/06/2002                                                                              | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag)<br>22/06/2001 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK<br>A61K31/46 |                                                                                                                                          |                                               |
| Anmelder<br>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 5 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 2 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<br><br>18/09/2002                                                                                                                                                                                                                                                | Datum der Fertigstellung dieses Berichts<br><br>02.06.2003                                                                                                                  |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:<br> Europäisches Patentamt<br>D-80298 München<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Bevollmächtigter Bediensteter<br><br>Härtinger, S<br><br>Tel. Nr. +49 89 2399 8289<br> |

I. Grundlage des Berichts

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

1-19                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-12                      eingegangen am                      06/03/2003    mit Schreiben vom                      04/03/2003

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

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

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

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

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

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

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

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

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

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

**1. Feststellung**

|                                |                 |      |
|--------------------------------|-----------------|------|
| Neuheit (N)                    | Ja: Ansprüche   | 1-12 |
|                                | Nein: Ansprüche |      |
| Erfinderische Tätigkeit (ET)   | Ja: Ansprüche   | 1-12 |
|                                | Nein: Ansprüche |      |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche   | 1-12 |
|                                | Nein: Ansprüche |      |

- 2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt**

## Abschnitt 1

1. Im Zuge der internationalen vorläufigen Prüfungsphase wurde ein geänderter Anspruchssatz eingereicht. Die Ansprüche 1 bis 8 sowie die Ansprüche 11 bis 12 gehen aus der Streichung des ursprünglichen Anspruchs 1 und der Änderung der entsprechenden Rückbezüge hervor. Die Basis für die Ansprüche 9 und 10 findet sich auf Seite 14 im letzten Absatz der Beschreibung.
2. Ferner wurde eine graphische Darstellung des XRD Spektrums für das erfindungsgemäße Tiotropiumbromid als "Fig. 1" eingereicht. Diese Abbildung war in den ursprünglichen Unterlagen nicht enthalten und scheint gegenüber den ursprünglich tabellarisch offenbarten Daten weitere Informationen hinzuzufügen, die am Anmeldetag dem Fachmann nicht zugänglich waren. Beispielhaft wird die Form der Basislinie und die spektrale Linienbreite angeführt. Die Aufnahme dieser Abbildung als Bestandteil der Patentanmeldung wird daher als unzulässige Erweiterung angesehen, die nicht die Erfordernisse der Art. 19(2) und 34(2)b PCT erfüllt.

## Abschnitt 5

1. Die Anmeldung betrifft wasserfreies Tiotropiumbromid (Ansprüche 1 und 5), dessen Herstellung (Ansprüche 2-4) und Verwendung (Ansprüche 11-12), sowie ein Arzneimittel und ein Inhalationspulver (Ansprüche 7-10), welche diese Verbindung beinhaltet. Anspruch 6 ist auf die Verwendung von Tiotropiumbromid-monohydrate zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung gerichtet.
2. Der relevante Stand der Technik gemäß Regel 33 PCT ist durch die in der Beschreibung genannte Anmeldung EP-A-05610163 (= D1) gegeben.

Dieses Dokument offenbart die Herstellung von Tiotropiumbromid (siehe Verbindung A und Beispiel 4), wobei die Produktisolierung einen Trocknungsschritt bei 111° C unter vermindertem Druck umfaßt. Während der internationalen vorläufigen Prüfungsphase wurden Vergleichsversuche eingereicht. Aufgrund der Unterschiede der XRD Reflexe in der anmeldungsgemäßen Tabelle 6 und der mit

dem Schreiben vom 04.03.2003 eingereichten Tabelle 1, wird geschlossen, daß die nach D1 erhältlichen Produkte nicht unter den Schutzbereich des Anspruchs 1 fallen. Da alle Ansprüche das erfindungsgemäße Tiotropiumbromid im Kennzeichen umfassen, scheint das Neuheitserfordernis nach Art. 33(2) PCT für alle Ansprüche erfüllt zu sein.

### 3. Erfinderische Tätigkeit

Die Überführung eines Tiotropiumbromid Monohydrates in eine wasserfreie Form von Tiotropiumbromid ist nicht in D1 offenbart. Dieses Verfahren wird dem Fachmann durch D1 auch nicht nahegelegt, da dieses Dokument keine Angaben über mögliche Kristallformen oder Solvate macht. Der Fachmann, der auf der Suche nach alternativen bzw. gegebenenfalls verbesserten, Herstellungsverfahren für Tiotropiumbromid war, bzw. nach alternativen Kristallformen hiervon suchte, konnte aus D1 keine Anhaltspunkte für das erfindungsgemäße Verfahren und die Existenz von neuen, stabilen Kristallformen der Verbindung Tiotropiumbromid finden. Daher scheinen die Ansprüche die Erfordernisse nach Art. 33(3) PCT erfüllt zu haben.

98

88

## N u Patentan prü he

- 1) Wasserfreies, kristallines Tiotropiumbromid, gekennzeichnet durch eine mittels Röntgenstrukturanalyse bestimmte monoklinische Elementarzelle mit den Parametern  $a = 10.4336(2)\text{\AA}$ ,  $b = 11.3297(3)\text{\AA}$ ,  $c = 17.6332(4)\text{\AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 105.158(2)^\circ$  und  $\gamma = 90^\circ$  (Zellvolumen= $2011.89(8)\text{\AA}^3$ ).
- 2) Verfahren zur Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es durch sorgfältiges Trocknen bei mehr als  $50^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei  $60-100^\circ\text{C}$ , unter vermindertem Druck hergestellt wird.
- 3) Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung über einen Zeitraum von 15 Minuten bis 24 Stunden erfolgt.
- 4) Verfahren zur Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es durch Lagerung von kristallinen Tiotropiumbromidmonohydrat über einem geeigneten Trocknungsmittel über einen Zeitraum von 12 bis 96 Stunden hergestellt wird.
- 5) Kristallines, wasserfreies Tiotropiumbromid, erhältlich nach einem der Ansprüche 2, 3 oder 4.
- 6) Verwendung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat zur Herstellung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid.
- 7) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid nach einem der Ansprüche 1 oder 5.
- 8) Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Inhalationspulver handelt.
- 9) Inhalationspulver nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es kristallines wasserfreies Tiotropiumbromid nach Anspruch 1 oder 5 im Gemisch mit einem physiologisch verträglichen Hilfsstoff enthält.
- 10) Inhalationspulver nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Glucose und Lactose.

GEAENDERTES BLATT

- 11) Verwendung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid nach einem der Ansprüche 1 oder 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen die Applikation eines Anticholinergikums einen therapeutischen Nutzen entfalten kann.
- 12) Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Erkrankungen um Asthma oder COPD handelt.

GEAENDERTES BLATT

100

~~100~~

## CONTRATO DE COOPERACION INTERNACIONAL PARA EL AREA DE PATENTES

Remitente: AUTORIDAD ENCARGADA DEL EXAMEN  
PRELIMINAR INTERNACIONAL

|                                                                                                                                                                                              |                                                        |                                                                                                                   |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Señores</b><br><br><b>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG</b><br>Binger Strasse 173<br>D-55216 Ingeheim<br>ALEMANIA<br><br>[sello de recibido CD Patents<br>04 de junio 2002 - Fdo.: ilegible] |                                                        | <b>PCT</b><br><br><b>COMUNICACION SOBRE EL ENVIO DEL<br/>INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL</b><br>(Regla 71.1 PCT) |  |
|                                                                                                                                                                                              |                                                        | Fecha remisión 02.06.2003                                                                                         |  |
| Expediente del solicitante o del abogado<br>CASO 1/1215-PCT                                                                                                                                  |                                                        | <b>COMUNICACION IMPORTANTE</b>                                                                                    |  |
| Expediente internacional<br>PCT/EPO2/06291                                                                                                                                                   | Fecha internacional de<br>solicitud (d/m/a) 08/06/2002 | Fecha de prioridad (d/m/a)<br>22/06/2001                                                                          |  |
| Solicitante<br><b>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.</b>                                                                                                                                  |                                                        |                                                                                                                   |  |

1. Al solicitante se le comunica que la autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional le envía con la presente el Informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para la solicitud internacional de registro, en caso dado, con los Anexos correspondientes.
2. Se envía una copia del informe -en caso dado, con los correspondientes anexos- a la Oficina Internacional para su reenvío a todas las oficinas elegidas.
3. Por solicitud de una de las oficinas elegidas la Oficina Internacional elaborará una traducción al inglés del informe (pero no de los Anexos) y la enviará a la oficina solicitante

#### 4. RECORDATORIO

Para ingresar a la fase nacional el solicitante deberá dentro de los 30 meses siguientes a la fecha de prioridad (o en algunas oficinas aún más tarde) realizar ante cada una de las oficinas elegidas determinadas diligencias (presentación de traducciones y pago de derechos nacionales)(Art. 39 (1) (ver también la información enviada por la Oficina Internacional en la forma PCT/IB/301.

Si a una oficina seleccionada se debe enviar una traducción de la solicitud de registro internacional, esa traducción deberá contener la traducción de todos los Anexos enviados para el informe del examen preliminar internacional. Corresponde al solicitante elaborar tales traducciones y hacerlas llegar directamente a las respectivas oficinas elegidas.

Para mayores detalles sobre los plazos y requisitos normativos de las oficinas elegidas consultar el tomo II de la guía del PCT para solicitantes.

Sobre la decisión de si la invención reivindicada es susceptible de patentar o no cada oficina elegida puede establecer criterios que pueden ser adicionales a o divergir de los que sirven de base al informe de examen preliminar internacional (ver Art. 27 (5), 33 (5)). Los criterios adicionales pueden incluir, por ejemplo, excepciones de la patentabilidad, requisitos para dar a conocer la invención así como claridad y soporte de la reivindicaciones.

|                                                                                                                                                                                                                 |                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen preliminar internacional<br><br>Oficina Europea de Patentes<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d<br>Fax +49 89 2399 - 4465 | Funcionario apoderado<br><br>Ulrich, J.<br><br>Tel. Nr. +49 89 2399 8048 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|

101

101

**CONTRATO DE COOPERACION INTERNACIONAL PARA  
EL AREA DE PATENTES**

**PCT**

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL  
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                  |    |     |           |     |     |                                                                             |    |     |                                               |   |     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                                     |     |     |                                                        |      |     |                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|------------------|----|-----|-----------|-----|-----|-----------------------------------------------------------------------------|----|-----|-----------------------------------------------|---|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|-------------------------------------|-----|-----|--------------------------------------------------------|------|-----|------------------------------------------------------------|
| Expediente del solicitante o del abogado<br>CASO 1/1215-PCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>PROCEDIMIENTO POSTERIOR</b>                      | Ver comunicación sobre el envío del Informe del examen preliminar internacional (Forma PCT/IPEA/416)                                                                                             |    |     |                  |    |     |           |     |     |                                                                             |    |     |                                               |   |     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                                     |     |     |                                                        |      |     |                                                            |
| Expediente internacional<br>PCT/EP02/06291                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Fecha internacional de solicitud (d/m/a) 08/06/2002 | Fecha de prioridad (d/m/a) 22/06/2001                                                                                                                                                            |    |     |                  |    |     |           |     |     |                                                                             |    |     |                                               |   |     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                                     |     |     |                                                        |      |     |                                                            |
| Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK<br>A61K31/46                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                  |    |     |           |     |     |                                                                             |    |     |                                               |   |     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                                     |     |     |                                                        |      |     |                                                            |
| Solicitante<br>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                  |    |     |           |     |     |                                                                             |    |     |                                               |   |     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                                     |     |     |                                                        |      |     |                                                            |
| <p>1. Este Informe del Examen Preliminar Internacional fue elaborado por la autoridad encargada del examen preliminar y se comunicará al solicitante según Artículo 36.</p> <p>2. Este INFORME tiene un total de 5 hojas incluyendo esta carátula</p> <p>[x] Además, lleva ANEXOS; se tratan de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos que fueron modificados y sobre los cuales se basa este informe y/o hojas con correcciones hechas por esta autoridad (ver regla 70.16 y sección 607 de las directrices administrativas sobre el PCT).</p> <p>Estos Anexos tienen un total de 2 hojas.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                  |    |     |           |     |     |                                                                             |    |     |                                               |   |     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                                     |     |     |                                                        |      |     |                                                            |
| <p>3. Este informe contiene datos sobre los siguientes puntos:</p> <table><tr><td>I.</td><td>[X]</td><td>Base del informe</td></tr><tr><td>II</td><td>[ ]</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>III</td><td>[ ]</td><td>Ningún concepto sobre novedad, actividad inventiva ni aplicación industrial</td></tr><tr><td>IV</td><td>[ ]</td><td>Deficiencia en la uniformidad de la invención</td></tr><tr><td>V</td><td>[X]</td><td>Comprobación fundamentada según Artículo 35(2) respecto de la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones para soportar lo establecido</td></tr><tr><td>VI</td><td>[ ]</td><td>Documentos específicos relacionados</td></tr><tr><td>VII</td><td>[ ]</td><td>Deficiencias específicas de la solicitud internacional</td></tr><tr><td>VIII</td><td>[ ]</td><td>Observaciones específicas sobre la solicitud internacional</td></tr></table> |                                                     |                                                                                                                                                                                                  | I. | [X] | Base del informe | II | [ ] | Prioridad | III | [ ] | Ningún concepto sobre novedad, actividad inventiva ni aplicación industrial | IV | [ ] | Deficiencia en la uniformidad de la invención | V | [X] | Comprobación fundamentada según Artículo 35(2) respecto de la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones para soportar lo establecido | VI | [ ] | Documentos específicos relacionados | VII | [ ] | Deficiencias específicas de la solicitud internacional | VIII | [ ] | Observaciones específicas sobre la solicitud internacional |
| I.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | [X]                                                 | Base del informe                                                                                                                                                                                 |    |     |                  |    |     |           |     |     |                                                                             |    |     |                                               |   |     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                                     |     |     |                                                        |      |     |                                                            |
| II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | [ ]                                                 | Prioridad                                                                                                                                                                                        |    |     |                  |    |     |           |     |     |                                                                             |    |     |                                               |   |     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                                     |     |     |                                                        |      |     |                                                            |
| III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | [ ]                                                 | Ningún concepto sobre novedad, actividad inventiva ni aplicación industrial                                                                                                                      |    |     |                  |    |     |           |     |     |                                                                             |    |     |                                               |   |     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                                     |     |     |                                                        |      |     |                                                            |
| IV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | [ ]                                                 | Deficiencia en la uniformidad de la invención                                                                                                                                                    |    |     |                  |    |     |           |     |     |                                                                             |    |     |                                               |   |     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                                     |     |     |                                                        |      |     |                                                            |
| V                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | [X]                                                 | Comprobación fundamentada según Artículo 35(2) respecto de la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones para soportar lo establecido |    |     |                  |    |     |           |     |     |                                                                             |    |     |                                               |   |     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                                     |     |     |                                                        |      |     |                                                            |
| VI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | [ ]                                                 | Documentos específicos relacionados                                                                                                                                                              |    |     |                  |    |     |           |     |     |                                                                             |    |     |                                               |   |     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                                     |     |     |                                                        |      |     |                                                            |
| VII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | [ ]                                                 | Deficiencias específicas de la solicitud internacional                                                                                                                                           |    |     |                  |    |     |           |     |     |                                                                             |    |     |                                               |   |     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                                     |     |     |                                                        |      |     |                                                            |
| VIII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | [ ]                                                 | Observaciones específicas sobre la solicitud internacional                                                                                                                                       |    |     |                  |    |     |           |     |     |                                                                             |    |     |                                               |   |     |                                                                                                                                                                                                  |    |     |                                     |     |     |                                                        |      |     |                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                 |                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Fecha de presentación de la solicitud<br>18/09/2002                                                                                                                                                             | Fecha de elaboración de este informe<br>02.06.2003                         |
| Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen preliminar internacional<br><br>Oficina Europea de Patentes<br>D-80298 Munich<br>T l. +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d<br>Fax +49 89 2399 - 4465 | Funcionario apoderado<br><br>Härtinger, S<br><br>Tel. Nr. +49 89 2399 8289 |

I. Base del informe

~~102~~

1. Con respecto a los **componentes** de la solicitud de registro internacional (las hojas de reemplazo presentadas a la Oficina de Registro previa requisición según Artículo 14, se consideran en el marco de este informe como "presentado originalmente" y no deben serle anexadas por no contener modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)):

**Descripción, páginas :**

1-19                      versión original

**Reivindicaciones, No.:**

1-12                      recibidas el                      06/03/2003 con carta del                      04/03/2003

2. Con respecto al **idioma**: Todos los componentes antes mencionados estuvieron a disposición de la Autoridad en el idioma en que fue presentada la solicitud de registro internacional o se presentaron en éste, siempre y cuando en este punto no se indique nada diferente.

La autoridad competente tuvo los componentes en idioma: a disposición o se presentaron en ese idioma; en este caso se trata de

☐ el idioma de la traducción que fue presentada para fines de la búsqueda internacional (Recherche) (según Regla 23.1 (b)).

☐ el idioma de publicación de la solicitud de registro internacional (según Regla 48.3 (b))

☐ el idioma de la traducción presentada para fines del examen preliminar internacional (según Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a la **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** dada a conocer en la solicitud de registro internacional, se realizó el examen preliminar internacional con base en el protocolo de secuencia que:

☐ está contenido en forma escrita en la solicitud de registro internacional

☐ fue presentado en forma legible por computador junto con la solicitud de registro internacional

☐ fue presentado posteriormente a la autoridad competente en forma escrita

☐ fue presentado posteriormente a la autoridad competente en forma escrita legible por computador

- ☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencia presentado posteriormente por escrito no va más allá del contenido dado a conocer en la solicitud de registro internacional en el momento de la solicitud.
- ☐ Se presentó la declaración de que las informaciones registradas en forma legible por computador corresponden al protocolo de secuencia escrito.

4. Debido a las modificaciones se suprimieron los siguientes documentos:

~~103~~

- ☐ descripción,                      páginas:
- ☐ reivindicaciones, Nos.:
- ☐ dibujos,                              hoja:

5. ☐ Este informe se elaboró sin tener en cuenta (algunas de) las modificaciones, puesto que éstas, debido a las razones señaladas, en opinión de la autoridad competente van más allá del contenido dado a conocer en la versión original presentada (Regla 70.2 (c)).

*(En el punto 1 deberá hacerse referencia a las hojas de reemplazo que contienen tales modificaciones; éstas deberán ser anexadas a este informe).*

6. Otras eventuales observaciones adicionales:

V. Comprobación fundamentada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, a la actividad inventiva y a la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones para apoyar lo establecido

1. Comprobación

|                               |     |                  |      |
|-------------------------------|-----|------------------|------|
| Novedad (N)                   | Sí: | Reivindicaciones | 1-12 |
|                               | No: | Reivindicaciones |      |
| Actividad inventiva (ET)      | Sí: | Reivindicaciones | 1-12 |
|                               | No: | Reivindicaciones |      |
| Aplicabilidad industrial (GA) | Sí: | Reivindicaciones | 1-12 |
|                               | No: | Reivindicaciones |      |

2. Documentos y explicaciones  
ver suplemento

=====

**Sección 1**

1. Dentro de la fase del examen preliminar internacional se presentó una reivindicación modificada. Las reivindicaciones 1 a 8 así como las reivindicaciones 11 a 12 provienen de la cancelación de la reivindicación 1 original y de la modificación de las respectivas consideraciones. La base de las reivindicaciones 9 y 10 se encuentra en la página 14, en el último párrafo de la descripción.
2. Además se presentó como Fig. 1 una representación gráfica del espectro XRD para el bromuro de tiotropio según la invención. Esta representación gráfica no estaba contenida en los documentos originales y parece agregar más informaciones con respecto a los datos dados a conocer originalmente en forma de tablas, informaciones a las que no tuvo acceso el experto el día de la solicitud. A manera de ejemplo se especifica la forma de la línea base y el ancho de la línea espectral. La inclusión de esta figura como parte integrante de la solicitud de patente se considera por lo tanto como ampliación improcedente que no cumple con los requisitos de los Art. 19(2) y 34(2)b PCT.

**Sección 5**

1. La solicitud de registro se refiere a bromuro de tiotropio anhidro (Reivindicaciones 1 a 5), su preparación (Reivindicaciones 2-4) y empleo (Reivindicaciones 11-12), así como a un medicamento y un polvo para inhalaciones (reivindicaciones 7-10) que contienen este compuesto. La reivindicación 6 está orientada al empleo de monohidrato de bromuro de tiotropio para la preparación del compuesto según la invención.
2. El estado relevante de la técnica según la Regla 33 PCT está dado por la memoria EP-A-05610163 (= D1) mencionada en la descripción.

Este documento da a conocer la preparación del bromuro de tiotropio (ver compuesto A y ejemplo 4), para lo cual el aislamiento del producto comprende una etapa de secado a 111°C a presión reducida. Durante la fase del examen preliminar internacional se presentaron ensayos comparativos. Con base en las diferencias de los reflejos XRD en la Tabla 6 de la solicitud de registro y de la Tabla 1 enviada con la carta del 04.03.2003, se concluye que los productos que se obtienen según D1 no corresponden al alcance de protección de la reivindicación 1. Como todas las reivindicaciones comprenden en su característica el bromuro de tiotropio según la invención, parece cumplirse para todas las reivindicaciones el requisito de novedad según el Art 33(2) PCT.

3. Actividad inventiva

En D1 no se da a conocer la transformación de un monohidrato de bromuro de tiotropio en una forma de bromuro de tiotropio anhidro. En D1 no se da a conocer la transformación de un monohidrato de bromuro de tiotropio en una forma de bromuro de tiotropio anhidro. Este proceso tampoco se le sugiere al experto en D1 porque ese documento no proporciona datos sobre posibles formas cristalinas o solvatos. El experto que buscaba alternativas o, eventualmente, procesos mejorados de preparación para bromuro de tiotropio, o, respectivamente, formas cristalinas alternativas de éste, no pudo encontrar en D1 ningún punto de referencia para el proceso según la invención ni para la existencia de nuevas formas cristalinas estables del compuesto bromuro de tiotropio. Por lo tanto, las reivindicaciones parecen haber cumplido los requisitos del Art. 33(3) PCT.

**Nuevas Reivindicaciones**

- 1) Bromuro de tiotropio cristalino, anhidro, caracterizado por una célula elemental monoclinica con los parámetros  $a = 10.4336(2)\text{\AA}$ ,  $b = 11.3297(3)\text{\AA}$ ,  $c = 17.6332(4)\text{\AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 105.158(2)^\circ$  e  $\gamma = 90^\circ$  (volumen celular =  $2011.89(8)\text{\AA}^3$  determinada mediante análisis de estructura por rayos X).
- 2) Procedimiento para preparar bromuro de tiotropio anhidro, cristalino, según reivindicación 1, caracterizado porque se produce mediante secado cuidadoso a más de  $50^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre  $60 - 100^\circ\text{C}$ , bajo presión reducida.
- 3) Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el secado se lleva a cabo durante un período de 15 minutos a 24 horas.
- 4) Procedimiento para preparar bromuro de tiotropio anhidro, cristalino, según reivindicación 1, caracterizado porque se prepara por orientación de monohidrato de tiotropio cristalino en un agente de secado apropiado durante un período de 12 a 96 horas.
- 5) Bromuro de tiotropio anhidro, cristalino, obtenible según una de las reivindicaciones 2, 3 o 4.
- 6) Empleo de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino para preparar bromuro de tiotropio anhidro, cristalino.
- 7) Medicamento caracterizado por un contenido de bromuro de tiotropio anhidro, cristalino, según una de las reivindicaciones 1 o 5.
- 8) Medicamento según la reivindicación 7, caracterizado porque se trata de un polvo para inhalación.
- 9) Polvo para inhalación según la reivindicación 8, caracterizado porque contiene bromuro de tiotropio anhidro, cristalino, según la reivindicación 1 o 5 en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente compatible.
- 10) Polvo para inhalación según la reivindicación 9, caracterizado porque la sustancia auxiliar elegida pertenece al grupo compuesto por glucosa y lactosa.
- 11) Empleo de bromuro de tiotropio anhidro, cristalino, según una de las reivindicaciones 1 o 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales la aplicación de un anticolinérgico puede desarrollar una ventaja terapéutica.
- 12) Empleo según la reivindicación 11, caracterizado porque en el caso de las enfermedades se trata de asma o COPD.

HOJA MODIFICADA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radiracion : 04003764 00000000

Folios: 10

Fecha (AND): 2004-01-20 17:08:34

Trabite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENT

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 4 - 3,587  
FECHA : ENERO 19 DE 2004

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

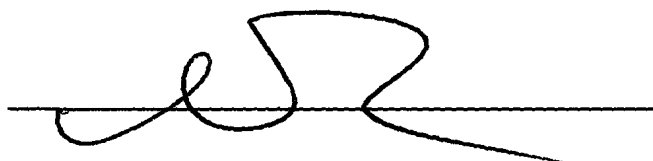
| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 10497413 | 19/01/2004 | 38,989,800.00 |

## \*\*\*\*\* 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 | 422,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 422,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

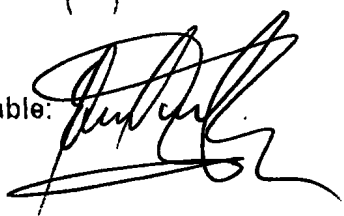
Cbo 1336-841-021-3

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 fotografica 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 solcitante o de la persona que presenta La solicitud. | ( )            | ( ) |
| - Representación gráfica del esquema de trazado                                     | ( )            | ( ) |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas.                                    | ( )            | ( ) |
| COMPLETA ( )                                                                        | INCOMPLETA ( ) | ( ) |

Firma Responsable: 

Fecha:   
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 04003764 00000000 Folios: 105  
Fecha (ARD): 2004-01-20 17:08:34  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020  
Bogotá, D.C.,

**Doctor:**  
**EMILIO FERRERO**  
Apoderado  
**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG.**

**Oficio N° 01723**

|                |                            |                  |
|----------------|----------------------------|------------------|
| <b>ASUNTO:</b> | Radicación N°              | 04 - 3764        |
|                | Solicitud internacional    | PCT/EP2002/06291 |
|                | Fecha inicio fase nacional | 22/01/2004       |
|                | Trámite                    | 011              |
|                | Evento                     | 379              |
|                | Actuación                  | 430              |
|                | Folios                     | 001              |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

  
**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 13 FEB. 2004.