



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-108303

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO CAPSULAS PARA INHALACIÓN

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGIK31/46 ; C07D 451/10

71. SOLICITANTE BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

DOMICILIO Ingelheim, República Federal de Alemania

74. APODERADO EMILIO FERRERO

Código No. 1092

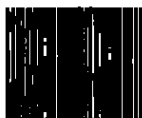
22. BOGOTÁ, D. C.

78
AF

57



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 108303 00

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 83108303 00000000

Folios: 07

Fecha (ADM): 2003-12-18 17:08:23

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:							
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.							
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.							
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania Dirección: Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim República Federal de Alemania Domicilio: Ingelheim República Federal de Alemania		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____				
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax:: 217 92 11 E-mail: clientes@camyp.com. Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u>				
4 INVENTOR (ES) (72)	<table border="0"><tr><td>1. Karoline BECHTHOLD-PETERS Ulmenweg 12, 88400 Biberbach-Rissegg República Federal de Alemania.</td><td>2. Dieter HOCHRAINER Vor der Hardt 16, 57392 Schmallingenberg, República Federal de Alemania</td></tr><tr><td>3. Michael TRUNK Selztalstrasse 44, 55218 Ingelheim, República Federal de Alemania</td><td>4. Michael WALZ Prizrenstr. 22, 55411 Bingen am Rhein, República Federal de Alemania</td></tr></table>			1. Karoline BECHTHOLD-PETERS Ulmenweg 12, 88400 Biberbach-Rissegg República Federal de Alemania.	2. Dieter HOCHRAINER Vor der Hardt 16, 57392 Schmallingenberg, República Federal de Alemania	3. Michael TRUNK Selztalstrasse 44, 55218 Ingelheim, República Federal de Alemania	4. Michael WALZ Prizrenstr. 22, 55411 Bingen am Rhein, República Federal de Alemania
1. Karoline BECHTHOLD-PETERS Ulmenweg 12, 88400 Biberbach-Rissegg República Federal de Alemania.	2. Dieter HOCHRAINER Vor der Hardt 16, 57392 Schmallingenberg, República Federal de Alemania						
3. Michael TRUNK Selztalstrasse 44, 55218 Ingelheim, República Federal de Alemania	4. Michael WALZ Prizrenstr. 22, 55411 Bingen am Rhein, República Federal de Alemania						
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP02/05600</u> Publicación Internacional No. <u>WO 02/098874 A2</u>	Fecha: <u>27 de mayo de 2002</u> Fecha: <u>12 de diciembre de 2002</u>						
6 Título (54)	CÁPSULAS PARA INHALACIÓN						
7 Clasificación Internacional (51)	<u>C07D 451/10 ; A61K31/46</u>						
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen DE	(32) Fecha 01 de junio de 2001	(31) Número de Solicitud 101 26 924.2				
9 Comprobante de pago No.:	<u>03- 87.737</u>		Fecha: <u>02 de diciembre de 2003</u>				

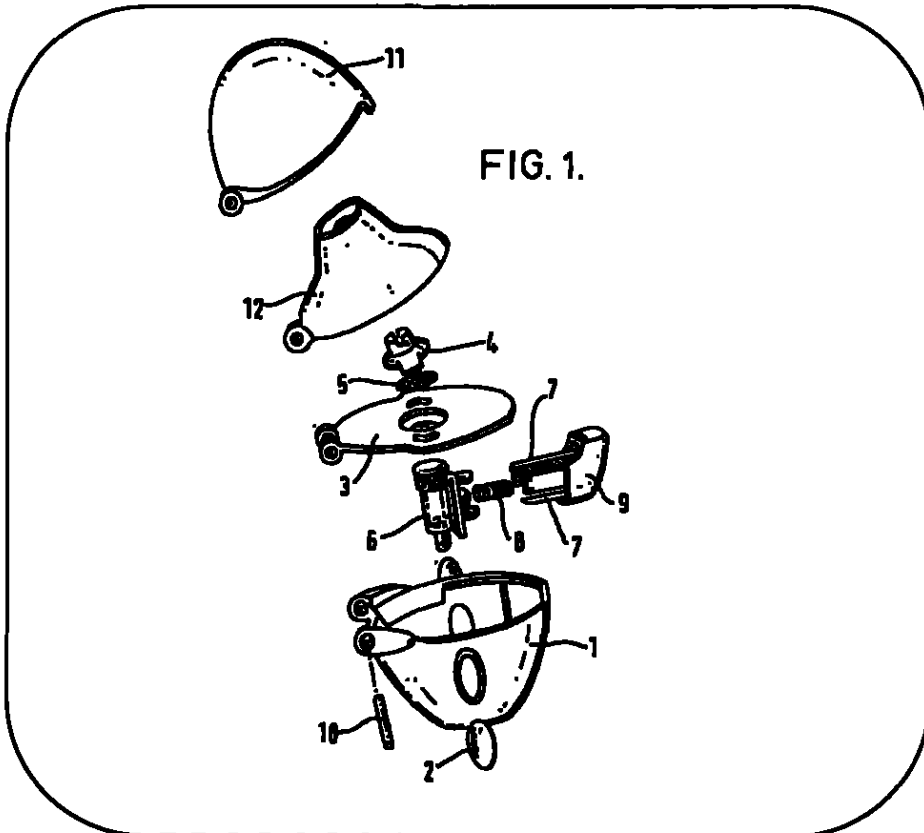
10

Anex s:

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Dezember 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/098874 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 451/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/05600

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Mai 2002 (27.05.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 26 924.2 1. Juni 2001 (01.06.2001) 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): HOCHRAINER, Dieter [AT/DE]; Josef-Knottel-Strasse 4 a, 55411 Bingen (DE). BECHTOLD-PETERS, Karoline [DE/DE]; Ulmenweg 12, 88400 Biberach/Rissegg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ^(C)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, KR, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

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

WO 02/098874 A2

(54) Title: INHALATION CAPSULES

(54) Bezeichnung: INHALATIONSKAPSELN

(57) Abstract: The invention relates to inhalation capsules (Inhalettes) made from specific capsule material with reduced moisture content, containing the active agent tiotropium in the form of a powder preparation and characterised by an improved stability.

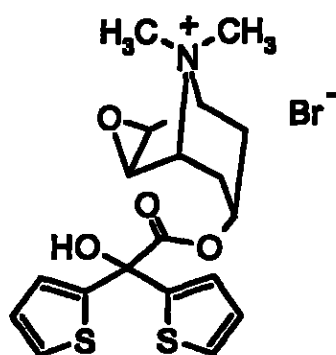
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Inhalationskapseln (Inhaletten) aus spezifischen Kapselmaterialien mit reduziertem Feuchtigkeitsgehalt, die den Wirkstoff Tiotropium in Form pulverförmiger Zubereitungen enthalten und durch eine erhöhte Stabilität gekennzeichnet sind.

Inhalationskapseln

Die Erfindung betrifft Inhalationskapseln (Inhaletten) aus spezifischen Kapselmaterialien mit reduziertem Feuchtegehalt, die den Wirkstoff Tiotropium in Form pulverförmiger Zubereitungen enthalten und durch eine erhöhte Stabilität gekennzeichnet sind.

Hintergrund der Erfindung

Tiotropiumbromid ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



Tiotropiumbromid stellt ein hoch wirksames Anticholinergikum mit langanhaltender Wirkdauer dar, welches zur Therapie von Atemwegserkrankungen, insbesondere von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma Verwendung finden kann. Unter Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu verstehen.

Bei der Behandlung vorstehender Erkrankungen bietet sich die Inhalative Applikation des Wirkstoffs an. Neben der Inhalativen Applikation von broncholytisch wirksamen Verbindungen in Form von Dosieraerosolen und Lösungen kommt der Inhalativen Applikation dieser Arzneistoffe in Form von wirkstoffhaltigen Pulvern besondere Bedeutung zu.

Bei Wirkstoffen, die eine besonders hohe Wirksamkeit aufweisen, sind pro Einzeldosis zur Erzielung des therapeutisch erwünschten Effekts nur geringe Mengen des Wirkstoffs erforderlich. In solchen Fällen ist es notwendig, zur Herstellung des Inhalationspulvers den Wirkstoff mit geeigneten Hilfsstoffen zu verdünnen. Bei durch eine hohe Wirksamkeit gekennzeichneten Wirkstoffen ist es zur Gewährleistung eines bei der Applikation stets reproduzierbar gleichbleibenden Anteils besonders wesentlich, das Arzneimittel in einer Form bereitzustellen, die durch ein hohes Maß an Stabilität gekennzeichnet ist. Wird dieses hohe Maß an

Stabilität nicht erzielt, so kann eine gleichbleibende Dosierung des Wirkstoffs nicht sichergestellt werden.

Es ist Aufgabe der Erfindung, eine ein Tiotropium-haltiges Inhalationspulver
5 enthaltende Inhalationskapsel bereitzustellen, die ein ausreichendes Maß an Stabilität des Wirkstoffs gewährleistet.

Es ist ferner Aufgabe der Erfindung eine Inhalationskapsel bereitzustellen, die aufgrund ihrer Stabilität die Freisetzung des Wirkstoffs mit hoher Dosiergenauigkeit (betreffend die pro Inhalationskapsel herstellereitig abgefüllte Menge an Wirkstoff
10 und Pulvermischung wie auch die pro Inhalationskapsel durch den Inhalationsvorgang ausgebrachte und lungengängige Wirkstoffmenge) gewährleistet. Ferner ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung eine Inhalationskapsel bereitzustellen, die die Applikation des Wirkstoffs bei gutem Entleerungsverhalten der Inhalationskapsel ermöglicht.

15 Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung von Inhalationskapseln, die bei hoher Stabilität und geringer Brüchigkeit ein gutes Lochungsverhalten aufweisen und dadurch problemlos in zur Applikation von Inhaletten geeigneten Inhalationsgeräten zur Anwendung gelangen können.

20 Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die eingangs genannten Aufgaben durch die nachstehend beschriebenen, erfindungsgemäßen Inhalationskapseln (Inhaletten) gelöst werden.

25 Bei den erfindungsgemäßen Inhalationskapseln (Inhaletten) handelt es sich um Kapseln, die als Inhalationspulver Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriel einen reduzierten Feuchtegehalt aufweist.

30 Der Begriff des reduzierten Feuchtegehalts ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung definiert als äquivalent zu der Bezeichnung einer TEWS-Feuchte von weniger als 15%.

Unter dem Begriff TEWS-Feuchte wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung die
35 Feuchte verstanden, die mittels des Feuchtemeßgerät MW 2200 der Firma TEWS bestimmt werden kann. Die Meßmethode ist eine indirekte Methode der Wasserbestimmung. Es werden vom Wassergehalt abgeleitete Wirkungen (Mikrowellenabsorption durch das im Produkt enthaltene Wasser) gemessen und als Mikrowellenwert angezeigt. Zur Ermittlung des Wassergehaltes in Gewichtsprozent,

Ist eine Kalibrierung des Gerätes unter Verwendung von Kalibrierproben notwendig. Die daraus resultierende Kalibrierkurve wird bei nachfolgenden Messungen vom Gerät zur Umrechnungen herangezogen. Der Feuchtwert wird in % angezeigt und abgespeichert.

5

Zur Kalibrierung des TEWS-Geräts kann wie im Rahmen der vorliegenden Erfindung beispielsweise ein Halogentrockner Verwendung finden. Aufgrund der Kalibrierung des TEWS-Geräts mittels eines Halogentrockners ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung der Begriff der TEWS-Feuchte als äquivalent zum Begriff der

- 10 Halogentrockner Feuchte anzusehen. Beispielsweise entsprechen im Rahmen der vorliegenden Erfindung 15% TEWS-Feuchte einer Halogentrockner-Feuchte von ebenfalls 15%. Während das TEWS-Gerät funktionsbedingt eine Relativmethode zur Wasserbestimmung darstellt, liefert der Halogentrockner Absolutwerte für die Kapselfeuchte. Der Wassergehalt wird beim Halogentrockner durch Gewichtsverlust
- 15 bestimmt. Die Kapseln werden erhitzt, wobei das Wasser austritt. Die Trocknung der Kapseln wird bis zur Gewichtskonstanz durchgeführt und dann abgelesen. Die Massendifferenz zwischen Ausgangs- und Endgewicht (in Gramm) stellt den Wassergehalt der Kapseln dar und kann in Gewichtsprozent umgerechnet werden. Das TEWS-Gerät vergleicht beim Messen des Wassergehaltes nur die Meßkurven
- 20 der aktuellen Kapseln mit internen Eichkurven. Diese Eichkurven werden mit Kapseln definierten Wassergehalts aufgenommen, deren absoluter Wassergehalt vorher mit der Halogentrocknermethode ermittelt worden ist. Auf diese Weise wird für die Relativmethode TEWS der Bezug zu absoluten Wassergehalten mit Hilfe der Halogentrocknermethode hergestellt.

25

Erfindungsgemäß bevorzugte Inhalationskapseln weisen eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 12%, besonders bevorzugt von $\leq 10\%$ auf.

- Unter Kapselmateriale wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung das Material
- 30 verstanden, aus dem die Hülle der Inhalationskapsel gefertigt ist. Das Kapselmateriale ist erfindungsgemäß ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Gelatine, Cellulosederivaten, Stärke, Stärkederivaten, Chitosan und synthetischen Kunststoffen.

- 35 Wird Gelatine als Kapselmateriale verwendet, so kann diese im Gemisch mit anderen Zusätzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenglycol (PEG), bevorzugt PEG 3350, Glycerol, Sorbitol, Propylenglycol, PEO-PPO-Blockcopolymeren und anderen Polyalkoholen und Polyethern zum Einsatz kommen. Besonders bevorzugt wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung Gelatine

Im Gemisch mit PEG, bevorzugt PEG 3350, verwendet. Besonders bevorzugt enthält eine erfindungsgemäße Gelatine-Kapsel PEG in einem Anteil von 1-10% (Gew-%), bevorzugt 3-8 %. Besonders bevorzugte Gelatine-Kapseln enthalten PEG in einem Anteil von 4-6%, wobei ein PEG-Anteil von etwa 5% erfindungsgemäß

5 höchstbevorzugt ist.

Im Falle Gelatine-haltiger Kapselmaterialein weisen die erfindungsgemäßen Kapseln vorzugsweise eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 12%, besonders bevorzugt von $\leq 10\%$ auf.

- 10 Werden Cellulosederivate als Kapselmaterialein verwendet, so ist die Verwendung von Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose bevorzugt. Besonders bevorzugt wird in diesem Fall Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), besonders bevorzugt HPMC 2910 als Kapselmaterialein eingesetzt. Im Falle der Verwendung von
- 15 Cellulosederivaten als Kapselmaterialein liegt der Grad der TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte vorzugsweise bei weniger als 8%, besonders bevorzugt bei weniger als 5%. Höchst bevorzugt werden Inhalationskapseln aus Cellulosederivaten vor Befüllung mit dem Tiotropiumhaltigen Inhalationspulver auf eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 4 %, besonders
- 20 bevorzugt weniger als 2% getrocknet.

- Werden als Kapselmaterialein synthetische Kunststoffe eingesetzt, so sind diese erfindungsgemäß bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylen Polycarbonat, Polyester, Polypropylen und Polyethylenterephthalat. Besonders
- 25 bevorzugt sind als synthetische Kunststoffmaterialein für die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln Polyethylen, Polycarbonat oder Polyethylenterephthalat. Wird Polyethylen als eines der erfindungsgemäß besonders bevorzugten Kapselmaterialein verwendet, gelangt vorzugsweise Polyethylen mit einer Dichte zwischen 900 und 1000 kg/m^3 , bevorzugt von $940 - 980 \text{ kg/m}^3$, besonders bevorzugt
- 30 von 960 kg/m^3 (high-density Polyethylen) zur Anwendung. Im Falle der Verwendung von synthetischen Kunststoffen als Kapselmaterialein kann der Grad der TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte gegebenenfalls bei weniger als 3%, gegebenenfalls weniger als 1% liegen.

- 35 Die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln werden nach Bereitstellung der leeren Kapseln in einer der vorstehenden genannten Ausführungen mit Tiotropium-haltigen Inhalationspulver befüllt. Diese Befüllung kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen. Die Herstellung der zur Befüllung einzusetzenden leeren Inhalationskapseln kann ebenfalls nach im Stand der Technik bekannten

Vorgehensweisen erfolgen. Beispielsweise seien als mögliche Herstellungsverfahren die im Stand der Technik bekannten Prozesse des Tauchverfahrens, Blasdruckverfahrens, Spritzgußverfahrens, Extrusionsverfahrens und Taufziehverfahrens genannt.

5

Erfindungswesentlich ist bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationskapseln, daß, sofern das Kapselmaterlal vor Befüllung mit dem wirkstoffhaltigen Inhalationspulver nicht bereits aufgrund entsprechender Lagerung oder Herstellung mit ausreichend reduziertem Feuchtegehalt zur Verfügung steht, 10 eine Trocknung der leeren Kapseln erfolgt. Diese Trocknung wird solange durchgeführt, bis ein Feuchtigkeitsgrad erreicht ist, wie er der erfindungsgemäßen Spezifikation von maximal 15% TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte entspricht.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Bezeichnung Inhalationskapsel als mit 15 der Bezeichnung Inhalette gleichbedeutend anzusehen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung von Kapseln die durch eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15% gekennzeichnet sind und aus den vorstehend genannten Kapselmaterialien 20 bestehen können, zur Herstellung von Inhaletten (Inhalationskapseln), die Tiotropium-haltiges Inhalationspulver enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Bezeichnung Kapsel als Bezugnahme auf leere, also noch kein Inhalationspulver enthaltende Inhalationskapseln anzusehen.

25 Erfindungsgemäß bevorzugt sind Inhalationskapseln, die Inhalationspulver mit einem Gehalt von 0,001 bis 2 % Tiotropium enthalten. Besonders bevorzugt sind Inhalationskapseln, die Inhalationspulver mit 0,04 bis 0,8%, bevorzugt 0,08 bis 0,64%, besonders bevorzugt 0,16 bis 0,4% Tiotropium enthalten. Die bezüglich des Anteils von Tiotropium im Rahmen der vorliegenden Erfindung gemachten 30 prozentualen Angaben entsprechen Gewichtsprozent bezogen auf die Gesamtmenge an Inhalationspulver.

Unter Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu verstehen. Als Gegenion (Anion) kommen Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder 35 Methylsulfat in Betracht. Von diesen Anionen ist das Bromid bevorzugt. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung bevorzugt Inhaletten, die Inhalationspulver enthalten, welche durch einen Gehalt von 0,0012 - 2,41% Tiotropiumbromid gekennzeichnet sind.

Erfindungsgemäß von besonderem Interesse werden Inhalationspulver eingesetzt, die zwischen 0,048 und 0,96%, bevorzugt 0,096 bis 0,77%, besonders bevorzugt 0,19 bis 0,48% Tiotropiumbromid enthalten.

- 5 Das in den erfindungsgemäßen Inhaletten enthaltene Inhalationspulver kann das erfindungsgemäß bevorzugt enthaltene Tiotropiumbromid in Form seiner Hydrate enthalten. Besonders bevorzugt wird kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat eingesetzt. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung Inhaletten, die Inhalationspulver mit einem Gehalt von zwischen 0,0012 und 2,5% an kristallinem
- 10 Tiotropiumbromid-monohydrat enthalten. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Inhaletten, die Inhalationspulver mit einem Gehalt von 0,05 und 1%, bevorzugt 0,1 bis 0,8%, besonders bevorzugt 0,2 bis 0,5% kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat enthalten.
- Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist eine Bezugnahme auf die Bezeichnung
- 15 Tiotropiumbromid-monohydrat vorzugsweise als Bezugnahme auf jenes kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat zu verstehen, welches gemäß der im experimentellen Teil detailliert erläuterten synthetischen Vorgehensweise erhältlich ist.

- Die in die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln (Inhaletten) eingesetzten
- 20 Inhalationspulver enthalten neben dem Wirkstoff wenigstens einen Hilfsstoff. Dieser kann aus einer bezüglich der mittleren Teilchengröße der Hilfsstoffpartikel einheitlichen Hilfsstofffraktion (beispielsweise 15-80µm) bestehen oder gegebenenfalls ein Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren
- 25 Teilchengröße von 1 bis 9 µm darstellen. Werden Hilfsstoffgemische aus gröberen und feineren Hilfsstoffanteilen eingesetzt, beträgt der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge vorzugsweise 1 bis 20%.
- Besonders bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln, sofern sie aus einem Gemisch aus gröberen mit feineren Hilfsstofffraktionen bestehen,
- 30 gröberen 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
- 35 Trockendispersionsmethode verstanden. Bevorzugt werden Inhalationspulver zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhaletten verwendet, bei denen der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 3 bis 15%, besonders bevorzugt 5 bis 10% beträgt. Bei den im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten prozentualen Angaben, handelt es sich stets um Gewichtsprozent.

Wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung auf die Bezeichnung Gemisch Bezug genommen, so ist hierbei stets eine Mischung zu verstehen, die durch Mischen zuvor klar definierter Komponenten erhalten wurde. Entsprechend sind beispielsweise als
5 Hilfstoffgemisch aus gröberen und feineren Hilfstoffanteilen nur solche Gemische zu verstehen, die durch Mischen einer gröberen Hilfstoffkomponente mit einer feineren Hilfstoffkomponente erhalten werden.

Die Hilfstoffbestandteile können aus dem chemisch gleichen oder aus chemisch
10 verschiedenen Substanzen bestehen, wobei Inhalationspulver, bei denen die Hilfstoffbestandteile aus der selben chemischen Verbindung bestehen bevorzugt sind.

Wird als Hilfstoff ein Gemisch aus gröberen und feineren Hilfstofffraktionen
15 verwendet, so können diese ebenfalls aus dem chemisch gleichen oder aus chemisch verschiedenen Substanzen bestehen, wobei Inhalationspulver, bei denen der gröbere Hilfstoffanteil und der feinere Hilfstoffanteil aus der selben chemischen Verbindung bestehen bevorzugt sind.

20 Als physiologisch unbedenkliche Hilfstoffe, die zur Darstellung der im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationen zur Anwendung gelangenden Inhalationspulver Verwendung finden können seien beispielsweise genannt Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze
25 (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfstoffe 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 Hilfstoff zur Anwendung.

30

Die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, wie sie in der WO 94/28958 beschrieben werden. Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Inhalationen besonders bevorzugt einsetzbarer Inhalator ist in Figur 1 als Explosionszeichnung dargestellt.

35 Dieser Inhalator (HandiHaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Inhalationskapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit der Kapselkammer 6 verbunden ist, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein

über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12. Die Kapselkammer ist mit einem Filter 5 abgeschlossen. Das Filter wird von einem mit dem Mundstück 12 fest verbundenem Filterhalter getragen.

5

Bei den erfindungsgemäßen Inhalationskapseln bieten sich Füllmengen von 2 bis 50mg, bevorzugt von 4 bis 25mg Inhalationspulver pro Inhalationskapsel an. Diese enthalten dann zwischen 1,2 und 80µg Tiotropium. Bei einer besonders bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Inhalationskapsel sind zwischen 1,6
10 und 48µg, bevorzugt zwischen 3,2 und 38,4µg, besonders bevorzugt zwischen 6,4 und 24µg Tiotropium pro Inhalationskapsel enthalten. Ein Gehalt von beispielsweise 18µg Tiotropium entspricht dabei einem Gehalt von etwa 21,7µg Tiotroplumbromid.

Folglich enthalten Inhalationskapseln mit einer Füllmenge von 3 bis 10mg
15 Inhalationspulver erfindungsgemäß bevorzugt zwischen 1,4 und 96,3µg Tiotroplumbromid. Bei einer bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Inhalationskapsel sind zwischen 1,9 und 57,8µg, bevorzugt zwischen 3,9 und 48,2µg, besonders bevorzugt zwischen 7,7 und 28,9µg Tiotroplumbromid pro Inhalationskapsel enthalten. Ein Gehalt von beispielsweise 21,7µg Tiotroplumbromid
20 entspricht dabei einem Gehalt von etwa 22,5µg Tiotroplumbromid-monohydrat.

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

Die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln sind entsprechend der der vorliegenden
30 Erfindung zugrunde liegenden Aufgabe gekennzeichnet durch ein hohes Maß an Homogenität im Sinne der Einzeldosierungsgenauigkeit. Diese liegt in einem Bereich von < 8% , bevorzugt < 6% , besonders bevorzugt < 4%.

Die zur Befüllung der erfindungsgemäßen Inhalationskapseln vorzugsweise
35 einsetzbaren Inhalationspulver sind gemäß der nachfolgend beschriebenen Vorgehensweise erhältlich.

Nach Einwaage der Ausgangsmaterialien erfolgt in den Fällen, in denen als Hilfsstoff ein Gemisch aus gröberen und feineren Hilfsstoffanteilen zur Einsatz gelangen soll zunächst die Fertigung der Hilfsstoffmischung. Wird als Hilfsstoff eine bezüglich der

mittleren Teilchengröße der Hilfsstoffteilchen einheitliche Fraktion (z.B. 15 - 80µm) verwendet, entfällt dieser erste Schritt.

- Anschließend erfolgt die Herstellung der Inhalationspulver aus dem Hilfsstoff, gegebenenfalls der Hilfsstoffmischung und dem Wirkstoff. Die erfindungsgemäßen Inhalationskapseln werden vor Befüllung mit dem Tiotropium-haltigen Inhalationspulver getrocknet, bis der erfindungsgemäß maximal zulässige Grad an TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte erreicht ist. Daran schließt sich die Fertigung der pulverhaltigen Inhalationskapseln unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren an.

10

Bei den nachstehend beschriebenen Herstellverfahren werden die genannten Komponenten in den Gewichtsanteilen eingesetzt, wie sie in den zuvor beschriebenen Zusammensetzungen der Inhalationspulver beschrieben wurden.

- 15 Werden als Hilfsstoff Gemische aus gröberen und feineren Hilfsstoffanteilen verwendet, 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 größere 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.

35

Vorstehender Schritt entfällt naturgemäß, wenn eine bezüglich der Partikelgröße einheitliche Hilfsstofffraktion verwendet wird (z.B. mittlere Teilchengröße von 15-80µm).

Anschließend werden Hilfsstoff, gegebenenfalls die Hilfsstoffmischung und der Wirkstoff in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Der verwendete Wirkstoff weist eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, vorzugsweise von 1 bis 6µm, besonders bevorzugt von 2 bis 5µm 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 der Hilfsstoff vorgelegt und anschließend der Wirkstoff in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei diesem Mischverfahren die Zugabe
5 der beiden Komponenten portionsweise. Besonders bevorzugt ist im Falle der Verwendung von 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
10 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.

15

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, werden die Inhalationskapseln mit dem Tiotropiumbromid-haltigen, nach obigem Verfahren erhältlichen Inhalationspulver befüllt und anschließend dem nachfolgend beschriebenen Trocknungsprozess unterworfen: .

20 Die befüllten Kapseln werden in einer ersten Phase (Trocknungsphase) für einen Zeitraum von 0,5 - 10 Stunden, vorzugsweise 1,5 - 7 Stunden, bevorzugt 2 - 5,5 Stunden, besonders bevorzugt etwa 2,5 - 4,5 Stunden bei einer Temperatur von etwa 10 - 50°C, bevorzugt 20 - 40 °C, besonders bevorzugt etwa 25 - 35°C einer relativen Feuchte von höchstens 30% r.F., bevorzugt höchstens 20% r.F., besonders
25 bevorzugt von etwa 5 - 15% r.F. ausgesetzt. Unter relativer Feuchte (r.F.) wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung der Quotient des Partialdruckes des Wasserdampfes und des Dampfdruckes des Wassers bei der betreffenden Temperatur verstanden. In einer sich daran anschließenden zweiten Phase (Gleichgewichtsphase) werden die Kapseln für einen Zeitraum von 0,5 - 10 Stunden,
30 vorzugsweise 1,5 - 7 Stunden, bevorzugt 2 - 5,5 Stunden, besonders bevorzugt etwa 2,5 - 4,5 Stunden bei einer Temperatur von etwa 10 - 50°C, bevorzugt 20 - 40 °C, besonders bevorzugt etwa 25 - 35°C einer relativen Feuchte von höchstens 35% r.F., bevorzugt höchstens 25% r.F., besonders bevorzugt von etwa 10 - 20% r.F. ausgesetzt. Hieran schließt sich, sofern die Temperatur in den vorstehenden
35 Verfahrensschritten auf Werte oberhalb der Raumtemperatur (i.e. 23°C) eingestellt wurde, gegebenenfalls eine Abkühlungsphase an. In dieser Abkühlungsphase werden die Kapseln für einen Zeitraum von 0,1 - 6 Stunden, vorzugsweise 0,5 - 4 Stunden, bevorzugt 0,75 - 2,5 Stunden, besonders bevorzugt etwa 1 - 2 Stunden bei einer Temperatur von etwa 23°C einer relativen Feuchte von höchstens 35% r.F.,

bevorzugt höchstens 25% r.F., besonders bevorzugt von etwa 10 - 20% r.F. ausgesetzt. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform sind die für die Gleichgewichtsphase und Abkühlungsphase für die relative Feuchte eingestellten Werte identisch.

5

Wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung der Begriff Wirkstoff verwendet, so ist dies als Bezugnahme auf Tiotropium zu verstehen. Eine Bezugnahme auf Tiotropium, welches das freie Ammoniumkation darstellt, entspricht erfindungsgemäß einer Bezugnahme auf Tiotropium in Form eines Salzes
10 (Tiotropium-Salz), welches ein Anion als Gegenion enthält. Als im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbare Tiotropium-Salze sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder Methylsulfat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist von allen Tiotropiumsalzen das Tiotropiumbromid
15 bevorzugt. Bezugnahmen auf Tiotropiumbromid sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung stets als Bezugnahmen auf alle möglichen amorphen und kristallinen Modifikationen des Tiotropiumbromids zu verstehen. Diese können beispielsweise in der kristallinen Struktur Lösemittelmoleküle mit einschließen. Von allen kristallinen Modifikationen des Tiotropiumbromids sind erfindungsgemäß diejenigen, die Wasser
20 mit einschließen (Hydrate) bevorzugt. Besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung das gemäß nachstehend detailliert erläuterte Vorgehensweise erhältliche kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat einsetzbar.

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Tiotropium-haltigen Inhalationskapseln
25 ist es zunächst erforderlich, Tiotropium in für die pharmazeutische Anwendung verwendbarer Form bereitzustellen. Bevorzugt wird dazu Tiotropiumbromid, welches wie in der EP 418 716 A1 offenbart, hergestellt werden kann, einem weiteren Kristallisationsschritt unterworfen. Je nach Wahl der Reaktionsbedingungen und des Lösemittels werden dabei unterschiedliche Kristallmodifikationen erhalten.
30 Für die Zwecke der Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationskapseln hat sich das kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat als besonders geeignet erwiesen.

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

Ausgangsmaterialien

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

5

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

10

In den nachfolgenden Beispielen wird im Falle der Verwendung von Hilfsstoffmischungen als feinerer Hilfsstoff Lactose-Monohydrat (5 μ) eingesetzt. Diese kann durch gängige Verfahren (Mikronisieren) aus Lactose-Monohydrat 200M erhalten werden. Lactose-Monohydrat 200M kann beispielsweise von der Firma

15 DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Pharmatose 200M bezogen werden.

Darstellung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat:

In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg

- 20 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
- 25 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
- 30 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.)

- 35 Das gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältliche kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat 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°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 zuzuordnen. Diese Daten wurden mittels eines Mettler DSC 821 erhalten und mit dem Mettler Software-Paket STAR ausgewertet. Die Daten wurden bei einer Heizrate von 10 K/min erhoben.

5

Das kristalline Tiotroplumbromid-monohydrat 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 Tiotroplumbromid-monohydrat in 300 mg KBr durchgeführt.

10

Die nachstehende Tabelle faßt einige der wesentlichen Banden des IR-Spektrums zusammen.

Wellenzahl (cm^{-1})	Zuordnung	Schwingungstyp
3570, 3410	O-H	Streckschwingung
3105	Aryl C-H	Streckschwingung
1730	C=O	Streckschwingung
1260	Epoxid C-O	Streckschwingung
1035	Ester C-OC	Streckschwingung
720	Thiophen	Ringschwingung

- 15 Das nach vorstehendem Verfahren erhältliche kristalline Tiotroplumbromid-monohydrat weist gemäß Einkristallröntgenstrukturanalyse eine einfache monoklinische Zelle mit folgenden Dimensionen auf: $a = 18.0774 \text{ \AA}$, $b = 11.9711 \text{ \AA}$, $c = 9.9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102.691^\circ$, $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$. Diese Daten wurden mittels eines AFC7R- 4-Kreisdiffraktometer (Rigaku) unter Verwendung von monochromatisierter Kupfer $\text{K}\alpha$ -Strahlung erhoben. Die Strukturlösung und Verfeinerung der Kristallstruktur erfolgte mittels direkter Methoden (Programm SHELXS86) und FMLQ-Verfeinerung (Programm TeXsan).
- 20

- Das so erhaltene kristalline Tiotroplumbromid-monohydrat wird nach bekannten Verfahren mikronisiert, um den Wirkstoff in Form der mittleren Teilchengröße bereitzustellen, die den erfindungsgemäßen Spezifikationen entspricht.
- 25

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

A) Partikelgrößenbestimmung von feintelliger Lactose:

5 Meßgerät und Einstellungen:

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

Meßgerät:	HELOS Laser-Beugungs-Spektrometer , (SympaTec)
Dispergiereinheit:	RODOS Trockendispergler mit Saugtrichter, 10 (SympaTec)
Probenmenge:	ab 100 mg
Produktzufuhr:	Schwingrinne Vibr, Fa. Sympatec
Frequenz d. Vibrationsrinne:	40 bis 100 % ansteigend
Dauer der Probenzufuhr:	1 bis 15 sek. (im Fall von 100 mg)
15 Brennweite:	100 mm (Meßbereich: 0,9 - 175 µm)
Meßzeit:	ca. 15 s (im Fall von 100 mg)
Zykluszeit:	20 ms
Start/Stop bei:	1 % auf Kanal 28
Dispergiergas:	Druckluft
20 Druck:	3 bar
Unterdruck:	maximal
Auswertemodus:	HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

- 25 Mind. 100 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen. Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen. Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut. Nach dem Start der Messung wird die Frequenz der Schwingrinne von ca. 40 % bis 100 % (gegen Ende der Messung)
- 30 variiert. Die Zeit, in der jeweils die gesamte Probe zugeführt wird beträgt 10 bis 15 sek.

B) Partikelgrößenbestimmung von Tiotropium Monohydrat, mikronisiert:

Meßgerät und Einstellungen:

- 35 Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

Meßgerät:	Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Sympatec
Dispergiereinheit:	Trockendispergler RODOS mit Saugtrichter, Sympatec

15

- Probenmenge: 50 mg - 400 mg
 Produktzufuhr: Schwingrinne Vibr, Fa. Sympatec
 Frequenz d. Vibrationsrinne: 40 bis 100 % ansteigend
 Dauer der Probenzufuhr: 15 bis 25 sek. (Im Fall von 200 mg)
 5 Brennwerte: 100 mm (Meßbereich: 0,9 - 175 µm)
 Meßzeit: ca. 15 s (Im Fall von 200 mg)
 Zykluszeit: 20 ms
 Start/Stop bei: 1 % auf Kanal 28
 Dispergiertgas: Druckluft
 10 Druck: 3 bar
 Unterdruck: maximal
 Auswertemodus: HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

- 15 ca. 200 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen.
 Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstossen.
 Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut.
 Nach dem Start der Messung wird die Frequenz der Schwingrinne von ca. 40 % bis :
 20 100 % (gegen Ende der Messung) variiert. Die Zufuhr der Probe soll möglichst kontinuierlich sein. Die Produktmenge darf aber auch nicht zu groß sein damit eine ausreichende Dispergierung erreicht wird. Die Zeit, in der jeweils die gesamte Probe zugeführt wird beträgt für 200 mg z. B. ca. 15 bis 25 sek.

25 **C) Partikelgrößenbestimmung von Laktose 200M :**

Meßgerät und Einstellungen

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

- Meßgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS),
 30 Sympatec
 Dispergiereinheit: Trockendispergierer RODOS mit Saugtrichter, Sympatec
 Probenmenge: 500 mg
 Produktzufuhr: Vibrationsrinne Typ VIBRI, Sympatec
 35 Frequenz d. Vibrationsrinne: 18 bis 100 % ansteigend
 Brennwerte (1): 200 mm (Meßbereich: 1.8 - 350 µm)
 Brennwerte (2): 500 mm (Meßbereich: 4.5 - 875 µm)
 Meßzeit/Wartezeit: 10 s
 Zykluszeit: 10 ms

16

Start/Stop bei: 1 % auf Kanal 19
 Druck: 3 bar
 Unterdruck: maximal
 Auswertemodus: HRLD

5

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

Ca. 500 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen. Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen. Das Pulver wird in der Trichter der Vibrationsrinne überführt. Es wird ein Abstand von 1.2 bis 1.4 mm zwischen Vibrationsrinne und Trichter eingestellt. Nach dem Start der Messung wird die Amplitudeneinstellung der Schwingrinne von 0 auf 40 % gesteigert bis sich ein kontinuierlicher Produktfluß einstellt. Danach wird auf eine Amplitude von ca. 18% reduziert. Gegen Ende der Messung wird die Amplitude auf 100% gesteigert.

15 Apparatives

Zur Herstellung der Inhalationspulver können beispielsweise die folgenden Maschinen und Geräte Verwendung finden:

Mischbehälter bzw. Pulvermischer: Rhönradmischer 200 L; Typ: DFW80N-4;
 20 Hersteller: Firma Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen.

Siebgranulator: Quadro Comil; Typ: 197-S; Hersteller: Firma Jolsten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach.

25 Zur Bestimmung der TEWS-Feuchte wird das nachstehende Gerät unter Anwendung der herstellereits erfolgenden Anwendungsbeschreibung verwendet.

Gerät zur Bestimmung der TEWS-Feuchte:

Hersteller: Firma TEWS Elektronik, Hamburg
 30 Typ: MW 2200
 Meßbereich: 1 bis 85% Feuchtigkeit
 Meßgenauigkeit: 1 % vom Endwert des gewählten Meßbereichs.
 Netzanschluß: 220 V +/- 10%, 50 – 60 Hz

35 Zur Bestimmung der Halogentrockner-Feuchte sowie zur Eignung des TEWS-Geräts wird das nachstehende Gerät unter Anwendung der herstellereits erfolgenden Anwendungsbeschreibung verwendet.

Gerät zur Bestimmung der Halogentrockner-Feuchte:

Mettler Halogentrockner HR 73; Hersteller: Firma Mettler-Toledo, D-35396 Gleßen;

Zur Befüllung der leeren Inhaltionskapseln mittels Tiotropium-haltigen

5 Inhaltionspulver wird das nachstehende Gerät verwendet.

Kapselfüllmaschine:

MG2, Typ G100, Hersteller: MG2 S.r.l, I-40065 Pian di Macina di Planoro (BO),
Italien;

10

Beispiel 1:**1.1: Hilfsstoffmischung:**

Als gröbere Hilfsstoffkomponente werden 31,82 kg Lactose Monohydrat für

15 Inhalationszwecke (200M) eingesetzt. Als feinere Hilfsstoffkomponente werden 1,68 kg Lactose Monohydrat (5µm) eingesetzt. In den daraus erhaltenen 33,5 kg Hilfsstoffmischung beträgt der Anteil der feineren Hilfsstoffkomponente 5%.

Über einen geeigneten Siebgranulator mit einem Sieb mit einer Maschenweite von

20 0,5 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 0,8 bis 1,2 kg Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd Lactose Monohydrat (5µm) in Portionen von ca. 0,05 bis 0,07 kg und Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) in Portionen von 0,8 bis 1,2 kg
25 schichtweise eingesiebt. Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) und Lactose Monohydrat (5µm) werden in 31 bzw. in 30 Schichten (Toleranz: ±6 Schichten) zugegeben.

Die eingesiebtten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

30

1.2: Endmischung:

Zur Herstellung der Endmischung werden 32,87 kg der Hilfsstoffmischung (1.1) und 0,13 kg mikronisiertes Tiotropiumbromid-monohydrat eingesetzt. In den daraus erhaltenen 33,0 kg Inhalationspulver beträgt der Wirkstoffanteil 0.4%.

35

Entsprechend wird unter alleiniger Verwendung von 32,87kg Lactose-Monohydrat (200M) verfahren, wenn als Hilfsstoff eine bezüglich der mittleren Teilchengröße einheitliche Hilfsstofffraktion zum Einsatz gelangt. In diesem Fall wird naturgemäß auf die Durchführung des Schrittes 1.1 verzichtet.

Über einen geeigneten Siebgranulator mit einem Sieb mit einer Maschenweite von 0,5 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 1,1 bis 1,7 kg Hilfsstoff oder Hilfsstoffmischung (1.1) vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd

- 5 Tiotropiumbromid-monohydrat in Portionen von ca. 0,003 kg und Hilfsstoff oder Hilfsstoffmischung (1.1) in Portionen von 0,6 bis 0,8 kg schichtweise eingesiebt. Die Zugabe des Hilfsstoffs oder der Hilfsstoffmischung und des Wirkstoffs erfolgt in 47 bzw. 45 Schichten (Toleranz: ± 9 Schichten).

- 10 Die eingesiebtten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen). Die Endmischung wird noch zweimal über einen Siebgranulator gegeben und anschließend jeweils gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

15 **Beispiel 2:**

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

...	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
20	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 μ m):	0,2750 mg
	<u>Hartgelatinekapsel (5% PEG 3350; 9%-TEWS-Feuchte):</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

25 **Beispiel 3:**

Inhalationskapsel:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	4,9275 mg
30	Lactose Monohydrat (5 μ m):	0,5500 mg
	<u>Hartgelatinekapsel (5% PEG 3350; 9%-TEWS-Feuchte):</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

- Das zur Herstellung der Inhalationskapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in
35 Analoge zu Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 4:

Inhalationskapsel:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
5	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 µm):	0,2750 mg
	<u>HPMC (<2% TEWS-Feuchte):</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

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

Beispiel 5:

Inhalationskapsel:

15	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 µm):	0,2750 mg
	<u>Polyethylen (<1% TEWS-Feuchte):</u>	<u>100,0 mg</u>
20	Total:	105,5 mg

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

25 **Beispiel 6:**

Inhalationskapsel:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	5,4775 mg
30	<u>Polyethylen (<1% TEWS-Feuchte):</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

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

Beispiel 7:

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

5	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 µm):	0,2750 mg
	<u>Hartgelatinekapsel (5% PEG 3350):</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

10

Diese Kapseln werden unter geeigneten Klimabedingungen in einer Klimakammer auf einen Wassergehalt von ca. 8.7 % (Messung mit Mikrowellenfeuchte-meßgerät TEWS) gemäß nachfolgender Vorgehensweise eingestellt.

Zu Beginn wird eine Trocknungsphase durchgeführt, der sich eine sogenannte

15 Gleichgewichtsphase anschließt. Schließlich werden die Kapseln einer sogenannten Abkühlphase unterworfen. Die so getrockneten Kapseln werden direkt im Anschluß in entsprechende lagerstabile Vorratsgebinde oder ähnliches verpackt.

Prozeßdaten

20 Einstellungen der Klimabedingungen auf folgende Sollwerte:

Trocknungsphase:	30 °C
	10 % r.F. (relative Feuchte)
	3.5 h
Gleichgewichtsphase:	30 °C
25	16 % r.F.
	3.5 h
Abkühlphase :	23 °C
	16 % r.F.
	1.5 h

30

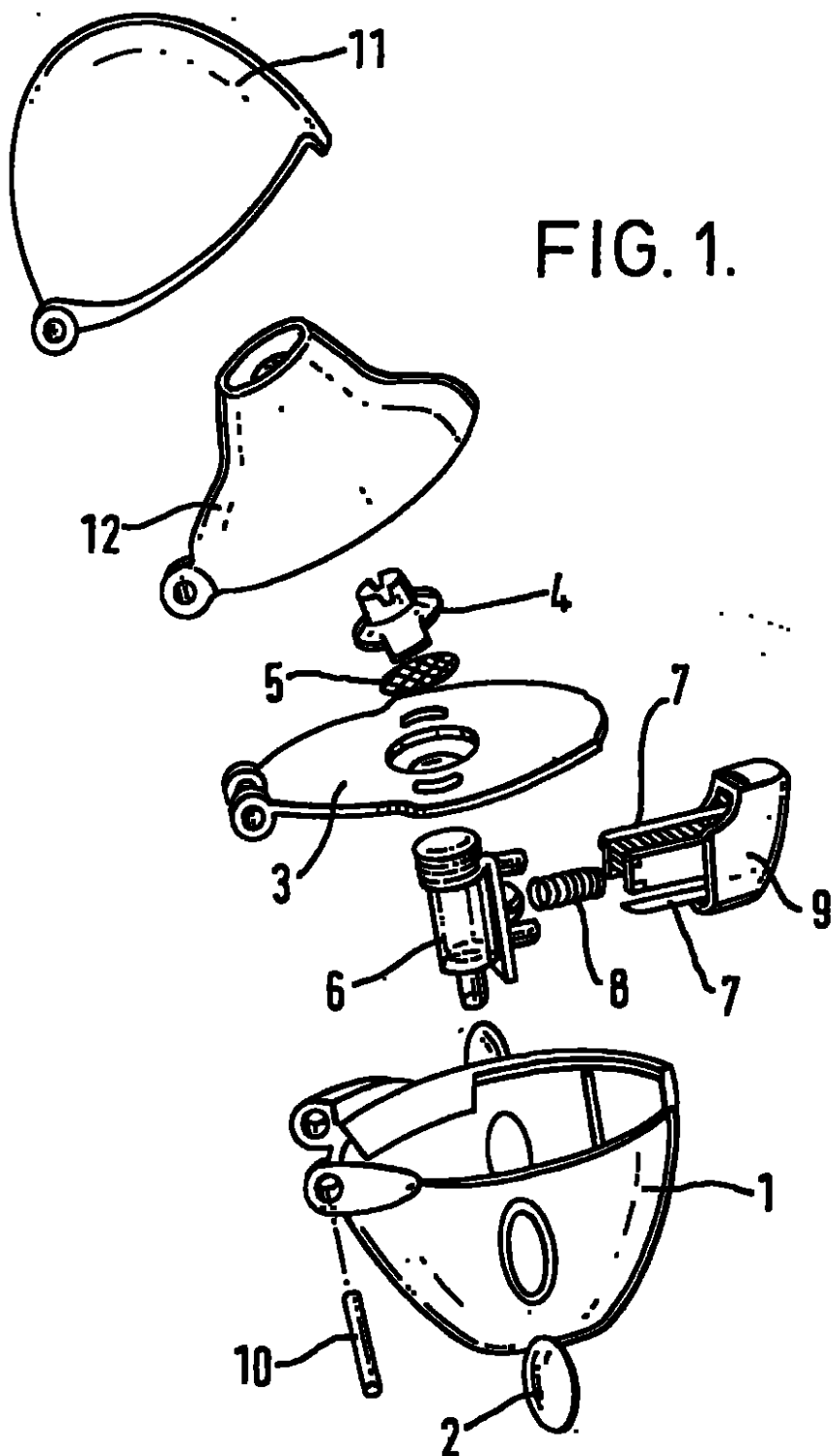
Unter relativer Feuchte (r.F.) wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung der Quotient des Partialdruckes des Wasserdampfs und des Dampfdruckes des Wassers bei der betreffenden Temperatur verstanden.

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

Patentansprüche

- 1) Inhalationskapseln, die als Inhalationspulver Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfstoff enthalten, dadurch gekennzeichnet,
5 daß das Kapselmaterialeinen reduzierten Feuchtegehalt (TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15%) aufweist.
- 2) Inhalationskapseln nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Gelatine,
10 Cellulosederivaten, Stärke, Stärkederivaten, Chitosan und synthetischen Kunststoffen.
- 3) Inhalationskapseln nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Kapselmateriale Gelatine im Gemisch mit anderen Zusätzen ausgewählt aus der
15 Gruppe bestehend aus Polyethylenglycol (PEG), bevorzugt PEG 3350, Glycerol, Sorbitol, Propylenglycol, PEO-PPO-Blockcopolymeren und anderen Polyalkoholen und Polyethern verwendet wird.
- 4) Inhalationskapseln nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale neben Gelatine PEG in einem Anteil von 1-10% (Gew-%),
20 bevorzugt 3-8 %, enthält.
- 5) Inhalationskapseln nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als
25 12%, besonders bevorzugt von $\leq 10\%$ aufweist.
- 6) Inhalationskapseln nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale ausgewählt ist aus der Gruppe der Cellulosederivate Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose,
30 Hydroxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose.
- 7) Inhalationskapseln nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 8%, besonders bevorzugt von $\leq 5\%$ aufweist.
35
- 8) Inhalationskapseln nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale ausgewählt ist aus der Gruppe der synthetischen Kunststoffe Polyethylen, Polycarbonat, Polyester, Polypropylen und Polyethylenterephthalat.

- 9) Inhalationskapseln nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale ausgewählt ist aus Polyethylen, Polycarbonat und Polyethylenterephthalat.
- 5 10) Inhalationskapseln nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 3%, besonders bevorzugt von $\leq 1\%$ aufweist.
- 10 11) Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Inhalationspulver 0,001 bis 2% Tiotropium im Gemisch mit einem physiologischen unbedenklichen Hilfsstoff enthält.
- 15 12) Inhalationskapseln nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von größerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80 μm 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.
- 20 13) Inhalationskapseln nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Tiotropium in Form seines Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats vorliegt.
- 25 14) Verwendung von Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Anwendung in einem Inhalator, der zur Applikation von Inhalationspulvern geeignet ist.
- 15) Verwendung nach Anspruch 14 zur Behandlung von Asthma oder COPD.
- 30 16) Verwendung von leeren Kapseln die durch eine TEWS- oder Halogentrockner-Feuchte von weniger als 15% gekennzeichnet sind, zur Herstellung von Tiotropium-haltigen Inhalationskapseln nach einem der Ansprüche 1 bis 13.



27

PCT-ANTRAG

1-1209-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 21.05.2002 01:52:51 PM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Abkürzzeichen	PCT/EP 02 / 05 6 0 0
0-2	Internationales Anmeldedatum	27 MAY 2002 (27.05.2002)
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION
0-4	Formular - PCT/RO/161 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2002)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete besorgt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentrechts behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Abkürzzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1209-PCT
I	Bezeichnung der Erfindung	INHALATIONSKAPSELN
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
II-5	Anschrift:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	06132/77-2463
II-9	Telefaxnr.	06132/77-4377
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HOCHRAINER, Dieter
III-1-5	Anschrift:	Josef-Knettel-Strasse 4 a D-55411 BINGEN Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	AT
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

28

PCT/EP 02/05600

2/4

PCT-ANTRAG

1-1209-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 21.05.2002 01:52:51 PM

III-3	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)	BECHTOLD-PETERS, Karoline
III-2-5	Anschrift	Ulmenweg 12 D-88400 BIBERACH/RISSEGG Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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

PCT/EP 02/05600

3/4

PCT-ANTRAG

1-1209-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 21.05.2002 01:52:51 PM

V-6	Erdklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 und 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	01 Juni 2001 (01.06.2001)	
VI-1-2	Nummer	101 26 924.2	
VI-1-3	Staat	DE	
VII-1	Gewählte Internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erdklärungen	Anzahl der Erdklärungen	
VIII-1	Erdklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII-2	Erdklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	-	
VIII-3	Erdklärung 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	Erdklärung hinsichtlich unethischer Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschuldlichkeit	-	
IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	4	-
IX-2	Beschreibung	20	-
IX-3	Ansprüche	2	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	1	-
IX-7	INSGESAMT	28	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette

PCT/EP 02/05600

4/4

PCT-ANTRAG

1-1209-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 21.05.2002 01:52:51 PM

IX-10	Nr. der Abb. der Zeichen, 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. Weyland
X-2-3	Eigenschaft	i.V.

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	27 MAY 2002 (27.05.2002)
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 Aldarexemplars beim internationalen Büro	
------	---	--

37

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: ANMELDEAMT

PCT

An BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim ALLEMAGNE		Eingang CD Patents 13. Juni 2002 SB gesehen erledigt	MITTEILUNG DES INTERNATIONALEN AKTENZEICHENS UND DES INTERNATIONALEN ANMELDEDATUMS (Regel 20.5.c) PCT)
		Absendedatum (Tag/Monat/Jahr)	11 JUN 2002
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1209-PCT		WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/ 05600	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 27/05/2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01/06/2001	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG			
Bezeichnung der Erfindung			

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationalen Anmeldung das oben genannte internationale Aktenzeichen und internationale Anmeldedatum zuerkannt worden ist.
2. Weiterhin wird dem Anmelder mitgeteilt, daß das Aktenzeichen der internationalen Anmeldung dem Internationalen Büro am oben angegebenen Absendedatum übermittelt worden ist.
3. ☐ Sonstiger: _____

* Das Internationale Büro überwacht die Übermittlung des Aktenzeichens durch das Anmeldeamt und unterrichtet den Anmelder über dessen Eingang (mit Formblatt PCT/IB/301). Ist das Aktenzeichen bei Ablauf des vierzehnten Monats nach dem Prioritätsdatum noch nicht eingegangen, teilt das Internationale Büro dies dem Anmelder mit (Regel 22.1.c)).

Name und Postanschrift des Anmeldeamts  Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter 
---	---

32

PCT/EP02/05600

PATENT COOPERATION TREATY

2

Eingang CD Patents	
07. Okt. 2002 PCT	
SB	reschen
Uy	Uy

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Germany

Date of mailing (day/month/year) 26 September 2002 (26.09.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1-1209-PCT	International application No. PCT/EP02/05600

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG (for all designated States except US)
HOCHRAINER, Dieter et al (for US)

International filing date : 27 May 2002 (27.05.02)

Priority date(s) claimed : 01 June 2001 (01.06.01)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 13 June 2002 (13.06.02)

List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

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

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

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

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- ☐ confirmation of precautionary designations (if applicable)
- ☐ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 28, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: Aurora CENDANA (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this Notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the 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 where a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 18 months from the priority date (see Article 39(1)), 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 ("Section IV" part published on a weekly basis), to the PCT Newsletter (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the PCT Applicant's Guide (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages the site including those of the Gazette, Newsletter and Guide, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Note that 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).

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.8(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.8(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.8(c) before the expiration of 15 months from the priority date (this time limit may not be extended). If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. The Notice of confirmation and payment must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 18 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 18-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 18-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided 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 the time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 18-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Germany

Date of mailing (day/month/year) 26 September 2002 (26.09.02)	
Applicant's or agent's file reference 1-1209-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP02/05600	International filing date (day/month/year) 27 May 2002 (27.05.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 June 2001 (01.06.01)
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.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
01 June 2001 (01.06.01)	101 26 924.2	DE	13 June 2002 (13.06.02)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Aurora CENDANA (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173
55218 Ingelheim
Germany

Date of mailing (day/month/year) 07 May 2003 (07.05.03)	Eingang CD Patents 19. Mai 2003	
Applicant's or agent's file reference 1-1209-PCT		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP02/05800	SB registriert erledigt	International filing date (day/month/year) 27 May 2002 (27.05.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

TRUNK, Michael
Selztalstrasse 44
55218 Ingelheim
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

Addition of an applicant/inventor for US only.

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

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

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

Facsimile No. (41-22) 338.88.76

Authorized officer

Silvie STENDER

Telephone No. (41-22) 338 8828

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Germany

19. Mai 2003

SB gesehen erledigt

WU
IMPORTANT NOTIFICATION

Date of mailing (day/month/year) 07 May 2003 (07.05.03)	
Applicant's or agent's file reference 1-1209-PCT	
International application No. PCT/EP02/05600	International filing date (day/month/year) 27 May 2002 (27.05.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

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

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

Name and Address WALZ, Michael Prizrenstraße 22 55411 Bingen Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

Addition of an applicant/inventor for US only.

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.88.75	Authorized officer Silvie STENDER Telephone No. (41-22) 338 9828
--	--

Eingang CD Patents

01. Nov. 2003

PATENT COOPERATION TREATY

SB	gesehen	erledigt
W		

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year)
28 October 2003 (29.10.03)

Applicant's or agent's file reference
1-1208-PCT

International application No.
PCT/EP02/05800

International filing date (day/month/year)
27 May 2002 (27.05.02)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

HOCHRAJNER, Dieter
Vor der Hardt 18
57392 Oerndirchen
Germany

State of Nationality

AT

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

HOCHRAJNER, Dieter
Vor der Hardt 18
57392 Schmallenberg
Germany

State of Nationality

AT

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

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

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
CH-1211 GENEVE 21

Authorized officer

M. GUCHOUKH (Fax: 338 89 75)
11.11.2003

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 82bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
GermanyDate of mailing (day/month/year)
28 March 2003 (28.03.03)Applicant's or agent's file reference
1-1209-PCTInternational application No.
PCT/EP02/05800

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
27 May 2002 (27.05.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

H CHRAINER, Dieter
Josef-Knottel-Strasse 4 a
55411 Bingen
Germany

State of Nationality

AT

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

H CHRAINER, Dieter
Vor der Hardt 16
57392 Oberkirchen
Germany

State of Nationality

AT

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 28, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.88.75

Authorized officer

A. ZOLTANSKI (Fax : 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 8808

39

PCT/EP02/05800

POSTEINGANG

A Marken und Wettbewerbsrecht

06. Juni 2003

PCT

Re. Best. N

WV Kop. OF A CHANGE

PATENT COOPERATION TREATY

11 Juni 2003

SB gesehen

Ter erledigt

from the INTERNATIONAL BUREAU

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

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

ERFASST

Date of mailing (day/month/year)
23 May 2003 (23.05.03)

Applicant's or agent's file reference
1-1209-PCT

International application No.
PCT/EP02/05800

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
27 May 2002 (27.05.02)

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

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

Authorized officer
M. OUCHOU (Fax : 338 89 75)

Facsimile No. (41-22) 338.88.75

Telephone No. (41-22) 338 8566

70

Eingelangte Patente		
07. April 2003		
SB	gesehen	erledigt
11		
		PCT

PCT/EP02/05600

PATENT COOPERATION TREATY

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Germany

Date of mailing (day/month/year) 26 March 2003 (26.03.03)		
Applicant's or agent's file reference 1-1209-PCT		
IMPORTANT INFORMATION		
International application No. PCT/EP02/05600	International filing date (day/month/year) 27 May 2002 (27.05.02)	Priority date (day/month/year) 01 June 2001 (01.06.01)
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, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE,
ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MW, MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZM, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 38(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 38(3)(b) and Rule 74.1).

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: A. ZOLTANSKI (Fax : 338 89 75)
Facsimile No. (41-22) 338.89.76	Telephone No. (41-22) 338 8908

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

An

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
GERMANY

Eingang CD Patents

28. Mai 2003

SB	gesehen	erledigt
----	---------	----------

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

Absenddatum
(Tag/Monat/Jahr)

21/01/2003

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

1-1209-PCT

WEITERES VORGEHEN

siehe Punkte 1 und 4 unten

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/05600

Internationales Anmeldedatum

(Tag/Monat/Jahr)

27/05/2002

Anmelder

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

1. ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.

Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:

Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 48):

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

Wo sind Änderungen einzureichen?

Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20
Telefax: (41-22) 740.14.35

Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

ZA Patente

Frist:

Termin not.:

2. ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a übermittelt wird.

3. ☐ Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß

☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.

☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.

4. Weiteres Vorgehen: Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:

Kurz nach Ablauf von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90^{1a} bzw. 90³ vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.

Innerhalb von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.

Innerhalb von 20 Monaten seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Véronique Baill u

72

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1209-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/05600	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 27/05/2002	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01/06/2001
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		

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

Dieser Internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

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

1. Grundlage des Berichts

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

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

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

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in 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. 1

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☒ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

23

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/05600

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 14, 15
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

44 2/8

Internationales Abkürzungszeichen PCT/EP 02/05600

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 14 und 15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 14,15

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/05600

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K9/00 A61K31/46 A61K31/585 C07D451/10		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Researchierter Mindestprüfteil (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K C07D		
Researchierte aber nicht zum Mindestprüfteil gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE		
C. ALS WESENTLICH ANGEBEHÖRIGE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 1 072 258 A (GREITHER PETER) 31. Januar 2001 (2001-01-31) das ganze Dokument	1-16
A	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27. März 1991 (1991-03-27) das ganze Dokument	1-16
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" Altes Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (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 14. Januar 2003		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts 21/01/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3010		Bevollmächtigter Beauftragter Uhl, M

26

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/05600

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument			Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1072258	A	31-01-2001	EP	1072258 A1		31-01-2001
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
			BG	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		29-05-1995
			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
			LU	90949 A9		30-10-2002
			MX	9203150 A1		01-07-1992
			NO	921002 A		13-03-1992
			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

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 eingeben.

IPEA/ EP

PCT

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

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

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

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

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1209-PCT
Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/05800	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 27. Mai 2002 (27.05.2002)	(Prüfender) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 01. Juni 2001 (01.06.2001)
Bezeichnung der Erfindung Inhalationskapseln		
Feld Nr. II ANMELDER		
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein DE		Telefon: 06132-77 2463 Telefax: 06132-77 4377 Fernschreiber: Registrierungs- des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) HOCHRAINER, Dieter Vor der Hardt 18 57392 Oberkirchen DE		
Staatsangehörigkeit (Staat): AT	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) BECHTOLD-PETERS, Karoline Ulmenweg 12 88400 Biberach-Rissegg DE		
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
☐ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.		

28

Blatt Nr. ... 2 ...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP02/05600

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:*

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

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

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

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

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

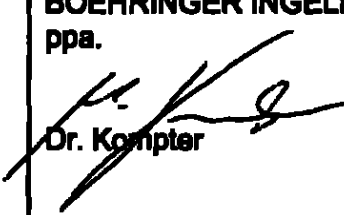
Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr. IV angegebenen Sprache bei:			Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen	
			erhalten	nicht erhalten
1. Übersetzung der internationalen Anmeldung	: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

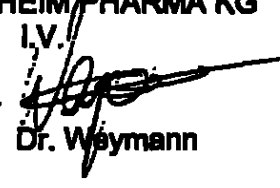
Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

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

Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS
Der Name jeder unterscheidenden 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

 I.V. Dr. Weymann

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:
2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b:
3. ☐ Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung. ☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet
4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 60.5.
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/EP02/05600	Eingangstempel der IPEA
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1209-PCT	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG	
Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	
1. Gebühr für die vorläufige Prüfung	1.530 P
2. Bearbeitungsgebühr (Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.)	159 H
3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein	1.689 €
INSGESAMT	
Zahlungsart	
☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)	☐ Barzahlung
☐ Scheck	☐ Gebührenmarken
☐ Postanweisung	☐ Kupons
☐ Bankwechsel	☐ Sonstige (einschließlich angeben):
ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGS-AUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeländern)	
☒ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.	IPRA/ <u>EP</u>
☒ (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahrens erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.	Kontonummer: <u>2800.0140</u>
	Datum: <u>09.12.2002</u>
	Name: <u>BOEHRINGER INGELHEIM GMBH</u>
	ppa.
	Unterschrift: <u>[Signature]</u>
	Dr. Kompter
	Dr. Weimann

57

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		
Binger Strasse 173		
55216 Ingelheim am Rhein		
ALLEMAGNE		
Eingang CD Patents		
28. März 2003		
SB	gesehen	erledigt

PCT

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

Absendedatum (Tag/Monat/Jahr)	27.03.2003
----------------------------------	------------

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts CASE 1-1209-PCT		WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/05800	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 27/05/2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01/06/2001	
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	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt D-80296 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Hutterer, G Tel. +49 89 2399-8086

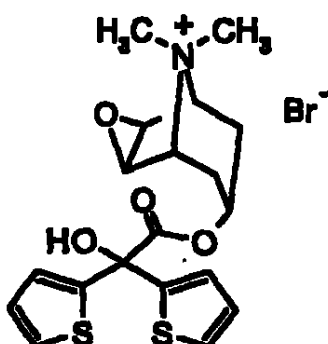


Cápsulas para Inhalación

El invento se refiere a cápsulas para Inhalación (también conocidas como Inhaletas) a base de materiales específicos para cápsulas con un contenido reducido de humedad, que contienen la sustancia activa tiotropio en forma de formulaciones pulverulentas, y que están caracterizadas por una estabilidad aumentada.

Antecedentes del invento

El bromuro de tiotropio es conocido por el documento de solicitud de patente europea EP 418.716 A1 y presenta la siguiente estructura química:



El bromuro de tiotropio constituye un agente anticolinérgico muy eficaz con una duración del efecto largamente persistente, que puede encontrar utilización para la terapia de enfermedades de las vías respiratorias, en particular de la COPD (*chronic obstructive pulmonary disease* = enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y del asma. Por tiotropio ha de entenderse el catión de amonio libre.

En el caso del tratamiento de las enfermedades precedentes se recomienda la aplicación de la sustancia activa por inhalación. Junto con la aplicación por inhalación de compuestos activos bronquiolíticamente en forma de aerosoles dosificables y soluciones le corresponde una importancia especial a la aplicación por inhalación de estos medicamentos en forma de polvos que contienen sustancias activas.

En el caso de sustancias activas, que presentan una actividad especialmente alta, por cada dosis individual se necesitan sólo pequeñas cantidades de la sustancia activa para conseguir el efecto terapéuticamente deseado. En tales casos es necesario diluir la sustancia activa con sustancias auxiliares apropiadas con el fin de preparar el polvo inhalable. En el caso de sustancias activas que se caracterizan por una alta actividad es

especialmente esencial, con el fin de garantizar una proporción constante siempre reproducible al realizar la aplicación, poner a disposición el medicamento en una forma que esté caracterizada por un alto grado de estabilidad. Si no se consigue este alto grado de estabilidad, no se puede asegurar una dosificación constante de la sustancia activa.

5 Es misión del presente invento poner a disposición una cápsula para inhalación que contenga un polvo inhalable con un contenido de tiotropio, que garantice un grado suficiente de estabilidad de la sustancia activa.

 Es además misión del invento poner a disposición una cápsula para inhalación, que como consecuencia de su estabilidad garantice la puesta en libertad de la sustancia
10 activa con una alta precisión de dosificación (correspondiente a la cantidad de sustancia activa y de mezcla de polvos que se ha envasado en las instalaciones del fabricante por cada cápsula para inhalación, así como también a la cantidad de sustancia activa esparcida por cada cápsula para inhalación por el proceso de inhalación y que pasa por los pulmones).

15 Además, es misión del presente invento poner a disposición una cápsula para inhalación que haga posible la aplicación de la sustancia activa junto con un buen comportamiento de vaciamiento de la cápsula para inhalación.

 Otra misión del presente invento consiste en poner a disposición cápsulas para inhalación que, junto con una alta estabilidad y una pequeña fragilidad, presenten un
20 buen comportamiento de perforación y con ello puedan pasar a utilizarse sin problemas en aparatos de inhalación que sean apropiados para la aplicación de inhaletas.

Descripción detallada del invento

 Sorprendentemente, se encontró que los problemas planteados por las misiones
25 mencionadas al comienzo se pueden resolver mediante las cápsulas para inhalación conformes al invento que seguidamente se describen (inhaletas).

 En el caso de las cápsulas para inhalación (inhaletas) conformes al invento, se trata de cápsulas que como polvo inhalable contienen tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizadas porque el material de las
30 cápsulas presenta un contenido reducido de humedad.

 El concepto del contenido reducido de humedad es definido dentro del marco del presente invento como equivalente a la designación de una humedad TEWS de menos que 15 %.

 Por el concepto de humedad TEWS se entiende dentro del marco del presente
35 invento la humedad que se puede determinar mediante el aparato para medición de la humedad MW 2200 de la entidad TEWS. El método de medición es un método indirecto para la determinación del agua. Se miden los efectos derivados del contenido de agua (absorción de microondas por el agua contenida en el producto) y se indican como un

valor o coeficiente de microondas. Con el fin de determinar el contenido de agua en tanto por ciento en peso, se necesita una calibración del aparato mediante utilización de sondas calibradoras. La curva de calibración que resulta de ello se aprovecha por el aparato en subsiguientes mediciones para realizar las conversiones por cálculo. El valor de la humedad se indica en % y se almacena.

Para la calibración del aparato TEWS puede encontrar utilización como en el marco del presente invento, por ejemplo, un secador con halógeno. Por causa de la calibración del aparato TEWS mediante un secador con halógeno ha de considerarse dentro del marco del presente invento el concepto de la humedad TEWS como equivalente al concepto de secador con halógeno. Por ejemplo, dentro del marco del presente invento, una humedad TEWS de 15 % corresponde a una humedad de secador con halógeno también de 15 %. Mientras que el aparato TEWS, condicionado por su funcionamiento, representa un método relativo para la determinación del agua, el secador con halógeno proporciona valores absolutos para la humedad de las cápsulas. El contenido de agua es determinado en el caso del secador con halógeno mediante la pérdida de peso. Las cápsulas son calentadas, con lo que sale el agua. La desecación de las cápsulas se lleva a cabo hasta obtener una constancia de peso y luego se lee. La diferencia de masas entre el peso de partida y el peso final (en gramos) constituye el contenido en agua de las cápsulas y se puede convertir por cálculo en un tanto por ciento en peso. El aparato TEWS, al medir el contenido de agua, sólo compara las curvas de medición de las cápsulas reales con curvas de calibración internas. Estas curvas de calibración se registran con cápsulas que tienen un contenido definido de agua, cuyo contenido absoluto de agua ha sido determinado previamente con el método del secador con halógeno.

De esta manera se produce para el método relativo TEWS la referencia a contenidos absolutos de agua con ayuda del método del secador con halógeno.

Las cápsulas para inhalación preferidas conforme al invento presentan una humedad TEWS o de secador con halógeno de menos que 12 %, de modo especialmente preferido de ≤ 10 %.

Por material de las cápsulas se entiende dentro del marco del presente invento el material, a partir del que se produce la envoltura de la cápsula para inhalación. El material de las cápsulas se escoge conforme al invento entre el grupo que consta de gelatina, derivados de celulosa, almidón, derivados de almidón, quitosana y materiales plásticos sintéticos.

Si se utiliza una gelatina como el material de las cápsulas, ésta puede pasar a emplearse en mezcla con otros aditivos, seleccionados entre el grupo que consta de un polietilen-glicol (PEG), preferiblemente PEG 3350, glicerol, sorbitol, propilen-glicol, copolímeros de bloques de PEO-PPO [= poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)], y

otros polialcoholes y poliéteres. Se prefiere especialmente dentro del marco del presente invento utilizar una gelatina en mezcla con un PEG, preferiblemente PEG 3350. De modo especialmente preferido, una cápsula de gelatina conforme al invento contiene el PEG en una proporción de 1 - 10 % (% en peso), preferiblemente 3 - 8 %. Las cápsulas de gelatina especialmente preferidas contienen el PEG en una proporción de 4 - 6 %, siendo sumamente preferida conforme al invento una proporción del PEG de aproximadamente 5 %.

En el caso de materiales de las cápsulas que contienen gelatina, las cápsulas conformes al invento presentan preferiblemente una humedad TEWS o de secador con halógeno de menos que 12 %, de modo especialmente preferido de ≤ 10 %.

Si como material de las cápsulas se utilizan derivados de celulosa, es preferida la utilización de hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, metil-celulosa, hidroximetil-celulosa e hidroxietil-celulosa. De modo especialmente preferido se emplea como material de las cápsulas en este caso una hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC), de modo más especialmente preferido la HPMC 2910. En el caso de la utilización de derivados de celulosa como materiales de las cápsulas, el grado de la humedad TEWS o de secador con halógeno se sitúa preferiblemente en menos que 8 %, de modo especialmente preferido en menos que 5 %. De modo sumamente preferido, las cápsulas para inhalación a base de derivados de celulosa, antes de ser llenadas con el polvo inhalable con un cierto contenido de tiotropio, se secan a una humedad TEWS o de secador con halógeno de menos que 4 %, de modo especialmente preferido de menos que 2 %.

Si como material de las cápsulas se emplean materiales plásticos sintéticos, éstos se seleccionan de modo preferido conforme al invento entre el grupo que consta de polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno y poli(tereftalato de etileno). Como materiales plásticos sintéticos para las cápsulas para inhalación conformes al invento son especialmente preferidos polietileno, policarbonato o poli(tereftalato de etilo). Si se utiliza polietileno como uno de los materiales de las cápsulas que son especialmente preferidos conforme al invento, pasa a utilizarse preferiblemente un polietileno que tiene una densidad comprendida entre 900 y 1.000 kg/m³, preferiblemente de 940 - 980 kg/m³, de modo especialmente preferido de 960 kg/m³ (polietileno de alta densidad). En el caso de la utilización de materiales plásticos sintéticos como materiales de las cápsulas, el grado de la humedad TEWS o de secador con halógeno puede estar situado eventualmente en menos que 3 %, particularmente en menos que 1 %.

Las cápsulas para inhalación conformes al invento, después de haber puesto a disposición las cápsulas vacías, se llenan con un polvo inhalable que contiene tiotropio en una de las realizaciones precedentemente mencionadas. Este llenado puede efectuarse de acuerdo con procedimientos conocidos en el estado de la técnica. La producción de

las cápsulas para inhalación vacías, que se han de emplear para el llenado, puede efectuarse asimismo de acuerdo con modos de proceder que son conocidos por el estado de la técnica. Por ejemplo se han de mencionar como posibles procedimientos de producción los procesos conocidos en el estado de la técnica, del procedimiento de inmersión, del procedimiento de compresión y soplado, del procedimiento de moldeo por inyección, del procedimiento de extrusión y del procedimiento de embutición profunda.

Es esencial para el invento, en el caso de la producción de las cápsulas para inhalación conformes al invento, que, si el material de las cápsulas, antes de llenarse con el polvo inhalable que contiene la sustancia activa, no está a disposición ya con un contenido de humedad suficientemente reducido por causa del almacenamiento o de la producción correspondiente, se efectúe una desecación de las cápsulas vacías. Esta desecación se lleva a cabo, hasta tanto que se haya alcanzado un grado de humedad que corresponda a la especificación conforme al invento de una humedad TEWS o de secador con halógeno de como máximo 15 %.

Dentro del marco del presente invento, la designación de cápsula para inhalación ha de considerarse como teniendo el mismo significado que la designación de inhalata.

Un aspecto adicional del presente invento se refiere a la utilización de cápsulas, que están caracterizadas por una humedad TEWS o de secador con halógeno de menos que 15 % y que pueden constar de los materiales de las cápsulas que se mencionan precedentemente, para la producción de inhalatas (cápsulas para inhalación) que contienen un polvo inhalable con un cierto contenido de tiotropio. Dentro del marco del presente invento, la designación de cápsulas ha de considerarse como referencia a cápsulas para inhalación vacías, es decir que todavía no contienen nada de polvo inhalable.

Son preferidas conforme al invento las cápsulas para inhalación, que contienen polvos inhalables con un contenido de 0,001 a 2 % de tiotropio. Se prefieren especialmente las cápsulas para inhalación que contienen un polvo inhalable en una proporción de 0,04 a 0,8 %, con preferencia de 0,08 a 0,64 %, con especial preferencia de 0,16 a 0,4 % de tiotropio. Los datos porcentuales que se dan en relación con la proporción de tiotropio dentro del marco del presente invento corresponden a un tanto por ciento en peso referido a la cantidad total del polvo inhalable.

Por tiotropio ha de entenderse el catión de amonio libre. Como ion de signo opuesto (anión) entran en consideración los de cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato. De estos aniones se prefiere el bromuro. Correspondientemente, el presente invento se refiere de modo preferido a inhalatas, que contienen polvos inhalables que están caracterizados por un contenido de 0,0012-2,41 % de bromuro de tiotropio.

De modo especialmente interesante conforme al invento se emplean polvos

inhalables que contienen entre 0,048 y 0,96 %, con preferencia 0,096 a 0,77 %, de modo especialmente preferido de 0,19 a 0,48 % de bromuro de tiotropio.

El polvo inhalable contenido en las inhalatas conformes al invento, puede contener el bromuro de tiotropio, contenido de modo preferente conforme al invento, en forma de sus hidratos. De modo especialmente preferido se emplea un monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino. Correspondientemente, el presente invento se refiere a las inhalatas, que contienen polvos inhalables en una proporción situada entre 0,0012 y 2,5 % de monohidrato de bromuro de tiotropio. Presentan un interés especial conforme al invento las inhalatas que contienen polvos inhalables en una proporción situada entre 0,05 y 1 %, con preferencia entre 0,1 y 0,8 %, con especial preferencia entre 0,2 y 0,5% de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino.

Dentro del marco del presente invento, una referencia a la designación de monohidrato de bromuro de tiotropio ha de entenderse preferiblemente como referencia al monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino que es obtenible de acuerdo con el modo de proceder de síntesis explicado detalladamente en la parte experimental.

Los polvos inhalables que se emplean en las cápsulas para inhalación (inhalatas) conformes al invento contienen, junto a la sustancia activa, por lo menos una sustancia auxiliar. Ésta puede constar de una fracción de sustancia auxiliar uniforme en relación con el tamaño medio de partículas que presentan las partículas de la sustancia auxiliar (por ejemplo de 15 -80 μm) o puede representar eventualmente una mezcla de una sustancia auxiliar más gruesa con un tamaño medio de partículas de 15 a 80 μm y una sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de partículas de 1 a 9 μm . Si se emplean mezclas de sustancias auxiliares a base de porciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas, la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares es preferiblemente de 1 a 20 %.

De modo especialmente preferido, las cápsulas para inhalación conformes al invento, siempre y cuando que consten de una mezcla de fracciones de una sustancia auxiliar más gruesa con fracciones de una sustancia auxiliar más fina, contienen la sustancia auxiliar más gruesa con un tamaño medio de partículas de 17 a 50 μm , de modo especialmente preferido de 20 a 30 μm , y contienen la sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de partículas de 2 a 8 μm , de modo especialmente preferido de 3 a 7 μm . 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 con el fin de producir las inhalatas conformes al invento, en las 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 %. En el caso de los datos porcentuales mencionados dentro del marco del presente invento, se trata

siempre de valores en tantos por ciento.

Si, dentro del marco del presente invento, se hace referencia a la designación de una mezcla, ha de entenderse en tal caso siempre una mezcla que se había obtenido por
mezclamiento de componentes previamente definidos con claridad. Correspon-
5 dientemente, han de entenderse por ejemplo como mezcla de sustancias auxiliares a base de porciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas solamente las mezclas que se obtienen por mezclamiento de una componente de sustancia auxiliar más gruesa con una componente de sustancia auxiliar más fina.

Los constituyentes de sustancias auxiliares pueden constar de la sustancia
10 químicamente igual o de sustancias químicamente diferentes, siendo preferidos los polvos inhalables, en los que los constituyentes de sustancias auxiliares constan del mismo compuesto químico.

Si como sustancia auxiliar se utiliza una mezcla de fracciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas, éstas pueden constar asimismo de la sustancia
15 químicamente igual o de sustancias químicamente diferentes, siendo preferidos los polvos inhalables, en los que la porción de sustancia auxiliar más gruesa y la porción de sustancia auxiliar más fina consisten en el mismo compuesto químico.

Como sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas, que pueden encontrar utilización para la preparación de los polvos inhalables que han pasado a utilizarse en el
20 marco de las inhaletas conformes al invento, se han de mencionar por ejemplo monosacáridos (p.ej., glucosa o arabinosa), disacáridos (p.ej., lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y poli-sacáridos (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 mono- o di-sacáridos,
25 siendo preferida la utilización de lactosa o glucosa, en particular, pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. Como especialmente preferida en el sentido del invento pasa a utilizarse como sustancia auxiliar una lactosa, de modo sumamente preferido monohidrato de lactosa.

Las cápsulas para inhalación conformes al invento se pueden aplicar por ejemplo
30 mediante inhaladores, tales como los que se describen en el documento WO 94/28958. Un inhalador que se puede emplear de modo especialmente preferido para la utilización conforme al invento, se representa como dibujo en despiece en la Figura 1. Este inhalador (conocido como HandiHaler) para la inhalación de medicamentos en forma de polvos a partir de cápsulas para inhalación está caracterizado por un alojamiento 1, que
35 contiene dos ventanas 2, una cubierta 3, en la que se encuentran unos orificios para la entrada de aire y que está unida con la cámara 6 para una cápsula, junto a la que está previsto un gatillo 9 provisto de dos agujas afiladas 7, movable en contra de un resorte 8, así como por una embocadura 12 unida de modo abatible a través de un eje 10 con el

alojamiento 1, la cubierta 3 y una caperuza 11. La cámara para una cápsula está cerrada con un filtro 5. El filtro es soportado por una montura de filtro firmemente unida con la embocadura 12.

En el caso de las cápsulas para inhalación conformes al invento se recomiendan
5 unas cantidades llenadas de 2 a 50 mg, con preferencia de 4 a 25 mg, de un polvo inhalable por cada cápsula para inhalación. Éstas contienen entonces entre 1,2 y 80 µg de tiotropio. En el caso de una cantidad llenada especialmente preferida de 4 a 6 mg de un polvo inhalable por cada cápsula para inhalación, están contenidos entre 1,6 y 48 µg, con preferencia entre 3,2 y 38,4 µg, de modo especialmente preferido entre 6,4 y 24 µg
10 de tiotropio, por cada cápsula para inhalación. Un contenido de por ejemplo 18 µg de tiotropio corresponde en tal caso a un contenido de aproximadamente 21,7 µg de bromuro de tiotropio.

Como consecuencia, las cápsulas para inhalación con una cantidad llenada de 3 a 10 mg de polvo inhalable contienen de modo preferido conforme al invento entre 1,4 y
15 96,3 µg de bromuro de tiotropio. Con una cantidad llenada preferida de 4 a 6 mg de polvo inhalable por cada cápsula para inhalación están contenidos por cada cápsula para inhalación entre 1,9 y 57,8 µg, con preferencia 3,9 y 46,2 µg, con especial preferencia entre 7,7 y 28,9 µg de bromuro de tiotropio. Un contenido de por ejemplo 21,7 µg de bromuro de tiotropio corresponde en tal caso a un contenido de aproximadamente 22,5
20 µg de monohidrato de bromuro de tiotropio.

Como consecuencia, las cápsulas para inhalación con una cantidad llenada de 3 a 10 mg de polvo inhalable contienen de modo preferido entre 1,5 y 100 µg de monohidrato de bromuro de tiotropio. Con una cantidad llenada preferida de 4 a 6 mg de polvo inhalable por cada cápsula para inhalación están contenidos por cada cápsula para
25 inhalación entre 2 y 60 µg, de modo preferido entre 4 y 48 µg, de modo especialmente preferido entre 8 y 30 µg de monohidrato de bromuro de tiotropio.

Las cápsulas para inhalación conformes al invento están caracterizadas, correspondientemente a la misión en que se basa el presente invento, por un alto grado de homogeneidad en el sentido de la precisión de una dosificación individual. Ésta se
30 sitúa en un margen de < 8 %, con preferencia < 6 %, con especial preferencia < 4 %.

Los polvos inhalables, que se pueden emplear preferentemente para llenar las cápsulas para inhalación conformes al invento, son obtenibles de acuerdo con el modo de proceder seguidamente descrito.

Después de haber pesado e introducido los materiales de partida, en los casos en
35 los que como sustancia auxiliar debe pasar a emplearse una mezcla de porciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas se efectúa en primer lugar la preparación de la mezcla de sustancias auxiliares. Si como sustancia auxiliar se utiliza una fracción uniforme en lo que se refiere al tamaño medio de partículas de las partículas de

materiales auxiliares (p.ej., de 15 - 80 μm), no se realiza esta primera etapa.

A continuación, se efectúa la producción de los polvos inhalables a partir de la sustancia auxiliar, eventualmente de la mezcla de sustancias auxiliares, y de la sustancia activa. Las cápsulas para inhalación conformes al invento, antes de ser llenadas con el polvo inhalable que contiene tiotropio, son secadas hasta que se alcance el grado de humedad TEWS o de secador con halógeno, que es máximamente admisible conforme al invento. A ello sigue la producción de las cápsulas para inhalación que contienen polvos medianto utilización de procedimientos conocidos en el estado de la técnica.

En los procedimientos de producción seguidamente descritos, los componentes mencionados se emplean en las proporciones en peso que se describieron en las composiciones descritas con anterioridad de los polvos inhalables.

Si como sustancia auxiliar se utilizan mezclas de porciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas, las porciones de sustancias auxiliares más gruesas y más finas se introducen en un recipiente mezclador apropiado. La adición de ambos componentes se efectúa preferiblemente a través de un granulador de tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,1 a 2 mm, de modo especialmente preferido de 0,3 a 1 mm, de modo sumamente preferido de 0,3 a 0,6 mm. Preferentemente, la sustancia auxiliar más gruesa se dispone previamente en el recipiente mezclador y a continuación la porción de sustancia auxiliar más fina se introduce en este recipiente. Con preferencia, en el caso de este procedimiento de mezclamiento, la adición de ambos componentes se efectúa en porciones, disponiéndose previamente en primer término una parte de la sustancia auxiliar más gruesa y añadiéndose a continuación la sustancia auxiliar más fina y la sustancia auxiliar más gruesa alternándose. Se prefiere especialmente en el caso de la producción de la mezcla de sustancias auxiliares introducir con tamizado por estratos ambos componentes alternándose. Preferiblemente, la introducción con tamizado de ambos componentes se efectúa alternándose en cada caso con 15 a 45, de modo especialmente preferido en cada caso con 20 a 40 estratos. El proceso de mezclamiento de ambas sustancias auxiliares puede efectuarse ya durante la adición de ambos componentes. Preferiblemente, no obstante se mezcla tan sólo después de haber introducido con tamizado por estratos ambos constituyentes.

La etapa precedente no se realiza naturalmente cuando se utiliza una fracción de sustancia auxiliar uniforme en lo referente al tamaño de partículas (p.ej., un tamaño medio de partículas de 15 - 80 μm).

A continuación, se introducen en un recipiente mezclador apropiado una sustancia auxiliar, eventualmente la mezcla de sustancias auxiliares, y la sustancia activa. La sustancia activa utilizada presenta un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm , con preferencia de 1 a 6 μm , con especial preferencia de 2 a 5 μm . 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, la sustancia auxiliar se dispone previamente y a continuación se introduce la sustancia activa en el recipiente mezclador. Con preferencia, en este procedimiento de mezclamiento la adición de ambos componentes se efectúa por porciones. Se prefiere, especialmente en el caso de la utilización de la mezcla de sustancias auxiliares, introducir con tamizado por estratos ambos componentes alternándose. Preferiblemente, la introducción con tamizado de ambos componentes se efectúa alternándose en cada caso con 25 a 65 estratos, de modo especialmente preferido en cada caso con 30 a 60 estratos. El proceso de mezclamiento de la mezcla de sustancias auxiliares con la sustancia activa 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 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 mezclamiento adicional.

En otra forma preferida de realización del invento, las cápsulas para inhalación se llenan con el polvo inhalable con un contenido de bromuro de tiotropio, obtenible de acuerdo con el procedimiento anterior, y a continuación se someten al proceso de desecación seguidamente descrito.

Las cápsulas llenadas se someten en una primera fase (la fase de desecación) durante un período de tiempo de 0,5 - 10 horas, con preferencia de 1,5 - 7 horas, con más preferencia de 2 - 5,5 horas, con especial preferencia aproximadamente 2,5 - 4,5 horas, a una temperatura de aproximadamente 10 - 50°C, con preferencia de 20 - 40°C, con especial preferencia de aproximadamente 25 - 35°C, a una humedad relativa de a lo sumo H.R. 30 % preferiblemente como máximo H.R. de 20 %, de modo especialmente preferido de aproximadamente H.R. 5 - 15 %. Por humedad relativa (H.R.) se entiende dentro del marco del presente invento el cociente entre la presión parcial del vapor de agua y la presión de vapor del agua a la correspondiente temperatura. En una segunda fase (fase de equilibrio) que sigue a continuación, las cápsulas se someten durante un período de tiempo de 0,5 - 10 horas, con preferencia de 1,5 - 7 horas, con más preferencia de 2 - 5,5 horas, con especial preferencia durante aproximadamente 2,5 - 4,5 horas, a una temperatura de aproximadamente 10 - 50°C, con preferencia de 20 - 40°C, con especial preferencia de aproximadamente 25 - 35°C, a una humedad relativa a lo sumo de H.R. 35 %, con preferencia a lo sumo de H.R. 25 %, con especial preferencia de aproximadamente H.R. 10 - 20 %. A ello le sigue, si es que la temperatura se hubo ajustado en las etapas de procedimiento precedentes a unos valores situados por encima de la temperatura ambiente (es decir, de 23°C), eventualmente una fase de enfriamiento.

En esta fase de enfriamiento, las cápsulas se someten durante un periodo de tiempo de 0,1 - 6 horas, con preferencia de 0,5 - 4 horas, con más preferencia de 0,75 - 2,5 horas, con especial preferencia de aproximadamente 1 - 2 horas a una temperatura de aproximadamente 23°C, a una humedad relativa de a lo sumo de H.R. 35 %, con más preferencia a lo sumo de H.R. 25 %, con especial preferencia aproximadamente de H.R. 10 - 20 %. En una forma de realización especialmente preferida, son idénticos los valores ajustados para la fase de equilibrio y la fase de enfriamiento para la humedad relativa.

Si dentro del marco del presente invento se utiliza el concepto de sustancia activa, éste ha de entenderse como referencia a tiotropio. Una referencia al tiotropio, que constituye el catión de amonio libre, corresponde conforme al invento a una referencia a tiotropio en forma de una sal (sal de tiotropio) que contiene un anión como ion de signo opuesto. Como sales de tiotropio que se pueden emplear dentro del marco del presente invento, han de entenderse los compuestos que junto con tiotropio contienen como ion de signo opuesto (anión) un cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato. Dentro del marco del presente invento, entre todas las sales de tiotropio se prefiere el bromuro de tiotropio. Las referencias al bromuro de tiotropio han de entenderse dentro del marco del presente invento siempre como referencias a todas las modificaciones amorfas y cristalinas posibles del bromuro de tiotropio. Éstas pueden incluir consigo en la estructura cristalina por ejemplo moléculas de disolventes. Entre todas las modificaciones cristalinas del bromuro de tiotropio se prefieren conforme al invento aquéllas que incluyen consigo agua (es decir los hidratos). De modo especialmente preferido, se puede emplear dentro del marco del presente invento el monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino obtenible de acuerdo con el modo de proceder que se explica seguidamente de manera detallada.

Para la producción de las cápsulas para inhalación con un contenido de tiotropio, conformes al invento, es necesario en primer lugar poner a disposición el tiotropio en una forma utilizable para la aplicación farmacéutica. Preferiblemente, para ello, el bromuro de tiotropio, que se puede preparar tal como se divulga en el documento EP 418.716 A1, se somete a una etapa de cristalización adicional. Dependiendo de la elección de las condiciones de reacción y del disolvente, se obtienen en tal caso diferentes modificaciones cristalinas. Para las finalidades de la producción de las cápsulas para inhalación conformes al invento se ha manifestado como especialmente apropiado el monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino.

Los siguientes Ejemplos sirven para ofrecer una explicación más amplia del presente invento, pero sin limitar el alcance del invento a las siguientes formas de realización dadas a modo de ejemplo.

Materiales de partida

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

- 5 En los siguientes Ejemplos se utiliza un monohidrato de lactosa (200M) también como sustancia auxiliar más gruesa, cuando pasan a emplearse mezclas de sustancias auxiliares. Éste se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV International, 5460 Veghel/Holanda bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

- 10 En los siguientes Ejemplos, en el caso de la utilización de mezclas de sustancias auxiliares, se emplea como sustancia auxiliar más fina un monohidrato de lactosa (de 5 μm). Éste se puede obtener por procedimientos corrientes (de reducción a tamaño de micrómetros) a partir del monohidrato de lactosa 200M. El monohidrato de lactosa 200M se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV International, 5460 Veghel/Holanda bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

15 Preparación del 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), humedecido con agua, se suspende en 4,4 kg de agua, esta mezcla se introduce en la
20 solución que contiene bromuro de tiotropio y se enjuaga posteriormente con 4,3 kg de agua. La mezcla 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
25 minutos a una temperatura de 20 - 25°C. Con enfriamiento por agua fría, el aparato se enfría 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
30 durante 2 horas en una corriente de nitrógeno.

Rendimiento: 13,4 kg de monohidrato de bromuro de tiotropio (88 % del teórico).

- El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, obtenible de acuerdo con el modo de proceder precedentemente descrito, se sometió a una investigación mediante DSC (*Differential Scanning Calorimetry* = calorimetría de barrido diferencial). El diagrama
35 obtenido por 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 para dar la forma anhidra. El segundo máximo endotérmico, relativamente nítido, a $230 \pm 5^\circ\text{C}$ ha de asociarse con la fusión de la

64

sustancia. Estos datos se obtuvieron mediante un aparato Mettler DSC 821 y se evaluaron con el paquete de programa lógico (Software) de Mettler. Los datos se obtuvieron con un régimen de calentamiento de 10°K/min.

5 El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino fue caracterizado mediante espectroscopia de IR (Infrarrojos). Los datos se obtuvieron mediante un espectrómetro Nicolet FTIR y se valoraron con el paquete de programa lógico OMNIC de Nicolet, versión 3.1. La medición se llevó a cabo con 2,5 µmol de monohidrato de bromuro de tiotropio en 300 mg de KBr.

10 La siguiente Tabla recopila algunas de las bandas esenciales del espectro de IR.

Número de onda (cm ⁻¹)	Asociación con	Tipo de vibraciones
3570, 3410	O-H	Vibración alargada
3105	Arl-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

15 El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, obtenible de acuerdo con el procedimiento precedente, presenta de acuerdo con el análisis estructural por rayos X de un monocristal, una celda monoclinica sencilla con las siguientes dimensiones:
a = 18,0774 Å, b = 11,9711 Å, c = 9,9321 Å, β = 102,691°, V = 2096,96 Å³. Estos datos se obtuvieron mediante un difractómetro circular AFC7R-4 (de Rigaku) medlando utilización de una radiación Kα 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).

20 El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino así obtenido se reduce a un tamaño de micrómetros de acuerdo con procedimientos conocidos, con el fin de poner a disposición la sustancia activa en forma del tamaño medio de partículas que corresponde a las especificaciones conformes al invento.

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

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

Aparato de medición y ajustes:

30 La manipulación de los aparatos se efectúa en concordancia con las instrucciones

de manipulación de los fabricantes.

Aparato de medición:	Espectrómetro de difracción de láser HELOS, (SympaTec)
Unidad dispersadora:	Dispersadora en seco RODOS con embudo de aspiración, (SympaTec)
Cantidad de las muestras:	a partir de 100 mg
Aportación de los productos:	Canal vibratorio tipo Vibri, entidad Sympatec
Frecuencia del canal vibratorio:	aumentando de 40 a 100 %
Duración de la aportación de las muestras:	de 1 a 15 s (en el caso de 100 mg)
Distancia focal:	100 mm (Intervalo de medición: 0,9 - 175 μm)
Periodo de tiempo de medición:	aproximadamente 15 s (en el caso de 100 mg)
Tiempo de un ciclo:	20 ms
Iniciación/detención a:	1 % en el canal 28
Gas dispersador:	Aire a presión
Presión:	3 bar
Depresión:	máxima
Modo de valoración:	HRLD

Preparación previa de las muestras / aportación de los productos:

- 5 Como mínimo 100 mg de la sustancia de ensayo se pesan sobre una hoja de tarjeta.
- Con otra hoja de tarjeta se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño. Luego el polvo se esparce de modo finamente dividido sobre la mitad delantera del canal vibratorio (a partir de aproximadamente 1 cm desde el borde delantero). Después del
- 10 comienzo de la medición, se hace variar la frecuencia del canal vibratorio desde aproximadamente 40 % hasta 100 % (hacia el final de la medición). El tiempo durante el que se aporta en cada caso toda la muestra es de 10 a 15 s (segundos).

- B) Determinación de los tamaños de partículas de monohidrato de bromuro de tiotropio,
- 15 reducido a tamaño de micrómetros:

Aparato de medición y ajustes:

La manipulación de los aparatos se efectuó en concordancia con las instrucciones de manipulación de los fabricantes.

Aparato de medición:	Espectrómetro de difracción por láser (HELOS),
-----------------------------	---

- 15 -

	Sympatec
Unidad dispersadora:	Dispersadora en seco RODOS con embudo de aspiración, Sympatec
Cantidad de las muestras:	50 mg - 400 mg
Aportación de los productos:	Canal vibratorio tipo Vibri, entidad Sympatec
Frecuencia del canal vibratorio:	aumentando de 40 a 100 %
Duración de la aportación de las muestras:	de 15 a 25 s (en el caso de 200 mg)
Distancia focal:	100 mm (Intervalo de medición: 0,9 - 175 μ m)
Periodo de tiempo de medición:	aproximadamente 15 s (en el caso de 200 mg)
Tiempo de un ciclo:	20 ms
Iniciación/detención a:	1 % en el canal 28
Gas dispersador:	Aire a presión
Presión:	3 bar
Depresión:	máxima
Modo de valoración:	HRLD

Preparación previa de las muestras / aportación de los productos

Aproximadamente 200 mg de la sustancia de ensayo se pesan sobre una hoja de tarjeta. Con otra hoja de tarjeta se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño.

- 5 El polvo se esparce luego de modo finamente dividido sobre la mitad delantera del canal vibratorio (a partir de aproximadamente 1 cm desde el borde delantero).

- Después del comienzo de la medición se hace variar la frecuencia del canal vibratorio desde aproximadamente 40 % hasta 100 % (hacia el final de la medición). La aportación de la muestra debe ser lo más continua que sea posible. La cantidad del producto no debe ser sin embargo tampoco demasiado grande, para que se alcance un suficiente grado de dispersión. El periodo de tiempo, en el que se aporta en cada caso toda la muestra, es para 200 mg p.ej. de aproximadamente 15 a 25 s.

C) Determinación del tamaño de partículas de la lactosa 200M:

15 **Aparato de medición y ajustes:**

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

Aparato de medición:	Espectrómetro de difracción por láser (HELOS), Sympatec
Unidad dispersadora:	Dispersadora en seco RODOS con embudo de aspiración, Sympatec

Cantidad de las muestras:	500 mg
Aportación de los productos:	Canal vibratorio tipo Vibr, Sympatec
Frecuencia del canal vibratorio:	aumentando de 18 a 100 %
Distancia focal (1):	200 mm (Intervalo de medición: 1,8 - 350 µm)
Distancia focal (2):	500 mm (Intervalo de medición: 4,5 - 875 µm)
Tiempo de medición/ tiempo de espera:	10 s
Tiempo de un ciclo:	10 ms
Iniciación/detención a:	1 % en el canal 19
Presión:	3 bar
Depresión:	máxima
Modo de valoración:	HRLD

Preparación previa de las muestras / aportación de los productos:

- Aproximadamente 500 mg de la sustancia de ensayo se pesan sobre una hoja de tarjeta. Con otra hoja de tarjeta se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño.
- 5 El polvo se transfiere al embudo del canal vibratorio. Se ajusta una distancia de 1,2 a 1,4 mm entre el canal vibratorio y el embudo. Después del comienzo de la medición se aumenta el ajuste de amplitud del canal vibratorio de 0 a 40 %, hasta que se ajuste un caudal continuo del producto. Después de ello se reduce a una amplitud de aproximadamente 18 %. Hacia al final de la medición se aumenta la amplitud a 100 %.

10

Detalles acerca de los aparatos

Para la producción de los polvos inhalables pueden encontrar utilización por ejemplo las máquinas y los aparatos siguientes:

- Recipiente mezclador o mezclador de polvos:** Mezclador de rueda gigante 200 L; tipo: DFW80N-4; fabricante: entidad Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen.
- 15 **Granulador de tamiz:** Quadro. Comil, tipo: 197-S; fabricante: entidad Jolsten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach.

Para la determinación de la humedad TEWS se utiliza el siguiente aparato aplicando la descripción de aplicaciones que se efectúa por parte del fabricante.

20

Aparato para la determinación de la humedad TEWS:

Fabricante: Entidad TEWS Elektronik, Hamburgo

Tipo: MW 2200

Intervalo de medición: humedad de 1 a 85 %

- 25 Precisión de medición: 1 % respecto del valor final del intervalo de medición escogido
- Conexión a red: 220 V +/- 10 %, 50 - 60 Hz.

Para la determinación de la humedad del secador con halógeno así como para la idoneidad del aparato TEWS, se utiliza el siguiente aparato utilizando la descripción de uso que se efectúa por parte del fabricante.

5 **Aparato para la determinación de la humedad del secador con halógeno:**

Secador con halógeno Mettler HR 73; fabricante: entidad Mettler-Toledo, D-35396 Gießen.

Para llenar las cápsulas para inhalación vacías mediante un polvo inhalable con un cierto contenido de tiotropio se utiliza el aparato siguiente:

10

Máquina llenadora de cápsulas:

MG2, tipo G100, fabricante: MG2 S.r.l., I-40065 Pian di Macina di Pianoro (Bologna), Italia.

Ejemplo 1:

15 **1.1: Mezcla de sustancias auxiliares:**

Como componente de sustancia auxiliar más gruesa se emplean 31,82 kg de un monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M). Como componente de sustancia auxiliar más fina se emplean 1,68 kg de un monohidrato de lactosa (5 µm). En los 33,5 kg de mezcla de sustancias auxiliares, que se han obtenido a partir de aquellos.

20 la proporción del componente de sustancia auxiliar más fina asciende a 5 %.

A través de un apropiado granulador de tamiz con un tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,5 mm se disponen previamente en un recipiente mezclador apropiado alrededor de 0,8 a 1,2 kg de monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M). A continuación se introducen con tamizado por estratos alternándose un

25 monohidrato de lactosa (de 5 µm) en porciones de aproximadamente 0,05 a 0,07 kg y monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M) en porciones de 0,8 a 1,2 kg. El monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M) y el monohidrato de lactosa (de 5 µm) se añaden en 31 y 30 estratos respectivamente (tolerancia: ± 6 estratos).

30 Los constituyentes introducidos con tamizado se mezclan a continuación (mezclamiento: a 900 revoluciones).

1.2: Mezcla final:

Para la producción de la mezcla final se emplean 32,87 kg de la mezcla de

35 sustancias auxiliares (1.1) y 0,13 kg de un monohidrato de bromuro de tiotropio reducido a tamaño de micrómetros. En los 33,0 kg de polvos inhalables obtenidos a partir de aquéllos la proporción de sustancia activa es de 0,4 %.

Correspondientemente se procede utilizando a solas 32,87 kg de monohidrato de

lactosa (200M), cuando como sustancia auxiliar pasa a emplearse una fracción de sustancia auxiliar que es uniforme en lo que se refiere al tamaño medio de partículas. En este caso se prescinde naturalmente de la realización de la etapa 1.1.

A través de un apropiado aparato granulador de tamiz con un tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,5 mm se disponen previamente en un apropiado recipiente mezclador aproximadamente de 1,1 a 1,7 kg de la sustancia auxiliar o de una mezcla de sustancias auxiliares (1.1). A continuación se introducen con tamizado por estratos alternándose el monohidrato de bromuro de tiotropio en porciones de aproximadamente 0,003 kg y la sustancia auxiliar o la mezcla de sustancias auxiliares (1.1) en porciones de 0,6 a 0,8 kg. La adición de la sustancia auxiliar o de la mezcla de sustancias auxiliares y de la sustancia activa se efectúa en 47 y 45 estratos respectivamente (tolerancia: $\pm$ 9 estratos).

Los constituyentes introducidos con tamizado se mezclan a continuación (mezclamiento: a 900 revoluciones). La mezcla final se añade todavía dos veces más a través de un granulador de tamiz y a continuación se entremezcla en cada caso (mezclamiento: a 900 revoluciones).

Ejemplo 2:

Con la mezcla obtenida según el Ejemplo 1 se obtienen cápsulas para inhalación (Inhalatas) con la siguiente composición:

Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200M):	5,2025 mg
Monohidrato de lactosa (5 μ m):	0,2750 mg
<u>Cápsula de gelatina dura (5 % de PEG3350; humedad TEWS 9 %):</u>	<u>49,0 mg</u>
Total:	54,5 mg

Ejemplo 3:

Cápsulas para inhalación:

Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa (200M):	4,9275 mg
Monohidrato de lactosa (5 μ m):	0,5500 mg
<u>Cápsula de gelatina dura (5 % de PEG3350; humedad TEWS 9 %):</u>	<u>49,0 mg</u>
Total:	54,5 mg

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

70

Ejemplo 4:

Cápsulas para Inhalación:

	Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
	Monohidrato de lactosa (200M):	5,2025 mg
5	Monohidrato de lactosa (5 µm):	0,2750 mg
	<u>HPMC (humedad TEWS < 2 %):</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

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

Ejemplo 5:

Cápsulas para Inhalación:

	Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
15	Monohidrato de lactosa (200M):	5,2025 mg
	Monohidrato de lactosa (5 µm):	0,2750 mg
	<u>Polietileno (humedad TEWS < 1 %):</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

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

Ejemplo 6:

Cápsulas para Inhalación:

25	Bromuro de tiotropio monohidrato:	0,0225 mg
	Monohidrato de lactosa (200M):	5,4775 mg
	<u>Polietileno (humedad TEWS < 1 %):</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

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

Ejemplo 7:

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

	Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
	Monohidrato de lactosa (200 M):	5,2025 mg
	Monohidrato de lactosa (5 µm):	0,2750 mg

7/

<u>Cápsula de gelatina dura (5 % de PEG3350)</u>	<u>49.0 mg</u>
Total:	54,5 mg

5 Estas cápsulas se ajustan, mediando condiciones climáticas apropiadas en una cámara de climatización, a un contenido de agua de aproximadamente 8,7 % (medición con un aparato medidor de la humedad por microondas de TEWS) de acuerdo con el siguiente modo de proceder.

Al comienzo se lleva a cabo una fase de desecación, a la que le sigue una denominada fase de equilibrio. Finalmente, las cápsulas se someten a una denominada
10 fase de enfriamiento. Las cápsulas así secadas se envasan directamente a continuación en un envase de reserva estable en almacenamiento correspondiente, o uno similar.

Datos del proceso

Ajustes de las condiciones climáticas a los siguientes valores nominales:

15	Fase de desecación:	30°C
		10 % de H.R. (humedad relativa)
		3,5 h
	Fase de equilibrio:	30°C
		16 % de H.R.
20		3,5 h
	Fase de enfriamiento:	30°C
		16 % de H.R.
		1,5 h

25 Por humedad relativa (H.R.) se entiende dentro del marco del presente invento el cociente entre la presión parcial del vapor de agua y la presión de vapor del agua a la correspondiente temperatura.

En el sentido del presente invento ha de entenderse por tamaño medio de partículas el valor expresado en μm , en el que un 50 % de las partículas tomadas de la
30 distribución de volúmenes posee un tamaño de partículas menor o el mismo tamaño de partículas en comparación con el valor indicado. Para la determinación de la distribución en la suma de la distribución de tamaños de partículas se utiliza el método de medición de difracción de láser / dispersión en seco.

72

REIVINDICACIONES

1. Cápsulas para inhalación, que como polvo inhalable contienen tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizadas porque el material de las cápsulas presenta un contenido reducido de humedad (humedad TEWS de secador con halógeno de menos que 15 %).
2. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 1, caracterizadas porque el material de las cápsulas se selecciona entre el grupo que consta de gelatina, derivados de celulosa, almidón, derivados de almidón, quitosana y materiales plásticos sintéticos.
3. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 2, caracterizadas porque como material de las cápsulas se utiliza una gelatina en mezcla con otros aditivos seleccionados entre el grupo que consta de polietilén-glicol (PEG), con preferencia PEG 3350, glicerol, sorbitol, propilén-glicol, copolímeros de bloques PEO-PPO, y otros polialcoholes y poléteres.
4. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 3, caracterizadas porque el material de las cápsulas contiene, además de gelatina, un PEG en una proporción de 1 - 10 % (% en peso), con preferencia de 3 - 8 %.
5. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 3 ó 4, caracterizadas porque el material de las cápsulas presenta una humedad TEWS o de secador con halógeno de menos que 12 %, de modo especialmente preferido de ≤ 10 %.
6. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 2, caracterizadas porque el material de las cápsulas se selecciona entre el grupo de los derivados de celulosa hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, metil-celulosa, hidroximetil-celulosa e hidroxietil-celulosa.
7. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 6, caracterizadas porque el material de las cápsulas presenta una humedad TEWS o de secador con halógeno de menos que 8 %, de modo especialmente preferido de ≤ 5 %.
8. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 2, caracterizadas porque el material de las cápsulas se selecciona entre el grupo de los materiales plásticos sintéticos polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno y poli(tereftalato de etileno).
9. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 8, caracterizadas porque el material de las cápsulas se selecciona entre polietileno, policarbonato y poli(tereftalato de etileno).
10. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 8 ó 9, caracterizadas porque el material de las cápsulas presenta una humedad TEWS o de secador con halógeno de menos que 3 %, de modo especialmente preferido de ≤ 1 %.
11. Cápsulas para inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque el polvo inhalable contiene de 0,001 a 2 % de tiotropio en mezcla

con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua.

- 5 12. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 11, caracterizadas porque la sustancia auxiliar consta de una mezcla de una sustancia auxiliar más gruesa que tiene un tamaño medio de partículas de 15 a 80 μm y de una sustancia auxiliar más fina que tiene un tamaño medio de partículas de 1 a 9 μm , siendo de 1 a 20 % la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares.

13. Cápsulas para inhalación según la reivindicación 12, caracterizadas porque el tiotropio se presenta en forma de su cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato.

- 10 14. Utilización de cápsulas para inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 13 para su aplicación en un inhalador que es apropiado para la aplicación de polvos inhalables.

15. Utilización según la reivindicación 14, para el tratamiento del asma o de la COPD.

- 15 16. Utilización de cápsulas vacías, que están caracterizadas por una humedad TEWS o de secador de halógeno de menos que 15 % para la producción de cápsulas para inhalación con un cierto contenido de tiotropio según una de las reivindicaciones 1 a 13.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con cápsulas para inhalación (Inhaletas) hechas de un material para cápsulas específico con contenido reducido de humedad, que contiene el agente activo de tiotropio en la forma de una preparación en polvo y caracterizado por una estabilidad mejorada.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An		MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Binger Strasse 179 Eingang CD Patents 55216 Ingelheim ALLEMAGNE		(Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)	
27. Dez. 2002		Absendedatum (Tag/Monat/Jahr) 20-12-2002	
SB gesehen erledigt			
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts CASE 1-1209-PCT		WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/ EP 02/ 05600	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 27/05/2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01/06/2001	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.			

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

11/12/2002

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

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

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

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

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

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen
Prüfung beauftragten Behörde

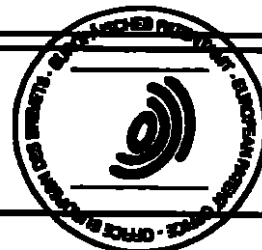


Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523456 sprmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

FERRO VASCONCELOS M

Tel. (+49-89) 2399-7905



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts CASE 1-1209-PCT		WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/05800	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 27/05/2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01/08/2001	
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/00			
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.			
1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 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 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 11/12/2002		Datum der Fertigstellung dieses Berichts 27.03.2003	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80299 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Bevollmächtigter Beauftragter Uhl, M Tel. Nr. +49 89 2399 6854 	

77

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/05800

1. Grundlage des Berichts

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

1-20 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-16 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/1 ursprüngliche Fassung

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

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

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

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

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in 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.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

78

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/05600

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

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

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

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

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

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

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ Ansprüche Nr. 14,15.

Begründung:

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 14,15, soweit industrielle Anwendbarkeit betroffen ist beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

39

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP02/05600**

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	1-13,16
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-13,16
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-13,16
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/05600

Die beanspruchten Inhalationskapseln, die als Inhaltstoff Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmaterialeinen reduzierten Feuchtegehalt aufweist, ist im Stand der Technik nicht offenbart und daher neu. (Art. 33(2) PCT)

EP-1072258 offenbart zwar Kapseln aus PVA mit niedrigem Wassergehalt und dadurch bedingt erhöhter Stabilität. Es findet sich jedoch kein Hinweis auf Tiotropium als aktives Agens. Der Hinweis auf die Stabilität bezieht sich auf die Kapsel selbst, nicht auf mögliche Inhaltstoffe. EP418716 offenbart u.a. Tiotropium, jedoch gibt es keine Hinweise, dieses als Inhalationspulver in Inhalationskapseln zu verpacken. Ausgehend von EP-1072258 hatte der Fachmann auch im Lichte von EP418716 keinen Hinweis, die Stabilität von Inhalations Zusammensetzungen des Tiotropium mithilfe eines erniedrigten Wassergehalts zu erreichen. Somit liegt einer erfinderische Tätigkeit vor.

Die in der Klammer angegebenen 15% wurden als die Definition des "reduzierter Feuchtegehalt" angesehen. In weiteren Verfahren sollte die Bedeutung der Klammern im Anspruch 1 klargestellt werden. Ohne diese Definition wäre "reduziert" ein unklarer Ausdruck. Der o.a. Stand der Technik sollte in der Anmeldung kurz angegeben werden.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante CASE 1-1209-PCT	PARA ACTUACIONES ADICIONALES Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/05600	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 27/05/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 01/06/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 9/00		
Solicitante BOEHRINGER IGENHEIM PHARMA KG et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este INFORME consta de una total de 5 hojas, incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

- I ☒ Fundamentos del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV ☐ Carencia de unidad de la invención
- V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 11/12/2002	Fecha de terminación de este reporte 27/03/2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel.: +49089023990-0 Tx.: 523656 epmu d Fax.: +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Uhl, M Teléfono No. +49 89 2399 8654

Formato PCT/IPEA/409 (portada) (julio 1994)

82

I. Base del informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: *(Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)).*

☒ La descripción:

páginas 1 – 20, como se presentaron originalmente

☒ Las reivindicaciones:

páginas 1 – 16, como se presentaron originalmente

☒ Los dibujos:

páginas 1 / 1, como se presentaron originalmente

2. Respecto al lenguaje, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
- ☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
- ☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
- ☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
- ☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
- ☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____,
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____,
- ☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe.)

6. Eventuales observaciones adicionales:

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.

1. La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad, nivel inventivo (que no sea obvia), o que sea aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional completa
☒ las reivindicaciones Nos. 14, 15.

Porque

- ☒ la solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. 14, 15 se relacionan con los siguientes objetos, los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja anexa

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indique los elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ son demasiado confusas que no se puede formar ninguna opinión significativa (*especifique*):

- ☐ la descripción, o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ no están adecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar ninguna opinión significativa.

- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos. _____

2. No se pudo realizar un examen preliminar Internacional significativo debido a fallas en el estado de nucleótidos y/o aminoácidos para dar cumplimiento con los estándares del Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ El formato escrito no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

- ☐ El formato de lectura por computador no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

8x

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1 – 13 , 16	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	1 – 13 , 16	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1 – 13 , 16	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Ver hoja anexa

Hoja anexa

(Para ser usado cuando el espacio en alguno de los recuadros anteriores no es suficiente)

Las cápsulas para inhalación que se reivindican, las cuales comprenden como material de contenido tiotropio mezclado con un coadyuvante fisiológicamente inofensivo, las cuales se caracterizan porque el material de las cápsulas evidencia un contenido de humedad reducido, no son conocidas en el estado de la técnica y por lo tanto son novedosas. (art. 33(2) PCT).

El documento EP-1072258 revela cápsulas de PVA con un contenido de agua bajo y por ello condicionan una mayor estabilidad. Sin embargo no se encuentra ningún indicio de tiotropio como agente activo. La indicación a la estabilidad se refiere a la cápsula en sí, y no a posibles materiales de contenido. El documento EP-418716 revela entre otros tiotropio, aunque no hay ninguna indicación que este se embale como polvo de inhalación en cápsulas para inhalación.

Partiendo del documento EP-1072258 la persona versada en la materia técnica no tenía, aún a la luz del documento EP-418716 alguna indicación que se alcanzara la estabilidad de composiciones de tiotropio para inhalación con ayuda de un contenido disminuido de agua. De este modo existe un nivel inventivo.

El 15 % que se presenta entre paréntesis fueron entendidos como la definición del "contenido de humedad reducido". En procesos adicionales deberían presentarse con claridad el significado de los paréntesis en la reivindicación 1. Sin dicha definición la expresión "reducido" no sería clara. El estado de la técnica mencionado anteriormente debería ser mencionado de manera corta en la solicitud.



Expediente No		No de Folio
Item	No de Unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones: Acute Final

87

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 83180383 80000000

Folios: 07

Fecha (AMB): 2003-12-18 17:00:33

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 87,737
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19923917	02/12/2003	34,898,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 13736 841-0197

88

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

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

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

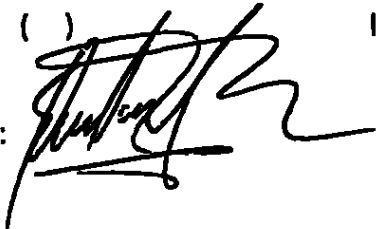
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable: 

Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COSENCIO
Radicación : 03100303 06220008 Folios: 02
Fecha (MD): 2003-12-10 17:00:33
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES