

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-100971

54. TITULO

FORMULACION EN AEROSOL PARA INHALACION QUE CONTIENE UNA SAL
DE TIOTROPIO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/4439.

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

DOMICILIO

Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C.,

08/10/2004

(SS)


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04188971 06982829

Folios: 65 ión

Fecha (ACB): 2004-10-08 17:11:08

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA CMBH & CO. KG.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de Alemania

 Dirección: **Binger Strasse 173,
55218 Ingelheim am Rhein,
República Federal de Alemania**
Domicilio: **Ingelheim am Rhein,
República Federal de Alemania**
IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☐ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 36 11**
Fax: **211 86 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. **Karl DRECHSEL**
T2, 4, 68161 Mannheim,
República Federal de Alemania
3. **Christel SCHMELZER**
Welfenstrasse 14,
55218 Ingelheim,
República Federal de Alemania

 2. **Barbara NIKLAUS-HUMKE**
Zum Muehlacker 1,
55432 Damscheid,
República Federal de Alemania.

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. **PCT/EP03/03438**

 Fecha: **2 de Abril de 2003**

 Publicación Internacional No. **WO 03/084519 A2**

 Fecha: **16 de Octubre de 2003**

6

Título (54)
**FORMULACIÓN EN AEROSOL PARA INHALACIÓN QUE
CONTIENE UNA SAL DE TIOTROPIO**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4439

8

Prioridad
(33) País de Origen
(32) Fecha
(31) Número de Solicitud

 SI ☒ NO ☐
DE
11 de Abril de 2002
102 16 036.8

9

Comprobante de pago No.: 04 - 76.101 Fecha: 27 de septiembre de 2004

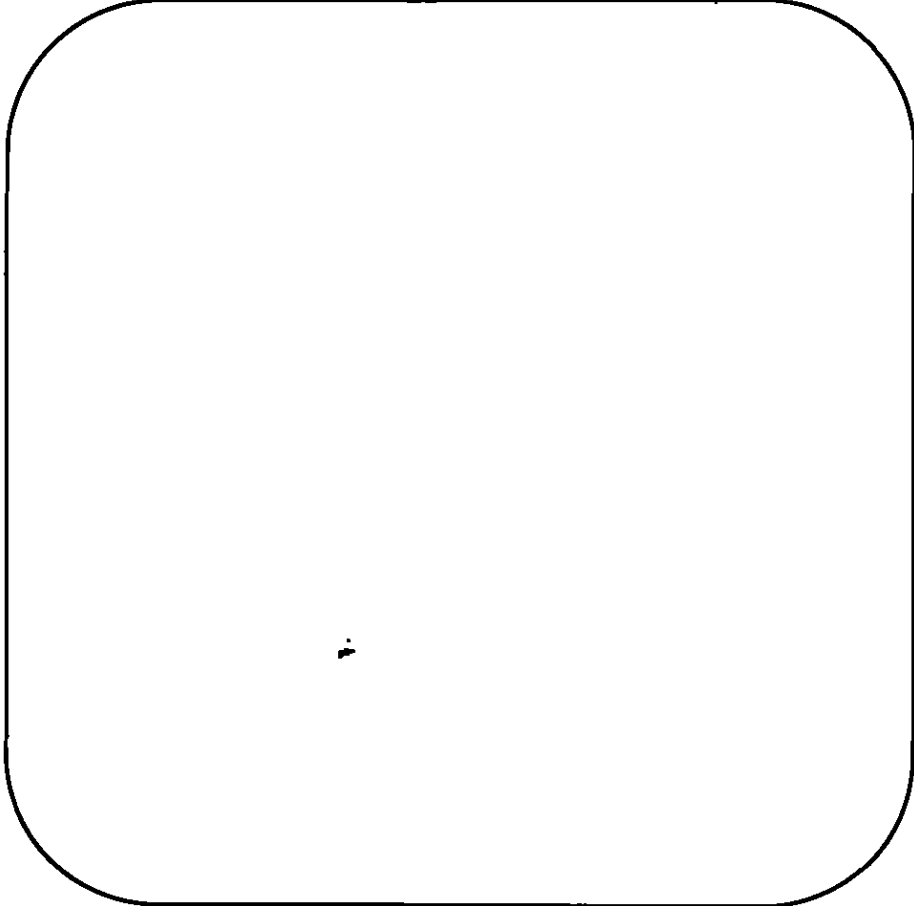
10

Anex s:

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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábricas, 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

13336
0569

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

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

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4° 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 principal representative, or of the first or second alternates in their turn ceases, the representation can be taken up in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternate in their turn shall end at such time.

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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

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

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and 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 _____

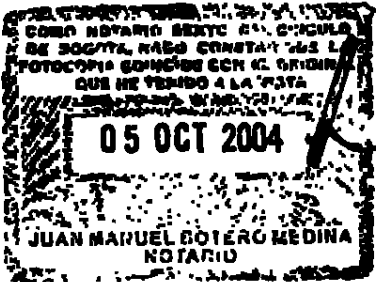
Firma

Signature

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
ppa.


Dr. Heintz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department


Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs y

2. Michael Kompter

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo

de Representante

de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a

las leyes de Alemania

que la dirección de la compañía es 55216 Ingelheim

am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

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

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature

of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and

2.Mr.Dr.Michael Kompter

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

procurists

of the company Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein

Binger Straße 173

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

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

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003



The Notary Public
(Signature-seal)

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel

des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

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:



Dr. Harald Bing
(Dr. Harald Bing)
Vizepräsident



KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die

Erteilung der

Legalisation

Wert: EUR 20.000,00

JVKostO v.26.7.57

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: EUR 18,00

Justizsekretärin

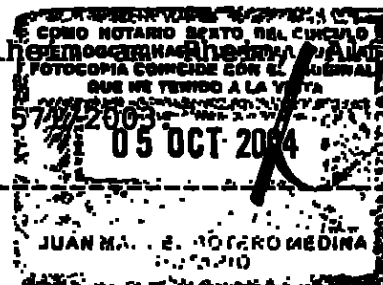
6

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. 574/2003



COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No. 599, 6 de marzo 1978

JVKost0 del 26.7.57 en combinación con Art. 45 Kost0

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 24-03-2003

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 /

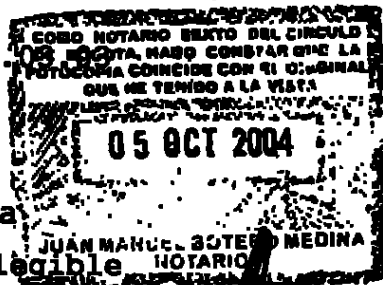
9. Sello

Tribunal Regional de Mainz

10. Firma

Fdo.: ilegible
(Dr. Harald Binz)

Vicepresidente



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

Bogotá, 7 de abril 2003

LUZ ARRIGAGA DE HERBER
TRADUCCION INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 510 de 2002

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

Luz Arriaga de Herber

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

SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR 2002



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 APR - 09 11:08

JEFES DE SERVICIOS
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES E.

192145424

197590204

CUYA FIRMA AFERRE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TENGO A LA MANO

05 OCT 2004

JUAN MAESTRO MEDINA
NOTARIO

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Oktober 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/084519 A2

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

(DE). BARTH, Petra [DE/DE]; Oberer Laubenheimer
Weg 17, 55131 Mainz (DE).

(21) Internationales Aktezeichen: PCT/EP03/03438

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, 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.

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. April 2003 (02.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 16 036.8 11. April 2002 (11.04.2002) DE

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

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

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts*

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): DRECHSEL,
Karl [DE/DE]; T2, 4, 68161 Mannheim (DE).
NIKLAUS-HUMKE, Barbara [DE/DE]; Zum
Mühlacker 1, 55432 Damscheid (DE). SCHMELZER,
Christel [DE/DE]; Wolfenstrasse 14, 55218 Ingelheim

*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.*

WO 03/084519 A2

(54) Title: AEROSOL FORMULATION FOR INHALATION COMPRISING A TIOTROPIUM SALT

(54) Bezeichnung: AEROSOLFORMULIERUNG FÜR DIE INHALATION ENTHALTEND EIN TIOTROPIUMSALZ

(57) Abstract: The invention relates to an aerosol formulation, free of propellant gas, comprising a pharmaceutically-acceptable salt of tiotropium dissolved in water. Said formulation is particularly suitable for forming a mist of the active agent by means of an atomiser, for inhalative application of the active agent in case of indications of asthma and COPD.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine treibgasfreie Aerosolformulierung von einem in Wasser gelöstem pharmazeutisch akzeptablen Salz von Tiotropium. Die erfindungsgemäße Formulierung eignet sich besonders zum Vernebeln des Wirkstoffs mittels eines Zerstäubers, um den Wirkstoff bevorzugt bei Vorliegen der Indikationen Asthma und COPD inhalativ zu applizieren.

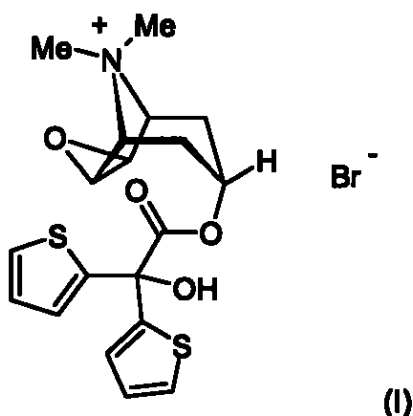
78165ft.207

Aerosol formulation for Inhalation containing a tiotropium salt

The present invention relates to a propellant-free aerosol formulation of a pharmaceutically acceptable salt of tiotropium dissolved in water. The formulation according to the invention is particularly suitable for nebulising the active substance using an atomiser in order to administer the active substance by Inhalation.

Preferred indications are asthma and/or COPD.

Tiotropium, chemically (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, is known as tiotropium bromide from European Patent Application EP 418 716 A1. The bromide salt of tiotropium has the following chemical structure:



The compound has valuable pharmacological properties and is known by the name tiotropium bromide. Tiotropium and its salts are highly effective anticholinergics and can therefore provide therapeutic benefit in the treatment of asthma or COPD (chronic obstructive pulmonary disease). The monohydrate of tiotropium bromide is also pharmacologically valuable.

Both compounds are a preferred object of the present invention.

The present invention relates to liquid active substance formulations of these compounds which can be administered by inhalation; the liquid formulations according to the invention have to meet high quality standards.

To achieve an optimum distribution of active substances in the lung it makes sense to use a liquid formulation without propellant gases administered using suitable

inhalers. Those inhalers which are capable of nebulising a small amount of a liquid formulation in the dosage needed for therapeutic purposes within a few seconds into an aerosol suitable for therapeutic inhalation are particularly suitable. Within the scope of the invention, preferred nebulisers are those in which an amount of less than 100 microlitres, preferably less than 50 microlitres, most preferably less than 20 microlitres of active substance solution can be nebulised preferably in one puff or two puffs to form an aerosol having an average particle size of less than 20 microns, preferably less than 10 microns, so that the inhalable part of the aerosol already corresponds to the therapeutically effective quantity.

An apparatus of this kind for the propellant-free administration of a metered amount of a liquid pharmaceutical composition for inhalation is described in detail for example in International Patent Application WO 91/14468 "Atomizing Device and Methods" and also in WO 97/12687, cf. Figures 6a and 6b and the accompanying description. In a nebuliser of this kind a pharmaceutical solution is converted by means of a high pressure of up to 500 bar into an aerosol destined for the lungs, which is sprayed. Within the scope of the present specification reference is expressly made to the entire contents of the literature mentioned above.

In inhalers of this kind the formulations of solutions are stored in a reservoir. It is essential that the active substance formulations used are sufficiently stable when stored and at the same time are such that they can be administered directly, if possible without any further handling, in accordance with their medical purpose. Moreover, they must not contain any ingredients which might interact with the inhaler in such a way as to damage the inhaler or the pharmaceutical quality of the solution or of the aerosol produced.

To nebulise the solution a special nozzle is used as described for example in WO 94/07607 or WO 99/16530, to which reference is expressly made here.

WO 98/27959 discloses formulations of solutions for the inhaler described above which contain as additive the disodium salt of editic acid (or disodium ethylenediamine tetraacetate dihydrate or sodium edetate). For aqueous formulations of solutions which are to be converted into inhalable aerosols using the inhaler



described above, the specification favours a minimum concentration of sodium edetate of 50 mg/100 ml, in order to reduce the incidence of spray anomalies. Among the Examples disclosed there is a formulation containing tiotropium bromide with a pH of 3.2 or 3.4. In this formulation the active substance is dissolved in water. The proportion of sodium edetate is again 50 mg / 100 ml.

Surprisingly, it has now been found that aqueous formulations of solutions of tiotropium salts are particularly stable when the pH is below 3.2, preferably below 3.1.

It has also been found that formulations of this kind show a reduction in the scattering of the composition delivered, compared with the formulation containing tiotropium bromide known from the prior art, when nebulised with the Respimat® inhaler, if the quantity of sodium edetate is between 5 mg and 20 mg per 100 g of formulation. The spray quality of the formulation according to the invention is very good. An aerosol produced in this way has very good properties for administration by inhalation. In addition, the formulation according to the invention has greater stability and reduces the loading of sodium edetate on the patient.

It is therefore an aim of the present invention to provide an aqueous active substance formulation containing a pharmaceutically acceptable tiotropium salt which meets the high standards needed in order to be able to achieve optimum nebulisation of a solution using the inhalers mentioned hereinbefore. The active substance formulations according to the invention must be of sufficiently high pharmaceutical quality, i.e. they should be pharmaceutically stable over a storage time of some years, preferably at least one year, more preferably two years.

Another aim is to provide propellant-free formulations of solutions containing tiotropium salts which are nebulised under pressure using an inhaler, the composition delivered by the aerosol produced falling reproducibly within a specified range.

A further aim is to provide an inhalable formulation having a tiotropium salt as a liquid formulation with water as solvent, which is stable and reduces the loading of chemical substances on the patient to a minimum.

According to the invention, any pharmaceutically acceptable salts of tiotropium may be used for the formulation. When the term tiotropium salt is used within the scope of the present invention, this is to be taken as a reference to tiotropium. A reference to tiotropium corresponds to the free ammonium cation. The tiotropium salt accordingly contains an anion as the counter-ion. Tiotropium salts which may be used within the scope of the present invention are preferably compounds which contain, in addition to tiotropium as counter-ion (anion), chloride, bromide, iodide, methanesulphonate, para-toluenesulphonate and/or methylsulphate.

Within the scope of the present invention tiotropium bromide is preferred as the salt. References to tiotropium bromide within the scope of the present invention must always be taken as references to all possible amorphous and crystalline modifications of tiotropium bromide. These may for example contain molecules of solvent in their crystalline structure. Of all the crystalline modifications of tiotropium bromide those which also contain water (hydrates) are preferred according to the invention. It is particularly preferred within the scope of the present invention to use tiotropium bromide monohydrate.

The formulation preferably does not contain any other active substance which does not contain tiotropium or is a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In the formulation according to the invention the tiotropium salt or salts is or are dissolved in water. No other solvent is used. In particular, the formulation is free from propellant gases.

According to the invention the formulation preferably contains only a single tiotropium salt, preferably tiotropium bromide or tiotropium bromide monohydrate. However, the formulation may also contain a mixture of different tiotropium salts and solvates.

The concentration of the tiotropium salt based on the proportion of tiotropium in the finished pharmaceutical preparation depends on the therapeutic effect sought. For

most of the complaints which respond to tiotropium the concentration of tiotropium is between 0.01 g per 100 g of formulation and 0.06 g per 100 g of formulation . As the density of the formulation is 1.00 g/cm³, the 100 g of formulation correspond to a volume of 100 ml. Within the scope of the present specification the expression "per 100 ml" or " / 100 ml" in each case means per 100 ml of formulation unless otherwise stated. An amount of 0.015 g /100 ml to 0.055 g / 100 ml is preferred, an amount of from 0.02 g / 100 ml to 0.05 g / 100 ml is more preferred. Most preferred is an amount of from 0.023 ± 0.001g per 100 ml of formulation up to 0.045 ± 0.001g per 100 ml of formulation.

The pH of the formulation according to the invention is between 2.7 and 3.1, preferably between 2.8 and 3.05, more preferably between 2.80 and 3.0, and most preferably 2.9.

The pH is adjusted by the addition of pharmacologically acceptable acids.

Examples of inorganic acids which are preferred for this purpose include: hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulphuric acid and/or phosphoric acid.

Examples of particularly suitable organic acids are: ascorbic acid, citric acid, malic acid, tartaric acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, acetic acid, formic acid and/or propionic acid, etc. Preferred inorganic acids are hydrochloric acid and sulphuric acid. It is also possible to use acids which form an acid addition salt with the active substance.

Of the organic acids, ascorbic acid, fumaric acid and citric acid are preferred, citric acid being most preferred. If desired, mixtures of the abovementioned acids may also be used, particularly in the case of acids which have other properties in addition to their acidifying properties, e.g. those which act as flavourings or antioxidants, such as for example citric acid or ascorbic acid.

Of the acids mentioned above, hydrochloric acid and citric acid are expressly mentioned as being particularly preferred.

If desired, pharmacologically acceptable bases may be used to titrate the pH precisely. Suitable bases include for example alkali metal hydroxides and alkali metal

carbonates. The preferred alkali ion is sodium. If bases of this kind are used, care must be taken to ensure that the resulting salts, which are then contained in the finished pharmaceutical formulation, are pharmacologically compatible with the abovementioned acid.

According to the invention, the formulation contains editic acid (EDTA) or one of the known salts thereof, e.g. sodium EDTA or disodium EDTA dihydrate (sodium edetate), as a stabiliser or complexing agent. Preferably, sodium edetate is used.

The content based on sodium edetate is between 5 mg / 100 ml of formulation and 20 mg / 100 ml of formulation, preferably between 5 mg / 100 ml of formulation and 15 mg / 100 ml of formulation, more preferably between 8 mg / 100 ml of formulation and 12 mg / 100 ml of formulation, most preferably 10 mg / 100 ml of formulation.

If a different salt of editic acid or the acid itself is used, analogous amounts of the complexing agent are used.

The remarks made concerning sodium edetate also apply analogously to other possible additives which are comparable, although not preferred to EDTA or the salts thereof, which have complexing properties and can be used instead of them, such as for example nitrilotriacetic acid and the salts thereof.

By complexing agents is preferably meant within the scope of the present invention molecules which are capable of entering into complex bonds. Preferably, these compounds should have the effect of complexing cations, most preferably metal cations.

Other pharmacologically acceptable adjuvants may be added to the formulation according to the invention.

By adjuvants and additives are meant, in this context, any pharmacologically acceptable and therapeutically useful substance which is not an active substance, but can be formulated together with the active substance in the pharmacologically

suitable solvent, in order to improve the qualities of the active substance formulation. Preferably, these substances have no pharmacological effects or no appreciable or at least no undesirable pharmacological effects in the context of the desired therapy. The adjuvants and additives include, for example, other stabilisers, complexing agents, antioxidants and/or preservatives which prolong the shelf life of the finished pharmaceutical formulation, flavourings, vitamins and/or other additives known in the art. The additives also include pharmacologically acceptable salts such as sodium chloride, for example.

The preferred excipients include antioxidants such as ascorbic acid, for example, provided that it has not already been used to adjust the pH, vitamin A, vitamin E, tocopherols and similar vitamins or provitamins occurring in the human body.

Preservatives can be added to protect the formulation from contamination with pathogenic bacteria. Suitable preservatives are those known from the prior art, particularly benzalkonium chloride or benzoic acid or benzoates such as sodium benzoate in the concentration known from the prior art. Preferably, benzalkonium chloride is added to the formulation according to the invention. The amount of benzalkonium chloride is between 5 mg / 100 ml of formulation and 20 mg / 100 ml of formulation, preferably between 5 mg / 100 ml of formulation and 15 mg / 100 ml of formulation, more preferably between 8 mg / 100 ml of formulation and 12 mg / 100 ml of formulation, most preferably 10 mg / 100 ml of formulation.

Preferred formulations contain only benzalkonium chloride, sodium edetate and the acid needed to adjust the pH, preferably hydrochloric acid, in addition to the solvent water and the tiotropium salt.

As already mentioned, tiotropium bromide is described in EP 418 716 A1.

Crystalline tiotropium bromide monohydrate may be obtained using a process which is described in more detail below.

In order to prepare the crystalline monohydrate according to the present invention, the tiotropium bromide obtained by the method disclosed in EP 418 716 A1, for example, first has to be taken up in water, heated, purified with activated charcoal

and, after removal of the activated charcoal, the tiotropium bromide monohydrate is slowly crystallised while cooling slowly.

The following procedure is preferably followed:

In a reaction vessel of suitable dimensions, the solvent is mixed with tiotropium bromide, which has been obtained by the method disclosed in EP 418 716 A1, for example.

For each mol of tiotropium bromide put in, 0.4 to 1.5 kg, preferably 0.6 to 1 kg, most preferably about 0.8 kg of water are used as solvent.

The mixture obtained is heated with stirring, preferably to above 50°C, most preferably to above 60°C. The maximum temperature which can be selected is determined by the boiling point of the solvent used (water). Preferably, the mixture is heated to a range from 80-90°C.

Activated charcoal, either dry or moistened with water, is added to this solution. Preferably, 10 to 50 g, more preferably 15 to 35 g, most preferably about 25 g of activated charcoal are put in per mol of tiotropium bromide used. If desired the activated charcoal is suspended in water before being added to the solution containing tiotropium bromide. 70 to 200 g, preferably 100 to 160 g, more preferably about 135 g of water are used, per mol of tiotropium bromide put in, in order to suspend the activated charcoal. If the activated charcoal is suspended in water beforehand, before being added to the solution containing tiotropium bromide, it is advisable to rinse again with the same amount of water.

After the activated charcoal has been added, stirring is continued at constant temperature for between 5 and 60 minutes, preferably between 10 and 30 minutes, more preferably for about 15 minutes and the mixture obtained is filtered to remove the activated charcoal. The filter is then rinsed with water. 140 to 400 g, preferably 200 to 320 g, most preferably about 270 g of water are used for this, per mol of tiotropium bromide used.

The filtrate is then slowly cooled, preferably to a temperature of 20-25°C. The cooling preferably takes place at a cooling rate of 1 to 10°C every 10 to 30 minutes, preferably 2 to 8°C every 10 to 30 minutes, more preferably 3 to 5°C every 10 to 20 minutes, most preferably 3 to 5°C about every 20 minutes. If desired, the cooling to

20 to 25°C may be followed by further cooling to below 20°C, more preferably to 10 to 15°C.

After cooling is complete, stirring is continued for between 20 minutes and 3 hours, preferably between 40 minutes and 2 hours, more preferably for about one hour to complete the crystallisation.

The crystals obtained are then isolated by filtering or suction filtering to remove the solvent. If it should prove necessary to subject the crystals obtained to a further washing step, it is advisable to use water or acetone as the washing solvent. 0.1 to 1.0 L, preferably 0.2 to 0.5 L, more preferably about 0.3 L of solvent may be used per mol of tiotropium bromide put in, in order to wash the tiotropium bromide monohydrate crystals obtained. If necessary the washing step may be repeated. The product obtained is dried *in vacuo* or using circulating heated air until a water content of 2.5 – 4.0 % is obtained.

According to one aspect the present invention therefore also relates to formulations of solutions of the type described above using crystalline tiotropium bromide monohydrate which may be obtained by the procedure described above.

The pharmaceutical formulations containing tiotropium salts according to the invention are preferably used in an inhaler of the kind described hereinbefore in order to produce the propellant-free aerosols according to the invention. At this point we should once again expressly mention the patent documents described hereinbefore, to which reference is hereby made.

As described at the beginning, a further developed embodiment of the preferred inhaler is disclosed in WO 97/12687 and Figure 6 thereof. This nebuliser (Respimat®) can advantageously be used to produce the inhalable aerosols according to the invention containing a tiotropium salt as active substance. Because of its cylindrical shape and handy size of less than 9 to 15 cm long and 2 to 4 cm wide, the device can be carried anywhere by the patient. The nebuliser sprays a defined volume of the pharmaceutical formulation out through small nozzles at high pressures, so as to produce inhalable aerosols.

The preferred atomiser essentially consists of an upper housing part, a pump housing, a nozzle, a locking clamp, a spring housing, a spring and a storage container, characterised by

- a pump housing fixed in the upper housing part and carrying at one end a nozzle body with the nozzle or nozzle arrangement,
- a hollow piston with valve body,
- a power take-off flange in which the hollow body is fixed and which is located in the upper housing part,
- a locking clamping mechanism located in the upper housing part ,
- a spring housing with the spring located therein, which is rotatably mounted on the upper housing part by means of a rotary bearing,
- a lower housing part which is fitted onto the spring housing in the axial direction.

The hollow piston with valve body corresponds to a device disclosed in WO 97/12687. It projects partially into the cylinder of the pump housing and is disposed to be axially movable in the cylinder. Reference is made particularly to Figures 1-4 - especially Figure 3 - and the associated parts of the description. At the moment of release of the spring the hollow piston with valve body exerts, at its high pressure end, a pressure of 5 to 60 Mpa (about 50 to 600 bar), preferably 10 to 60 Mpa (about 100 to 600 bar) on the fluid, the measured amount of active substance solution. Volumes of 10 to 50 microlitres are preferred, volumes of 10 to 20 microlitres are more preferable, whilst a volume of 10 to 15 microlitres per actuation is particularly preferred.

The valve body is preferably mounted at the end of the hollow piston which faces the nozzle body.

The nozzle in the nozzle body is preferably microstructured, i.e. produced by micro-engineering. Microstructured nozzle bodies are disclosed for example in WO-99/16530; reference is hereby made to the contents of this specification, especially Figure 1 and the associated description.

The nozzle body consists for example of two sheets of glass and/or silicon securely fixed together, at least one of which has one or more microstructured channels which

connect the nozzle inlet end to the nozzle outlet end. At the nozzle outlet end there is at least one round or non-round opening 2 to 10 microns deep and 5 to 15 microns wide, the depth preferably being 4.5 to 6.5 microns and the length being 7 to 9 microns.

If there is a plurality of nozzle openings, preferably two, the directions of spraying of the nozzles in the nozzle body may run parallel to each other or may be inclined relative to one another in the direction of the nozzle opening. In the case of a nozzle body having at least two nozzle openings at the outlet end, the directions of spraying may be inclined relative to one another at an angle of 20 degrees to 160 degrees, preferably at an angle of 60 to 150 degrees, most preferably 80 to 100°.

The nozzle openings are preferably arranged at a spacing of 10 to 200 microns, more preferably at a spacing of 10 to 100 microns, still more preferably 30 to 70 microns. A spacing of 50 microns is most preferred.

The directions of spraying therefore meet in the region of the nozzle openings.

As already mentioned, the liquid pharmaceutical preparation hits the nozzle body at an entry pressure of up to 600 bar, preferably 200 to 300 bar and is atomised through the nozzle openings into an inhalable aerosol. The preferred particle sizes of the aerosol are up to 20 microns, preferably 3 to 10 microns.

The locking clamping mechanism contains a spring, preferably a cylindrical helical compression spring as a store for the mechanical energy. The spring acts on the power take-off flange as a spring member the movement of which is determined by the position of a locking member. The travel of the power take-off flange is precisely limited by an upper stop and a lower stop. The spring is preferably tensioned via a stepping-up gear, e.g. a helical sliding gear, by an external torque which is generated when the upper housing part is turned relative to the spring housing in the lower housing part. In this case, the upper housing part and the power take-off flange contain a single- or multi-speed spline gear.

The locking member with the engaging locking surfaces is arranged in an annular configuration around the power take-off flange. It consists for example of a ring of plastics or metal which is inherently radially elastically deformable. The ring is arranged in a plane perpendicular to the axis of the atomiser. After the locking of the

spring, the locking surfaces of the locking member slide into the path of the power take-off flange and prevent the spring from being released. The locking member is actuated by means of a button. The actuating button is connected or coupled to the locking member. In order to actuate the locking clamping mechanism the actuating button is moved parallel to the annular plane, preferably into the atomiser, and the deformable ring is thereby deformed in the annular plane. Details of the construction of the locking clamping mechanism are described in WO 97/20590.

The lower housing part is pushed axially over the spring housing and covers the bearing, the drive for the spindle and the storage container for the fluid.

When the atomiser is operated, the upper part of the housing is rotated relative to the lower part, the lower part taking the spring housing with it. The spring meanwhile is compressed and biased by means of the helical sliding gear, and the clamping mechanism engages automatically. The angle of rotation is preferably a whole-number fraction of 360 degrees, e.g. 180 degrees. At the same time as the spring is tensioned, the power take-off component in the upper housing part is moved along by a given amount, the hollow piston is pulled back inside the cylinder in the pump housing, as a result of which some of the fluid from the storage container is sucked into the high pressure chamber in front of the nozzle.

If desired, a plurality of replaceable storage containers containing the fluid to be atomised can be inserted in the atomiser one after another and then used. The storage container contains the aqueous aerosol preparation according to the invention.

The atomising process is initiated by gently pressing the actuating button. The clamping mechanism then opens the way for the power take-off component. The biased spring pushes the piston into the cylinder in the pump housing. The fluid emerges from the nozzle of the atomiser in the form of a spray.

Further details of the construction are disclosed in PCT applications WO 97/12683 and WO 97/20590, to which reference is hereby made.

The components of the atomiser (nebuliser) are made of a material suitable for their function. The housing of the atomiser and – if the function allows – other parts as well are preferably made of plastics, e.g. by injection moulding. For medical applications, physiologically acceptable materials are used.

Figures 1a/b, which are identical to Figures 6 a/b of WO 97/12687, show the Respimat® nebuliser with which the aqueous aerosol preparations according to the invention can advantageously be inhaled.

Figure 1 a shows a longitudinal section through the atomiser with the spring under tension, Figure 2 b shows a longitudinal section through the atomiser with the spring released.

The upper housing part (51) contains the pump housing (52), on the end of which is mounted the holder (53) for the atomiser nozzle. In the holder is the nozzle body (54) and a filter (55). The hollow piston (57) fixed in the power take-off flange (56) of the locking clamping mechanism projects partly into the cylinder of the pump housing. At its end the hollow piston carries the valve body (58). The hollow piston is sealed off by the gasket (59). Inside the upper housing part is the stop (60) on which the power take-off flange rests when the spring is relaxed. Located on the power take-off flange is the stop (61) on which the power take-off flange rests when the spring is under tension. After the tensioning of the spring, the locking member (62) slides between the stop (61) and a support (63) in the upper housing part. The actuating button (64) is connected to the locking member. The upper housing part ends in the mouthpiece (65) and is closed off by the removable protective cap (66).

The spring housing (67) with compression spring (68) is rotatably mounted on the upper housing part by means of the snap-fit lugs (69) and rotary bearings. The lower housing part (70) is pushed over the spring housing. Inside the spring housing is the replaceable storage container (71) for the fluid (72) which is to be atomised. The storage container is closed off by the stopper (73), through which the hollow piston projects into the storage container and dips its end into the fluid (supply of active substance solution).

The spindle (74) for the mechanical counter is mounted on the outside of the spring housing. The drive pinion (75) is located at the end of the spindle facing the upper housing part. On the spindle is the slider (76).

The nebuliser described above is suitable for nebulising the aerosol preparations according to the invention to form an aerosol suitable for inhalation.

If the formulation according to the invention is nebulised using the method described above (Respimat®), the mass expelled, in at least 97%, preferably at least 98% of all the actuations of the inhaler (puffs), should correspond to a defined quantity with a range of tolerance of not more than 25%, preferably 20% of this quantity. Preferably, between 5 and 30 mg, more preferably between 5 and 20 mg of formulation are delivered as a defined mass per puff.

However, the formulation according to the invention can also be nebulised using inhalers other than those described above, for example jet-stream inhalers.

Examples

I. Example of the synthesis of tiotropium bromide monohydrate

15.0 kg of tiotropium bromide are added to 25.7 kg of water in a suitable reaction vessel. The mixture is heated to 80-90°C and stirred at constant temperature until a clear solution is formed. Activated charcoal (0.8 kg), moistened with water, is suspended in 4.4 kg of water, this mixture is added to the solution containing tiotropium bromide and rinsed with 4.3 kg of water. The mixture thus obtained is stirred for at least 15 min. at 80-90°C and then filtered through a heated filter into an apparatus which has been preheated to an outer temperature of 70°C. The filter is rinsed with 8.6 kg of water. The contents of the apparatus are cooled to a temperature of 20-25°C at a rate of 3-5°C every 20 minutes. Using cold water the apparatus is cooled further to 10-15°C and crystallisation is completed by stirring for at least another hour. The crystals are isolated using a suction filter drier, the crystal slurry isolated is washed with 9 L of cold water (10-15°C) and cold acetone (10-15°C). The crystals obtained are dried at 25°C for 2 hours in a nitrogen current. Yield: 13.4 kg of tiotropium bromide monohydrate (86 % of theory).

II. Examples of formulations

100 ml of pharmaceutical preparation contain:

Example	Amount of tiotropium bromide, based on tiotropium:	Amount of tiotropium bromide monohydrate	Amount of benzalkonium chloride	Amount of sodium edetate	pH, adjusted with HCl (1N)
1	0.045 g	—	10 mg	10 mg	2.9
2		0.057	10 mg	10 mg	2.9
3	0.023 g	—	10 mg	10 mg	2.9
4		0.028	10 mg	10 mg	2.9
5	0.045 g	—	10 mg	10 mg	2.8
6		0.057	10 mg	10 mg	2.8
7	0.023 g	—	10 mg	10 mg	2.8
8		0.028	10 mg	10 mg	2.8
9	0.045 g	—	10 mg	10 mg	3.0
10		0.057	10 mg	10 mg	3.0
11	0.023 g	—	10 mg	10 mg	3.0
12		0.028	10 mg	10 mg	3.0

The remainder is purified water or water for injections at a density of 1.00 g/cm³ at a temperature of 15°C to 31°C.

Further Examples 13 to 24:

Analogous to Examples 1 to 12, but with 9 mg of sodium edetate.

Further Examples 25 to 36:

Analogous to Examples 1 to 12, but with 11 mg of sodium edetate.

Further Examples 37 to 48:

Analogous to Examples 1 to 12, but with 9 mg of benzalkonium chloride.

Further Examples 49 to 60:

Analogous to Examples 1 to 12, but with 11 mg of benzalkonium chloride.

In other examples, the amount of benzalkonium chloride is 8 or 12 mg.

In other examples, the amount of sodium edetate is 8 or 12 mg.

Of the Examples, Examples 1 to 4 are most preferred.

Patent Claims

1. **Pharmaceutical preparation consisting of**
 - **one or more tiotropium salt(s) as active substance, in a concentration based on tiotropium of between 0.01 g per 100 ml of formulation and 0.06 g per 100 ml of formulation, the tiotropium salt(s) being present in the pharmaceutical preparation in totally dissolved form**
 - **water as the only solvent,**
 - **acid for adjusting the pH to between 2.7 and 3.1, preferably 2.8 and 3.05,**
 - **a pharmacologically acceptable preservative,**
 - **a pharmacologically acceptable complexing agent and/or stabiliser and/or optionally one or more other pharmacologically acceptable excipients and additives.**
2. **Pharmaceutical preparation according to claim 1, characterised in that the tiotropium salt is a salt with HBr, HCl, HI, monomethyl sulphate, methanesulphonic acid and/or p-toluenesulphonic acid.**
3. **Pharmaceutical preparation according to claim 1, characterised in that the active substance is tiotropium bromide on its own.**
4. **Pharmaceutical preparation according to claim 1, characterised in that the active substance is tiotropium bromide monohydrate on its own.**
5. **Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 4, characterised in that eddic acid or a pharmacologically acceptable salt thereof is used as complexing agent.**

6. **Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 4, characterised in that sodium edetate is used as the complexing agent.**
7. **Pharmaceutical preparation according to claim 6, characterised in that sodium edetate is present in an amount of between 5 mg / 100 ml of formulation and 20 mg / 100 ml of formulation, preferably between 8 mg / 100 ml of formulation and 12 mg / 100 ml of formulation.**
8. **Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 7, characterised in that the pH is between 2.8 and 3.0, preferably 2.9.**
9. **Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 7, characterised in that the pH is adjusted with an inorganic acid, preferably hydrochloric acid.**
10. **Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 9, characterised in that the concentration based on tiotropium is between 0.02 g / 100 ml of formulation up to 0.05 g / 100 ml of formulation, preferably between 0.023 ± 0.001 g per 100 ml of formulation up to 0.045 ± 0.001 g per 100 ml of formulation.**
11. **Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 10, characterised in that the preparation contains benzalkonium chloride as preservative.**
12. **Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 11, characterised in that the formulation does not contain any excipients and additives apart from water, the tiotropium salt, benzalkonium chloride, sodium edetate, hydrochloric acid and optionally sodium chloride.**
13. **Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 12, characterised in that 100 ml of the formulation are prepared by dissolving 0.057 g of tiotropium bromide monohydrate, 10 mg of anhydrous benzalkonium chloride, 10 mg of sodium edetate in water ad 100 ml and sufficient 1N hydrochloric acid to adjust the pH to 2.9.**

14. Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 12, characterised in that 100 ml of the formulation are prepared by dissolving 0.028 g of tiotropium bromide monohydrate, 10 mg of anhydrous benzalkonium chloride, 10 mg of sodium edetate in water ad 100 ml and sufficient 1N hydrochloric acid to adjust the pH to 2.9.

15. Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 12, characterised in that 100 ml of the formulation are prepared by dissolving the tiotropium salt in an amount of 0.045 g based on tiotropium, 10 mg of anhydrous benzalkonium chloride, 10 mg of sodium edetate in water ad 100 ml and sufficient 1N hydrochloric acid to adjust the pH to 2.9.

16. Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 12, characterised in that 100 ml of the formulation are prepared by dissolving the tiotropium salt in an amount of 0.023 g based on tiotropium, 10 mg of anhydrous benzalkonium chloride, 10 mg of sodium edetate in water ad 100 ml and sufficient 1N hydrochloric acid to adjust the pH to 2.9.

17. Pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 16 for use as a medicament to be administered by inhalation.

18. Use of a pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 17 for nebulising in an inhaler according to WO 91/14468 or an inhaler as described in Figures 6a and 6b of WO 97/12687.

19. Use of a pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 17 for nebulising in an inhaler which nebulises defined amounts of the pharmaceutical formulation by the application of pressures of 100 to 600 bar through a nozzle with at least one nozzle opening 2 to 10 microns deep and 5 to 15 microns wide to produce an inhalable aerosol.

20. Use according to claim 19, characterised in that the minimum of one nozzle opening is at least two nozzle openings which are inclined at an angle of 20 to 160 ° to one another in the direction of the nozzle opening.
21. Use according to claim 19 or 20, characterised in that the defined amounts are 10 to 50 microlitres.
22. Use according to one of claims 19 to 21, characterised in that the inhaler is from 9 to 15 cm long and 2 to 4 cm wide.
23. Use according to one of claims 19 to 22, characterised in that the mass of formulation delivered, in at least 97% of all actuations of the inhaler, is between 5 and 30 mg, with a tolerance range of 25%.
24. Use according to claim 23, characterised in that the mass of formulation delivered, in at least 97% of all actuations of the inhaler, is between 5 and 30 mg, with a tolerance range of 20%.
25. Use according to one of claims 23 and 24, characterised in that the mass delivered is achieved in at least 98% of all actuations of the inhaler.
26. Use of a pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 17 as a medicament, particularly for treating asthma and/or COPD.
27. Method of treating asthma and/or COPD using a pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 17, particularly in an inhaler according to one of claims 18 to 25.
28. Process for preparing a pharmaceutical preparation according to one of claims 1 to 17 by mixing the individual components together.

Abstract

The present invention relates to a propellant-free aerosol formulation of a pharmaceutically acceptable salt of tiotropium dissolved in water. The formulation according to the invention is particularly suitable for nebulising the active substance using an atomiser in order to administer the active substance preferably to treat the indications asthma and COPD by inhalation.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 06 June 2003 (06.06.03)	
Applicant's or agent's file reference 1-1324-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/03438	International filing date (day/month/year) 02 April 2003 (02.04.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 11 April 2002 (11.04.02)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH&CO.KG et al	

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

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
11 April 2002 (11.04.02)	102 16 036.8	DE	15 May 2003 (15.05.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Hélène CAMPIN (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8718
--	--

18. Nov. 2003

PATENT COOPERATION TREATY

SB	gesehen	erledigt
CF		PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

31

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

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

Date of mailing (day/month/year)

11 November 2003 (11.11.03)

Applicant's or agent's file reference

1-1324-PCT

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/EP03/03438

International filing date (day/month/year)

02 April 2003 (02.04.03)

Priority date (day/month/year)

11 April 2002 (11.04.02)

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, EC,
EE, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MW, MX, MZ, NI, NZ, OM, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, 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 purposes of obtaining a European patent.

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

Authorized officer:

Khemals BRAHMI (Fax 338 8970)

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Telephone No. (41-22) 338 9715

Abender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG DE-55216 Ingelheim ALLEMAGNE Eingang CD Patents 06. Nov. 2003 <table border="1" style="width:100%; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 10%;">SB</td> <td style="width: 40%;">gesehen</td> <td style="width: 50%;">erledigt</td> </tr> <tr> <td>gt</td> <td><i>[Signature]</i></td> <td></td> </tr> </table>		SB	gesehen	erledigt	gt	<i>[Signature]</i>		MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE (Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften) Absenddatum (Tag/Monat/Jahr) 04-11-2003
SB	gesehen	erledigt						
gt	<i>[Signature]</i>							
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1324-PCT		WICHTIGE MITTEILUNG						
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/03438	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 02/04/2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 11/04/2002						
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG								

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:

10/10/2003

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

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

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

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

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

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen
Prüfung beauftragten Behörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

CHURCHER G

Tel. (+49-89) 2399-2545



0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	PCT/EP 03 / 03438
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	02 APR 2003 (02.04.2003)
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION
0-4	Formular - PCT/RO101 PCT-Antrag	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2003)
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende Internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die Internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1324-PCT
I	Bezeichnung der Erfindung	AEROSOLFORMULIERUNG FÜR DIE INHALATION ENTHALTEND EIN TIOTROPIUMSALZ
II	Anmelder	nur Anmelder Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH&CO.KG Binger Str. 173 D-55216 INGELHEIM Deutschland DE DE 06132/77-2003 06132/77-4377
II-1	Diese Person ist	
II-2	Anmelder für	
II-4	Name	
II-5	Anschrift	
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	
II-8	Telefonnr.	
II-9	Telefaxnr.	
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	
III-1-2	Anmelder für	
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	
III-1-5	Anschrift	
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	

38

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	NIKLAUS-HUNKE, Barbara
III-2-5	Anschrift:	Zum Muehlacker 1 D-55432 DAMSCHEID Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SCHMELZER, Christel
III-3-5	Anschrift:	Welfenstrasse 14 D-55218 INGELHEIM Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BARTH, Petra
III-4-5	Anschrift:	Oberer Laubenheimer Weg 17 D-55131 MAINZ Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BE CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DE EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX ME NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	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	11 April 2002 (11.04.2002)
VI-1-2	Nummer	10216036.8
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)	5	-
IX-2	Beschreibung	17	-
IX-3	Ansprüche	5	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	2	-
IX-7	INSGESAMT	30	
	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-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	
X-1-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Kompter	
X-1-3	Eigenschaft	ppa.	
X-2	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-2-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	
X-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Fuchs	
X-2-3	Eigenschaft	i.V.	

37

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	(02.04.03) 02 APR 2003
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	~~Nichteingegangen~~	
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 Aldane Exemplars beim internationalen Büro	
------	---	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/03438

38

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/72 A61K31/46 A61K31/5386

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02 36104 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 10 May 2002 (2002-05-10) the whole document page 16; examples 2,4	1-28
A	WO 00 23037 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 27 April 2000 (2000-04-27) page 37; example 3	1-28
A	WO 98 27959 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 2 July 1998 (1998-07-02) cited in the application page 7 -page 8 claims 1-4,6-10,12-16,18,21	1-28

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 November 2003

Date of mailing of the international search report

13/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Benz, K

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 26 and 27 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03438

40

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0236104 A	10-05-2002	AU 2173802 A	15-05-2002
		BR 0115076 A	29-07-2003
		CA 2426074 A1	10-05-2002
		CZ 20031486 A3	13-08-2003
		DE 10152521 A1	11-07-2002
		EE 200300203 A	15-10-2003
		WO 0236104 A2	10-05-2002
		EP 1333819 A2	13-08-2003
		NO 20031911 A	29-04-2003
		US 2002111363 A1	15-08-2002
WO 0023037 A	27-04-2000	DE 19847968 A1	20-04-2000
		DE 19847970 A1	20-04-2000
		AT 231715 T	15-02-2003
		AU 761858 B2	12-06-2003
		AU 6337099 A	08-05-2000
		BG 105390 A	30-11-2001
		BR 9914608 A	03-07-2001
		CA 2345675 A1	27-04-2000
		CN 1323186 T	21-11-2001
		CZ 20011363 A3	17-10-2001
		DE 59904187 D1	06-03-2003
		DK 1119334 T3	23-06-2003
		EA 2581 B1	27-06-2002
		EE 200100225 A	15-08-2002
		WO 0023037 A1	27-04-2000
		EP 1291013 A2	12-03-2003
		EP 1119334 A1	01-08-2001
		ES 2187202 T3	16-05-2003
		HR 20010273 A1	30-06-2002
		HU 0103888 A2	28-02-2002
		JP 2002527205 T	27-08-2002
		NO 20011830 A	18-06-2001
		NZ 511646 A	26-11-2002
		PL 347365 A1	08-04-2002
		PT 1119334 T	30-06-2003
		SI 1119334 T1	30-06-2003
		SK 4952001 A3	06-11-2001
		TR 200101095 T2	21-08-2001
		TW 466111 B	01-12-2001
		US 2003066524 A1	10-04-2003
		US 2001032643 A1	25-10-2001
		ZA 200103924 A	17-02-2003
		AT 218331 T	15-06-2002
		AU 764126 B2	14-08-2003
		AU 6201999 A	08-05-2000
		BG 105391 A	30-11-2001
		BR 9914507 A	26-06-2001
		CA 2343123 A1	27-04-2000
		CN 1333682 T	30-01-2002
		CZ 20011362 A3	12-09-2001
		DE 59901669 D1	11-07-2002
		DK 1121112 T3	16-09-2002
		EE 200100224 A	17-06-2002
		WO 0023065 A2	27-04-2000
		EP 1121112 A2	08-08-2001
		ES 2178479 T3	16-12-2002
		HR 20010255 A1	30-04-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/03438

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0023037	A	HU 0103925 A2	29-05-2002
		JP 2002527473 T	27-08-2002
		NO 20011663 A	03-04-2001
WO 9827959	A 02-07-1998	DE 19653969 A1	25-06-1998
		AT 235887 T	15-04-2003
		AU 740543 B2	08-11-2001
		AU 5663698 A	17-07-1998
		BG 103482 A	31-01-2000
		BR 9713596 A	04-04-2000
		CN 1240347 A ,B	05-01-2000
		DE 59709722 D1	08-05-2003
		DK 946146 T3	22-04-2003
		EE 9900307 A	15-02-2000
		WO 9827959 A2	02-07-1998
		EP 1230916 A2	14-08-2002
		EP 0946146 A2	06-10-1999
		HK 1022846 A1	11-04-2003
		HR 970694 A1	31-10-1998
		HU 0000520 A2	28-09-2000
		JP 2001507343 T	05-06-2001
		KR 2000057683 A	25-09-2000
		NO 993004 A	18-06-1999
		NZ 336825 A	28-09-2001
		PL 334185 A1	14-02-2000
		SK 81499 A3	18-01-2000
		TR 9901408 T2	23-08-1999
		TW 438605 B	07-06-2001
		US 2001008632 A1	19-07-2001
		ZA 9711370 A	22-06-1998

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/72 A61K31/46 A61K31/5386

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)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
P,X	WO 02 36104 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 10. Mai 2002 (2002-05-10) das ganze Dokument Seite 16; Beispiele 2,4	1-28
A	WO 00 23037 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 27. April 2000 (2000-04-27) Seite 37; Beispiel 3	1-28
A	WO 98 27959 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 2. Juli 1998 (1998-07-02) in der Anmeldung erwähnt Seite 7 -Seite 8 Ansprüche 1-4,6-10,12-16,18,21	1-28

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

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zuverlässig zu bestätigen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen in Researchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angegeben)

"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

3. November 2003

Abschlußdatum des internationalen Recherchenberichts

13/11/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beamteter

Benz, K

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

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

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich:
Obwohl die Ansprüche 26,27 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine einvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich:
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

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

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

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

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Informationen: Alternativen

PCT/EP 03/03438

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0236104 A	10-05-2002	AU 2173802 A	15-05-2002
		BR 0115076 A	29-07-2003
		CA 2426074 A1	10-05-2002
		CZ 20031486 A3	13-08-2003
		DE 10152521 A1	11-07-2002
		EE 200300203 A	15-10-2003
		WO 0236104 A2	10-05-2002
		EP 1333819 A2	13-08-2003
		NO 20031911 A	29-04-2003
		US 2002111363 A1	15-08-2002
WO 0023037 A	27-04-2000	DE 19847968 A1	20-04-2000
		DE 19847970 A1	20-04-2000
		AT 231715 T	15-02-2003
		AU 761858 B2	12-06-2003
		AU 6337099 A	08-05-2000
		BG 105390 A	30-11-2001
		BR 9914608 A	03-07-2001
		CA 2345675 A1	27-04-2000
		CN 1323186 T	21-11-2001
		CZ 20011363 A3	17-10-2001
		DE 59904187 D1	06-03-2003
		DK 1119334 T3	23-06-2003
		EA 2581 B1	27-06-2002
		EE 200100225 A	15-08-2002
		WO 0023037 A1	27-04-2000
		EP 1291013 A2	12-03-2003
		EP 1119334 A1	01-08-2001
		ES 2187202 T3	16-05-2003
		HR 20010273 A1	30-06-2002
		HU 0103888 A2	28-02-2002
		JP 2002527205 T	27-08-2002
		NO 20011830 A	18-06-2001
		NZ 511646 A	26-11-2002
		PL 347365 A1	08-04-2002
		PT 1119334 T	30-06-2003
		SI 1119334 T1	30-06-2003
		SK 4952001 A3	06-11-2001
		TR 200101095 T2	21-08-2001
		TW 466111 B	01-12-2001
		US 2003066524 A1	10-04-2003
		US 2001032643 A1	25-10-2001
		ZA 200103924 A	17-02-2003
		AT 218331 T	15-06-2002
		AU 764126 B2	14-08-2003
		AU 6201999 A	08-05-2000
		BG 105391 A	30-11-2001
		BR 9914507 A	26-06-2001
		CA 2343123 A1	27-04-2000
		CN 1333682 T	30-01-2002
		CZ 20011362 A3	12-09-2001
		DE 59901669 D1	11-07-2002
		DK 1121112 T3	16-09-2002
		EE 200100224 A	17-06-2002
		WO 0023065 A2	27-04-2000
		EP 1121112 A2	08-08-2001
		ES 2178479 T3	16-12-2002
		HR 20010255 A1	30-04-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angebot zu Veranschaulichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Informationen: Altkennzeichen

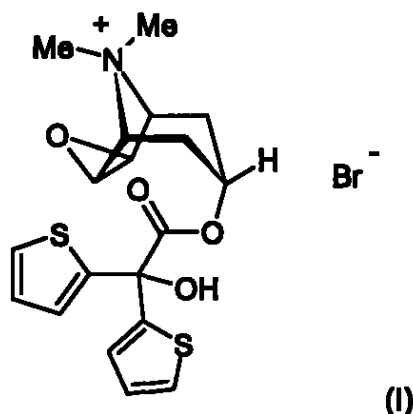
PCT/EP 03/03438

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0023037 A		HU 0103925 A2	29-05-2002
		JP 2002527473 T	27-08-2002
		NO 20011663 A	03-04-2001
WO 9827959 A	02-07-1998	DE 19653969 A1	25-06-1998
		AT 235887 T	15-04-2003
		AU 740543 B2	08-11-2001
		AU 5663698 A	17-07-1998
		BG 103482 A	31-01-2000
		BR 9713596 A	04-04-2000
		CN 1240347 A ,B	05-01-2000
		DE 59709722 D1	08-05-2003
		DK 946146 T3	22-04-2003
		EE 9900307 A	15-02-2000
		WO 9827959 A2	02-07-1998
		EP 1230916 A2	14-08-2002
		EP 0946146 A2	06-10-1999
		HK 1022846 A1	11-04-2003
		HR 970694 A1	31-10-1998
		HU 0000520 A2	28-09-2000
		JP 2001507343 T	05-06-2001
		KR 2000057683 A	25-09-2000
		NO 993004 A	18-06-1999
		NZ 336825 A	28-09-2001
		PL 334185 A1	14-02-2000
		SK 81499 A3	18-01-2000
		TR 9901408 T2	23-08-1999
		TW 438605 B	07-06-2001
		US 2001008632 A1	19-07-2001
		ZA 9711370 A	22-06-1998

Formulación de aerosol para inhalación que contiene una sal de tiotropio

La presente invención se refiere a una formulación de aerosol, exenta de gas propulsor, de una sal farmacéuticamente aceptable de tiotropio, disuelta en agua. La formulación de acuerdo con la invención es apropiada, en especial, para nebulizar la sustancia activa por medio de un pulverizador, con el fin de administrar la sustancia activa mediante inhalación. Son indicaciones preferidas el asma y/o la COPD.

El tiotropio, químicamente (1*V*,2*E*,4*E*,5*V*,7*E*)-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-8-azoniatriciclo[3.3.1.0]nonano, es conocido en forma de bromuro de tiotropio a partir de la solicitud de patente europea EP 418 716 A1. La sal de bromuro de tiotropio tiene la siguiente estructura química:



El compuesto posee valiosas propiedades farmacológicas, y es conocido con el nombre de bromuro de tiotropio. El tiotropio y sus sales son anticolinérgicos muy activos, y por tanto pueden presentar una utilidad farmacéutica en la terapia del asma y/o de la COPD (del inglés "chronic obstructive pulmonary disease = enfermedad pulmonar obstructiva crónica). También es farmacológicamente interesante el monohidrato del bromuro de tiotropio. Ambos compuestos son objetos preferidos de la presente invención.

La presente invención se refiere a formulaciones líquidas de principio activo de estos compuestos, administrables por inhalación, y que deblendo satisfacer las formulaciones líquidas de acuerdo con la invención elevados niveles de calidad. Para conseguir una distribución óptima de principio activo de las sustancias activas en los pulmones se propone la administración de una formulación líquida, que no emplea gases

propulsores, por medio de Inhaladores apropiados para ello. Son especialmente apropiados aquellos Inhaladores que pueden nebulizar una pequeña cantidad de una formulación líquida, con la dosis terapéuticamente necesaria, en el espacio de escasos segundos, proporcionando un aerosol adecuado para la terapia por inhalación. En el marco de la presente invención son preferidos aquellos nebulizadores en los cuales se puede nebulizar ya una cantidad tan pequeña como menos de 100 microlitros de solución de sustancia activa, preferentemente menos de 50 microlitros, y muy preferentemente menos de 20 microlitros, de preferencia con una sola embolada o con dos emboladas, para proporcionar un aerosol con un tamaño medio de partícula inferior a 20 micrómetros, preferentemente menor de 10 micrómetros, de manera tal que la fracción inhalable del aerosol corresponda ya a la cantidad terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, en la solicitud de patente Internacional WO 91/14468 "Atomizing Device and Methods, así como en la WO 97/12687, en las figuras 6a y 6b de las mismas, y en la memoria descriptiva correspondiente, se describe con detalle uno de tales dispositivos, para la administración sin gas propulsor de una cantidad dosificada de un medicamento líquido para administración por inhalación. En uno de tales nebulizadores se transforma una solución medicamentosa, mediante una presión elevada de hasta 500 bares, en un aerosol que puede penetrar en los pulmones, y después es proyectado en forma de rociadura. En el marco de la presente descripción de la invención se hace referencia expresa a los documentos citados, en su totalidad. En los mencionados Inhaladores las formulaciones en solución son almacenadas en un depósito. Es por ello necesario que las formulaciones utilizadas posean una estabilidad suficiente durante el almacenamiento, y estén preparadas al mismo tiempo de manera tal que puedan ser administradas directamente, en lo posible sin manipulaciones adicionales. Además, no deben contener ningún ingrediente que pueda interactuar con el Inhalador y que pudiera dañar al Inhalador o perjudicar a la calidad farmacéutica de la solución o a la calidad del aerosol producido.

Para nebulizar la solución se utiliza una boquilla especial, tal como la descrita, por ejemplo, en el documento WO 94/07607, o en el documento WO 99/16350. Se hace referencia con esto de manera expresa a ambos documentos.

El documento WO 98/27959 describe formulaciones en solución para el inhalador antes descrito, que contienen como aditivo la sal disódica del ácido edético (etilendiaminotetra-acetato disódico dihidrato, o edetato sódico). La memoria prefiere, para formulaciones en solución que deben ser proyectadas como rociadura con ayuda

del inhalador antes descrito, formando aerosoles inhalables, una concentración mínima de 50 g de edetato sódico por 100 ml, con el fin de disminuir la incidencia de anomalías en la pulverización. Entre los ejemplos presentados se encuentra una formulación con bromuro de tiotropio con un valor de pH de 3,2 o 3,4. En esta
5 formulación, la sustancia activa está disuelta en agua. La proporción de edetato sódico asciende también a 50 mg por 100 ml.

Sorprendentemente, se ha hallado ahora, no obstante, que las formulaciones en solución acuosa de sales de tiotropio son especialmente estables si el valor de pH se
10 sitúa por debajo de 3,2, preferentemente por debajo de 3,1.

Se ha hallado además que, en comparación con la formulación con bromuro de tiotropio conocida del estado de la técnica, y en el caso de la nebulización con el inhalador RespiMat®, tales formulaciones presentan una reducción de la dispersión
15 de las cantidades administradas, si la concentración de edetato sódico se sitúa entre 5 mg y 20 mg por 100 g de formulación. La calidad de rociadura de la formulación de acuerdo con la invención es muy buena. El aerosol así generado presenta muy buenas propiedades para la administración por inhalación. Además, la formulación de acuerdo con la invención presenta una estabilidad mejorada y disminuye la cantidad de edetato
20 sódico que se hace recibir a los pacientes.

Por tanto, es una misión de la presente invención conseguir una formulación acuosa de principio activo con una sal de tiotropio farmacéuticamente aceptable, que satisfaga los elevados niveles de calidad que se precisan para poder nebulizar de manera
25 óptima una solución por medio de los inhaladores antes mencionados. Las formulaciones de acuerdo con la invención deben tener también una calidad farmacéutica suficiente, es decir, deben ser farmacéuticamente estables a lo largo de un tiempo de almacenamiento de algunos años, preferentemente al menos un año, y más preferentemente dos años.

30 Otra misión consiste en conseguir formulaciones en solución con sales de tiotropio, exentas de gas propulsor, que son nebulizadas a presión por medio de un inhalador, en las cuales la masa administrada en el aerosol generado se sitúa de manera reproducible dentro de un intervalo definido.

35 Otra misión consiste en conseguir una formulación inhalable con una sal de tiotropio

como formulación líquida con agua como disolvente, que sea estable y que reduzca al mínimo la cantidad de sustancias químicas que se hace recibir a los pacientes.

De acuerdo con la invención, se pueden emplear para la formulación todas las sales
5 farmacéuticamente aceptables de tiotropio. Si en el marco de la presente invención se utiliza el término "sal de tiotropio", ha de ser entendido como referencia a tiotropio. La referencia a tiotropio corresponde al catión amonio libre. La sal de tiotropio contiene como contralón, de manera correspondiente, un anión. Por sales de tiotropio utilizables
10 en el marco de la presente invención se han de entender con preferencia compuestos que además de tiotropio contengan como contralón (anión) cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, para-toluenosulfonato y/o metilsulfato.

En el marco de la presente invención se prefiere como sal el bromuro de tiotropio. Las referencias a bromuro de tiotropio han de ser entendidas en el marco de la presente
15 invención siempre como referencias a todas las modificaciones amorfas y cristalinas posibles del bromuro de tiotropio. Por ejemplo, éstas pueden incluir dentro de la estructura cristalina, moléculas de disolvente. De todas las modificaciones cristalinas del bromuro de tiotropio son preferidas, de acuerdo con la invención, aquellas que incluyen agua (hidratos). En el marco de la presente invención se emplea de manera
20 especialmente preferente el monohidrato de bromuro de tiotropio. Preferentemente, la formulación no contiene otra sustancia activa que no contenga tiotropio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la formulación de acuerdo con la invención, la sal o sales de tiotropio se encuentran
25 disueltas en agua. No se utiliza ningún otro disolvente. En especial, la formulación está exenta de gases propulsores.

De acuerdo con la invención, la formulación contiene, preferentemente, sólo una única sal de tiotropio, preferentemente bromuro de tiotropio o monohidrato de bromuro de
30 tiotropio. No obstante, la formulación puede contener también una mezcla de diversas sales de tiotropio y solvatos.

La concentración de la sal de tiotropio referida a la proporción de tiotropio en la preparación medicamentosa acabada, depende del efecto terapéutico pretendido.
35 Para la mayoría de las enfermedades que responden al tiotropio, la concentración de tiotropio se sitúa entre 0,01 g por 100 g de formulación y 0,06 g por 100 g de

formulación. Puesto que la densidad de la formulación es 1,00 g/cm³, los 100 g de formulación corresponden a un volumen de 100 ml. En el marco de la presente descripción de la invención, la expresión "por 100 ml" significa en cada caso "por 100 ml de formulación", en tanto no se diga otra cosa. Se prefiere una cantidad de
 5 0,015 g por 100 ml a 0,055 g por 100 ml, y muy preferentemente una cantidad de 0,02 g por 100 ml a 0,05 g por 100 ml, Es muy preferida una cantidad de 0,023 ± 0,001 g por 100 ml de formulación hasta 0,045 ± 0,001 g por 100 ml de formulación.

El valor de pH de la formulación de acuerdo con la invención se sitúa entre 2,7 y 3,1,
 10 de manera especialmente preferente entre 2,8 y 3,05, muy preferentemente entre 2,80 y 3,0, y aún más preferentemente en 2,9.

El valor de pH es ajustado mediante la adición de ácidos farmacológicamente tolerables. Son ejemplos de ácidos inorgánicos preferidos a este respecto: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Son
 15 ejemplos de ácidos orgánicos especialmente apropiados: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico, y otros. Son ácidos inorgánicos preferidos el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico. También se pueden utilizar los
 20 ácidos que forman una sal por adición de ácido ya con la sustancia activa. Entre los ácidos orgánicos se prefieren el ácido ascórbico, el ácido fumárico y el ácido cítrico, siendo el más preferido el ácido cítrico. También se pueden emplear, eventualmente, mezclas de los ácidos mencionados, en especial en el caso de ácidos que además de sus propiedades acidificantes posean también otras propiedades, por ejemplo como
 25 sustancias saborizantes o antioxidantes, como ocurre, por ejemplo, en el caso del ácido cítrico o el ácido ascórbico. Entre los ácidos mencionados se mencionarán de manera expresa como los más preferidos el ácido clorhídrico y el ácido cítrico.

Eventualmente se pueden emplear también bases farmacológicamente tolerables para
 30 el ajuste exacto del valor de pH. Son apropiadas como bases, por ejemplo, los hidróxidos de metal alcalino y los carbonatos de metal alcalino. El ión alcalino preferido es el sodio. Si se utilizan estas bases, se ha de cuidar que las sales resultantes de ello, que luego están contenidas en la formulación medicamentosa terminada, sean farmacológicamente aceptables con los ácidos antes mencionados.

De acuerdo con la invención, la formulación contiene ácido edético (EDTA) o una sal conocida del mismo, por ejemplo EDTA sódico o EDTA disódico dihidrato (edetato sódico), como estabilizador o formador de complejos. Se emplea preferentemente el edetato sódico.

5

El contenido del mismo, referido a edetato sódico, se sitúa en este caso entre 5 mg por 100 ml de formulación y 20 mg por 100 ml de formulación, preferentemente entre 5 mg por 100 ml de formulación y 15 mg por 100 ml de formulación, muy preferentemente entre 8 mg por 100 ml de formulación y 12 mg por 100 ml de formulación, y como más preferido 10 mg por 100 ml de formulación.

10

Si se utiliza otra sal del ácido edético, o bien el ácido en sí, se emplean cantidades análogas del formador de complejos.

15

Lo análogo a lo ya indicado para el edetato de sodio es válido también otras posibles sustancias aditivas comparables, aunque no preferidas frente al EDTA o sus sales, tales como, por ejemplo, el ácido nitrilotriacético y sus sales, que tienen propiedades formadoras de complejos y pueden ser utilizadas en lugar de aquéllas.

20

Por formadores de complejos se entienden en el marco de la presente invención, preferentemente, moléculas que pueden establecer uniones complejas. Preferentemente serán acomplejados mediante estos compuestos catiónicos, de manera especialmente preferente cationes metálicos. A la formulación de acuerdo con la invención se pueden añadir otras sustancias auxiliares farmacológicamente

25

aceptables.

Se entienden en este contexto por sustancias auxiliares y sustancias aditivas, cualquier sustancia farmacológicamente aceptable y terapéuticamente razonable, que no es una sustancia activa, pero que puede ser formulada junto con la sustancia activa en el disolvente farmacológicamente adecuado, a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de sustancia activa. Preferentemente, estas sustancias no desarrollan ninguna acción farmacológica o, en el contexto de la terapia pretendida, ninguna acción farmacológica digna de mención o al menos ninguna acción farmacológica indeseada. Entre las sustancias auxiliares y aditivas se cuentan, por ejemplo, otros estabilizadores, formadores de complejos, antioxidantes y/o agentes conservantes, que prolongan el período de caducidad de la formulación medicamento-

30

35

sa acabada, sustancias saborizantes, vitaminas y/u otras sustancias aditivas conocidas en el estado de la técnica. Entre las sustancias aditivas se cuentan también sales farmacológicamente inocuas, tales como por ejemplo el cloruro sódico.

- 5 Entre las sustancias auxiliares preferidas se cuentan los antioxidantes, tales como por ejemplo el ácido ascórbico, si no ha sido utilizado ya para el ajuste del valor de pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas similares, que se encuentran en el organismo humano.
- 10 Pueden emplearse sustancias conservantes para proteger a la formulación de contaminación con gérmenes patógenos. Son adecuados como conservantes los conocidos en el estado de la técnica, en especial cloruro de benzalconio o bien ácido benzoico o benzoatos, tales como el benzoato sódico, en concentraciones conocidas en el estado de la técnica. Preferentemente se añade y se mezcla cloruro de
- 15 benzalconio con la formulación de acuerdo con la invención. La cantidad de cloruro de benzalconio asciende aquí a entre 5 mg por 100 ml de formulación y 20 mg por 100 ml de formulación, preferentemente entre 5 mg por 100 ml de formulación y 15 mg por 100 ml de formulación, muy preferentemente entre 8 mg por 100 ml de formulación y 12 mg por 100 ml de formulación, y sumamente preferente 10 mg por 100 ml de
- 20 formulación.

Las formulaciones preferidas contienen, además del agua disolvente y de la sal de tiotropio, también cloruro de benzalconio, edetato de sodio y el ácido necesario para el ajuste del valor de pH, preferentemente ácido clorhídrico.

- 25 Tal como se ha mencionado al principio, el bromuro de tiotropio está descrito en el documento EP 418 716 A1.

- 30 Por medio de un procedimiento de preparación, que se describe detalladamente en lo que sigue, se obtiene bromuro de tiotropio monohidrato cristalino.

- Para preparar el monohidrato cristalino de acuerdo con la presente invención se precisa tomar en agua bromuro de tiotropio, que ha sido obtenido, por ejemplo, según la metódica de preparación publicada en el documento EP 418 716 A1, calentar,
- 35 efectuar una purificación con carbón activo y, tras separar el carbón activo, cristalizar lentamente el monohidrato de bromuro de tiotropio enfriando lentamente.

Se procede preferentemente tal como se describe a continuación. En un recipiente de reacción de dimensiones adecuadas se mezclan el disolvente con bromuro de tiotropio que ha sido obtenido, por ejemplo, según la metodología de preparación publicada en el documento EP 418 716 A1. Por cada mol de bromuro de tiotropio empleado se utilizan
5 como disolvente 0,4 a 1,5 kg de agua, preferentemente 0,6 a 1 kg, y de manera especialmente preferente alrededor de 0,8 kg. Se calienta, con agitación, la mezcla obtenida, preferentemente a una temperatura superior a 50°C, de manera especialmente preferente a una temperatura superior a 60°C. La máxima temperatura que puede ser elegida viene determinada por el punto de ebullición del agua disolvente
10 utilizado. Preferentemente se calienta la mezcla hasta el intervalo de temperatura de 80-90°C. En esta solución se introduce carbón activo, seco o húmedo de agua. Se emplean preferentemente, por cada mol de bromuro de tiotropio empleado, de 10 a 50 g de carbón activo, de manera especialmente preferente 15 a 35 g, y muy preferentemente alrededor de 25 g. Eventualmente se suspende en agua el carbón
15 activo, antes de incorporarlo en la solución que contiene bromuro de tiotropio. Por cada mol de bromuro de tiotropio empleado se utilizan, para suspender el carbón activo, de 70 a 200 g de agua, preferentemente 100 a 160 g, y de manera especialmente preferente alrededor de 135 g. Si se suspende previamente en agua el carbón activo, antes de incorporarlo a la solución que contiene bromuro de tiotropio, se
20 recomienda lavar después con la misma cantidad de agua.

Una vez realizada la adición de carbón activo se continúa agitando a temperatura constante entre 5 y 60 minutos, preferentemente entre 10 y 30 minutos, de manera especialmente preferente alrededor de 15 minutos, y se filtra la mezcla obtenida, con
25 el fin de eliminar el carbón activo. A continuación se lava el filtro con agua. Para ello se utilizan, por cada mol de bromuro de tiotropio empleado, 140 a 400 g de agua, preferentemente 200 a 320 g, y muy preferentemente alrededor de 270 g de agua.

Acto seguido se enfría lentamente el filtrado, preferentemente hasta una temperatura
30 de 20-25°C. Se lleva a cabo el enfriamiento, preferentemente, con un ritmo de enfriamiento de 1 a 10°C cada 10 a 30 minutos, preferentemente 2 a 8°C cada 10 a 30 minutos, de manera especialmente preferente 3 a 5°C cada 10 a 20 minutos, y muy preferentemente 3 a 5°C cada aproximadamente 20 minutos. Eventualmente, tras el enfriamiento hasta 20 a 25°C se verifica a continuación un enfriamiento adicional hasta
35 una temperatura por debajo de 20°C, de manera especialmente preferente hasta una temperatura de 10 a 15°C.

✓

Una vez realizado el enfriamiento se continúa agitando entre 20 minutos y 3 horas, preferentemente entre 40 minutos y 2 horas, de manera especialmente preferente alrededor de una hora, para completar la cristalización. A continuación se aíslan los cristales resultantes mediante filtración o aspiración del disolvente. Si fuese necesario
5 someter a los cristales obtenidos a un paso de lavado adicional, se recomienda emplear como disolvente agua o acetona. Para el lavado de los cristales de monohidrato de tiotropio obtenidos se emplean, por cada mol de bromuro de tiotropio empleado, de 0,1 a 1,0 litros de disolvente, preferentemente 0,2 a 0,5 litros, y de manera especialmente preferente alrededor de 0,3 litros. Eventualmente se puede
10 repetir el paso de lavado. Se seca el producto obtenido, en vacío o por medio de circulación de aire caliente, hasta alcanzar un contenido de agua de 2,5-4,0%.

Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones en solución del tipo antes descrito, en las cuales se emplea monohidrato de bromuro de tiotropio
15 cristalino, que se puede obtener de acuerdo con la metodología antes descrita.

Las formulaciones de acuerdo con la invención con sales de tiotropio se utilizan preferentemente en un inhalador del tipo que se ha descrito antes, para preparar con las mismas aerosoles exentos de gas propulsor, de acuerdo con la invención. En este
20 punto se remitirá una vez más de manera expresa a los documentos de patente descritos al principio, a los que con esto se hace referencia.

Tal como se ha mencionado antes sin entrar en detalle, en el documento WO 97/12687 y la figura 6 del mismo se presenta una forma de realización más
25 desarrollada del inhalador preferido. Preferentemente, se puede utilizar este nebulizador (Respimat®) para producir los aerosoles inhalables de acuerdo con la invención, con una sal de tiotropio como sustancia activa.

Gracias a su forma similar a un cilindro, y un tamaño manejable, con unas dimensiones que no llegan a 9 hasta 15 cm de largo y 2 a 4 cm de ancho, cualquier paciente
30 puede llevar consigo este dispositivo. El nebulizador proyecta como rociadura un volumen definido de la formulación, aplicando una presión elevada, y a través de pequeñas boquillas, de modo tal que se generan aerosoles inhalables.

35 El pulverizador preferido consta esencialmente de una parte superior de la carcasa, un alojamiento de la bomba, una boquilla, un mecanismo tensor de bloqueo, un

alojamiento del muelle, un muelle y un depósito de reserva, caracterizado por

- un alojamiento de la bomba, que está fijado a la parte superior de la carcasa, y que lleva en uno de sus extremos un cuerpo de boquilla con la boquilla o la disposición de boquillas,**
- un émbolo hueco con cuerpo de válvula**
- una brida terminal, en la cual está fijado el émbolo hueco, y que se encuentra en la parte superior de la carcasa,**
- un mecanismo de bloqueo tensor, que se encuentra en la parte superior de la carcasa,**
- un alojamiento para el muelle, con un muelle en su interior, que está apoyado de manera giratoria en la parte superior de la carcasa por medio de un cojinete,**
- una parte inferior de la carcasa, que está encajada en dirección axial al alojamiento del muelle.**

El émbolo hueco con cuerpo de válvula corresponde a un dispositivo publicado en el documento WO 97/12687. Penetra parcialmente en el cilindro del alojamiento de la bomba, y está dispuesto de manera que se puede deslizar axialmente dentro del cilindro. Se hace referencia especialmente a las figuras 1-4, en especial la figura 3, y a las partes descriptivas correspondientes. En el momento de la distensión del muelle, el émbolo hueco con cuerpo de válvula ejerce sobre el fluido, es decir, la solución medida de sustancia activa, en su lado de alta presión, una presión de 5 a 60 MPa (aproximadamente 50 a 600 bares), preferentemente 10 a 60 MPa (aproximadamente 100 a 600 bares). En este caso se prefieren volúmenes de 10 a 50 microlitros por embolada, especialmente volúmenes de 10 a 20 microlitros, y muy especialmente volúmenes de 10 a 15 microlitros.

El cuerpo de la válvula está acoplado preferentemente en el extremo del émbolo hueco, que está dirigido hacia el cuerpo de boquilla.

Preferentemente, la boquilla del cuerpo de boquilla está microestructurada, es decir, fabricada mediante microtécnica. Se han descrito cuerpos de boquilla microestructurados, por ejemplo, en el documento WO-99/16530; se hace referencia con esto a dicha memoria en su totalidad, pero especialmente a la figura 1 y a su descripción.

El cuerpo de boquilla se compone, por ejemplo, de dos placas unidas sólidamente

entre sí, a base de vidrio y/o silicio, de las cuales al menos una presenta uno o varios canales microestructurados, que unen el lado de entrada de la boquilla con el lado de salida de la boquilla. En el lado de salida de la boquilla se ha practicado al menos una
5 abertura redonda o no redonda, de 2 a 10 micrómetros de profundidad y 5 a 15 micrómetros de anchura, ascendiendo la profundidad preferentemente a 4,5 hasta 6,5 micrómetros, y la longitud a 7 hasta 9 micrómetros.

En caso de existir varias aberturas de boquilla, de las cuales se prefieren dos, las direcciones de los chorros de las boquillas del cuerpo de boquilla pueden discurrir
10 paralelamente, o bien estar dirigidos uno contra otro en el sentido de la abertura de las boquillas. En el caso de un cuerpo de boquillas con al menos dos aberturas de boquilla en el lado de salida, las direcciones de los chorros pueden estar dirigidas una contra otra en un ángulo de 20 grados hasta 160 grados, preferentemente en un ángulo de 60 a 150 grados, y de manera especialmente preferente 80 a 100 grados.

15 Las aberturas de boquilla están separadas preferentemente por una distancia de 10 a 200 micrómetros, muy preferentemente por una distancia de 10 a 100 micrómetros, y de manera especialmente preferente 30 a 70 micrómetros. Lo más preferido son 50 micrómetros. Por consiguiente, las direcciones de los chorros chocan en la vecindad
20 de las aberturas de las boquilla.

Como ya se ha mencionado, la preparación medicamentosa líquida sale del cuerpo de boquillas con una presión inicial de hasta 600 bares, preferentemente 200 a 300 bares, y es pulverizada a través de las aberturas de las boquillas para formar un aerosol
25 inhalable. El tamaño de partícula preferido para el aerosol se sitúa en hasta 20 micrómetros, preferentemente 3 a 10 micrómetros.

El mecanismo de bloqueo tensor contiene un muelle, preferentemente un muelle de presión helicoidal cilíndrico, como almacenamiento de energía mecánica. El muelle
30 actúa sobre la brida terminal como pieza de apoyo, cuyo movimiento está determinado a través de la posición de un pasador de bloqueo. El recorrido de la brida terminal está limitado de manera precisa por un tope superior y un tope inferior. El muelle se tensa preferentemente a través de un mecanismo transformador de esfuerzo, por ejemplo un mecanismo de tornillo y tuerca guiada, gracias a un momento de giro externo, que se
35 produce al girar la parte superior de la carcasa contra el alojamiento del muelle situado en la parte inferior de la carcasa. En este caso, la parte superior de la carcasa y la

57

brida terminal contienen un engranaje de cuña de uno o varios pasos.

El pasador de bloqueo, con superficies de bloqueo acopladas, está dispuesto en forma de anillo en torno a la brida terminal. Se compone, por ejemplo, de un anillo en sí
5 elásticamente deformable en sentido radial, a base de material plástico o metal. El anillo está dispuesto en un plano perpendicular con respecto al eje del pulverizador. Después de tensar el muelle, las superficies de bloqueo del pasador se interponen en el recorrido de la brida terminal, y evitan la distensión del muelle. El pasador de
10 bloqueo se suelta por medio de un pulsador. Este pulsador de disparo está unido o acoplado al pasador de bloqueo. Para soltar el mecanismo acumulador de tensión se empuja el pulsador de disparo en dirección paralela al plano del anillo, y preferentemente hacia el interior del pulverizador; y con ello el anillo deformable se deforma en el plano del anillo. En el documento WO 97/20590 están descritos detalles constructivos del dispositivo de almacenamiento de tensión.

15

La parte inferior de la carcasa se extiende en dirección axial sobre el alojamiento del muelle, y cubre el apoyo, el accionamiento del husillo, y el depósito para el fluido.

Al accionar el pulverizador, la parte superior de la carcasa gira contra la parte inferior
20 de la carcasa, arrastrando consigo la parte inferior de la carcasa el alojamiento del muelle. De este modo se puede comprimir y tensar el muelle conjuntamente a través del mecanismo de tornillo y tuerca guiada, y el mecanismo de bloqueo encaja por sí solo. El ángulo de giro es, preferentemente, una fracción entera de 360 grados, por ejemplo 180 grados. De manera simultánea con la tensión del muelle, se desplaza la
25 pieza terminal dentro de la parte superior del mecanismo, en un recorrido predeterminado, empuja el émbolo hueco hacia el interior del cilindro del alojamiento de la bomba, con lo cual es aspirada una cantidad fraccionaria del fluido desde el depósito, hacia la cámara de alta presión de la boquilla.

30 Eventualmente, en el pulverizador se pueden insertar sucesivamente varios depósitos intercambiables, que contengan el fluido a pulverizar. El depósito contiene la preparación acuosa para aerosol de acuerdo con la invención.

El proceso de pulverización se inicia mediante una ligera pulsación del pulsador de
35 disparo. Esto deja libre el camino al mecanismo de bloqueo hacia la pieza terminal. El muelle tensionado empuja el émbolo al interior del cilindro de la carcasa de la bomba.

El fluido sale por la boquilla del pulverizador en forma pulverizada.

En las solicitudes PCT números WO 97/12683 y WO 97/20590, a las cuales se hace referencia en su totalidad con esto, se encuentran publicados otros detalles constructivos.

Los componentes del pulverizador (o nebulizador) están contruidos con un material adecuado, correspondiente a la función. La carcasa del pulverizador y, en tanto lo permita la función, también otras piezas están fabricadas preferentemente con material sintético, por ejemplo en un procedimiento de moldeo por inyección. Para usos médicos se utilizan materiales fisiológicamente inertes.

En las figuras 1a/b, que son idénticas a las figuras 6 a/b del documento WO 97/12687, se describe el nebulizador (Resplmat®) con el cual pueden ser inhaladas ventajosamente las preparaciones acuosas para aerosol de acuerdo con la invención.

La figura 1 a muestra una sección longitudinal a través del pulverizador, con el muelle en tensión, y la figura 1 b una sección longitudinal a través del pulverizador, con el muelle sin tensión.

La parte superior (51) de la carcasa contiene el alojamiento (52) de la bomba, en cuyo extremo está dispuesto el soporte (53) para la boquilla pulverizadora. En el soporte se encuentra el cuerpo (54) de la boquilla y un filtro (55). El émbolo hueco (57) fijado a la brida terminal (56) del mecanismo de muelle de bloqueo penetra parcialmente en el cilindro de la carcasa de la bomba. El émbolo hueco lleva en su extremo el cuerpo de válvula (58). El émbolo hueco hace un cierre estanco gracias a la empaquetadura (59). Dentro de la parte superior de la carcasa se encuentra el tope (60) en el cual se apoya la brida terminal cuando el muelle está distendido. En la brida terminal se encuentra el tope (61) en el cual se apoya dicha brida terminal cuando el muelle está comprimido. Después de tensar el muelle se hace pasar el pasador de bloqueo (62) entre el tope (61) y un soporte (63) de la parte superior de la carcasa. El pulsador de disparo (64) está conectado con el pasador de bloqueo. La parte superior de la carcasa termina en la pieza de boca (65), y queda cubierta con la tapa protectora (66) encajable.

El alojamiento (67) del muelle, con el muelle de presión (68) está dispuesto de manera que pueda girar en la parte superior de la carcasa, por medio del pestillo de cuña (69)

59

y el cojinete. Sobre el alojamiento del muelle se desliza la parte inferior (70) de la carcasa. Dentro del alojamiento del muelle se encuentra el depósito intercambiable (71) para el fluido a pulverizar (72). El depósito está cerrado por un tapón (73), a través del cual penetra el émbolo hueco en el depósito y sumerge su extremo en el fluido (reserva de solución de sustancia activa).

En la superficie envolvente del alojamiento del muelle se encuentra el husillo (74) para el mecanismo contador mecánico. En el extremo del husillo, que se dirige hacia la parte superior de la carcasa, se encuentra el plíñon de escape (75). Sobre el husillo se apoya la guía (76).

El nebulizador antes descrito es adecuado para nebulizar las preparaciones de aerosol de acuerdo con la invención, formando un aerosol adecuado para la inhalación.

Si se nebuliza la formulación de acuerdo con la invención por medio de la técnica que se acaba de describir (Respimat®), la masa administrada debe corresponder, en al menos 97%, y preferentemente en al menos 98%, de las veces que se acciona el inhalador (una o varias emboladas), a una cantidad definida, con un margen de tolerancia de 25% como máximo, y preferentemente 20% de esta cantidad. Preferentemente, en cada embolada se administran entre 5 y 30 mg de formulación como una masa definida, y de manera especialmente preferente entre 5 y 20 mg.

No obstante, la formulación de acuerdo con la invención puede ser nebulizada también por medio de otros inhaladores distintos de los anteriormente descritos, por ejemplo mediante inhaladores de corriente de chorro.

Ejemplos

I. Ejemplo de síntesis del monohidrato de tiotropio

Dentro de 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 constante la temperatura, hasta que se forma 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 bromuro de tiotropio, y se lava con 4,3 kg de agua. Se agita la mezcla así obtenida durante al menos 15 minutos, a 80-90°C, y a continuación se filtra a través de un filtro calentado, hacia un aparato previamente

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

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

10

II. Ejemplos de formulación

100 ml de preparación medicamentosa contienen:

Ejemplo	Cantidad de bromuro de tiotropio con una fracción referida a tiotropio	Cantidad de monohidrato de bromuro de tiotropio	Cantidad de cloruro de benzalconio	Cantidad de edetato sódico	Valor de pH, ajustado con HCl (1N)
1	0,045 g	—	10 mg	10 mg	2,9
2		0,057	10 mg	10 mg	2,9
3	0,023 g	—	10 mg	10 mg	2,9
4		0,028	10 mg	10 mg	2,9
5	0,045 g	—	10 mg	10 mg	2,8
6		0,057	10 mg	10 mg	2,8
7	0,023 g	—	10 mg	10 mg	2,8
8		0,028	10 mg	10 mg	2,8
9	0,045 g	—	10 mg	10 mg	3,0
10		0,057	10 mg	10 mg	3,0
11	0,023 g	—	10 mg	10 mg	3,0
12		0,028	10 mg	10 mg	3,0

15

El resto de los componentes son agua purificada o bien agua para inyección, con una densidad de 1,00 g/cm³ a una temperatura de 15 a 31°C.

Ejemplos adicionales 13 a 24:

20 Análogos a los ejemplos 1 a 12, pero con 9 mg de edetato sódico

Ejemplos adicionales 25 a 36:
Análogos a los ejemplos 1 a 12, pero con 11 mg de edetato sódico

Ejemplos adicionales 37 a 48:
5 Análogos a los ejemplos 1 a 12, pero con 9 mg de cloruro de benzalconio

Ejemplos adicionales 49 a 60:
Análogos a los ejemplos 1 a 12, pero con 11 mg de cloruro de benzalconio

10 En otros ejemplos la cantidad de cloruro de benzalconio es 8 o bien 12 mg.

En otros ejemplos la cantidad de edetato sódico es 8 o bien 12 mg.

Entre los ejemplos, los más preferidos son los ejemplos 1 a 4.
15

20

25

30

35

REIVINDICACIONES

1. Preparación medicamentosa que se compone de
- 5 • una o más sales de tiotropio como sustancia activa, en una concentración, referida a tiotropio, entre 0,01 g por 100 ml de formulación y 0,06 g por 100 ml de formulación, estando presentes la o las sales de tiotropio disueltas por completo en la preparación medicamentosa,
- 10 • agua como único disolvente,
- ácido para ajustar un valor de pH entre 2,7 y 3,1, preferentemente entre 2,8 y 3,05,
- un agente conservante farmacológicamente tolerable,
- 15 • un formador de complejos y/o estabilizador farmacológicamente aceptable y/o, de manera opcional, una o varias otras sustancias auxiliares y aditivas farmacológicamente aceptables.
- 20 2. Preparación medicamentosa según la reivindicación 1, caracterizada porque la sal de tiotropio es una sal con HBr, HCl, HI, con éster monometílico del ácido sulfúrico, con ácido metanosulfónico y/o con ácido p-toluenosulfónico.
- 25 3. Preparación medicamentosa según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia activa es sólo bromuro de tiotropio.
4. Preparación medicamentosa según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia activa es sólo monohidrato de bromuro de tiotropio.
- 30 5. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque como formador de complejos se utiliza ácido edético o una sal farmacológicamente tolerable del mismo.
- 35 6. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque como formador de complejo se utiliza edetato sódico.

7. Preparación medicamentosa según la reivindicación 6, caracterizada porque está contenido edetato sódico en una cantidad de 5 mg por 100 ml de formulación y 20 mg por 100 ml de formulación, preferentemente entre 8 mg por 100 ml de formulación y 12 mg por 100 ml de formulación.
- 5
8. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el valor de pH se sitúa entre 2,8 y 3,0, preferentemente en 2,9.
9. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el valor de pH se ajusta con un ácido inorgánico, preferentemente ácido clorhídrico.
- 10
10. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la concentración, referida a tiotropio, se sitúa entre 0,02 g por 100 ml de formulación hasta 0,05 g por 100 ml de formulación, preferentemente entre 0,023 ± 0,001 g por 100 ml de formulación hasta 0,045 ± 0,001 g por 100 ml de formulación.
- 15
11. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque la preparación contiene cloruro de benzalconio como agente conservante.
- 20
12. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque la formulación no contiene, aparte de agua, la sal de tiotropio, cloruro de benzalconio, edetato sódico, ácido clorhídrico y eventualmente cloruro sódico, ninguna otra sustancia auxiliar ni aditiva.
- 25
13. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque 100 ml de la formulación se preparan disolviendo en agua 0,057 g de monohidrato de bromuro de tiotropio, 10 mg de cloruro de benzalconio anhidro, y 10 mg de edetato sódico, hasta un volumen de 100 ml, y ajustando con ácido clorhídrico 1 N un valor de pH de 2,9.
- 30
14. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque 100 ml de la formulación se preparan disolviendo en agua 0,028 g de monohidrato de bromuro de tiotropio, 10 mg de cloruro de benzalconio anhidro, y 10 mg de edetato sódico, hasta un volumen de 100 ml, y ajustando con ácido clorhídrico 1 N un valor de pH de 2,9.
- 35

15. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque 100 ml de la formulación se preparan disolviendo en agua la sal de tiotropio en una cantidad de 0,045 g referida a tiotropio, 10 mg de cloruro de benزالconio anhidro, y 10 mg de edetato sódico, hasta un volumen de 100 ml, y ajustando con ácido clorhídrico 1 N un valor de pH de 2,9.

16. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque 100 ml de la formulación se preparan disolviendo en agua la sal de tiotropio en una cantidad de 0,023 g referida a tiotropio, 10 mg de cloruro de benزالconio anhidro, y 10 mg de edetato sódico, hasta un volumen de 100 ml, y ajustando con ácido clorhídrico 1 N un valor de pH de 2,9.

17. Preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 16, para uso como medicamento de administración por inhalación.

18. Uso de una preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 17, para nebulización en un inhalador de acuerdo con el documento WO 91/14468 o un inhalador tal como el descrito en las figuras 6a y 6b del documento WO 97/12687.

19. Uso de una preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 17, para nebulización en un inhalador que nebuliza, proporcionando un aerosol inhalable, cantidades definidas de la formulación medicamentosa, aplicando presiones de 100 a 600 bares, a través de una boquilla con al menos una abertura de boquilla con una profundidad de 2 a 10 micrómetros y una anchura de 5 a 15 micrómetros.

20. Uso según la reivindicación 19, caracterizado porque la al menos una abertura de boquilla son al menos dos aberturas de boquilla, que están dirigidas una contra otra en un ángulo de 20 grados hasta 160 grados, en la dirección de la abertura de la boquilla.

21. Uso según la reivindicación 19 ó 20, caracterizado porque las cantidades definidas ascienden a 10 hasta 50 microlitros.

22. Uso según una de las reivindicaciones 19 a 21, caracterizado porque el inhalador tiene un tamaño de 9 a 15 cm de longitud y 2 a 4 cm de anchura.

65

23. Uso según una de las reivindicaciones 19 a 23, caracterizado porque, en al menos 97% de todas las veces que se acciona el inhalador, la masa administrada de formulación se encuentra entre 5 y 30 mg, con un margen de tolerancia de 25%.

5 24. Uso según la reivindicación 23, caracterizado porque, en al menos 97% de todas las veces que se acciona el inhalador, la masa administrada de formulación se encuentra entre 5 y 30 mg, con un margen de tolerancia de 20%.

25. Uso según una de las reivindicaciones 23 ó 24, caracterizado porque se alcanza la
10 masa administrada en al menos 98% de todas las veces que se acciona el inhalador.

26. Uso de una preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 17 como medicamento, en especial para el tratamiento del asma y/o la COPD.

15 27. Método para el tratamiento del asma y/o la COPD usando una preparación medicamentosa según una de las reivindicaciones 1 a 17, especialmente en un inhalador según una de las reivindicaciones 18 a 25.

28. Procedimiento para preparar una preparación medicamentosa según una de las
20 reivindicaciones 1 a 17 mezclando los componentes individuales.

25

30

35 PRP / WPC13736 / 10-291

RESUMEN

La presente invención se refiere a una formulación de aerosol, exenta de gas propulsor, de una sal farmacéuticamente aceptable de tiotropio, disuelta en agua. La
5 formulación de acuerdo con la invención es apropiada, en especial, para nebulizar la sustancia activa por medio de un pulverizador, con el fin de administrar la sustancia activa mediante inhalación, en el caso de presentarse las indicaciones de asma y/o COPD.

10

15

20

25

30

35

1/2

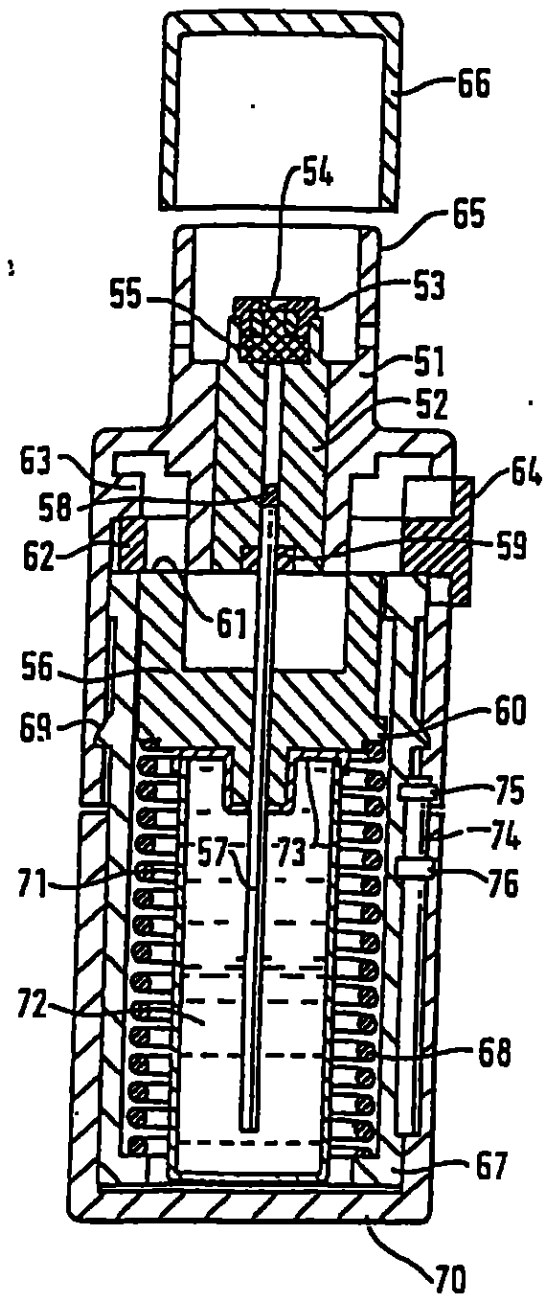


Figura 1a

2/2

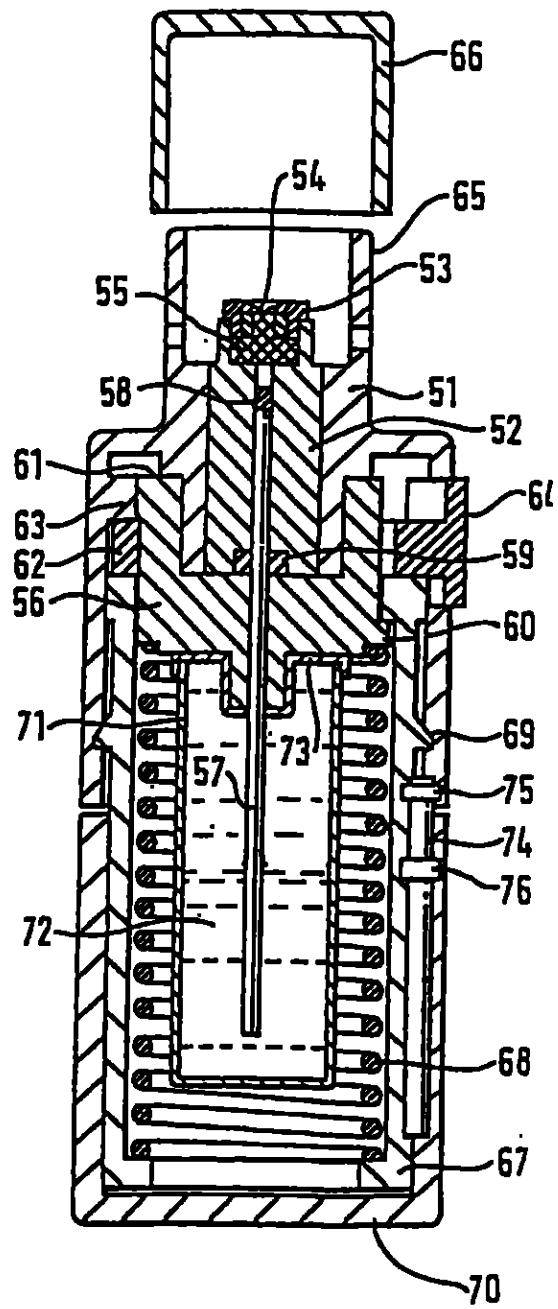


Figure 1b

69

MIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 69

Radicacion : 04100971 02300003

Fecha (AMB): 2004-10-08 17:11:00

Tracite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 76,101

FECHA : SEPTIEMBRE 27 DE 2004

==== CONSIGNACION ====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758684	27/09/2004	39,426,000.00

==== CONCEPTO ====

CANT. CONTABILISTICO	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. _____

0610 13736-841-039-5

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 84180971 ECCCCC00 Folios: 69
Fecha (OPD): 2004-10-08 17:11:06
Trámite: 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(✓)
Indicacion 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 fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicacion 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

Claudia M Nueva

Fecha

74
71

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO

Oficio N° 10068

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

ASUNTO:

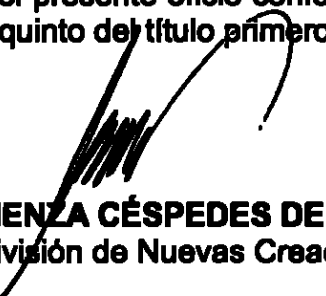
Radicación N°	04-100971
Solicitud internacional	PCT/EP03/03438
Fecha inicio fase nacional	11/11/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-30 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia