

2.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

No pueden
Ser Cargados

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No.

04-107582

TITULO

FORMULACIONES DE UN ANHIDRATO EN SUSPENSION CON HFA

CLASIFICACION INTERNACIONAL

SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

DOMICILIO

Ingelheim, República Federal de Alemania

APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

BOGOTA, D.C.,

CS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04107502 00000000 Folios: 60
Fecha (AMD): 2004-10-25 17:36:02
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:**1**

☒ Patente de Invención.
☐ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

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

sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de Alemania

Dirección: Binger Strasse 173,
55218 Ingelheim,
República Federal de Alemania

Domicilio: Ingelheim,
República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**

Teléfono: **347 36 11**

Fax: **211 88 50**

E-mail: **clientes@camvp.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/EP03/02899**

Fecha: **20 de Marzo de 2003**

Publicación Internacional No. **WO 03/082244 A2**

Fecha: **9 de Octubre de 2003**

6

Título (54)

FORMULACIONES DE UN ANHIDRATO EN SUSPENSIÓN CON HFA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/12

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

28 de Marzo de 2002

(31) Número de Solicitud

102 14 264.5

9

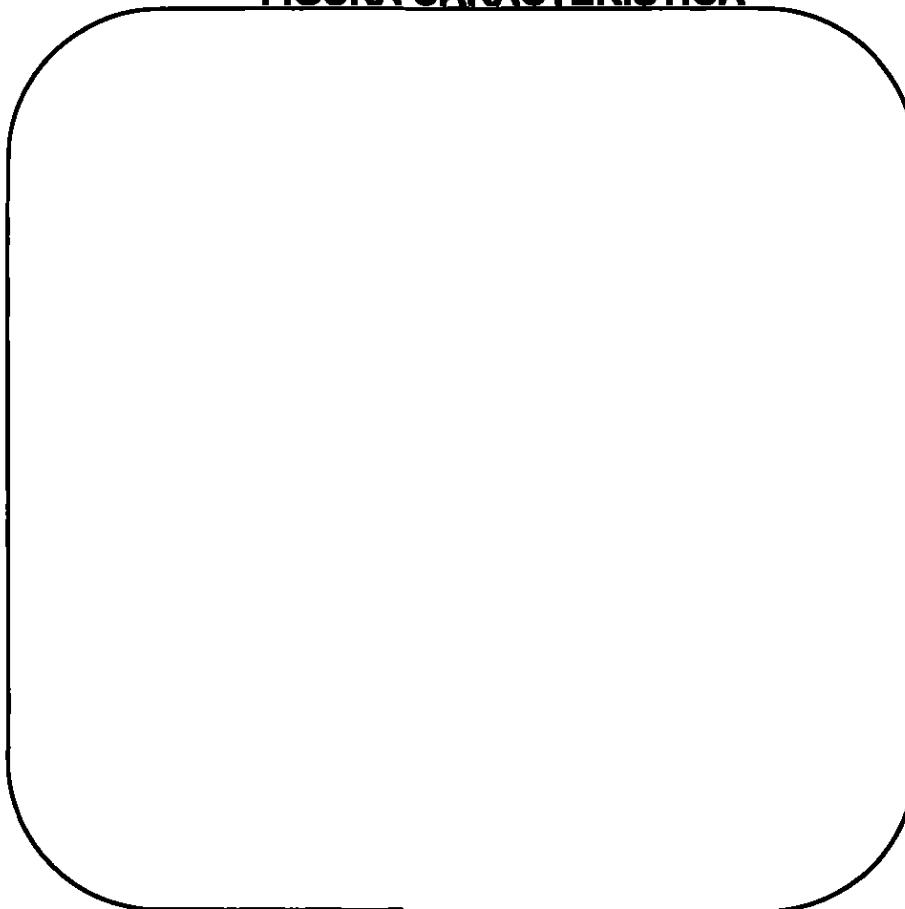
Comprobante de pago N .: 04 - 83.601 Fecha: 25 de Octubre de 2004

10

Anexos:

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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

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 parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

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

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

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

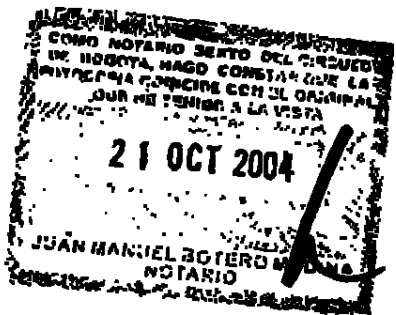
Firma

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

de Representante

de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a

las leyes de Alemania

que la dirección de dicha compañía es 55216 Ingelheim

am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo da fe.

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 Marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature

of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and

2.Mr.Dr.Michael Kompter

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

procurists

of the company Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein

Binger Straße 173

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

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

examination of the corresponding documents.

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

The Notary Public
(Signature-seal)



Apostille

(Convention de La Haye de 5. OCTUBRE 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

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

Bestätigt

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

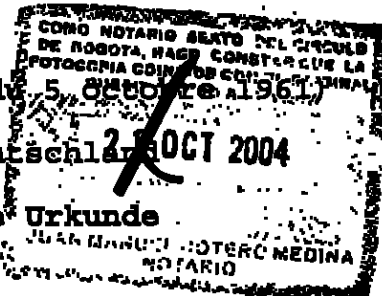
7. durch den Präsidenten des Landgerichts

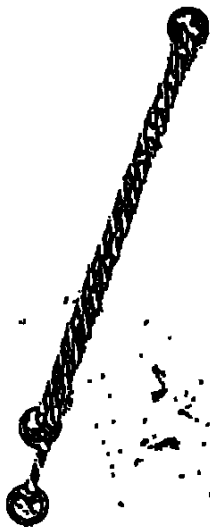
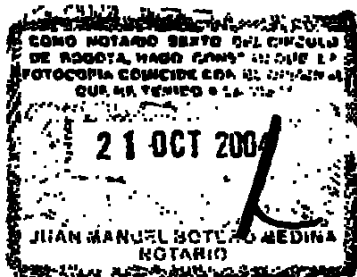
8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

In Vertretung:

Justizsekretärin





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.-

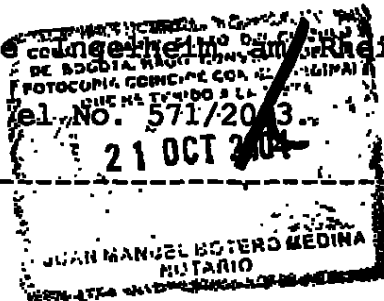
Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; 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.

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--



Handwritten signature

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

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

Certificado

5. en Mainz

6. el 24.03.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 /

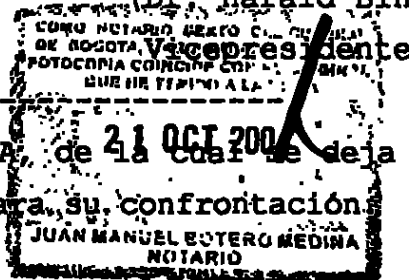
9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible

(Dr. Harald Binz)

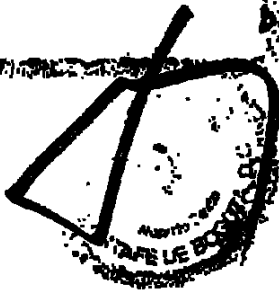


ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 7 de abril 2003

[Handwritten signature]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LAS(S) FIRMA(S) DE
Luz Arriaga de
Herber
 COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
 (LOS) EN ESTA NOTARIA
 SANTAFE DE BOGOTA. 09 ABR 2003



NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
 2003 APR - 09 11:08
 JEFES DE CALIFICACIONES
 BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
 RELACIONES E.
 1921054204
 L. Arriaga de
 CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO D. SUPLENTE
 LAS FUNCIONES DE NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
 DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE HE TENIDO A LA VISTA
 21 OCT 2004
 JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
 NOTARIO

CAVELIER

374

43

1-1315 CO

- 1 -

AB GAD S
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-36
BOGOTÁ, B - COLOMBIA

CESION

ASSIGNMENT

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 de un Anhidra-

to en suspensión con HFA

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.

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 formulation of an anhydrate"

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

on/in

Firma/Signature

Christel Schmelter

Christel SCHMELZER

CAVELIER ABOGADOS

WPPODE01-374

UR.Nr. 1808/2004

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 para otorgarlo

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 Schmelzer----

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

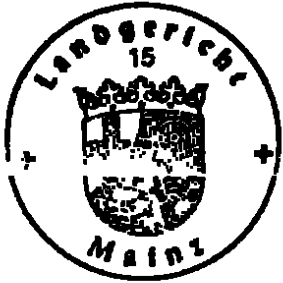
Certified

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

.....

CAVELIER ABOGADOS

WPP0DE01- 374



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 Erteilung
der Legalisation

Wert: 20.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

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. 825/2004

9. Stempel/Siegel

10. Unterschrift
In Vertretung:


(Dr. Rolf Höfel)



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, domiciliada en Welfenstrasse 14, 55218 Ingelheim, Alemania, declara bajo juramento ser uno de los verdaderos inventores de la invención "Formulaciones de un anhidrato en suspensión con HFA" 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 am Rhein, Alfred Fechs, el 16 de septiembre 2004 bajo el No. 1808/2004. 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
TRADUCCION OFICIAL

Resolución No. 599 del 6 de marzo 1978

8. bajo el No 825/2004

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, 14 de octubre de 2004.

c. 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBES
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herbes
Resolución No.599 Mijusticia

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

Luz Arriaga de Herber

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL(LOS) EN ESTA NOTARIA

SANTA FE DE BOGOTA, 21 OCT 2004



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT 21 P 2:28

Leo
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

275213

Luz Arriaga
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



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

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/082244 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/12, 31/46
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02899
- (22) Internationales Anmeldedatum:
20. März 2003 (20.03.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 14 264.5 28. März 2002 (28.03.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme von
US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
(DE).
- (72) Erfinder; und
- (73) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMELZER, Chris-
tel [DE/DE]; Wolfenstrasse 14, 55218 Ingelheim/Rhein
(DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim (DE).
- (81) Bestimmungstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH,
GI, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, 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) Bestimmungstaaten (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:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts
- 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 FORMULATION OF AN ANHYDRATE

(54) Bezeichnung: HFA-SUSPENSIONSFORMULIERUNGEN EINES ANHYDRATS

(57) Abstract: The invention relates to propellant formulations containing suspensions of a crystalline anhydrate 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 Anhydrats 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.

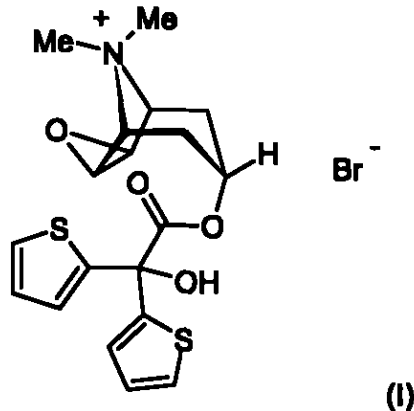
WO 03/082244 A2

HFA-Suspensionsformulierungen eines Anhydrats

Die Erfindung betrifft Treibgaszubereitungen für Dosieraerosole mit Suspensionsformulierungen des kristallinen Anhydrats 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.

Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-
10 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
15 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 Lungenerkrankung) einen therapeutischen Nutzen entfalten.

20 Die Applikation von Tiotropiumbromid erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege.

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

25 Detaillierte Beschreibung der Erfindung

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

30 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. Bei einer dieser kristallinen Modifikationen handelt es sich um das kristalline Monohydrat des Tiotropiumbromids.

- 5 Es wurde überraschenderweise festgestellt, daß ausgehend von diesem, im Stand der Technik ebenfalls noch nicht bekannten kristallinen Monohydrat des Tiotropiumbromids, eine wasserfreie Kristallmodifikation des Tiotropiumbromids erhalten werden kann (Tiotropium-anhydrat), die zur Herstellung inhalativ applizierbarer Suspensionen in den Treibgasen HFA 227 und/oder HFA 134a in
10 herausragender Art und Weise geeignet ist.

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

- Wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung auf kristallines Tiotropiumbromid-anhydrat Bezug genommen, so ist dies als Bezugnahme auf diejenige wasserfreie,
20 kristalline Modifikation des Tiotropiumbromids anzusehen, die durch Trocknen des kristallinen Tiotropiumbromid-monohydrats erhältlich ist. Diese Kristallmodifikation wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung gegebenenfalls auch als kristallines Tiotropiumbromid in wasserfreier Form bezeichnet.

- 25 Erfindungsgemäß bevorzugt sind solche Suspensionen, die als Treibgas nur HFA 227, ein Gemisch aus HFA 227 und HFA 134a oder nur HFA 134a enthalten. 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
30 variabel.

- Werden in den erfindungsgemäßen Suspensionsformulierungen neben den 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
35 Anteil dieser weiteren Treibgaskomponente vorzugsweise unter 50 %, bevorzugt unter 40% besonders bevorzugt unter 30%.

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.

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-anhydrats enthalten. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung vorzugsweise Suspensionen, die zwischen 0,0012 und 96% kristallines Tiotropiumbromid-anhydrat enthalten. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Suspensionen, die 0,096 bis 0,6%, besonders bevorzugt 0,24 bis 0,48% kristallines Tiotropiumbromid-anhydrat enthalten.

Bei den im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten prozentualen Angaben, handelt es sich stets um Massenprozent. Werden Massenanteile für Tiotropium in Massenprozent zum Ausdruck gebracht, sind die entsprechenden Werte für das im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt zum Einsatz gelangende kristalline Tiotropiumbromid-anhydrat durch Multiplikation mit dem Umrechnungsfaktor 1,2036 erhältlich.

Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt des Begriffs Suspension auch der Begriff Suspensionsformulierung verwendet. Beide Begriffe 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 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, Glyceryltrioleat, Glycerylmonolaurat, Glycerylmonooleat, Glycerylmonosterat, Glycerylmonoricinoleat, Cetylalcohol, Sterylalcohol, Cetylpyridiniumchlorid, Blockpolymere, natürliches Öl, Ethanol und Isopropanol. Von den vorstehend 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.

- Die in den erfindungsgemäßen Suspensionen gegebenenfalls enthaltenen
- 5 Adjuvantien sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Albumin, Ascorbinsäure, Aspartam, Betain, Cystein, Phosphorsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure und Zitronensäure. Besonders bevorzugt gelangen dabei zur Anwendung Ascorbinsäure, Phosphorsäure, Salzsäure oder Zitronensäure, besonders bevorzugt Salzsäure oder Zitronensäure.
- 10 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.

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

- Die in den erfindungsgemäßen Suspensionen gegebenenfalls enthaltenen Geschmacksmittel sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- 25 Pfefferminz, Saccharin, Dentomint, Aspartam und etherischen Ölen (beispielsweise Zimt, Anis, Menthol, Campher), wobei beispielsweise Pfefferminz oder Dentomint® 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
- 30 erhältliche kristalline Tiotropiumbromid-anhydrat wird dazu entweder gemahlen (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.
- 35 Vorzugsweise weist der Wirkstoff nach Mikronisierung eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, bevorzugt von 1 bis 6µm, besonders bevorzugt von 1,5 bis 5µm 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 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 vorliegenden Erfindung auf Suspensionen, die lediglich den Wirkstoff ohne weitere Zusätze enthalten.
- 10 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.
- 15 Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Suspensionen 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
- 20 Verabreichung dieser Suspensionen geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Suspensionen enthalten. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Behälter (Kartuschen), die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen
- 25 können und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Suspensionen enthalten. Geeignete Behälter (Kartuschen) und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgashaltigen Suspensionen sind aus dem Stand der Technik bekannt.
- 30 Aufgrund der pharmazeutischen Wirksamkeit von Tiotropium betrifft die vorliegende 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
- 35 können.

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.

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

Ausgangsmaterialien

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 Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der Apparateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet. 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 charakteristische Signale auf. Das erste, relativ breite, endotherme Signal zwischen 50-120°C ist auf die Entwässerung des Tiotropiumbromid-monohydrats zur wasserfreien Form zurückzuführen. Das zweite, relativ scharfe, endotherme Maximum bei $230 \pm 5^\circ\text{C}$ ist dem Schmelzen der Substanz zuzuordnen. Diese Daten wurden mittels eines Mettler DSC 821 erhalten und mit dem Mettler Software-Paket STAR ausgewertet. Die Daten wurden bei einer Heizrate von 10 K/min erhoben.

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 wurde mit 2,5 µmol 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
1260	Epoxid C-O	Streckschwingung
1035	Ester C-OC	Streckschwingung
720	Thiophen	Ringschwingung

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

Kristallines Tiotropiumbromid-anhydrat:

Aus dem wie oben beschriebenen erhaltenen kristallinen Tiotropiumbromid-monohydrat wird durch sorgfältiges Trocknen bei 80 – 100 °C unter vermindertem Druck, vorzugsweise im Hochvakuum über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten die wasserfreie Form erzeugt. Alternativ zum Trocknungsschritt bei 80 – 100 °C im Vakuum kann auch durch Lagerung über getrocknetem Kieselgel bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden die wasserfreie Form hergestellt werden.

Die kristalline Struktur des wasserfreien Tiotropiumbromids wurde aus hochauflösenden Röntgenpulverdaten (Synchrotronstrahlung) durch einen Realraum-Ansatz über ein sog. "simuliertes Temperverfahren" (simulated annealing) bestimmt. Eine abschließende Rietveld-Analyse wurde zur Verfeinerung der Strukturparameter durchgeführt. Diese Untersuchungen ergaben, daß das kristalline Tiotropiumbromid-anhydrat, welches in den erfindungsgemäßen Suspensionen zum Einsatz kommt, durch die Elementarzelle

5

$a = 10.4336(2)\text{\AA}$,
 $b = 11.3297(3)\text{\AA}$,
 $c = 17.6332(4)\text{\AA}$ und
 $\alpha = 90^\circ$,
 $\beta = 105.158(2)^\circ$ und
 $\gamma = 90^\circ$ (Zellvolumen = $2011.89(8)\text{\AA}^3$) gekennzeichnet ist.

10

Zur Darstellung der erfindungsgemäßen Suspensionen wird das nach vorstehendem Verfahren erhältliche kristalline Tiotropiumbromid-anhydrat nach an sich im Stand der Technik bekannten Verfahren unter Ausschluß von Feuchtigkeit mikronisiert, um den Wirkstoff in Form der mittleren Teilchengröße bereitzustellen, die den erfindungsgemäßen Spezifikationen entspricht.

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
- 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

9
79,68 % HFA 134a

- i) 0,02 % Tiotropium*
0,01 % Ölsäure
60,00 % HFA 227
39,97 % HFA 134a

*eingesetzt in Form des Tiotropiumbromid-anhydrats
(Umrechnungsfaktor 1,2036)

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
- 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-anhydrats
(Umrechnungsfaktor 1,2036)

Patentansprüche

- 1) Suspensionen des kristallinen Tiotropiumbromid-anhydrats 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, Glyceryltriöleat Glycerylmonolaurat, Glycerylmonooleat, Glycerylmonosterat, Glycerylmonoricinoleate, 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, Editinsäure 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 Anhydrats 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}]nonan-bromid.

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

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

24

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

20. Okt. 2003

Date of mailing(day/month/year)
09 October 2003 (09.10.03)Applicant's or agent's file reference
1-1315-PCT

ERFASST

SEARCHED	SERIALIZED	INDEXED
FILED	IMPORTANT NOTICE	

International application No.
PCT/EP03/02899International 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

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. 03/082244

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

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

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

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

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

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

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

25

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

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

21. Okt. 2003

ES
AV
IMPORTANT INFORMATION

Date of mailing (day/month/year) 14 October 2003 (14.10.03)		
Applicant's or agent's file reference 1-1315-PCT		
International application No. PCT/EP03/02899	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 et al		

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

EP : AT, BE, 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 : BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

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

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EG,
EE, ES, FI, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MW, MX, MZ, NI, NZ, OM, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 38(3)(b) and Rule 74.1).

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: D. CABOT
Facsimile No. (41-22) 338-7000	Telephone No. (41-22) 338-8435

IPEA/ EP

PCT

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnerte(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 1/1315-PCT
Internationales Aktenzeichen PCT/EP03/02899	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 eines Anhydrats		
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 Binger Strasse 173 55216 Ingelheim 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		
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.)*Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
DE

Telefonnr.:

06132/77-2463

Telefaxnr.:

06132/77-4377

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 einer Erklärung)☐ 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 Erteilung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: Deutsch ;☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.**Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN**Der Anmelder benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten *(das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II gebunden sind)*

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

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

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

- | | | |
|--|---|---------|
| 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. ☐ Tabellen in computerisierbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen |
| 4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): | 8. ☐ sonstige (einzeln auflühren): |

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 unterrichtet4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach
Regel 82 ENTSCULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

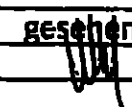
Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Internationales Aktenzeichen</td> <td style="width: 50%;">PCT/EP03/02899</td> </tr> <tr> <td>Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts</td> <td>Case 1/1315-PCT</td> </tr> </table>	Internationales Aktenzeichen	PCT/EP03/02899	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	Case 1/1315-PCT	Eingangsstempel der IPEA				
Internationales Aktenzeichen	PCT/EP03/02899								
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	Case 1/1315-PCT								
Anmelder									
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 <table style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)</td> <td>☐ Barzahlung</td> </tr> <tr> <td>☐ Scheck</td> <td>☐ Gebührenmarken</td> </tr> <tr> <td>☐ Postanweisung</td> <td>☐ Kupons</td> </tr> <tr> <td>☐ Bankwechsel</td> <td>☐ Sonstige (einzeln angeben):</td> </tr> </table>		☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)	☐ Barzahlung	☐ Scheck	☐ Gebührenmarken	☐ Postanweisung	☐ Kupons	☐ Bankwechsel	☐ Sonstige (einzeln angeben):
☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)	☐ Barzahlung								
☐ Scheck	☐ Gebührenmarken								
☐ Postanweisung	☐ Kupons								
☐ Bankwechsel	☐ Sonstige (einzeln angeben):								
ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGSAUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern) ☒ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen. ☒ (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.									
IPEA/ <u>EP</u> Kontonummer: <u>2800.0140</u> Datum: <u>03.09.2003</u> Name: <u>BOEHRINGER INGELHEIM GMBH</u> i.V. <u>[Signature]</u> Unterschrift: <u>Dr. Kompter</u> <u>Dr. Weymann</u>									

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

PCT

30

An		BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG DE-55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		Eingang CD Patents 26. Sep. 2003	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)
		SB gesehen erledigt 	Abwenderdatum (Tag/Monat/Jahr) 24-09-2003		
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1315-PCT			WICHTIGE MITTEILUNG		
Internationales Aktenzeichen PCT/ EP 03/ 02899		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:

05/09/2003

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)).

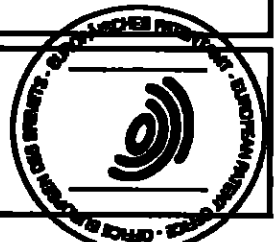
☐ dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

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

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

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

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Niederlande Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter JANZING M A K Tel. (+31-70) 340-4140
---	--



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1315-PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02899	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 Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

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

1. Grundlage des Berichts

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

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

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

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.

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

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

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

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierbarer 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:

HFA-SUSPENSIONSFORMULIERUNGEN EINES ANHYDRATS

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

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

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

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ keine der Abb.

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/12 A61K31/46 A61P11/06

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Inhalt: Inhalt der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 07567 A (HERZOG KURT ;JAGO RES AG (CH); KRAUS HOLGER (CH); MUELLER WALZ RUD) 17. Februar 2000 (2000-02-17) Seite 22; Beispiel 7	1-9
X	WO 01 78736 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 6, Zeile 16 - Zeile 28 Seite 8 -Seite 9; Beispiele 1-4	1-9
X	WO 01 78739 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 7 -Seite 8; Beispiele 1-4	1-9

-/-

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

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie auszuführen)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. November 2003

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

27/11/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5518 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Müller, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEBEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 78741 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 8 -Seite 9; Beispiele 1-4 ---	1-9
X	WO 01 78743 A (GLAXO GROUP LTD ;ROCHE TREVOR CHARLES (GB); GAVIN BRIAN CHARLES (I) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 8; Beispiele 1-3 ---	1-9
P,X	WO 02 069944 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); PAIRET MICH) 12. September 2002 (2002-09-12) Seite 13, Zeile 31 -Seite 14, Zeile 39 Seite 22, Zeile 30 - Zeile 33 Seite 31; Beispiele 2-4 ---	1-9
P,X	WO 02 074034 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); PAIRET MICH) 26. September 2002 (2002-09-26) Seite 21 -Seite 22; Beispiele B1-B4 ---	1-9
P,X	WO 02 36163 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); PAIRET MICH) 10. Mai 2002 (2002-05-10) Seite 18, Zeile 9 - Zeile 11 Seite 20; Beispiele B1-B4 ---	1-9
A	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27. März 1991 (1991-03-27) Seite 4, Zeile 43 - Zeile 46 Seite 12, Zeile 1 - Zeile 10; Beispiel 4 ---	1-9

34

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
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
			DK 1102579 T3	14-07-2003
			EP 1102579 A1	30-05-2001
			JP 2002522374 T	23-07-2002
			NO 20010531 A	31-01-2001
			NZ 509489 A	25-10-2002
			PT 1102579 T	31-07-2003
			US 6475467 B1	05-11-2002
			ZA 200100569 A	30-07-2001
WO 0178736	A	25-10-2001	AU 4671501 A	30-10-2001
			EP 1274434 A1	15-01-2003
			WO 0178736 A1	25-10-2001
			US 2003119859 A1	26-06-2003
WO 0178739	A	25-10-2001	AU 4671801 A	30-10-2001
			EP 1274437 A1	15-01-2003
			WO 0178739 A1	25-10-2001
			US 2003113269 A1	19-06-2003
WO 0178741	A	25-10-2001	AU 4853701 A	30-10-2001
			EP 1274438 A1	15-01-2003
			WO 0178741 A1	25-10-2001
			US 2003119802 A1	26-06-2003
WO 0178743	A	25-10-2001	AU 4854001 A	30-10-2001
			EP 1274440 A1	15-01-2003
			WO 0178743 A1	25-10-2001
			US 2003139383 A1	24-07-2003
WO 02069944	A	12-09-2002	DE 10111058 A1	12-09-2002
			WO 02069944 A2	12-09-2002
			US 2002169181 A1	14-11-2002
WO 02074034	A	26-09-2002	DE 10113366 A1	26-09-2002
			WO 02074034 A2	26-09-2002
			US 2002183347 A1	05-12-2002
WO 0236163	A	10-05-2002	DE 10138272 A1	27-02-2003
			AU 1057502 A	15-05-2002
			AU 1403002 A	15-05-2002
			AU 2174102 A	15-05-2002
			CA 2427583 A1	10-05-2002
			CA 2436537 A1	10-05-2002
			CA 2436540 A1	10-05-2002
			CZ 20031487 A3	17-09-2003
			DE 10152369 A1	08-05-2002
			EE 200300202 A	15-10-2003
			WO 0236591 A2	10-05-2002
			WO 0236163 A2	10-05-2002
			WO 0236106 A2	10-05-2002
			EP 1333830 A2	13-08-2003

35

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0236163	A	EP 1341538 A2	10-09-2003
		EP 1335729 A2	20-08-2003
		NO 20031914 A	23-06-2003
		US 2002151541 A1	17-10-2002
		US 2002137764 A1	26-09-2002
		US 2002183292 A1	05-12-2002
		US 2003181478 A1	25-09-2003
EP 0418716	A 27-03-1991	DE 3931041 A1	28-03-1991
		AT 103914 T	15-04-1994
		AU 642913 B2	04-11-1993
		AU 6431890 A	18-04-1991
		BG 61295 B2	30-04-1997
		CA 2066248 A1	17-03-1991
		CZ 9004523 A3	11-11-1998
		DD 297647 A5	16-01-1992
		DE 59005250 D1	11-05-1994
		DK 418716 T3	02-05-1994
		WO 9104252 A1	04-04-1991
		EP 0418716 A1	27-03-1991
		ES 2052125 T3	01-07-1994
		HR 940723 A1	30-06-1997
		HU 60740 A2	28-10-1992
		HU 208823 B	28-01-1994
		HU 210612 B3	29-05-1995
		IE 903342 A1	10-04-1991
		IL 95691 A	23-07-1996
		JP 7030074 B	05-04-1995
		JP 5502438 T	28-04-1993
		KR 168432 B1	15-01-1999
		LU 90949 A9	30-10-2002
		MX 9203150 A1	01-07-1992
		NO 921002 A	13-03-1992
		NZ 235306 A	24-06-1997
		PL 286900 A1	02-12-1991
		PT 95312 A ,B	22-05-1991
		SI 9011744 A ,B	31-10-1997
		SK 452390 A3	04-11-1998
		RU 2073677 C1	20-02-1997
		US 5610163 A	11-03-1997
		ZA 9007338 A	26-08-1992

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)
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	ERFASST
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1315-PCT
I	Bezeichnung der Erfindung	HFA-SUSPENSIONSFORMULIERUNGEN EINES ANHYDRATS
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/RHEIN Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

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 MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der 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 BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ 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-6	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-6	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 14 264.5	
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	9	-
IX-3	Ansprüche	2	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	16	
	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)

1-1315-PCT

40

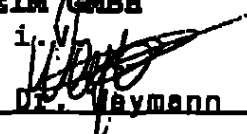
Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 18.03.2003 11:22:52 AM

(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/RO101 (Anlage) PCT Blatt für die Gebührenberechnung erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2003)	
0-8	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1315-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	Recherchegebühr 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-Gebührenermäßigu ng R	-137	
12-13	Gesamtbetrag der internationalen Gebühr (B+D-R) I	⇒	787
12-17	Gesamtbetrag der zu zahlenden Gebühren (T+S++P)	⇒	1.832
12-18	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..	✓	

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

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 18.03.2003 11:22:52 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. Maymann

PRÜFPROTOKOLL UND BEMERKUNGEN

13-2-7	Prüfergebnisse Inhalt	Gelb! Die Vollmacht oder eine Kopie der allgemeinen Vollmacht muß beigefügt werden, es sei denn, alle Anmelder unterzeichnen den Antrag
		Grün? Die internationale Anmeldung enthält keine Zeichnung(en). Bitte überprüfen.
13-2-8	Prüfergebnisse Zahlung	Grün? Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht

POWER OF ATTORNEY
(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Rule 90.4)

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 1/1315

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



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 14 264.5
Anmeldetag: 28. März 2002
Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma KG,
Ingelheim/DE
Bezeichnung: HFA-Suspensionsformulierungen eines
Anhydrats
IPC: A 61 K 9/72

**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

A handwritten signature in black ink, written over the printed text 'Der Präsident Im Auftrag'.

10. AUG. 2004 17:01

BI A PATENTE 6132 774377

NR. 762 S. 4/8

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/315-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEAA16)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02899	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20.03.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28.03.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/12		
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 70.18 und Abschnitt 807 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)() hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlegen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlegen - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 05.09.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 05.08.2004	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 8816 Patentean 2 NL-8280 HV Rijswijk - Postbus Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 831 spa nl Fax: +31 70 840 - 3018	Bevollmächtigter Bediensteter Müller, S Tel. +31 70 340-2080 	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Abkürzungszeichen PCT/EP 03/02899

1. Grundlage des Berichts

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

Beschreibung, Seiten

1-9 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 43.3(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 offenbaren Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

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

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

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

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

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

18 AUG 2004 17:02

RT A PATENT 6132 774777

NR 762 5 6/8

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02899

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 5-7
Nein: Ansprüche 1-4, 6, 8 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche
Nein: Ansprüche 1-8 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-9
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

18. AUG. 2004 17:02

BI A PATENTE 6132 774377

NR. 762 S. 7/8

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02899

Zu Punkt V

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

1. Zitierte Dokumente

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO-A-0007587
- D2: WO-A-0178736
- D3: WO-A-0178739
- D4: WO-A-0178741
- D5: WO-A-0178749
- D6: EP-A-0418716

2. Neuheit (Art. 33(2) PCT)

Tiotropiumbromid ist aus EP-A-0418716 (D6) bekannt. In D6 auf Seite 12, Zeilen 1-10 wird beschrieben, dass die hergestellten Verbindungen (weisse Kristalle), ebenso wie in der vorliegenden Anmeldung unter vermindertem Druck getrocknet werden. Deswegen ist zu vermuten, dass das in dem Stand der Technik offenbarte Tiotropiumbromid auch in einer kristallinen wasserfreien Form erzeugt wird.

Dokument D1 offenbart (siehe Beispiel 7 auf Seite 22) eine Suspension, die mikronisiertes Tiotropiumbromid (0,029 Gew-%) und mikronisiertes Nedocromil-Natrium in einem Treibgasgemisch von HFA 227 und HFA 134a (70:30) mit 0,5% w/w Ethanol enthält. Der Gegenstand der Ansprüche 1-4, 8, 9 ist daher nicht neu (Artikel 33(2) PCT).

Die Dokumente D2 (siehe Beispiele 1-4 auf Seite 8), D3 (siehe Beispiele 1-4 auf Seiten 7 und 8), D4 (siehe Beispiel 1-4 auf Seiten 8 und 9) und D5 (siehe Beispiele 1-3 auf Seite 8) betreffen Suspensionsformulierungen für Dosieraerosole enthaltend in den Treibgasen HFA 227 und/oder HFA 134a Tiotropiumbromid. Der Gegenstand der Ansprüche 1-4, 8, 9 wird daher nicht als neu betrachtet (Artikel 33(2) PCT).

48

10. AUG. 2004 17:03

BI A PATENTE 6132 774377

NR. 762 S. 8/8

15933

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 09/02899

3. Erfinderische Tätigkeit (Art. 33(3) PCT)

Da der Gegenstand der Ansprüche 1-4, 8, 9 nicht neu ist, liegt ihm folglich keine erfinderische Tätigkeit zugrunde (Art. 33(3) PCT).

Die Merkmale der Ansprüche 5-7 sind nur eine von mehreren Möglichkeiten, aus denen der Fachmann ohne erfinderisches Zutun, den Umständen entsprechend, auswählen würde, um die gestellte Aufgabe zu lösen.

Folglich liegt der Gegenstand der Ansprüche 5-7 keine erfinderische Tätigkeit zugrunde.

4. Gewerbliche Anwendbarkeit (Art. 33(4) PCT)

Der Gegenstand der Ansprüche 1-9 erfüllen die Erfordernisse von Artikel 33(4) PCT hinsichtlich der gewerblichen Anwendbarkeit.

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

PCT

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

Expediente del solicitante o del abogado 1-1315-PCT	PROCEDIMIENTO POSTERIOR		Ver comunicación sobre el envío del Informe del examen preliminar internacional (Forma PCT/IPEA/416)
Expediente internacional PCT/EP 03/02899	Fecha de solicitud internacional (d/m/a) 20.03.2003	Fecha de prioridad (d/m/a) 28.03.2002	
Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK A61K9/12			
Solicitante BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG			
1. Este Informe del Examen Preliminar Internacional fue elaborado por la autoridad encargada del examen preliminar y se comunicará al solicitante según Artículo 36. 2. Este INFORME tiene un total de 5 hojas incluyendo esta carátula { } Además, lleva ANEXOS; se tratan de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos que fueron modificados y sobre los cuales se basa este informe y/o hojas con correcciones hechas por esta autoridad (ver regla 70.16 y sección 607 de las directrices administrativas sobre el PCT). Estos Anexos tienen un total de hojas.			
3. Este informe contiene datos sobre los siguientes puntos: I. ☒ Base del informe II ☐ Prioridad III ☐ Ningún concepto sobre novedad, actividad inventiva ni aplicación industrial IV ☐ Deficiencia en la uniformidad de la invención V ☒ Comprobación fundamentada según regla 66.2 a)ii) respecto de la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones para soportar lo establecido Documentos específicos relacionados VI ☐ Deficiencias específicas de la solicitud internacional VII ☐ Observaciones específicas sobre la solicitud internacional VIII ☐			
Fecha de presentación de la solicitud 05.09.2003		Fecha de elaboración de este informe 05.08.2004	
Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen preliminar internacional		Funcionario apoderado	
Oficina Europea de Patentes -P.B. 6818 Patentlaan 2 NL-2880 HV Rijswijk - Países Bajos Tel. +31 70 340 Txc 31 651 epo nl Fax +31 70 340 3016465		Muller, S Tel. + 31 70 340 2080	

I. Base del Informe

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

Descripción, páginas :

1-9 en la versión original presentada

Reivindicaciones, No.:

1-9 en la versión original presentada

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

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

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

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

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

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

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

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

☐ fue presentado posteriormente a la autoridad competente en forma escrita

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

☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencia presentado posteriormente por escrito no va más allá del contenido dado a conocer en la solicitud de registro internacional en el momento de la solicitud.

☐ se presentó la declaración de que las informaciones registradas en forma legible por computador corresponden al protocolo de secuencia escrito.

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

☐ descripción, páginas:

☐ reivindicaciones, Nos.:

☐ dibujos, hojas:

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

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

6. Otras eventuales observaciones adicionales:

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

1. Comprobación

Novedad (N)

Sí: Reivindicaciones 5-7
No: Reivindicaciones 1-4, 8, 9

Actividad inventiva (IS)

Sí: Reivindicaciones
No: Reivindicaciones 1-9

Aplicabilidad industrial (IA)

Sí: Reivindicaciones 1-9
No: Reivindicaciones

2. Documentos y explicaciones

ver suplemento

Sobre el punto V

Comprobación fundamentada según Art. 35(2) PCT con respecto a la novedad, a la actividad inventiva y a la aplicabilidad industrial; documentos y explicaciones para soportar lo establecido

1. Documentos citados

Se hace referencia a los siguientes documentos

D1: WQ-A-0007587
D2: WQ-A-0178738
D3: WQ-A-0178739
D4: WO-A-01 78741
D5: WO-A-D178743
D6: EP-A-0418716

2. Novedad (Art. 33(2) PCT)

El bromuro de tiotropio se conoce de la EP-A-0418716 (D6). En R9 en la página 12, líneas 1-10 se describe que los compuestos obtenidos (cristales blancos), al igual que en la presente solicitud, se secan a presión reducida. Por lo tanto es de suponer que en el estado de la técnica el bromuro de tiotropio dado a conocer también se produce en una forma cristalina anhidra.

El documento D1 da a conocer (ver ejemplo 7 en la página 22) una suspensión que contiene bromuro de tiotropio micronizado (0,029% de peso) y nedocromil-sodio micronizado en una mezcla de gas impulsor HFA 227 y HFA 134a (70:30) con 0,5% w/w etanol. El objeto de las reivindicaciones 1-4, 8, 9 por lo tanto no es nuevo (Artículo 33(2) PCT).

Los documentos D2 (ver ejemplos 1-4 en la página 8), D3 (ver ejemplos 1, 4 en las páginas 7 y 8), D4 (ver ejemplos 1-4 en las páginas 8 y 9) y D5 (ver ejemplos 1-3 en la página 8) están relacionados con formulaciones en suspensión para aerosoles dosificadores comprendidos en los gases impulsores HFA 227 y/o HFA 134a bromuro de tiotropio. El objeto de las reivindicaciones 4, 8, 9, por lo tanto, no se considera nuevo (Artículo 33(2) PCT).

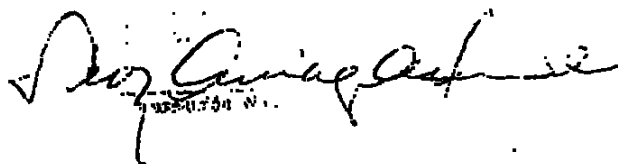
3. Actividad inventiva

Como el objeto de las reivindicaciones 1-4, 5, 9 no es nuevo, no se basa en ninguna actividad inventiva (Art. 33(3) PCT).

Las características de las reivindicaciones 5-7 son solamente una de muchas posibilidades de las que echaría mano el experto, sin intervención inventiva y de acuerdo con las circunstancias, para solucionar la tarea propuesta. Por consiguiente, el objeto de las reivindicaciones 5-7 no se basa en ninguna actividad inventiva.

4. Aplicabilidad Industrial (Art. 33(4) PCT)

El objeto de las reivindicaciones 1-9 cumplen con los requisitos del Artículo 33(4) PCT con respecto a la aplicabilidad industrial.

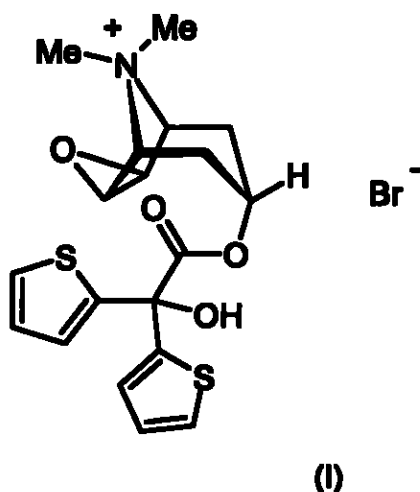


Formulaciones de un anhidrato en suspensión con HFA

La invención se refiere a preparaciones con gas portador para aerosoles dosificadores con formulaciones en suspensión del anhidrato 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.

Antecedentes de la invención

El compuesto 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 es conocido a partir de la solicitud de patente europea EP 418 716 A1, y tiene la siguiente estructura química:



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).

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

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. Una de estas modificaciones cristalinas es el monohidrato cristalino del bromuro de tiotropio.

15

Sorprendentemente, se ha comprobado que partiendo de este monohidrato cristalino del bromuro de tiotropio, que tampoco era conocido hasta ahora en el estado de la técnica, se puede obtener una modificación cristalina anhidra del bromuro de tiotropio (anhidrato de tiotropio), que es extraordinariamente adecuada para preparar suspensiones en los gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a que pueden ser administradas por inhalación.

20

Por consiguiente, la presente invención se refiere a suspensiones de este anhidrato 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.

25

Si en el marco de la presente invención se hace referencia a "anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio", se debe considerar éste como el nombre de referencia para la modificación cristalina anhidra del bromuro de tiotropio que se puede obtener secando el monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio. Eventualmente, esta modificación cristalina puede designarse también, en el marco de la presente invención, bromuro de tiotropio cristalino en forma anhidra.

30

35

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 en gas portador de acuerdo con la invención están caracterizadas porque contienen tiotropio en forma de su anhidrato 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 98% de anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio. Tienen un interés especial, de acuerdo con la invención, suspensiones que contienen 0,096 a 0,6% de anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio, de manera especialmente preferente 0,24 a 0,48% de anhidrato 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 masa, los valores correspondientes para el anhidrato 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 1,2036.

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.

5

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, coadyuvantes, antioxidantes o agentes saborizantes.

10

Los agentes tensioactivos eventualmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención están seleccionados preferentemente del grupo compuesto 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 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 %.

25

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 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 %.

35

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, 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, o bien se muele (se microniza) el anhidrato 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 (eventualmente a bajas temperaturas) y se envasan en recipientes apropiados.

5

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 = = 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 invención, descritas en lo que antecede.

15

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:**

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.

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 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 cristallización agitando durante al menos una hora más. Se aísla el cristallizado por medio de un embudo Nutsche, se lava la torta cristallina 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)

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).

Anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio:

A partir del monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio obtenido de la manera antes descrita se produce la forma anhidra mediante un cuidadoso secado a $80 - 100^\circ\text{C}$ bajo presión reducida, preferentemente en alto vacío, y durante un período de tiempo de al menos 30 minutos. De manera alternativa a este paso de secado a $80 - 100^\circ\text{C}$ en vacío, también se puede preparar la forma anhidra manteniendo sobre gel de sílice desecada, a temperatura ambiente, durante un período de tiempo de al menos 24 horas.

La estructura cristalina del bromuro de tiotropio anhidro ha sido determinada mediante datos de espectrometría de rayos X en polvo de alta resolución (radiación sincrotrónica) mediante una disposición de espacio real a través de un denominado "procedimiento de temple simulado" (en inglés: "simulated annealing"). Después se
5 llevó a cabo un análisis de Rietveld para refinar los parámetros estructurales. Estos análisis indicaron que el anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio que se utiliza en las suspensiones de acuerdo con la invención está caracterizado por la celda elemental:

$$\begin{aligned} 10 \quad & a = 10,4336(2) \text{ \AA}, \\ & b = 11,3297(3) \text{ \AA}, \\ & c = 17,6332(4) \text{ \AA}, \text{ y} \\ & \alpha = 90^\circ, \\ & \beta = 105,158(2)^\circ, \text{ y} \\ 15 \quad & \gamma = 90^\circ \text{ (volumen de celda} = 2011,89(8) \text{ \AA}^3 \text{)}. \end{aligned}$$

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 anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio que se puede obtener según el procedi-
20 miento 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.

Ejemplos de formulación

5 **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 anhídrido de bromuro de tiotropio
(factor de conversión 1,2036)

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 anhidrato de bromuro de tiotropio
(factor de conversión 1,2036)

REIVINDICACIONES

1. Suspensiones del anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio en los gases
5 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
10 entre 0,001 y 0,8% de tiotropio.

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

15

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
20 glicerilo, monolaurato de glicerilo, mono-oleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo,
monorricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cloruro de cetilpiridi-
nio, polímeros de bloques, aceite natural, etanol e isopropanol.

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

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

7. Suspensiones según la reivindicación 1 o la 2, caracterizadas porque, aparte
35 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 o por vía nasal 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.

RESUMEN

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 04107502 00000000 Folios: 60
 Fecha (AMB): 2004-10-25 17:36:02
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176084-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 83,601
 FECHA : OCTUBRE 25 DE 2004

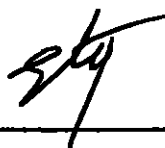
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758692	25/10/2004	55,453,000.00

***** 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. _____

Cdo 13736-841-038-7

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

Firma Responsable:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04107502 00000000

Folios: 60

Fecha:

Fecha (GND): 2004-10-26 17:36:02

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTM

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

20

2020
Bogotá D C

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

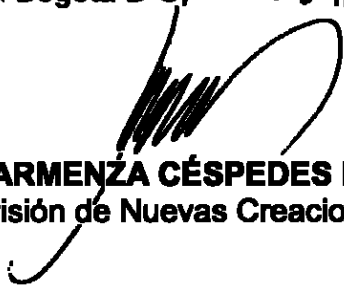
REFERENCIA:	Radicación N°	04-107582
	Solicitud internacional	PCT/EP03/02899
	Fecha inicio fase nacional	2004-10-28
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1687
	Folios	001

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,

10 NOV. 2004.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.