



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-106975

54. TÍTULO Formulaciones en suspension con HFA que contienen
un anticolinergico

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE Boehringer Ingelhem pharma GmbH y Co. KG.

DOMICILIO Ingelheim, República Federal Alemania.

74. APODERADO Emilio Ferrero
C.C 438.019 de usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04106975 00000000
Fecha (AMB): 2004-10-25 17:19:46

Folios: 90 On

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

SOLICITUD DE:**1**☒ 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 AlemaniaDirección: Binger Strasse 173,
55218 Ingelheim,
República Federal de AlemaniaDomicilio: Ingelheim,
República Federal de Alemania**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3**REPRESENTANTE**
APODERADONombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 36 11**
Fax: **211 86 50**
E-mail: **clientes@camyo.com.**
Domicilio: **Bogotá, Colombia.****IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número **438.019** T.P **31.929****4****INVENTOR (ES)**
(72)1. **Christel SCHMELZER**
Welfenstrasse 14,
55218 Ingelheim/Rhein,
República Federal de Alemania**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. **PCT/EP03/02898**Fecha: **20 de Marzo de 2003**Publicación Internacional No. **WO 03/082252 A1**Fecha: **9 de Octubre de 2003****6****Título (54)**

FORMULACIONES EN SUSPENSIÓN CON HFA QUE
CONTIENEN UN ANTICOLINÉRGICO

7**Clasificación Internacional (51) A61K 9/72****8****Prioridad**

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐DE28 de Marzo de 2002102 14 263.7**9**Comprobante de pago No.: 04-82.260 Fecha: 19 de Octubre de 2004

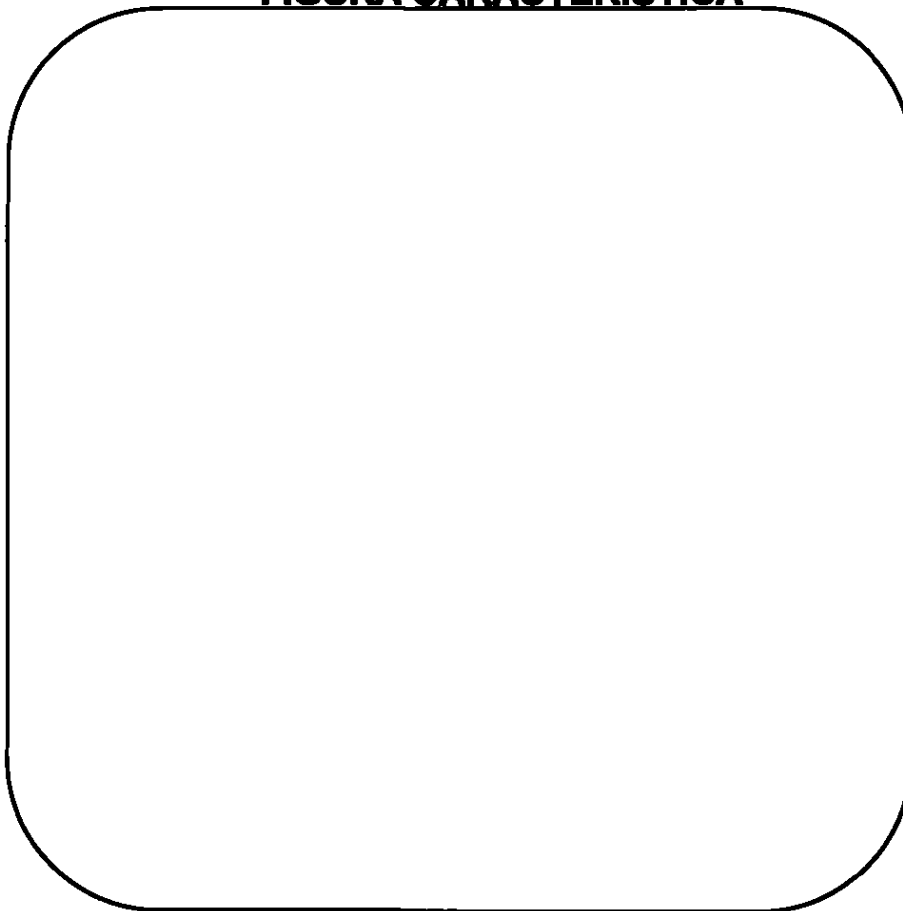
10

Anex s:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

CAVELIER

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

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

13736
0564

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

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

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

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

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

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

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

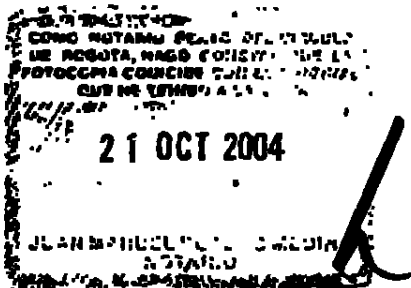
Firma

Signature

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
ppa.


Dr. Heinz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department


Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



AUTENTICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs y

2. Michael Kompter

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo

de Representante

de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma

CommbH & Co. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a

las leyes de Alemania

que la dirección de la compañía es 55216 Ingelheim

am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los

documentos respectivos y de todo lo da fe.

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 Marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature

of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and

2.Mr.Dr.Michael Kompter

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

procurists

of the company Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein

Binger Straße 173

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

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon

examination of the corresponding documents.

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003



Notary Public
(Signature-seal)

Apostille

(Convention de La Haye du 5. octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel

des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

In Vertretung:

KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die

Erteilung der

Legalisation

Wert: EUR 20.000,00

JVKostO v.26.7.57

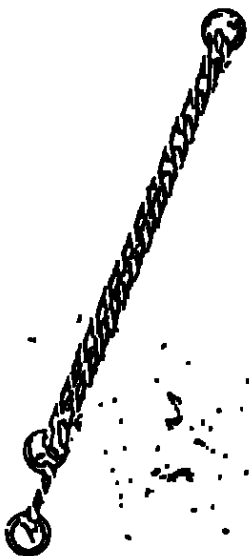
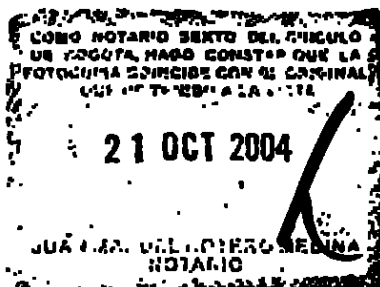
i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: EUR 18,00

Justizsekretärin

COMO NOTARIO SEKTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, AGO COMITAS QUE LA
FOTOCOPIA CUMPLE CON LA ORIGINAL
QUE SE ENVIÓ A LA ST. CA

OCT 2004



5

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

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

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

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

COMO NOTARIO PUBLICO EN ALEMANIA
DE BOGOTA, DADO EN MI OFICINA NOTARIAL
FOTOCOPIA COMPLETA DE LA ORIGINAL

21 DE MARZO DE 2003

JUAN CARLOS

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

Heint

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

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

Certificado

5. en Mainz

6. el 24.03.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 ✓

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible

(Dr. Harald Biaz)

Vicepresidente
COMISIONADO PARA EL CIRCULO
DE BOGOTA, HAON CONSTA QUE LA
FOTOCOPIA CORRESPONDE CON LA
QUE SE ENTREGO A LA OFICINA

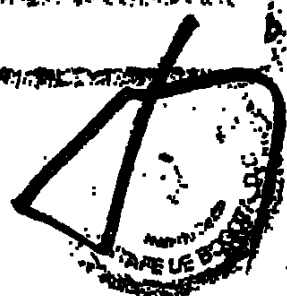
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 7 de abril 2003

JUAN MANUEL LAO MEDINA
NOTARIO

[Firma manuscrita]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LAS FIRMAS DE
Luz Arriaga de
Herber
 CON LA FIRMA REGISTRADA POR
 (LOS) EN ESTA NOTARIA
 SANTAFE DE BOGOTA. 09 ABR 2004



NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
 7003 1008 - 10 1:08
 JEE DE BOGOTA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
 DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE ME FUE ENTREGADO
 2 OCT 2004
 JUAN MANUEL NO MEDINA
 NOTARIO

MINISTERIO DE
 RELACIONES E.
 1921054204
 L. Arriaga de Herber
 CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DE LA PENA
 LAS FUNCIONES DE NOTARIO

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. Oktober 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/082252 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/72, 31/46

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02898

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. März 2003 (20.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 14 263.7 28. März 2002 (28.03.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGEL-
HEIM (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMELZER, Chris-
tel [DE/DE]; Wolfenstrasse 14, 55218 INGELHEIM AM
RHEIN (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse
173, 55216 INGELHEIM (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AR, 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: HFA-SUSPENSION FORMULATIONS CONTAINING AN ANTICHOLINERGIC

(54) Bezeichnung: HFA-SUSPENSIONSFORMULIERUNGEN ENTHALTEND EIN ANTICHOLINERGIKUM

(57) Abstract: The invention relates to a propellant gas formulation containing suspensions of a crystalline monohydrate of
(1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromide.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Treibgasformulierungen enthaltend Suspensionen des kristallinen Monohydrats von
(1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-bromid.

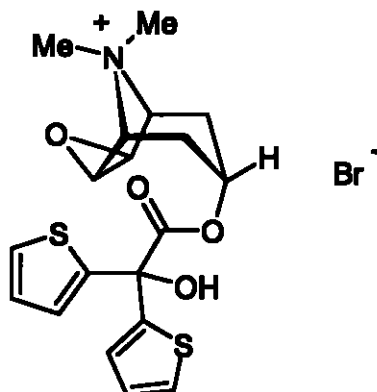
WO 03/082252 A1

HFA-Suspensionsformulierungen enthaltend ein Anticholinergikum

Die Erfindung betrifft Druckgaszubereitungen für Dosieraerosole mit Suspensionsformulierungen des kristallinen Monohydrats von (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-
5 [(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromid, Verfahren zu dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels mit anticholnerger Wirkung.

Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromid, ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



Die Verbindung besitzt wertvolle pharmakologische Eigenschaften und ist unter dem Namen Tiotropiumbromid (BA679) bekannt. Tiotropiumbromid stellt ein hochwirksames Anticholinergikum dar und kann deshalb bei der Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive
15 Lungenerkrankung) einen therapeutischen Nutzen entfalten.

Die Applikation von Tiotropiumbromid erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von HFA-Dosieraerosolen
25 enthaltend Tiotropiumbromid als den einzigen Wirkstoff in suspensierter Form.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

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

Es wurde gefunden, daß diese unterschiedlichen Modifikationen maßgeblich durch Wahl der zur Kristallisation eingesetzten Lösemittel sowie durch Wahl der beim Kristallisationsprozess gewählten Verfahrensbedingungen gezielt erhalten werden können. Für die Zwecke der Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen hat
5 sich das kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat als besonders geeignet erwiesen.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung Suspensionen des kristallinen Tiotropiumbromid-Monohydrats in den Treibgasen HFA 227 und/oder HFA 134a, gegebenenfalls in Mischung mit einem oder mehreren weiteren Treibgasen,
10 vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Propan, Butan, Pentan, Dimethylether, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , Isobutan, Isopentan und Neopentan.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind solche Suspensionen, die als Treibgas nur HFA 227, ein Gemisch aus HFA 227 und HFA 134a oder nur HFA 134a enthalten.
15 Wird in den erfindungsgemäßen Suspensionsformulierungen ein Gemisch der Treibgase HFA 227 und HFA 134a eingesetzt, so sind die Gewichtsverhältnisse, in denen diese beiden Treibgaskomponenten zum Einsatz gelangen können, frei variabel.

Werden in den erfindungsgemäßen Suspensionsformulierungen neben den
20 Treibgasen HFA 227 und/oder HFA 134a ein oder mehrere weitere Treibgase, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Propan, Butan, Pentan, Dimethylether, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , Isobutan, Isopentan und Neopentan eingesetzt, so liegt der Anteil dieser weiteren Treibgaskomponente vorzugsweise unter 50 %, bevorzugt unter 40% besonders bevorzugt unter 30%.

25 Die erfindungsgemäßen Suspensionen enthalten vorzugsweise zwischen 0,001 bis 0,8% Tiotropium. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Suspensionen, die 0,08 bis 0,5%, besonders bevorzugt 0,2 bis 0,4% Tiotropium enthalten.

30 Unter Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu verstehen. Die erfindungsgemäßen Treibgas- Suspensionen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie Tiotropium in Form des durch seine für diese Anwendung herausragend geeigneten kristallinen Tiotropiumbromid-monohydrats enthalten. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung vorzugsweise Suspensionen, die zwischen 0,0012 und 1%
35 kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat enthalten. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Suspensionen, die 0,1 bis 0,62%, besonders bevorzugt 0,25 bis 0,5% kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat enthalten.

Bei den im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten prozentualen Angaben, handelt es sich stets um Massenprocente. Werden Massenanteile für Tiotropium in Massenprozenten zum Ausdruck gebracht, sind die entsprechenden Werte für das im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt zum Einsatz gelangende

5 kristalline Tiotroplumbromid-monohydrat durch Multiplikation mit dem Umrechnungsfaktor 1,2495 erhältlich.

Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt des Begriffs Suspension auch der Begriff Suspensionsformulierung verwendet. Beide Begriffe

10 sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung als gleichbedeutend anzusehen.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole bzw. Suspensionsformulierungen können ferner weitere Bestandteile wie oberflächenaktive Mittel (Tenside, Surfactants), Adjuvantien, Antioxidantien oder

15 Geschmacksmittel enthalten.

Die in den erfindungsgemäßen Suspensionen gegebenenfalls enthaltenen oberflächenaktiven Mittel (Tenside, Surfactants) sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysorbat 20, Polysorbat 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, Isopropylmyristat, Ölsäure, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Brij, Ethyloleat, Glyceryltri-oleat, Glycerylmonolaurat, Glycerylmonooleat, Glycerylmonosterat, Glycerylmonoricinoleat, Cetylalcohol, Sterylalcohol, Cetylpyridiniumchlorid, Blockpolymere, natürliches Öl, Ethanol und Isopropanol. Von den vorstehend

20 genannten Suspensionshilfsstoffen gelangen bevorzugt zur Anwendung Polysorbat 20, Polysorbat 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 oder Isopropylmyristat. Besonders bevorzugt gelangen zur Anwendung Myvacet 9-45 oder Isopropylmyristat. Sofern in den erfindungsgemäßen Suspensionen oberflächenaktive Mittel enthalten sind, werden diese vorzugsweise in einem Anteil von 0,0005 - 1 %, besonders bevorzugt 0,005 - 0,5 % eingesetzt.

25

Die in den erfindungsgemäßen Suspensionen gegebenenfalls enthaltenen Adjuvantien sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Albumin, Ascorbinsäure, Aspartam, Betain, Cystein, Phosphorsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure und Zitronensäure. Besonders bevorzugt

35 gelangen dabei zur Anwendung Ascorbinsäure, Phosphorsäure, Salzsäure oder Zitronensäure, besonders bevorzugt Salzsäure oder Zitronensäure. Sofern in den erfindungsgemäßen Suspensionen Adjuvantien enthalten sind, werden diese vorzugsweise in einem Anteil von 0,0001-1,0 %, bevorzugt 0,0005-0,1 %,

besonders bevorzugt 0,001-0,01 % eingesetzt, wobei ein Anteil von 0,001-0,005 % erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung ist.

Die in den erfindungsgemäßen Suspensionen gegebenenfalls enthaltenen
5 Antioxidantien sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Zitronensäure, Natriumedetat, Editsäure, Tocopherolen, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol und Ascorbylpalmitat, wobei Tocopherole, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol oder Ascorbylpalmitat bevorzugt zum Einsatz gelangen.

10

Die in den erfindungsgemäßen Suspensionen gegebenenfalls enthaltenen
Geschmacksmittel sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
Pefferminz, Saccharin, Dentomint, Aspartam und etherischen Ölen (beispielsweise
Zimt, Anis, Menthol, Campher), wobei beispielsweise Pefferminz oder Dentomint®
15 besonders bevorzugt sind.

Im Hinblick auf die inhalative Applikation ist es erforderlich, den Wirkstoff in
feinteiliger Form bereitzustellen. Das wie im experimentellen Teil detailliert erläutert
erhältliche kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat wird dazu entweder gemahlen
20 (mikronisiert) oder über andere technische, im Stand der Technik prinzipiell bekannte
Verfahren (beispielsweise Präzipitation, Sprühtrocknung) in feinteiliger Form
gewonnen.

Verfahren zur Mikronisierung von Wirkstoffen sind im Stand der Technik bekannt.
Vorzugsweise weist der Wirkstoff nach Mikronisierung eine mittlere Teilchengröße
25 von 0,5 bis 10 µm, bevorzugt von 1 bis 6 µm, besonders bevorzugt von 1,5 bis 5 µm
auf. Vorzugsweise weisen wenigstens 50%, bevorzugt wenigstens 60%, besonders
bevorzugt wenigstens 70% der Wirkstoffteilchen eine Teilchengröße auf, die
innerhalb der vorstehend genannten Größenbereiche liegt. Besonders bevorzugt
liegen wenigstens 80%, höchst bevorzugt wenigstens 90% der Wirkstoffteilchen mit
30 ihrer Partikelgröße in den vorstehend genannten Bereichen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß ebenfalls Suspensionen dargestellt
werden können, die neben den genannten Treibgasen lediglich den Wirkstoff und
keine weiteren Zusätze enthalten. Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der
35 vorliegenden Erfindung auf Suspensionen, die lediglich den Wirkstoff ohne weitere
Zusätze enthalten.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Suspensionen kann nach im Stand der
Technik bekannten Verfahren vorgegangen werden. Hierzu werden die Bestandteile

der Formulierung mit dem oder den Treibgasen (ggf. bei niedrigen Temperaturen) gemischt und in geeignete Behälter abgefüllt.

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Suspensionen
5 können mittels Im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (pMDIs = pressurized
metered dose Inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer
Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend
beschriebenen Suspensionen in Verbindung mit einem oder mehreren zur
Verabreichung dieser Suspensionen geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die
10 vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend
beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Suspensionen enthalten.
Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Behälter (z.B. Kartuschen), die ausgestattet
mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen
können und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen
15 Suspensionen enthalten. Geeignete Behälter (z.B. Kartuschen) und Verfahren zur
Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgashaltigen
Suspensionen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

Aufgrund der pharmazeutischen Wirksamkeit von Tiotropium betrifft die vorliegende
20 Erfindung ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Suspensionen zur
Herstellung eines Inhalativ oder nasal applizierbaren Arzneimittels, bevorzugt zur
Herstellung eines Arzneimittels zur inhalativen oder nasalen Behandlung von
Erkrankungen, in denen Anticholinergika einen therapeutischen Nutzen entfalten
können.

25 Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ferner die Verwendung der
erfindungsgemäßen Suspensionen zur Herstellung eines Arzneimittels zur
inhalativen Behandlung von Atemwegserkrankungen, bevorzugt von Asthma oder
COPD.

30 Die nachfolgenden Beispiele dienen der exemplarischen, weitergehenden Illustration
der vorliegenden Erfindung, ohne selbige auf deren Inhalt zu beschränken.

Ausgangsmaterialien

35 **Kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat:**

Zur Darstellung des kristallinen Tiotropiumbromid-monohydrats kann das gemäß der
EP 418 716 A1 erhältliche Tiotropiumbromid verwendet werden. Dieses wird dann
wie nachfolgend beschrieben umgesetzt.

- In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese
- 5 Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der Apparateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C
- 10 abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.
- 15 Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromidmonohydrat (86 % d. Th.)

- Das gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältliche kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat wurde einer Untersuchung mittels DSC (Differential Scanning Calorimetry) unterworfen. Das DSC- Diagramm weist zwei
- 20 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
- 25 STAR ausgewertet. Die Daten wurden bei einer Heizrate von 10 K/min erhoben.

- Das kristalline Tiotropiumbromid-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
- 30 wurde mit 2,5µmol Tiotropiumbromid-monohydrat in 300 mg KBr durchgeführt.

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
1280	Epoxid C-O	Streckschwingung
1035	Ester C-OC	Streckschwingung
720	Thiophen	Ringschwingung

Das nach vorstehendem Verfahren erhaltliche kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat weist gemäß Einkristallröntgenstrukturanalyse eine einfache
 5 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 K α -Strahlung erhoben. Die Strukturlösung und Verfeinerung der Kristallstruktur erfolgte mittels direkter Methoden (Programm SHELXS86) und
 10 FMLQ-Verfeinerung (Programm TeXsan).

Zur Darstellung der erfindungsgemäßen Suspensionen wird das nach vorstehendem Verfahren erhaltliche kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat nach an sich im Stand der Technik bekannten Verfahren mikronisiert, um den Wirkstoff in Form der
 15 mittleren Teilchengröße bereitzustellen, die den erfindungsgemäßen Spezifikationen entspricht.

Nachfolgend wird beschrieben, wie die Bestimmung der mittleren Teilchengröße des Wirkstoffs erfolgen kann.

20

Partikelgrößenbestimmung von Tiotropiumbromidmonohydrat, mikronisiert:

Meßgerät und Einstellungen:

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

25 **Meßgerät:** Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Sympatec
Dispergiereinheit: Trockendisperser RODOS mit Saugtrichter, Sympatec
Probenmenge: 50 mg - 400 mg
Produktzufuhr: Schwingrinne Vibri, Fa. Sympatec
 30 **Frequenz d. Vibrationsrinne:** 40 bis 100 % ansteigend
Dauer der Probenzufuhr: 15 bis 25 sek. (im Fall von 200 mg)
Brennweite: 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
5	Druck:	3 bar
	Unterdruck:	maximal
	Auswertemodus:	HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

- 10** 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
- 15** 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.

20 **Formullierungsbeispiele**

Suspensionen enthaltend neben Wirkstoff und Treibgas weitere Bestandteile:

- a) 0,02 % Tiotropium*
0,20 % Polysorbat 20
99,78 % HFA 227
- b) 0,02 % Tiotropium*
1,00 % Isopropylmyristat
98,98 % HFA 227
- c) 0,02 % Tiotropium*
0,3 % Myvacet 9-45
99,68 % HFA 227
- d) 0,04 % Tiotropium*
1,00 % Myvacet 9-08
98,96 % HFA 227

16

9

- e) 0,04 % Tiotropium*
0,04 % Polysorbat 80
99,92 % HFA 227
- f) 0,04 % Tiotropium*
0,005 % Ölsäure
99,955 % HFA 227
- g) 0,02 % Tiotropium*
0,1 % Myvacet 9-45
60,00 % HFA 227
39,88 % HFA 134a
- h) 0,02 % Tiotropium*
0,30 % Isopropylmyristat
20,00 % HFA 227
79,68 % HFA 134a
- i) 0,02 % Tiotropium*
0,01 % Ölsäure
60,00 % HFA 227
39,97 % HFA 134a

*eingesetzt in Form des Tiotropiumbromid-monohydrats
(Umrechnungsfaktor 1,2495)

5

Suspensionen enthaltend lediglich Wirkstoff und Treibgas:

- j) 0,02 % Tiotropium*
99,98 % HFA 227
- k) 0,02 % Tiotropium*
99,98 % HFA 134a
- l) 0,04 % Tiotropium*
99,96 % HFA 227
- m) 0,04 % Tiotropium*
99,96 % HFA 134a
- n) 0,02 % Tiotropium*
20,00 % HFA 227
79,98 % HFA 134a
- o) 0,02 % Tiotropium*
60,00 % HFA 227
39,98 % HFA 134a

12

p) 0,04 % Tiotropium*
40,00 % HFA 227
59,96 % HFA 134a

q) 0,04 % Tiotropium*
80,00 % HFA 227
19,96 % HFA 134a

*eingesetzt in Form des Tiotropiumbromid-monohydrats
(Umrechnungsfaktor 1,2495)

Patentansprüche

- 1) Suspensionen des kristallinen Tiotropiumbromid-Monohydrats in den Treibgasen HFA 227 und/oder HFA 134a, gegebenenfalls in Mischung mit einem oder mehreren weiteren Treibgasen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Propan, Butan, Pentan, Dimethylether, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , Isobutan, Isopentan und Neopentan.
5
- 2) Suspensionen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie zwischen 0,001 und 0,8% Tiotropium enthalten.
10
- 3) Suspensionen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als weitere Bestandteile oberflächenaktive Mittel (Tenside, Surfactants), Adjuvantien, Antioxidantien und/oder Geschmacksmittel enthalten.
15
- 4) Suspensionen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als oberflächenaktive Mittel (Tenside, Surfactants) eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysorbat 20, Polysorbat 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, Isopropylmyristat, Ölsäure, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Brij, Ethyloleat, Glyceryltrioleat, Glycerylmonolaurat, Glycerylmonooleat, Glycerylmonosterat, Glycerylmonoridnoleate, Cetylalcohol, Sterylalkohol, Cetylpyridiniumchlorid, Blockpolymere, natürliches Öl, Ethanol und Isopropanol enthalten.
20
- 5) Suspensionen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Adjuvantien eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Albumin, Ascorbinsäure, Aspartam, Betain, Cystein, Phosphorsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure und Zitronensäure enthalten.
25
- 6) Suspensionen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Antioxidantien eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Zitronensäure, Natriumedetat, Edtinsäure, Tocopherolen, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol und Ascorbylpalmitat enthalten.
30
35
- 7) Suspensionen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben dem Wirkstoff und dem oder den Treibgasen keine weiteren Bestandteile enthalten.

- 8) Verwendung einer Suspension gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, bevorzugt zur Herstellung eines Arzneimittels zur inhalativen oder nasalen Behandlung von Erkrankungen, in denen Anticholinergika einen therapeutischen Nutzen entfalten können.
- 9) Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Erkrankungen um Atemwegserkrankungen, bevorzugt um Asthma oder COPD handelt.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Treibgasformulierungen enthaltend Suspensionen des kristallinen Monohydrats von (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-
5 dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromid.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION R TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 08 April 2003 (08.04.03)	
Applicant's or agent's file reference 1-1316-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/02898	International filing date (day/month/year) 20 March 2003 (20.03.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 28 March 2002 (28.03.02)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG at 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(d) 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>
28 Marc 2002 (28.03.02)	102 14 263.7	DE	31 Marc 2003 (31.03.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Chantal AUMAITRE
Facsimile No. (41-22) 740-1435	Telephone No. (41-22) 338 8889

PCT

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

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173
55218 INGELHEIM Eingang CD Patents
ALLEMAGNE

20. Okt. 2003

SS gesehen erledigt

IMPORTANT NOTICE

Date of mailing(day/month/year) 09 October 2003 (09.10.03)		
Applicant's or agent's file reference 1-1316-PCT		
International application No. PCT/EP03/02898	International filing date(day/month/year) 20 March 2003 (20.03.03)	Priority date(day/month/year) 28 March 2002 (28.03.02)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		

ERFASST

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

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

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

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

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

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

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 09 October 2003 (09.10.03) under No. 03/082252

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

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

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

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

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

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

PCT**INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION**

(PCT Rule 61.3)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173 Elrigang CD Patents
55216 INGELHEIM
ALLEMAGNE

20. Okt. 2003

55	gelesen	erledigt
☒	☒	☒

IMPORTANT INFORMATION

Date of mailing(day/month/year) 09 October 2003 (09.10.03)		
Applicant's or agent's file reference 1-1316-PCT		
International application No. PCT/EP03/02898	International filing date(day/month/year) 20 March 2003 (20.03.03)	Priority date(day/month/year) 28 March 2002 (28.03.02)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		

- 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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
National: AU, BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NI, NO, PL, RO, RU, SK, US
- The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:
AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National: AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1) (a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3) (b) and Rule 74.1).

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

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

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

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 1/1316-PCT	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02898	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20. März 2003 (20.03.2003)	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 28. März 2002 (28.03.2002)	
Bezeichnung der Erfindung HFA-Suspensionsformulierungen enthaltend ein Anticholinergikum			
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 GMBH & CO. KG Bingerstr. 173 55216 Ingelheim am Rhein DE		Telefonnr.: 06132-77 2463	
		Telefaxnr.: 06132-77 4377	
		Fernschreiber:	
		Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) SCHMELZER, Christel Welfenstrasse 14 55218 Ingelheim am Rhein			
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)			
Staatsangehörigkeit (Staat):		Sitz oder Wohnsitz (Staat):	
☐ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.			

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFTDie folgende Person ist ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreterund ☐ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreiber.:

Registrierungs- des Anwalts beim Amt:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.**Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG****Erklärung betreffend Änderungen:***

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

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

aufgenommen wird.

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

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

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: **Deutsch**☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.**Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN**

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

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

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

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

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

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

erhalten nicht erhalten

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

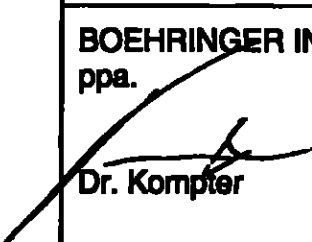
Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

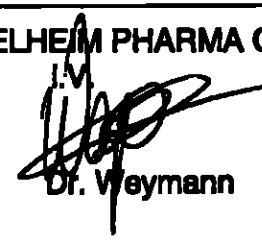
- | | |
|--|--|
| 1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung | 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift |
| 2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht | 6. ☐ Sequenzprotokoll in computerisierbarer Form |
| 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht | 7. ☐ sonstige (einzeln auflühren): |
| 4. ☐ Kopie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

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

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

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
ppa.


Dr. Kompter


Dr. Weymann

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

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

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

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

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

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02898 Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1316-PCT	Eingangstempel der IPEA
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	
Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	
1. Gebühr für die vorläufige Prüfung	1.530 P
2. Bearbeitungsgebühr (<i>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.</i>)	159 H
3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein	1.689 €
INSGESAMT	
Zahlungsart	
☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)	☐ Barzahlung
☐ Scheck	☐ Gebührenmarken
☐ Postanweisung	☐ Kupons
☐ Bankwechsel	☐ Sonstige (einzeln angeben):
ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGS-AUFTRAG <i>(diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldedörtern)</i>	
☒ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.	IPEA/ <u>EP</u>
☒ <i>(Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.</i>	Kontonummer: <u>2800.0140</u>
	Datum: <u>06.06.2003</u>
	Name: <u>BOEHRINGER INGELHEIM GMBH</u>
	Unterschrift: <u>I.V.</u> <u>[Signature]</u> <u>I.V.</u> <u>[Signature]</u>
	Dr. Kompter Dr. Weymann

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

15. Juli 2003 28

**Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE**

PCT	gesehen	erledigt
	<i>[Handwritten Signature]</i>	

An

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG**
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

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

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

Absenddatum
(Tag/Monat/Jahr) 11-07-2003

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
Case 1/1316-PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/ 02898

Internationales Anmeldedatum
(Tag/Monat/Jahr)
20/03/2003

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
28/03/2002

Anmelder

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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:

11/06/2003

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, P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Niederlande
Tel.: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

CARDENAS C E

Tel. (+31-70) 340-3370



PCT

An:					
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		Eingang CD Patents 13. Okt. 2003		MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS (Regel 71.1 PCT)	
SB		gesehen		erledigt	
10/10		10/10		Abmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10.10.2003	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1316-PCT				WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP03/02898		Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20.03.2003		Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28.03.2002	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde		Bevollmächtigter Bediensteter	
 Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentean 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3016		Janzing, M Tel. +31 70 340-4140	



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1316-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Forschungsberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02898	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20/03/2003
(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/03/2002	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	

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

Dieser internationale Forschungsbericht umfasst insgesamt 4 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 offenbaren 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 Anmeldzeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erteilten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

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

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

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Forschungsberichts eine Stellungnahme vorlegen.

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

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
P, A	WO 02 30928 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;KULINNA CHRISTIAN (DE); TRUNK MICHAEL) 18. April 2002 (2002-04-18) Seite 10, Zeile 33 -Seite 11, Zeile 9 Anspruch 1 ---	1-9
A	WO 01 78743 A (GLAXO GROUP LTD ;ROCHE TREVOR CHARLES (GB); GAVIN BRIAN CHARLES (1) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Beispiele 1-3 -----	1-9

1

Im Forschungsbericht angeführtes Patenzdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0236106	A	10-05-2002	DE 10062712 A1	20-06-2002
			AU 1057502 A	15-05-2002
			AU 1403002 A	15-05-2002
			AU 2174102 A	15-05-2002
			DE 10152369 A1	08-05-2002
			WO 0236591 A2	10-05-2002
			WO 0236163 A2	10-05-2002
			WO 0236106 A2	10-05-2002
			US 2002151541 A1	17-10-2002
			US 2002137764 A1	26-09-2002
			US 2002183292 A1	05-12-2002
			AU 2492602 A	24-06-2002
			AU 3169102 A	24-06-2002
			WO 0247667 A2	20-06-2002
			WO 0247668 A2	20-06-2002
WO 0238154	A	16-05-2002	DE 10056104 A1	23-05-2002
			AU 2791002 A	21-05-2002
			WO 0238154 A1	16-05-2002
			US 2002193392 A1	19-12-2002
WO 0007567	A	17-02-2000	AT 234604 T	15-04-2003
			AU 749697 B2	04-07-2002
			AU 4893999 A	28-02-2000
			CA 2338680 A1	17-02-2000
			WO 0007567 A1	17-02-2000
			CN 1315852 T	03-10-2001
			DE 59904648 D1	24-04-2003
			EP 1102579 A1	30-05-2001
			JP 2002522374 T	23-07-2002
			NO 20010531 A	31-01-2001
			NZ 509489 A	25-10-2002
			US 6475467 B1	05-11-2002
WO 0230928	A	18-04-2002	AU 1499602 A	22-04-2002
			WO 0230928 A1	18-04-2002
			US 2002169321 A1	14-11-2002
WO 0178743	A	25-10-2001	AU 4854001 A	30-10-2001
			EP 1274440 A1	15-01-2003
			WO 0178743 A1	25-10-2001

34

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2003) FFFA55T
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1316-PCT
I	Bezeichnung der Erfindung	HFA-SUSPENSIONSFÖRMULIERUNGEN ENTHALTEND EIN ANTICHOLINERGİKUM
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 GMBH & CO. 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)	SCHMELZER, Christel
III-1-5	Anschrift:	Welfenstrasse 14 D-55218 INGELHEIM AM RHEIN Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

35

IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
IV-1-2	Anschrift	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	06132/77-2463
IV-1-4	Telefaxnr.	06132/77-4377
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 NZ 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 Mitgliedstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat 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 BE 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 LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX NZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

V-3	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.		
V-4	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE	
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-1-1	Anmeldedatum	28 März 2002 (28.03.2002)	
VI-1-2	Nummer	102 14 263.7	
VI-1-3	Staat	DE	
VII-1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	-	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit	-	
IX	Kontrolliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	4	-
IX-2	Beschreibung	10	-
IX-3	Ansprüche	2	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	17	
	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

IX-10	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll	
IX-20	Sprache der Int. Anmeldung	Deutsch
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	
X-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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 GMBH & CO. KG
X-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Weymann
X-2-3	Eigenschaft	i.V. 

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

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

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

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

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

1-1316-PCT

38

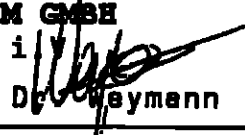
Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 18.03.2003 11:14:03 AM

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

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen			
0-1	Internationales Aktenzeichen.			
0-2	Eingangsstempel des Anmeldeamts			
0-4	Formular - PCT/RO/101 (Anlage) PCT Blatt für die Gebührenberechnung 0-4-1 erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2003)		
0-8	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1316-PCT		
2	Anmelder	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, et al.		
12	Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	Höhe der Gebühr/Multiplikator	Gesamtbeträge (EUR)	
12-1	Übermittlungsgebühr T	⇒	100	
12-2-1	Researchgebühr S	⇒	945	
12-2-2	International search to be carried out by	EP		
12-3	Internationale Gebühr Grundgebühr (erste 30 Blätter) b1	444		
12-4	Anzahl der Blätter über 30	0		
12-5	Zusatzblattgebühr (X)	10		
12-6	Gesamtbetrag der weiteren Gebühren b2	0		
12-7	b1 + b2 = B	444		
12-8	Bestimmungsgebühren Anzahl der in der internationalen Anmeldung vorgenommenen Bestimmungen	95		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5		
12-10	Bestimmungsgebühr (X)	96		
12-11	Gesamtbetrag der Bestimmungsgebühren D	480		
12-12	PCT-EASY-Gebührenermäßigung R	-137		
12-13	Gesamtbetrag der internationalen Gebühr (B+D-R) I	⇒	787	
12-17	Gesamtbetrag der zu zahlenden Gebühren (T+S+H+P)	⇒	1.832	
12-19	Zahlungsart	Abbuchungsauftrag		
12-20	Anweisungen betreffend laufendes Konto Das Anmeldeamt:	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)		
12-20-1	Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen..	✓		

39

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 18.03.2003 11:14:03 AM

12-20-2	Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben..	✓
12-21	Nummer des laufenden Kontos	2800.0140
12-22	Datum	18 März 2003 (18.03.2003)
12-23	Name und Unterschrift	BOEHRINGER INGELHEIM GMBH I.V.  i.V.  Dr. Kompter Dr. Weymann

PRÜFPROTOKOLL UND BEMERKUNGEN

13-2-7	Prüfergebnisse Inhalt	Gelb! Die Vollmacht oder eine Kopie der allgemeinen Vollmacht muß beigelegt werden, es sei denn, alle Anmelder unterzeichnen den Antrag
		Grün? Die internationale Anmeldung enthält keine Zeichnung(en). Bitte überprüfen.
13-2-9	Prüfergebnisse Zahlung	Grün? Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht

PCT

POWER OF ATTORNEY

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

(PCT Rule 90.4)

21/40

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

Christel Schmelzer
Welfenstrasse 14
55218 Ingelheim, Germany

hereby appoints (appoint) the following person as:

☐

agent

☒

common representative

Name and address

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, Germany

to represent the undersigned before

☒

all the competent International Authorities

☐

the International Searching Authority only

☐

the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below:

Title of the invention:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1316

International application number (if already available):

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

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

Christel SCHMELZER

Date:

Jan 16, 2003 Christel Schmelzer



42
41

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 14 263.7
Anmeldetag: 28. März 2002
Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma KG,
Ingelheim/DE
Bezeichnung: HFA-Suspensionsformulierungen enthaltend
ein Anticholinergikum
IPC: A 61 K 31/538

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 19. Dezember 2002
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



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

XZ
42

Absender: ANMELDEAMT

PCT

An		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim ALLEMAGNE		
Eingang CD Patents 28 März 2003		
SB	gesehen	erledigt
124		

**MITTEILUNG DES INTERNATIONALEN
AKTENZEICHENS UND DES
INTERNATIONALEN ANMELDEDATUMS**

(Regel 20.5.c) PCT)

Absenddatum (Tag/Monat/Jahr)	26.03.2003
---------------------------------	------------

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1316-PCT		WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/ 02898	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20/03/2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/03/2002	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG			
Bezeichnung der Erfindung			

- Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationalen Anmeldung das oben genannte internationale Aktenzeichen und internationale Anmeldedatum zuerkannt worden ist.
- Weiterhin wird dem Anmelder mitgeteilt, daß das Aktenexemplar der internationalen Anmeldung dem Internationalen Büro am oben angegebenen Absenddatum übermittelt worden ist.
- ☐ Sonstiges: _____

* Das Internationale Büro überwacht die Übermittlung des Aktenexemplars durch das Anmeldeamt und unterrichtet den Anmelder über dessen Eingang (mit Formblatt PCT/IB/301). Ist das Aktenexemplar 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. 3818 Patentkan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  S. Aulbers tel: (070) 340 1500
--	--

43

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	PCT/EP 0 3 / 0 2 8 9 8
0-2	Internationales Anmeldedatum	(20. 03. 2003) 20 MAR 2003
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	EUROPEAN PATENT OFFICE POT INTERNATIONAL APPLICATION
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2003)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1316-PCT
I	Bezeichnung der Erfindung	HFA-SUSPENSIONSFORMULIERUNGEN ENTHALTEND EIN ANTICHOLINERGİKUM
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 GMBH & CO. 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)	SCHMELZER, Christel
III-1-5	Anschrift:	Welfenstrasse 14 D-55218 INGELHEIM AM RHEIN Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

44

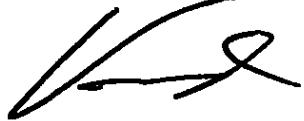
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
IV-1-2	Anschrift:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	06132/77-2463
IV-1-4	Telefaxnr.	06132/77-4377
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 NZ 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 BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR und jeder weitere Staat, der ^{A20} Mitgliedstaat 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 ME NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

A201

46
45

V-5	Erklärung bzgl. vororglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.		
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vororgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE	
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-1-1	Anmeldedatum	28 März 2002 (28.03.2002)	
VI-1-2	Nummer	102 14 263.7	
VI-1-3	Staat	DE	
VII-1	Gewählte Internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	-	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit	-	
IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	4	-
IX-2	Beschreibung	10	-
IX-3	Ansprüche	2	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	17	
	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

✓
46

IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll	
IX-20	Sprache der Int. Anmeldung	Deutsch
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	
X-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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 GMBH & CO. KG
X-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Weymann
X-2-3	Eigenschaft	i.V. 

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	(20.03.03) 20 MAR 2003
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser Int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

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

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)48
47

Aktanzzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1316-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktanzzeichen PCT/EP03/02898	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20.03.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28.03.2002
Internationale Patentschließung (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/72		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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 Bescheids II ☐ Priorität III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 68.2 a)ii) 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 11.06.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 10.10.2003	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5618 Patentplan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter von Eggelkraut-Gotta Tel. +31 70 340-4732 	

I. Grundlage des Berichts

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

Beschreibung, Seiten

1-10 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-9 in der ursprünglich eingereichten Fassung

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

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

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

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

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

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

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

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 beigelegen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

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

1. Feststellung	
Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-9 Nein: Ansprüche -
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja: Ansprüche 1-9 Nein: Ansprüche -
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja: Ansprüche 1-9 Nein: Ansprüche -

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

V. Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

**WO 00 07567 A (HERZOG KURT ;JAGO RES AG (CH); KRAUS HOLGER (CH);
MUELLER WALZ RUD) 17. Februar 2000 (2000-02-17)**

2 NEUHEIT (Art. 33(2) PCT)

2.1 Dokument WO 0007567 offenbart eine Suspension (D3, Beispiel 7) von mikronisiertem Tiotropiumbromid und mikronisiertem Nedocromil-Natrium in einem Gemisch von HFA 227 und HFA 134a, das 0.5 % Ethanol enthält.

2.2 Der Gegenstand der Ansprüche 1-9 ist somit im Sinne von Artikel 33(2) PCT neu.

3 ERFINDERISCHE TÄTIGKEIT (Art. 33(3) PCT)

3.1 Dokument WO 0007567 wird als nächstliegender Stand der Technik angesehen. Der Gegenstand des Anspruchs 1 unterscheidet sich dadurch, daß kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat anstelle von Tiotropiumbromid eingesetzt wird.

3.2 Der technische Effekt ist eine besonders stabile Suspension in HFA 227 und/oder HFA 134a.

3.3 Objektive Aufgabe ist eine Suspension mit einer besonders geeigneten Modifikation des Tiotropiumbromids zu finden.

3.4 Die Lösung ist eine Suspension von kristallinem Tiotropiumbromid-Monohydrat in HFA 227 und/oder HFA 134a.

3.5 D3 ist kein Hinweis auf kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat zu entnehmen. Die Lösung des Problems ist weder offenbart noch offensichtlich und somit erfinderisch.

4 GEWERBLICHE ANWENDBARKEIT (Art. 33(4) PCT)

~~52~~
51

4.1 Ansprüche 1-9 sind gewerblich anwendbar.

~~52~~
51

4.1 Ansprüche 1-9 sind gewerblich anwendbar.

Traducción

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

5/3
52

Referencia del expediente del agente o solicitante CASE 1-1316-PCT	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/02898	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 20/03/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28/03/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 9/72		
Solicitante BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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 607 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 11/06/2003	Fecha de terminación de este reporte 10/10/2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina de Patentes Europeas-P.B. 5816 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk- Pays Bas Tel.: +31 70 340-2040 Tx: 31 851 epo nl Fax.: +31 70 340-3018	Funcionario Autorizado von Eggelkraut-Gotta Teléfono No. +31 70 340 - 4732

Formato PCT/IPEA409 (portada) (enero 1994)

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 – 10, como se presentaron originalmente

☒ Las reivindicaciones:
números 1 – 9, 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.)

57
54

6. Cualquier observación adicional:

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 – 9	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	1 - 9	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1 – 9	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja anexa

SS

V. Ref. al punto 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. Se hace referencia a los siguientes documentos:

WO 00 07567 A (HERZOG KURT; JAGO RES AG (CH); KRAUS HOLGER (CH); MUELLER WALZ RUD) 17 de febrero de 2000 (2000-02-17)

2. NOVEDAD (Artículo 33(2) del PCT)

2.1. El documento WO 0007567 divulga una suspensión (D3, ejemplo 7) de bromuro de tiotropio micronizado y sodio de nedocromilo micronizado en una mezcla de HFA 227 y HFA 134a, que contiene 0.5% de etanol.

2.2. De esta manera el objeto de las reivindicaciones 1 a 9 es nuevo en el sentido del artículo 33(2) del PCT.

3. NIVEL INVENTIVO (Artículo 33(3) del PCT)

3.1. El documento WO 0007567 es tomado como el estado de la técnica más cercano. El objeto de la reivindicación 1 se diferencia en que se coloca monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino en vez de bromuro de tiotropio.

3.2. El efecto técnico es una suspensión especialmente estable en HFA 227 y/o HFA 134a.

3.3. La tarea objeto es encontrar una suspensión con una modificación especialmente apropiada del bromuro de tiotropio.

DB
SB

3.4. La solución es una suspensión de monohidratos de bromuro de tiotropio cristalino en HFA 227 y/o HFA 134a.

3.5. Del documento D3 no se deriva ningún indicativo de monohidratos de bromuro de tiotropio. La solución del problema no es ni divulgada ni evidente y por lo tanto inventiva.

4. APLICABILIDAD INDUSTRIAL (Artículo 33(4) del PCT)

4.1. Las reivindicaciones 1 a 9 tienen aplicabilidad industrial.

Formulaciones en suspensión con HFA que contienen un anticolinérgico

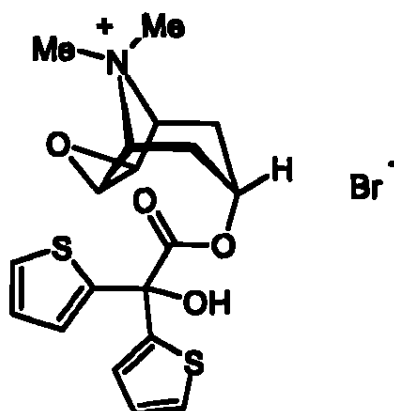
La invención se refiere a preparaciones con gas comprimido para aerosoles
5 dosificadores, con formulaciones en suspensión del monohidrato cristalino de
bromuro de (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-
-tríciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonato, a procedimientos para su preparación, y a su empleo para
preparar un medicamento, en especial para preparar un medicamento con acción
anticolinérgica.

10

Antecedentes de la invención

El compuesto bromuro de (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-
-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano es conocido a partir de la solicitud de
15 patente europea EP 418 716 A1, y tiene la siguiente estructura química:

20



25

(I)

El compuesto posee valiosas propiedades farmacológicas, y es conocido por el
30 nombre de bromuro de tiotropio (BA579). El bromuro de tiotropio constituye un
anticolinérgico muy eficaz, y puede desarrollar por tanto su utilidad terapéutica en la
terapia del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (siglas inglesas
COPD = chronic obstructive pulmonary disease).

35 La administración del bromuro de tiotropio se realiza preferentemente por in-
halación.

Es misión de la presente invención el poner a disposición aerosoles dosificados con HFA, que contienen como única sustancia activa bromuro de tiotropio en forma suspendida.

5

Descripción detallada de la invención

Se ha hallado que, dependiendo de la elección de las condiciones que se pueden aplicar en la purificación del producto bruto obtenido tras la preparación técnica, el bromuro de tiotropio puede presentarse en distintas modificaciones cristalinas.

10

Se ha hallado que se pueden conseguir a voluntad estas distintas modificaciones eligiendo los disolventes empleados en la cristalización y eligiendo las condiciones de procedimiento durante el proceso de cristalización. El monohidrato cristalino del bromuro de tiotropio ha demostrado ser especialmente apropiado para preparar las

15

Por consiguiente, la presente invención se refiere a suspensiones de este monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio en los gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a, eventualmente mezclados con uno o varios gases portadores adicionales, preferentemente seleccionados del grupo compuesto por propano, butano, pentano,

20

dimetiléter, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano. De acuerdo con la invención, se prefieren las suspensiones que contienen como gas portador sólo HFA 227, una mezcla de HFA 227 y HFA 134a, o bien sólo

25

Si en las formulaciones en suspensión de acuerdo con la invención se emplean, además de los gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a, uno o varios gases portadores adicionales seleccionados del grupo de propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano, la proporción de estos componentes adicionales del gas portador se sitúa preferentemente por debajo de 50 %, más preferentemente por debajo de 40%, y de manera especialmente

35

preferente por debajo de 30%.

Las suspensiones de acuerdo con la invención contienen preferentemente entre 0,001 y 0,8% de tiotropio. Son más preferidas, de acuerdo con la invención, suspensiones que contienen de 0,08 a 0,5%, de manera especialmente preferente 0,2 a 0,4% de tiotropio.

5

Se ha de entender por tiotropio el catión amonio libre. Las suspensiones en gas portador de acuerdo con la invención están caracterizadas porque contienen tiotropio en forma de su monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio, extraordinariamente adecuado para esta administración. Por tanto, la presente invención se refiere
10 preferentemente a suspensiones que contienen entre 0,0012 y 1% de monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio. Tienen un interés especial, de acuerdo con la invención, suspensiones que contienen 0,1 a 0,62% de monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio, de manera especialmente preferente 0,25 a 0,5% de monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio.

15

Cuando, en el marco de la presente invención, se mencionan datos porcentuales, se trata siempre de porcentajes en masa. Si las proporciones en masa de tiotropio se expresan como porcentajes en masa, los valores correspondientes para el monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio, que se emplea preferentemente en el
20 marco de la presente invención, se pueden obtener multiplicando por el factor de cálculo 1,2495.

Eventualmente, en el marco de la presente invención, en lugar del término "suspensión", se emplea también la expresión "formulación en suspensión". Se debe
25 considerar que ambos términos tienen en el marco de la presente invención el mismo significado.

Los aerosoles para inhalación o las formulaciones en suspensión que contienen gas portador, de acuerdo con la invención, pueden contener además otros
30 componentes tales como agentes tensioactivos, coadyuvantes, antioxidantes o agentes saborizantes.

Los agentes tensioactivos eventualmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención están seleccionados preferentemente del grupo compuesto
35 por Polysorbat 20, Polysorbat 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, polietilenglicol, Brij, oleato de etilo, trioleato de glicerilo,

monolaurato de glicerilo, mono-oleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monorricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cloruro de cetilpiridinio, polímeros de bloques, aceite natural, etanol e isopropanol. De las sustancias auxiliares para suspensiones antes mencionadas se emplean preferentemente
5 Polysorbat 20, Polysorbat 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 o miristato de isopropilo. De manera especialmente preferente se emplean Myvacet 9-45 o miristato de isopropilo. Si las suspensiones de acuerdo con la invención contienen agentes tensioactivos, éstos se emplean preferentemente en una proporción de 0,0005 - 1 %, de manera especialmente preferente 0,005 - 0,5 %.

10

Los coadyuvantes eventualmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención están seleccionados preferentemente del grupo compuesto por alanina, albúmina, ácido ascórbico, aspartamo, betaina, cisteína, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido cítrico. De ellos se emplean de manera
15 especialmente preferente el ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido cítrico, de manera especialmente preferente ácido clorhídrico o ácido cítrico. Si las suspensiones de acuerdo con la invención contienen coadyuvantes, éstos se emplean preferentemente en una proporción de 0,0001-1,0 %, preferentemente 0,0005-0,1 %, de manera especialmente preferente 0,001-0,01 %, teniendo una especial importancia
20 de acuerdo con la invención una proporción de 0,001-0,005 %.

Los antioxidantes eventualmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención están seleccionados preferentemente del grupo compuesto por ácido ascórbico, ácido cítrico, edetato sódico, ácido edético, tocoferoles, butilhidroxitolueno,
25 butilhidroxianisol y palmitato de ascorbilo, empleándose preferentemente tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o palmitato de ascorbilo.

Los agentes saborizantes eventualmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención están seleccionados preferentemente del grupo compuesto
30 por menta, sacarina, Dentomint, aspartamo y aceites esenciales (por ejemplo de canela, de anís, mentol, alcanfor), siendo especialmente preferidos, por ejemplo, menta o Dentomint®.

Con vistas a la administración por inhalación es necesario preparar la sustancia
35 activa en forma finamente dividida. Para ello, o bien se muele (se microniza) el monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio que se puede obtener tal como se

explica con detalle en la parte experimental, o bien se obtiene en forma finamente dividida por medio de otros procedimientos técnicos (por ejemplo precipitación, secado por pulverización) conocidos en principio en el estado de la técnica.

5 En el estado de la técnica son conocidos procedimientos para micronizar sustancias activas. Tras la micronización, la sustancia activa tiene preferentemente un tamaño medio de partícula de 0,5 a 10 μm , más preferentemente de 1 a 6 μm , de manera especialmente preferente 1,5 a 5 μm . Preferentemente al menos 50% de las partículas de sustancia activa, más preferentemente al menos 60% de las partículas
10 de sustancia activa, y de manera especialmente preferente al menos 70% de las partículas de sustancia activa, tienen un tamaño de partícula que se sitúa dentro del intervalo de tamaños antes mencionado. De manera especialmente preferente al menos 80%, y muy preferentemente al menos 90% de las partículas de sustancia activa tienen su tamaño de partícula dentro de los intervalos antes mencionados.

15

Sorprendentemente, se ha hallado que también se pueden preparar suspensiones que contengan exclusivamente, aparte de los gases portadores mencionados, la sustancia activa y ningún otro aditivo. Por consiguiente, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a suspensiones que contienen exclusivamente la
20 sustancia activa, sin otros aditivos.

Para preparar las suspensiones de acuerdo con la invención se puede proceder según procedimientos conocidos en el estado de la técnica. Para ello se mezclan los componentes de la formulación con el gas portador o los gases portadores
25 (eventualmente a bajas temperaturas) y se envasan en recipientes apropiados.

Las suspensiones que contienen gas portador, de acuerdo con la invención, antes mencionadas, pueden ser administradas mediante inhaladores conocidos en el estado de la técnica (inhaladores dosificadores a presión, siglas inglesas pMDIs =
30 = pressurized metered dose inhalers). Por tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a medicamentos en forma de suspensiones como las antes descritas, junto con uno o varios inhaladores adecuados para administrar estas suspensiones. La presente invención se refiere, además, a inhaladores caracterizados porque contienen suspensiones que contienen gas portador, de acuerdo con la
35 invención, descritas en lo que antecede.

La presente invención se refiere además a recipientes (cartuchos) que, provistos de una válvula apropiada, pueden ser empleados en un inhalador adecuado, y que contienen una de las suspensiones que contienen gas portador, de acuerdo con la invención, descritas en lo que antecede. En el estado de la técnica se conocen recipientes (cartuchos) adecuados, y procedimientos para llenar estos cartuchos con las suspensiones que contienen gas portador, de acuerdo con la invención.

En virtud de la actividad farmacéutica del tiotropio, la presente invención se refiere, además, al empleo de las suspensiones de acuerdo con la invención para preparar un medicamento administrable por inhalación o por vía nasal, preferentemente para preparar un medicamento destinado al tratamiento por inhalación o por vía nasal de enfermedades en las cuales los anticolinérgicos puedan desarrollar una utilidad terapéutica.

De manera especialmente preferente, la presente invención se refiere además al empleo de las suspensiones de acuerdo con la invención para preparar un medicamento destinado al tratamiento por inhalación de enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente asma ó COPD.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar de manera amplia y ejemplar la presente invención, sin limitarla al contenido de los mismos.

Materiales de partida

Monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio:

25

Para preparar el monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio se puede utilizar el bromuro de tiotropio que se puede obtener según el documento EP 418 716 A1. Después se puede hacer reaccionar éste de la manera que se describe a continuación.

30

En un recipiente de reacción adecuado se añaden 15,0 kg de bromuro de tiotropio a 25,7 kg de agua. Se calienta la mezcla hasta 80-90°C y se agita, manteniendo la temperatura, hasta que se obtiene una solución transparente. Se suspende carbón activo (0,8 kg), húmedo de agua, en 4,4 kg de agua, se incorpora esta mezcla a la solución que contiene tiotropio, y se enjuaga con 4,3 kg de agua. Se agita durante al menos 15 minutos a 80-90°C la mezcla así obtenida, y a continuación se filtra, a través

35

de un filtro calentado, hacia un aparato previamente calentado a una temperatura de camisa de 70°C. Se lava el filtro con 8,6 kg de agua. Se enfría el contenido del aparato hasta una temperatura de 20-25°C, a un ritmo de 3-5°C cada 20 minutos. Después se continúa enfriando el aparato hasta 10-15°C mediante enfriamiento con agua fría, y se completa la cristalización agitando durante al menos una hora más. Se aísla el cristalizado por medio de un embudo Nutsche, se lava la torta cristalina aislada con 9 litros de agua fría (a 10-15°C) y con acetona fría (a 10-15°C). Se secan a 25°C los cristales obtenidos, durante 2 horas, en corriente de nitrógeno.

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

10

Se sometió el monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio, que se puede obtener según el modo de procedimiento antes descrito, a un análisis por DSC (calorimetría diferencial de barrido, siglas Inglesas de Differential Scanning Calorimetry). El diagrama DSC presenta dos señales características. La primera señal endotérmica, relativamente amplia, entre 50 y 120°C, es atribuible a la deshidratación del monohidrato de bromuro de tiotropio para dar la forma anhidra. El segundo máximo endotérmico a $230 \pm 5^\circ\text{C}$, relativamente agudo, se ha de asignar a la fusión de la sustancia. Estos datos fueron obtenidos con un aparato Mettler DSC 821, y se evaluaron con el paquete de programas STAR de Mettler. Los datos fueron registrados a un ritmo de calentamiento de 10 K/minuto.

El monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio fue caracterizado mediante espectroscopía IR. Los datos fueron obtenidos mediante un espectrofotómetro FTIR Nicolet, y se evaluaron mediante el paquete de programas OMNIC, versión 3.1, de Nicolet. La medida se llevó a cabo con 2,5 μmol de monohidrato de bromuro de tiotropio en 300 mg de KBr.

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

Número de onda (cm^{-1})	Asignación	Tipo de vibración
3570, 3410	O-H	vibración de tensión
3105	C-H arílico	vibración de tensión
1730	C=O	vibración de tensión
1260	C-O de epóxido	vibración de tensión
1035	C-OC de éster	vibración de tensión
720	tiófeno	vibración de anillo

El monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio que se puede obtener según el procedimiento antes descrito, presenta en el análisis de monocristal por rayos X una celda monoclinica sencilla con las siguientes dimensiones: $a = 18,0774 \text{ \AA}$, $b = 11,9711 \text{ \AA}$, $c = 9,9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102,691^\circ$, $V = 2096,96 \text{ \AA}^3$. Estos datos han sido obtenidos mediante un difractómetro de cuatro círculos AFC7R (Rigaku), utilizando la radiación $K\alpha$ del cobre monocromatizada. La resolución estructural y el refinamiento de la estructura cristalina fueron realizados por métodos directos (programa SHELXS86) y refinamiento FMLQ (programa TeXsan).

Para preparar las suspensiones de acuerdo con la invención se microniza por métodos en sí conocidos en el estado de la técnica, con exclusión de la humedad, el monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio que se puede obtener según el procedimiento precedente, con el fin de obtener la sustancia activa en una forma con tamaño medio de partícula que corresponda a las especificaciones de acuerdo con la invención.

A continuación se describe cómo se puede efectuar la determinación del tamaño medio de partícula de la sustancia activa.

Determinación del tamaño de partícula del monohidrato de bromuro de tiotropio, micronizado:

Aparato de medida y ajustes:

Se utilizó el aparato de acuerdo con las instrucciones de empleo del fabricante.

25

Aparato de medida: espectrómetro de difracción láser (HELOS), Sympatec

Unidad dispersora: dispersor en seco RODOS con embudo de aspiración, Sympatec

Cantidad de muestra: 50 mg - 400 mg

Aportación de producto: canal vibratorio Vibri, firma Sympatec

30 Frecuencia del canal vibratorio: creciente de 40 a 100%

Duración del aporte de muestra: 15 a 25 segundos (en el caso de 200 mg)

Distancia focal: 100 mm (Intervalo de medida: 0,9 - 175 μm)

Tiempo de medida: aprox. 15 segundos (en el caso de 200 mg)

Duración del ciclo: 20 milisegundos

35 Arranque/parada a: 1% en el canal 28

Gas dispersante: aire comprimido

Presión: 3 bares
 Depresión: máxima
 Modo de cálculo: HRLD

5 **Preparación de la muestra / aportación del producto:**

Se pesan aproximadamente 200 mg de producto en una tarjeta de cartulina. Con otra tarjeta de cartulina se desmenuzan todos los aglomerados grandes. Después se esparce el polvo, distribuido finamente, sobre la mitad anterior del canal vibratorio (a partir de aproximadamente 1 cm del borde anterior).

Una vez iniciada la medición se hace variar la frecuencia del canal vibrador desde aproximadamente 40% hasta 100% (hacia el final de la medición). La aportación de muestra debe ser lo más continua posible. No obstante, tampoco debe ser demasiado grande la cantidad de producto, para conseguir una dispersión suficiente. El tiempo durante el cual es aportada la muestra entera asciende, en el caso de 200 mg, por ejemplo, a 15 hasta 25 segundos.

20 **Ejemplos de formulación**

Suspensiones que contienen, además de sustancia activa y gas portador, otros componentes:

- | | |
|----|-----------------------------------|
| a) | 0,02 % de tiotropio* |
| | 0,20 % de Polysorbat 20 |
| | 99,78 % de HFA 227 |
| b) | 0,02 % de tiotropio* |
| | 1,00 % de miristato de isopropilo |
| | 98,98 % de HFA 227 |
| c) | 0,02 % de tiotropio* |
| | 0,3 % de Myvacet 9-45 |
| | 99,68 % de HFA 227 |

- d) 0,04 % de tiotropio*
1,00 % de Myvacet 9-08
98,96 % de HFA 227
- e) 0,04 % de tiotropio*
0,04 % de Polysorbat 80
99,92 % de HFA 227
- f) 0,04 % de tiotropio*
0,005 % de ácido oleico
99,955 % de HFA 227
- g) 0,02 % de tiotropio*
0,1 % de Myvacet 9-45
60,00 % de HFA 227
39,88 % de HFA 134a
- h) 0,02 % de tiotropio*
0,30 % de miristato de isopropilo
20,00 % de HFA 227
79,68 % de HFA 134a
- i) 0,02 % de tiotropio*
0,01 % de ácido oleico
60,00 % de HFA 227
39,97 % de HFA 134a

*utilizado en forma de monohidrato de bromuro de tiotropio
(factor de conversión 1,2495)

5 Suspensiones que contienen exclusivamente sustancia activa y gas portador:

- j) 0,02 % de tiotropio*
99,98 % de HFA 227

- k) 0,02 % de tiotropio*
99,98 % de HFA 134a
- l) 0,04 % de tiotropio*
99,96 % de HFA 227
- m) 0,04 % de tiotropio*
99,96 % de HFA 134a
- n) 0,02 % de tiotropio*
20,00 % de HFA 227
79,98 % de HFA 134a
- o) 0,02 % de tiotropio*
60,00 % de HFA 227
39,98 % de HFA 134a
- p) 0,04 % de tiotropio*
40,00 % de HFA 227
59,96 % de HFA 134a
- q) 0,04 % de tiotropio*
80,00 % de HFA 227
19,96 % de HFA 134a

*utilizado en forma de monohidrato de bromuro de tiotropio
(factor de conversión 1,2495)

REIVINDICACIONES

5 1. Suspensiones del monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio en los gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a, eventualmente mezclados con uno o varios gases portadores adicionales seleccionados del grupo compuesto por propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano.

10 2. Suspensiones según la reivindicación 1, caracterizadas porque contienen entre 0,001 y 0,8% de tiotropio.

15 3. Suspensiones según la reivindicación 1 o la 2, caracterizadas porque contienen como componentes adicionales agentes tensioactivos, coadyuvantes, antioxidantes y/o agentes saborizantes.

20 4. Suspensiones según la reivindicación 3, caracterizadas porque contienen como agentes tensioactivos uno o varios compuestos seleccionados del grupo constituido por Polysorbat 20, Polysorbat 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, polietilenglicol, Brij, oleato de etilo, trioleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, mono-oleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monorricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cloruro de cetilpiridinio, polímeros de bloques, aceite natural, etanol e isopropanol.

25 5. Suspensiones según la reivindicación 3, caracterizadas porque contienen como coadyuvantes uno o varios compuestos seleccionados del grupo constituido por alanina, albúmina, ácido ascórbico, aspartamo, betaina, cisteína, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido cítrico.

30 6. Suspensiones según la reivindicación 3, caracterizadas porque contienen como antioxidantes uno o varios compuestos seleccionados del grupo constituido por ácido ascórbico, ácido cítrico, edetato sódico, ácido edético, tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y palmitato de ascorbilo.

35

7. Suspensiones según la reivindicación 1 o la 2, caracterizadas porque, aparte de la sustancia activa y el gas portador o los gases portadores, no contienen ningún otro componente.

5 8. Empleo de una suspensión según una de las reivindicaciones 1 a 7 para preparar un medicamento, preferentemente para preparar un medicamento destinado al tratamiento por inhalación o por vía nasal de enfermedades en las cuales los anticolinérgicos puedan desarrollar una utilidad terapéutica.

10 9. Empleo según la reivindicación 8, caracterizado porque las enfermedades son enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente asma o COPD.

RESUMEN

La invención se refiere a formulaciones con gas portador que contienen sus-
5 pensiones del monohidrato cristalino de bromuro de (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hidroxidi-2-
-tienilacetil)ox]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano.



**Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de Patente**

Número de expediente: 102 14 263.7

Fecha de solicitud: 28 Marzo 2002

Solicitante/titular: Boehringer Ingelheim Pharma KG,
Ingelheim/Alemania

Título: Formulaciones en suspensión con HFA que
contienen un anticolinérgico

CIP: A 61 K 31/536

**Los documentos anejos son una reproducción fiel y exacta de los
documentos originales de esta solicitud.**

Munich, 19 de Diciembre de 2002
Oficina de Patentes y Marcas Alemana
El Presidente
Por autorización:

Fdo.: (firma ilegible)

Formulaciones en suspensión con HFA que contienen un anticolinérgico

La invención se refiere a formulaciones en suspensión del monohidrato cristalino de bromuro de (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hidroxidi-2-fenilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonato, a procedimientos para su preparación, y a su empleo para preparar un medicamento, en especial para preparar un medicamento con acción anticolinérgica.

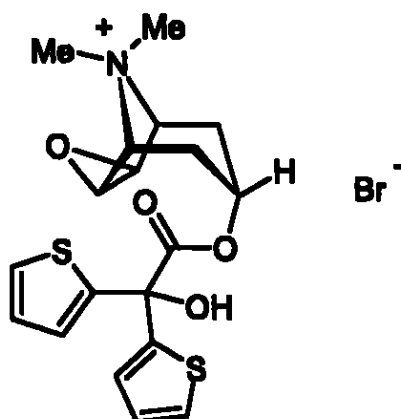
10

Antecedentes de la invención

El compuesto bromuro de (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hidroxidi-2-fenilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano es conocido a partir de la solicitud de patente europea EP 418 718 A1, y tiene la siguiente estructura química:

15

20



25

(I)

El compuesto posee valiosas propiedades farmacológicas, y es conocido por el nombre de bromuro de tiotropio (BA679). El bromuro de tiotropio constituye un anticolinérgico muy eficaz, y puede desarrollar por tanto su utilidad terapéutica en la terapia del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (siglas Inglesas COPD = chronic obstructive pulmonary disease).

30

La administración del bromuro de tiotropio se realiza preferentemente por inhalación.

Es misión de la presente invención el poner a disposición aerosoles en suspensión con HFA, que contienen como única sustancia activa bromuro de tiotropio.

35

Descripción detallada de la invención

Se ha hallado que, dependiendo de la elección de las condiciones que se pueden aplicar en la purificación del producto bruto obtenido tras la preparación técnica, el bromuro de tiotropio puede presentarse en distintas modificaciones cristalinas.

Se ha hallado que se pueden conseguir a voluntad estas distintas modificaciones eligiendo los disolventes empleados en la cristalización y eligiendo las condiciones de procedimiento durante el proceso de cristalización. El monohidrato cristalino del bromuro de tiotropio ha demostrado ser especialmente apropiado para preparar las formulaciones de acuerdo con la invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a suspensiones de este monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio en los gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a, eventualmente mezclados con uno o varios gases portadores adicionales, preferentemente seleccionados del grupo compuesto por propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano.

De acuerdo con la invención, se prefieren las suspensiones que contienen como gas portador sólo HFA 227, una mezcla de HFA 227 y HFA 134a, o bien sólo HFA 134a. Si en las formulaciones en suspensión de acuerdo con la invención se emplea una mezcla de los gases portadores HFA 227 y HFA 134a, las proporciones en peso en las cuales pueden llegar a emplearse ambos componentes del gas portador, son libremente variables.

Si en las formulaciones en suspensión de acuerdo con la invención se emplean, además de los gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a, uno o varios gases portadores adicionales seleccionados del grupo de propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano, la proporción de estos componentes adicionales del gas portador se sitúa preferentemente por debajo de 50 %, más preferentemente por debajo de 40%, y de manera especialmente preferente por debajo de 30%.

Las suspensiones de acuerdo con la invención contienen preferentemente entre 0,001 y 0,8% de tiotropio. Son más preferidas, de acuerdo con la invención, suspensiones que contienen de 0,08 a 0,5%, de manera especialmente preferente 0,2 a 0,4% de tiotropio.

Se ha de entender por tiotropio el catión amonio libre. Las suspensiones de acuerdo con la invención están caracterizadas porque contienen tiotropio en forma de su monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio, extraordinariamente adecuado para esta administración. Por tanto, la presente invención se refiere preferentemente a

suspensiones que contienen entre 0,0012 y 1% de monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio. Tienen un interés especial, de acuerdo con la invención, suspensiones que contienen 0,1 a 0,62% de monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio, de manera especialmente preferente 0,25 a 0,5% de monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio.

Cuando, en el marco de la presente invención, se mencionan datos porcentuales, se trata siempre de porcentajes en masa. Si las proporciones en masa de tiotropio se expresan como porcentajes en peso, los valores correspondientes para el monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio, que se emplea preferentemente en el marco de la presente invención, se pueden obtener multiplicando por el factor de cálculo 1,2495.

Eventualmente, en el marco de la presente invención, en lugar del término "suspensión", se emplea también la expresión "formulación en suspensión". Se debe considerar que ambos términos tienen en el marco de la presente invención el mismo significado.

Los aerosoles para inhalación o las formulaciones en suspensión que contienen gas portador, de acuerdo con la invención, pueden contener además otros componentes tales como agentes tensioactivos (surfactantes), coadyuvantes, antioxidantes o agentes saborizantes.

Los agentes tensioactivos (surfactantes) eventualmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención están seleccionados preferentemente del grupo compuesto por Tween 20, Tween 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, polietilenglicol, Brij, oleato de etilo, trioleato de glicerilo, monoaurato de glicerilo, mono-oleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monorricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cloruro de cetilpiridinio, polímeros de bloques, aceite natural, etanol e isopropanol. De las sustancias auxiliares para suspensiones antes mencionadas se emplean preferentemente Tween 20, Tween 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 o miristato de isopropilo. De manera especialmente preferente se emplean Myvacet 9-45 o miristato de isopropilo. Si las suspensiones de acuerdo con la invención contienen agentes tensioactivos, éstos se emplean preferentemente en una proporción de 0,0005 - 1 %, de manera especialmente preferente 0,005 - 0,5 %.

Los coadyuvantes eventualmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención están seleccionados preferentemente del grupo compuesto por alanina, albúmina, ácido ascórbico, aspartamo, betaína, cisteína, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido cítrico. De ellos se emplean de manera

7/5
75

especialmente preferente el ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido cítrico, de manera especialmente preferente ácido clorhídrico o ácido cítrico. Si las suspensiones de acuerdo con la invención contienen coadyuvantes, éstos se emplean preferentemente en una proporción de 0,0001-1,0 %, preferentemente 0,0005-0,1 %, de manera especialmente preferente 0,001-0,01 %, teniendo una especial importancia de acuerdo con la invención una proporción de 0,001-0,005 %.

Los antioxidantes eventualmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención están seleccionados preferentemente del grupo compuesto por ácido ascórbico, ácido cítrico, EDTA, tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y palmitato de ascorbilo, empleándose preferentemente tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o palmitato de ascorbilo.

Los agentes saborizantes eventualmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención están seleccionados preferentemente del grupo compuesto por menta, sacarina, Dentomint, aspartamo y aceites esenciales (por ejemplo de canela, de anís, mentol, alcanfor), siendo especialmente preferidos, por ejemplo, menta o Dentomint®.

Con vistas a la administración por inhalación es necesario preparar la sustancia activa en forma finamente dividida. Para ello, se muele (se microniza) el monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio que se puede obtener tal como se explica con detalle en la parte experimental, o bien se obtiene en forma finamente dividida por medio de otros procedimientos técnicos (por ejemplo precipitación, secado por pulverización) conocidos en principio en el estado de la técnica.

En el estado de la técnica son conocidos procedimientos para micronizar sustancias activas. Tras la micronización, la sustancia activa tiene preferentemente un tamaño medio de partícula de 0,5 a 10 µm, más preferentemente de 1 a 6 µm, de manera especialmente preferente 1,5 a 5 µm. Preferentemente al menos 50% de las partículas de sustancia activa, más preferentemente al menos 60% de las partículas de sustancia activa, y de manera especialmente preferente al menos 70% de las partículas de sustancia activa, tienen un tamaño de partícula que se sitúa dentro del intervalo de tamaños antes mencionado. De manera especialmente preferente al menos 80%, y muy preferentemente al menos 90% de las partículas de sustancia activa tienen su tamaño de partícula dentro de los intervalos antes mencionados.

Sorprendentemente, se ha hallado que también se pueden preparar suspensiones que contengan exclusivamente, aparte de los gases portadores mencionados, la sustancia activa y ningún otro aditivo. Por consiguiente, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a suspensiones que contienen exclusivamente la

sustancia activa, sin otros aditivos.

Para preparar las suspensiones de acuerdo con la invención se puede proceder según procedimientos conocidos en el estado de la técnica. Para ello se mezclan los componentes de la formulación con el gas portador o los gases portadores a bajas
5 temperaturas y se envasan en recipientes apropiados.

Las suspensiones que contienen gas portador, de acuerdo con la invención, antes mencionadas, pueden ser administradas mediante inhaladores conocidos en el estado de la técnica (inhaladores dosificadores, siglas inglesas MDIs = metered dose inhalers). Por tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a
10 medicamentos en forma de suspensiones como las antes descritas, junto con uno o varios inhaladores adecuados para administrar estas suspensiones. La presente invención se refiere, además, a inhaladores caracterizados porque contienen suspensiones que contienen gas portador, de acuerdo con la invención, descritas en lo que antecede.

15 La presente invención se refiere además a cartuchos que, provistos de una válvula apropiada, pueden ser empleados en un inhalador adecuado, y que contienen una de las suspensiones que contienen gas portador, de acuerdo con la invención, descritas en lo que antecede. En el estado de la técnica se conocen cartuchos adecuados, y procedimientos para llenar estos cartuchos con las suspensiones que
20 contienen gas portador, de acuerdo con la invención.

En virtud de la actividad farmacéutica del tiotropio, la presente invención se refiere, además, al empleo de las suspensiones de acuerdo con la invención para preparar un medicamento administrable por inhalación, preferentemente para preparar un medicamento destinado al tratamiento por inhalación de enfermedades en las
25 cuales los anticolinérgicos puedan desarrollar una utilidad terapéutica.

De manera especialmente preferente, la presente invención se refiere además al empleo de las suspensiones de acuerdo con la invención para preparar un medicamento destinado al tratamiento por inhalación de enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente asma o COPD.

30 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar de manera amplia y ejemplar la presente invención, sin limitarla al contenido de los mismos.

Materiales de partida

35 **Monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio:**

Para preparar el monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio se puede utilizar el bromuro de tiotropio que se puede obtener según el documento EP 418 718 A1. Después se puede hacer reaccionar éste de la manera que se describe a continuación.

5 En un recipiente de reacción adecuado se añaden 15,0 kg de bromuro de tiotropio a 25,7 kg de agua. Se calienta la mezcla hasta 80-90°C y se agita, manteniendo la temperatura, hasta que se obtiene una solución transparente. Se suspende carbón activo (0,8 kg), húmedo de agua, en 4,4 kg de agua, se incorpora esta mezcla a la solución que contiene tiotropio, y se enjuaga con 4,3 kg de agua. Se agita durante al
10 menos 15 minutos a 80-90°C la mezcla así obtenida, y a continuación se filtra, a través de un filtro calentado, hacia un aparato previamente calentado a una temperatura de camisa de 70°C. Se lava el filtro con 8,8 kg de agua. Se enfría el contenido del aparato hasta una temperatura de 20-25°C, a un ritmo de 3-5°C cada 20 minutos. Después se continúa enfriando el aparato hasta 10-15°C mediante enfriamiento con agua fría, y se
15 completa la cristalización agitando durante al menos una hora más. Se aísla el cristalizado por medio de un embudo Nutsche, se lava la torta cristalina aislada con 9 litros de agua fría (a 10-15°C) y con acetona fría (a 10-15°C). Se secan a 25°C los cristales obtenidos, durante 2 horas, en corriente de nitrógeno.

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

20 Se sometió el monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio, que se puede obtener según el modo de procedimiento antes descrito, a un análisis por DSC (calorimetría diferencial de barrido, siglas inglesas de Differential Scanning Calorimetry). El diagrama DSC presenta dos señales características. La primera señal endotérmica, relativamente amplia, entre 50 y 120°C, es atribuible a la deshidratación
25 del monohidrato de bromuro de tiotropio para dar la forma anhidra. El segundo máximo endotérmico a $230 \pm 5^\circ\text{C}$, relativamente agudo, se ha de asignar a la fusión de la sustancia. Estos datos fueron obtenidos con un aparato Mettler DSC 821, y se evaluaron con el paquete de programas STAR de Mettler. Los datos fueron registrados a un ritmo de calentamiento de 10 K/minuto.

30 El monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio fue caracterizado mediante espectroscopía IR. Los datos fueron obtenidos mediante un espectrofotómetro FTIR Nicolet, y se evaluaron mediante el paquete de programas OMNIC, versión 3.1, de Nicolet. La medida se llevó a cabo con 2,5 μmol de monohidrato de bromuro de tiotropio en 300 mg de KBr. El espectro IR obtenido está reproducido en la figura 2.

35 La Tabla siguiente resume algunas de las bandas esenciales del espectro IR.

29
78

Número de onda (cm ⁻¹)	Asignación	Tipo de vibración
3570, 3410	O-H	vibración de tensión
3105	C-H arílico	vibración de tensión
1730	C=O	vibración de tensión
1280	C-O de epóxido	vibración de tensión
1035	C-OC de éster	vibración de tensión
720	tiófeno	vibración de anillo

El monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio que se puede obtener según el procedimiento antes descrito, presenta en el análisis de monocristal por rayos X 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 han sido obtenidos mediante un difractómetro de cuatro círculos AFC7R (Rigaku), utilizando la radiación Kα del cobre monocromatizada. La resolución estructural y el refinamiento de la estructura cristalina fueron realizados por métodos directos (programa SHELXS86) y refinamiento FMLQ (programa TeXsan).

Para preparar las suspensiones de acuerdo con la invención se microniza por métodos en sí conocidos en el estado de la técnica, con exclusión de la humedad, el monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio que se puede obtener según el procedimiento precedente, con el fin de obtener la sustancia activa en una forma con tamaño medio de partícula que corresponda a las especificaciones de acuerdo con la invención.

A continuación se describe cómo se puede efectuar la determinación del tamaño medio de partícula de la sustancia activa.

Determinación del tamaño de partícula del monohidrato de bromuro de tiotropio, micronizado:

Aparato de medida y ajustes:

Se utilizó el aparato de acuerdo con las instrucciones de empleo del fabricante.

- Aparato de medida: espectrómetro de difracción láser (HELOS), Sympatec
- Unidad dispersora: dispersor en seco RODOS con embudo de aspiración, Sympatec
- Cantidad de muestra: 50 mg - 400 mg
- Aportación de producto: canal vibratorio Vibri, firma Sympatec

	Frecuencia del canal vibratorio:	creciente de 40 a 100%
	Duración del aporte de muestra:	15 a 25 segundos (en el caso de 200 mg)
	Distancia focal:	100 mm (intervalo de medida: 0,9 - 175 μ m)
	Tiempo de medida:	aprox. 15 segundos (en el caso de 200 mg)
5	Duración del ciclo:	20 milisegundos
	Arranque/parada a:	1% en el canal 28
	Gas dispersante:	aire comprimido
	Presión:	3 bares
	Depresión:	máxima
10	Modo de cálculo:	HRLD

Preparación de la muestra / aportación del producto:

- Se pesan aproximadamente 200 mg de producto en una tarjeta de cartulina.
- 15 Con otra tarjeta de cartulina se desmenuzan todos los aglomerados grandes. Después se esparce el polvo, distribuido finamente, sobre la mitad anterior del canal vibratorio (a partir de aproximadamente 1 cm del borde anterior).

- Una vez iniciada la medición se hace variar la frecuencia del canal vibrador desde aproximadamente 40% hasta 100% (hacia el final de la medición). La
- 20 aportación de muestra debe ser lo más continua posible. No obstante, tampoco debe ser demasiado grande la cantidad de producto, para conseguir una dispersión suficiente. El tiempo durante el cual es aportada la muestra entera asciende, en el caso de 200 mg, por ejemplo, a 15 hasta 25 segundos.

25 **Ejemplos de formulación**

Suspensiones que contienen, además de sustancia activa y gas portador, otros componentes:

- | | |
|----|-----------------------------------|
| a) | 0,02 % de tiotropio* |
| | 0,20 % de Tween 20 |
| | 99,78 % de HFA 227 |
| b) | 0,02 % de tiotropio* |
| | 1,00 % de miristato de isopropilo |
| | 98,98 % de HFA 227 |

- c) 0,02 % de tiotropio*
0,3 % de Myvacet 9-45
99,68 % de HFA 227
- d) 0,04 % de tiotropio*
1,00 % de Myvacet 9-08
98,96 % de HFA 227
- e) 0,04 % de tiotropio*
0,04 % de Tween 80
99,92 % de HFA 227
- f) 0,04 % de tiotropio*
0,005 % de ácido oleico
99,955 % de HFA 227
- g) 0,02 % de tiotropio*
0,1 % de Myvacet 9-45
60,00 % de HFA 227
39,88 % de HFA 134a
- h) 0,02 % de tiotropio*
0,30 % de miristato de isopropilo
20,00 % de HFA 227
79,68 % de HFA 134a
- i) 0,02 % de tiotropio*
0,01 % de ácido oleico
60,00 % de HFA 227
39,97 % de HFA 134a

*utilizado en forma de monohidrato de bromuro de tiotropio
(factor de conversión 1,2495)

Suspensiones que contienen exclusivamente sustancia activa y gas portador:

- | | |
|----|---|
| j) | 0,02 % de tiotropio*
99,98 % de HFA 227 |
| k) | 0,02 % de tiotropio*
99,98 % de HFA 134a |
| l) | 0,04 % de tiotropio*
99,96 % de HFA 227 |
| m) | 0,04 % de tiotropio*
99,96 % de HFA 134a |
| n) | 0,02 % de tiotropio*
20,00 % de HFA 227
79,98 % de HFA 134a |
| o) | 0,02 % de tiotropio*
80,00 % de HFA 227
39,98 % de HFA 134a |
| p) | 0,04 % de tiotropio*
40,00 % de HFA 227
59,96 % de HFA 134a |
| q) | 0,04 % de tiotropio*
80,00 % de HFA 227
19,96 % de HFA 134a |

***utilizado en forma de monohidrato de bromuro de tiotropio
(factor de conversión 1,2495)**

REIVINDICACIONES

1. Suspensiones del monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio en los gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a, eventualmente mezclados con uno o varios gases portadores adicionales seleccionados del grupo compuesto por propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano.
2. Suspensiones según la reivindicación 1, caracterizadas porque contienen entre 0,001 y 0,8% de tiotropio.
3. Suspensiones según la reivindicación 1 o la 2, caracterizadas porque contienen como componentes adicionales agentes tensioactivos (surfactantes), coadyuvantes, antioxidantes y/o agentes saborizantes.
4. Suspensiones según la reivindicación 3, caracterizadas porque contienen como agentes tensioactivos uno o varios compuestos seleccionados del grupo constituido por Tween 20, Tween 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, polietilenglicol, Brij, oleato de etilo, trioleato de glicerilo, monoaurato de glicerilo, mono-oleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monorricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cloruro de cetilpiridinio, polímeros de bloques, aceite natural, etanol e isopropanol.
5. Suspensiones según la reivindicación 3, caracterizadas porque contienen como coadyuvantes uno o varios compuestos seleccionados del grupo constituido por alanina, albúmina, ácido ascórbico, aspartamo, betaina, cisteína, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido cítrico.
6. Suspensiones según la reivindicación 3, caracterizadas porque contienen como antioxidantes uno o varios compuestos seleccionados del grupo constituido por ácido ascórbico, ácido cítrico, EDTA, tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y palmitato de ascorbilo.
7. Suspensiones según la reivindicación 1 o la 2, caracterizadas porque, aparte de la sustancia activa y el gas portador o los gases portadores, no contienen ningún otro componente.

8. Empleo de una suspensión según una de las reivindicaciones 1 a 7 para preparar un medicamento, preferentemente para preparar un medicamento destinado al tratamiento por inhalación de enfermedades en las cuales los anticolinérgicos puedan desarrollar una utilidad terapéutica.

5

9. Empleo según la reivindicación 8, caracterizado porque las enfermedades son enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente asma o COPD.

10

RESUMEN

La invención se refiere a formulaciones en suspensión del monohidrato cristallino de bromuro de (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hidroxidi-2-fenilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano.

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

Christel SCHMELZER

domiciliado(s) en

Welfenstrasse 14, 55218 Ingelheim / Alemania

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención:

**Formulaciones en suspensión con HFA
que contienen un anticolinérgico**

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(amos), sin
limitación, a favor de la sociedad **BOEHRINGER**

INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Alemania

domiciliada en

Binger Strasse 173,

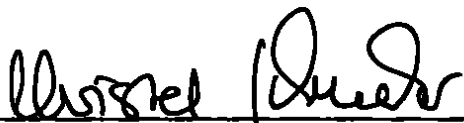
55216 Ingelheim, Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Firma/Signature



Christel SCHMELZER

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Christel SCHMELZER

of

Welfenstrasse 14, 55218 Ingelheim / Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

**"HFA-suspension formulations containing an
anticholinergic"**

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of **BOEHRINGER INGELHEIM**

PHARMA GMBH & CO. KG

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Germany

domiciled in

Binger Strasse 173,

55216 Ingelheim, Germany

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

UR.Nr. 1809/2004

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 16th day of September 2004

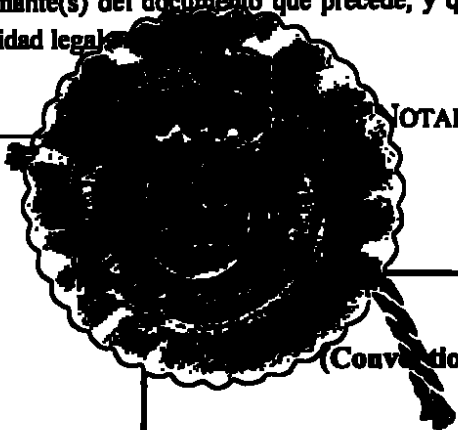
~~200xxx~~ before me, a Notary Public of

Ingelheim am Rhein

personally appeared Mrs.Dr.Christel Schmalzer--

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

- | | |
|---------------|---------------|
| 5. at | 6. the |
| 7. by | |
| 8. No. | |
| 9. Seal/stamp | 10. Signature |

.....



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstlegel/stempel Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erstellung
der Legalisation

Wert: 20.000,00 €

JVKostO v. 28.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 18,00 €

Mainz, 20.09.04

Justizsekretärin z.A.

Bestätigt

5. In Mainz 6. am 13.09.2004

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 826/2004

9. Stempel/Siegel



10. Unterschrift
In Vertretung:

(Dr. Rolf Höfel)

88
87

TRADUCCION OFICIAL No. 10423

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

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Christel SCHMELZER, domiciliado en Weifenstrasse 14, 55218 Ingelheim, Alemania, declara bajo juramento ser uno de los verdaderos inventores de la invención "Formulaciones en suspensión con HFA que contienen un anticolinérgico" y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay una firma ilegible.

Certificación en inglés de la firma de la señora Dra. Christel Schmelzer por el notario de Ingelheim Alfred Fechs, el 16 de septiembre 2004 bajo el No. 1809/2004. Hilo y oblea notarial en relieve.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario de Ingelheim am Rhein,

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

Certificado

5. en Mainz

6. el 13.09.2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

8. bajo el No 826/2004

9. Sello

Tribunal Regional de Mainz

(sello redondo No. 15)

10. Firma

Fdo.: ilegible

(Dr. Rolf Höfel)

Costas

Derechos de legalización

Valor: 20.000,00 €

JVKostO del 26.7.1957 en

combinación con Art. 45 KostO

Derechos: 18.00 €

Mainz, 20.09.04

Fdo.: firma ilegible

Secretaria judicial z:A.

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

Bogotá, 11 de octubre de 2004.

C. 2100

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Luz Arriaga de Herber
Resolución No. 599 Minjusticia

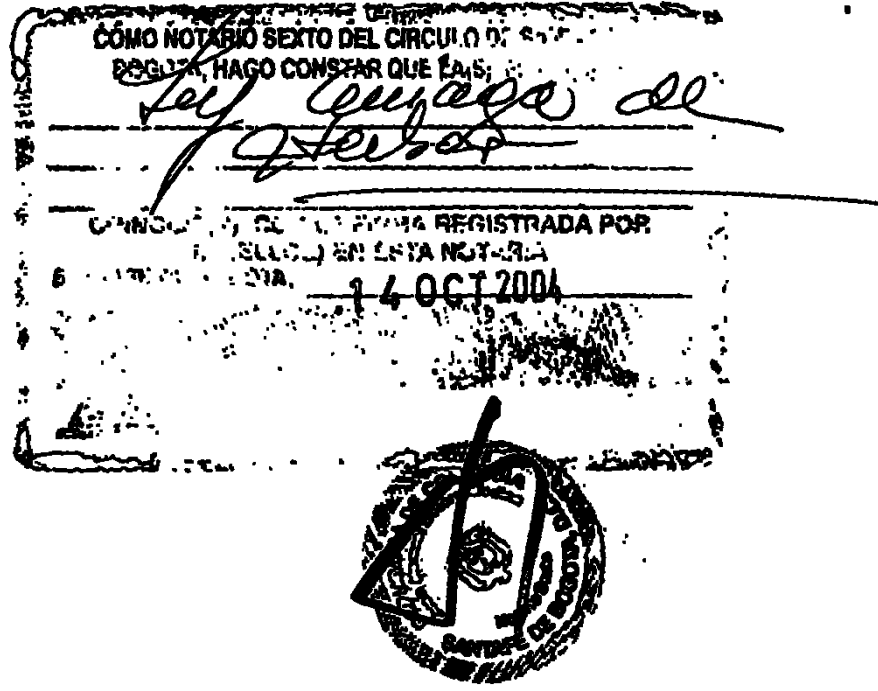
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Luz 054663
Arago
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT 14 P 12:09

Lucas
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NIT : 900176089

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04106975 00000000

Fecha (AMB) : 2004-10-25 17:19:46

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 9

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 82,266
FECHA : OCTUBRE 19 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32750690	19/10/2004	32,996,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

010 13736-841-037-9

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	INDICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicaci3n de que se solicita la conces3n de una patente.	()	()
Datos de identificaci3n del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripci3n de la invenci3n.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISENO INDUSTRIAL ()

- Indicaci3n de que se solicita el registro de Diseo Industrial	()	()
- Datos de identificaci3n del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representaci3n grfica o fotogrfica del Diseo Industrial o muestra del Material que incorpora el diseo.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicaci3n de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificaci3n del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representaci3n grfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicaci3n : 04106975 00000000
Fecha (HNB): 2004-10-25 17:19:46
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 90

2020
Bogotá D C

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

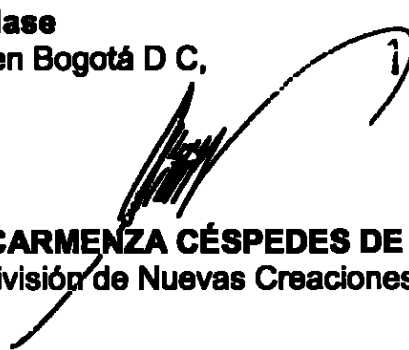
REFERENCIA:	Radicación N°	04-106975
	Solicitud internacional	PCT/EP03/02898
	Fecha inicio fase nacional	2004-10-28
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1689
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C,

17-1 NOV. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.