



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-111110

54. TITULO

KIT DE INHALACION QUE COMPRENDE POLVO DE TIOTROPIO INHALABLE

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/46. ; A61K9/00

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO, KG,

DOMICILIO

Ingelheim, República Federal de Alemania,

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén,

22. BOGOTA, D.C.,

04/11/2004

04

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 84

Radicación: 84111118 00000000

Fecha (MD): 2004-11-04 17:20:43

Trámite: 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTACIÓN

Dependencia: 8820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:**1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.**2****SOLICITANTE**
(71)

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

Dirección: **Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim,
República Federal de Alemania**
Domicilio: **Ingelheim,
República Federal de Alemania**

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 36 11**
Fax: **211 86 50**
E-mail: **clientes@camyo.com.**
Domicilio: **Bogotá, Colombia.**

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número **438.019** T.P **31.929****4****INVENTOR (ES)**
(72)

1. **Bernd ZIERENBERG**
**Goethestrasse 1,
55411 Bingen am Rhein,
República Federal de Alemania**

5**PCT (86)**Solicitud Internacional No. **PCT/EP03/03431**Fecha: **2 de Abril de 2003**Publicación Internacional No. **WO 03/084502 A1**Fecha: **16 de Octubre de 2003****6****Título (54)****KIT DE INHALACIÓN QUE COMPRENDE POLVO DE TIOTROPIO INHALABLE****7****Clasificación Internacional (51) A61K 9/00****//A61K31/46.****8****Prioridad**SI ☒ NO ☐**(33) País de Origen****EP****(32) Fecha****9 de Abril de 2002****(31) Número de Solicitud****02007868.9****9****Comprobante de pago No.: 04.85.339****Fecha: 2 de noviembre de 2004**

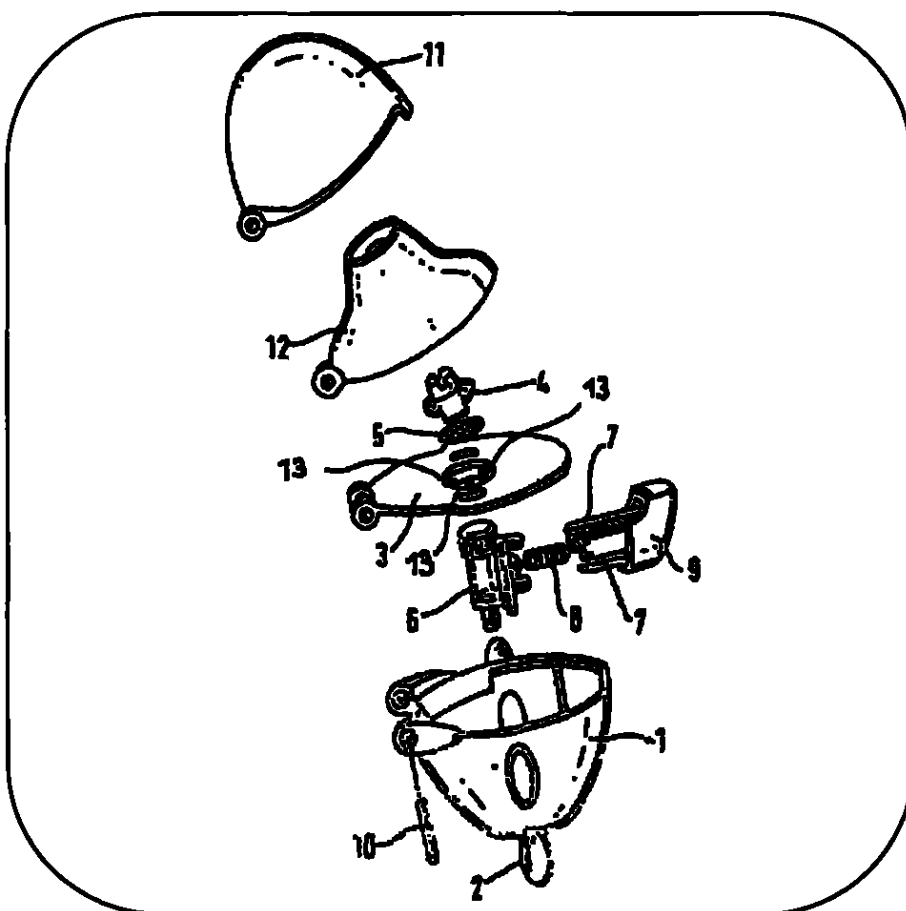
Anexos:

10

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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

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

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

domiciliado (s) en/of

55216 Ingelheim, Germany

15736
0564

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 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, basándose por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

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

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

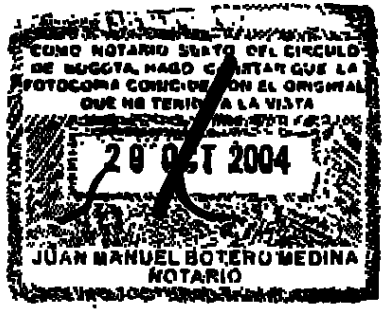
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

ppa.

Dr. Heinz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department

Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



AUTENTICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs y

2. Michael Kompter

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo

de Representante

de la compañía Boshringer 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 ello 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 Boshringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of Germany

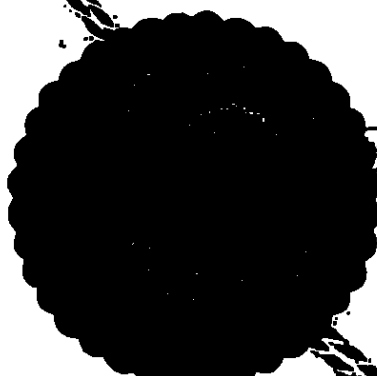
that the address is 55216 Ingelheim am Rhein Binger Straße 173

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

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

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003



Notary Public
(Signature-seal)

Apostilla

(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 Kling
(Dr. Harald Kling)
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

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

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

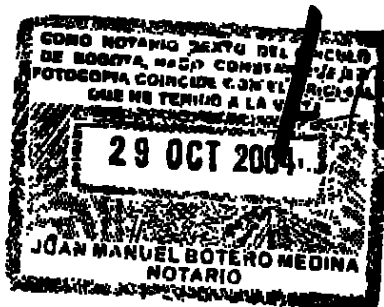
Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929;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

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

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--



6

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

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

Certificado

5. en Mainz

6. el 24.03.03

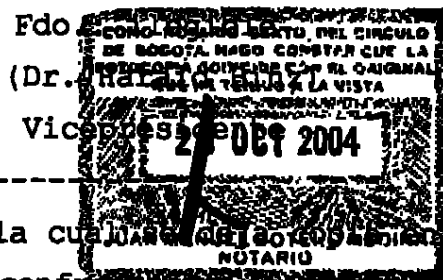
7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 ✓

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual he coteado con los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 7 de abril 2003

LUZ A)
24.04.03

[Handwritten signature]

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

(C. A. 108) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR 2007



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 MAR - 1:08

JEFE DE CALIFICACIONES

BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

173590204

2005 5 4 2

COYA FIRMA AP. DE LA EL

DOCUMENTO D. DE PESA

LAS FUNCIONES INDICADAS

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

29-OCT 2004

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO

CAVELIER

374

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

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

Bernd ZIERENBERG

domiciliado(s) en

Goethestrasse 1, 55411 Bingen, Alemania

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

**KIT de Inhalación que comprende polvo
de tiotropio inhalable.**

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Alemania

domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Alemania**

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

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Bernd ZIERENBERG

of

Goethestrasse 1, 55411 Bingen, Germany

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

"Inhalation kit comprising inhalable powder of Tiotropium"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**

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

domiciled in **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Germany**

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

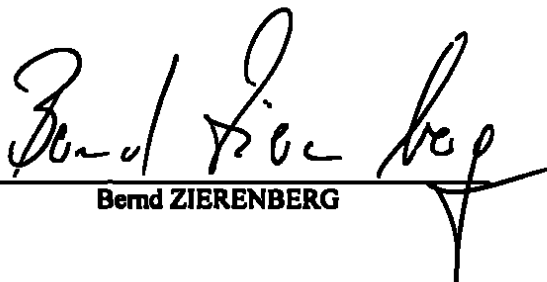
Dado y firmado hoy/Given and signed this

21 Sept, 2004

en/in

Ingelheim

Firma/Signature


Bernd ZIERENBERG

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

compareció(eron) personalmente _____

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

UR.Nr. 1843/2004

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 21st day of September

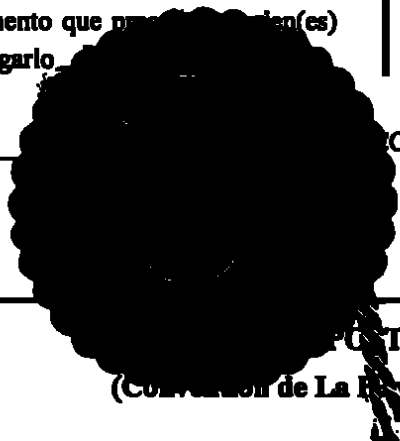
200 4 before me, a Notary Public of

Ingelheim am Rhein

personally appeared Mr. Bernd Zierenberg

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

NOTARY PUBLIC



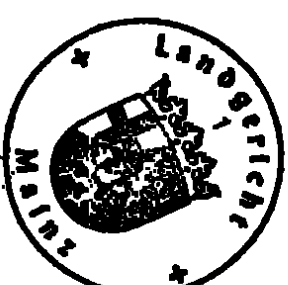
OSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. Ist unterschrieben von Alfred Fuchs

3. In seiner Eigenschaft als Notar

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

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung der Legalisation

Wert: 20.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 18,00 €

Mainz, 22.09.04

Stumpf
Amtsinspektorin

Bestätigt

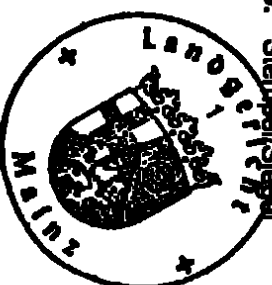
5. In Mainz 6. am 13.09.2004

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 867/2004

9. Stempel/Stempel

10. Unterschrift



R. Rolf Höfel
(Dr. Rolf Höfel)

TRADUCCION OFICIAL No 10437

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

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual Bernd ZIERENBERG, domiciliado en Goethestrasse 1, 55411 Bingen, Alemania, declara bajo juramento ser uno de los verdaderos inventores de la invención "Kit de Inhalación que comprende polvo de tiotropio inhalable" y declara así mismo que cede y transfiere sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en 55218 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la Republica de Colombia. Hay una firma ilegible

Sigue autenticación notarial (individual) en inglés, de la firma antecedente por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 21 de septiembre de 2004, bajo el número 1843/2004 - (hilo y oblas notarial en relieve)

APOSTILLA

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1 País República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Alfred Fuchs

3 Actuando en calidad de notario

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

Certificado

5 en Mainz

6 el 13 09 2004

7 por el Presidente del Tribunal Regional

8 bajo el No 887/2004

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No 599 Minjusticia

8 bajo el No 867/2004

9 Sello

Tribunal Regional de Mainz

10 Firma

Fdo ilegible

(Dr Rolf Höfel)

COSTAS

Derechos de legalización

Valor EUROS 20 000

JvKostO del 28 7 57

En comb c Art. 45 KostO

Derechos EUROS 18,00

Mainz, 22 09 04

Fdo ileg Secretana judicial

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

Bogotá, 14 de octubre de 2004

C 2128

LUZ ARRIAGA DE HERBES

TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Asociación No 548 Minjusticia

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

Luz Arriaga de Heredia

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

SANTA FE DE BOGOTA 21 OCT 2004



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT 21 P 2 28

Luz
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

275212

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 October 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/084502 A1

(51) International Patent Classification: A61K 9/00,
31/46, A61M 15/00

Bernd [DE/DE]; Goethestrasse 1, 55411 BINGEN AM
RHEIN (DE).

(21) International Application Number: PCT/EP03/03431

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

(22) International Filing Date: 2 April 2003 (02.04.2003)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (*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.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02007868.9 9 April 2002 (09.04.2002) EP

(71) Applicant (*for all designated States except US*):
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGEL-
HEIM (DE).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Burmian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,

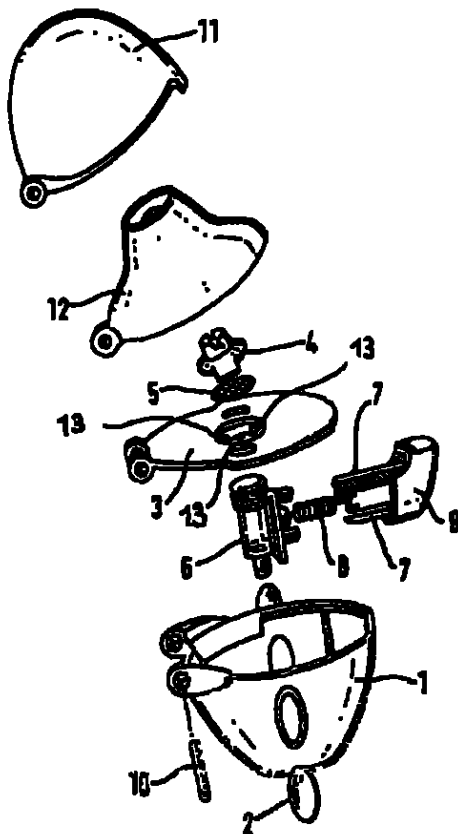
(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (*for US only*): ZIERENBERG,

[Continued on next page]

(54) Title: INHALATION KIT COMPRISING INHALABLE POWDER OF TIOTROPIUM

(57) Abstract: The invention relates to a method for the administration
of powdered preparations containing tiotropium via inhalation.



WO 03/084502 A1



SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

— *with international search report*

13

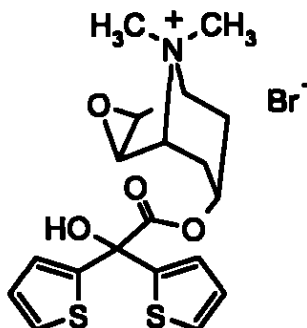
Method for the administration of an anticholinergic by Inhalation

The invention relates to a method for the administration of powdered preparations containing tiotropium by inhalation.

5

Background to the invention

Tiotropium bromide is known from European Patent Application EP 418 716 A1 and has the following chemical structure:



10

Tiotropium bromide is a highly effective anticholinergic with a long-lasting activity which can be used to treat respiratory complaints, particularly COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma. The term tiotropium refers to the free ammonium cation.

15

For treating the abovementioned complaints, it is useful to administer the active substance by inhalation. In addition to the administration of broncholytically active compounds in the form of metered aerosols and inhalable solutions, the use of inhalable powders containing active substance is of particular importance.

20

With active substances which have a particularly high efficacy, only small amounts of the active substance are needed per single dose to achieve the desired therapeutic effect. In such cases, the active substance has to be diluted with suitable excipients in order to prepare the inhalable powder. Because of the large amount of excipient, the properties of the inhalable powder are critically influenced by the choice of excipient. When choosing the excipient its particle size is particularly important. As a rule, the finer the excipient, the poorer its flow properties. However, good flow properties are a prerequisite for highly accurate metering when packing and dividing up the individual doses of preparation, e.g. when producing capsules for powder inhalation or when the patient is metering the individual dose before using a multi-dose inhaler. It has also been found that the particle size of the excipient has a considerable influence on the proportion of active substance in the inhalable powder

25

30

which is delivered for inhalation. The term inhalable proportion of active substance refers to the particles of the inhalable powder which are conveyed deep into the branches of the lungs when inhaled with a breath. The particle size required for this is between 1 and 10 μm , preferably less than 5 μm .

5

Finally, it has been found that the intended therapeutic effect upon the administration of a pharmaceutical composition via inhalation can be decisively influenced by the inhalation device.

10 Accordingly, the aim of the invention is to provide for a therapeutically efficient method for the administration of inhalable powders containing tiotropium. Another object of the invention is to provide for an inhalation kit comprising a tiotropium containing powder and an inhalation device, said kit being applicable in the method for administration mentioned before.

15

Detailed description of the invention

In the method according to the invention an inhalable powder containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient is administered.

20

Of particular interest for the method according to the invention is an inhalable powder containing 0.01 to 2 %, preferably 0.04 to 0.8 %, more preferably 0.08 to 0.64 % tiotropium in admixture with a physiologically acceptable excipient is administered.

25 More preferably in the method according to the invention an inhalable powder containing 0.1 to 0.4 % tiotropium in admixture with a physiologically acceptable excipient is administered.

By tiotropium is meant the free ammonium cation. The counter-ion (anion) may be chloride, bromide, iodide, methanesulphonate, para-toluenesulphonate or methyl sulphate. Of these anions, the bromide is preferred.

30 Accordingly, the method according to the present invention preferably relates to inhalable powders which contain tiotropium in form of tiotropium bromide in an amount of 0.0012 to 6.02 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient. Of particular interest for the method according to the invention is an inhalable powder
35 containing 0.012 to 2.41 %, preferably 0.048 to 0.96 %, more preferably 0.096 to 0.77 % tiotropium bromide in admixture with a physiologically acceptable excipient is administered.

More preferably in the method according to the invention an inhalable powder containing 0.12 to 0.48 % tiotropium bromide in admixture with a physiologically acceptable excipient is administered.

- 5 Tiotropium bromide is, depending on the choice of reaction conditions and solvents, obtainable in different crystalline modifications. Most preferred according to the invention are those powder preparations, that contain tiotropium in form of the crystalline tiotropium bromide monohydrate. Accordingly, the powdered preparations obtainable according to the invention preferably contain 0.0012 to 6.25 % crystalline
- 10 tiotropium bromide monohydrate in admixture with a physiologically acceptable excipient is administered. Of particular interest for the method according to the invention is an inhalable powder containing 0.0125 to 2.5 %, preferably 0.05 to 1 %, more preferably 0.1 to 0.8 % crystalline tiotropium bromide monohydrate in admixture with a physiologically acceptable excipient is administered.
- 15 More preferably in the method according to the invention an inhalable powder containing 0.12 to 0.5 % crystalline tiotropium bromide monohydrate in admixture with a physiologically acceptable excipient is administered.

- Examples of physiologically acceptable excipients which may be used to prepare the
- 20 inhalable powders applicable according to the invention include, for example, monosaccharides (e.g. glucose or arabinose), disaccharides (e.g. lactose, saccharose, maltose), oligo- and polysaccharides (e.g. dextrane), polyalcohols (e.g. sorbitol, mannitol, xylitol), salts (e.g. sodium chloride, calcium carbonate) or mixtures of these excipients with one another. Preferably, mono- or disaccharides are used,
- 25 while the use of lactose or glucose is preferred, particularly, but not exclusively, in the form of their hydrates, preferably in the form of their monohydrates.

- In the method according to the invention the average particle size of the physiologically acceptable excipient is preferably between 10 to 500 μm , more
- 30 preferably between 15 to 200 μm , most preferably between 20 to 100 μm . If not otherwise emphasized the term average particle size according to the invention is to be understood as the Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD). Methods for the determination thereof are known in the art.

- Besides the coarser particle fraction of the excipient mentioned hereinbefore, the
- 35 excipient can optionally additionally contain a specifically added fraction of excipient of finer particle size. This finer particle size fraction is characterized by an average particle size of 1 to 9 μm , preferably 2 to 8 μm , more preferably 3 to 7 μm . If a finer particle fraction is present the proportion of finer excipient in the total amount of excipient is 1 to 20 %, preferably 3 to 15%, more preferably 5 to 10%.

When reference is made to a mixture within the scope of the present invention, this always means a mixture obtained by mixing together clearly defined components. Accordingly, when an excipient mixture of coarser and finer excipients is mentioned, this can only denote mixtures obtained by mixing a coarser excipient component with a finer excipient component.

The percentages given within the scope of the present invention are always percent by weight.

In the method according to the invention the inhalable powders mentioned hereinbefore may efficiently be administered using inhalers that are characterized by a specific flow resistance (R).

The flow resistance of inhalers can be calculated via the following formula:

$$v = \frac{1}{R} \cdot \sqrt{p}$$

wherein v is the volumetric flow rate (l/min),
p is the pressure drop (kPa), and
R is the flow resistance.

In the method according to the invention the flow resistance R characterising the inhaler is in a range of about 0.01 – 0.1 $\sqrt{kPa}$ min/l preferably in the range of about 0.02 – 0.06 $\sqrt{kPa}$ min/l.

Accordingly, the invention relates to a method for the administration of an inhalable powder containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an average particle size of between 10 to 500 μm , and further characterized in that the said tiotropium containing powder is administered by an inhaler displaying a flow resistance of about 0.01 – 0.1 $\sqrt{kPa}$ min/l.

In another embodiment, the invention relates to a method for the treatment of airway diseases, particularly COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma, characterized in that an inhalable powder containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an average particle size of between 10 to 500 μm , is administered via inhalation by an inhaler displaying a flow resistance of about 0.01 – 0.1 $\sqrt{kPa}$ min/l.

In another embodiment the invention relates to the use of an inhaler for the administration of a tiotropium containing inhalable powder via inhalation, characterised in that the inhalable powder contains tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an average particle size of between 10 to 500 μm , and further characterized in that the said inhaler displays a flow resistance of about $0.01 - 0.1 \sqrt{kPa} \text{ min/l}$.

In yet another embodiment the invention relates to an inhalation kit consisting of an inhaler displaying a flow resistance of about $0.01 - 0.1 \sqrt{kPa} \text{ min/l}$ and an inhalable powder containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an average particle size of between 10 to 500 μm .

In another preferred embodiment according to the invention the inhaler described in Figure 1 is applied. For the administration of tiotropium containing powders by inhalation by means of the inhaler according to figure 1, it is required to fill appropriate amounts of the powder into capsules. Methods for filling powders into capsules are known in the art.

The inhaler according to figure 1 is characterised by a housing 1 containing two windows 2, a deck 3 in which there are air inlet ports and which is provided with a screen 5 secured via a screen housing 4, an inhalation chamber 6 connected to the deck 3 on which there is a push button 9 provided with two sharpened pins 7 and movable counter to a spring 8, a mouthpiece 12 which is connected to the housing 1, the deck 3 and a cover 11 via a spindle 10 to enable it to be flipped open or shut and three holes 13 with diameters below 1 mm in the central region around the capsule chamber 6 and underneath the screen housing 4 and screen 5.

The main air flow enters the inhaler between deck 3 and base 1 near to the hinge.

The deck has in this range a reduced width, which forms the entrance slit for the air.

Then the flow reverses and enters the capsule chamber 6 through the inlet tube. The flow is then further conducted through the filter and filter holder to the mouthpiece. A small portion of the flow enters the device between mouthpiece and deck and flows then between filterholder and deck into the main stream. Due to production tolerances there is some uncertainty in this flow because of the actual width of the slit between filterholder and deck. In case of new or reworked tools the flow resistance of the inhaler may therefore be a little off the target value. To correct this deviation the deck has in the central region around the capsule chamber 6 and underneath the screen housing 4 and screen 5 three holes 13 with diameters below 1 mm. Through these holes 13 flows air from the base into the main air stream and

reduces such slightly the flow resistance of the inhaler. The actual diameter of these holes 13 can be chosen by proper inserts in the tools so that the mean flow resistance can be made equal to the target value.

- 5 Accordingly, in a preferred embodiment the invention relates to a method for the administration of an inhalable powder containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an average particle size of between 10 to 500 μm , by means of the inhaler according to figure 1, comprising
- 10 a housing, containing two windows, a deck in which there are air inlet ports and which is provided with a screen secured via a screen housing, an inhalation chamber connected to the deck on which there is a push button provided with two sharpened pins and movable counter to a spring, a mouthpiece which is connected to the housing, the deck and a cover via a spindle to enable it to be flipped open or shut,
- 15 and three holes with diameters below 1 mm in the central region around the capsule chamber and underneath the screen housing and screen.

- In another embodiment, the invention relates to a method for treatment of airway diseases, particularly COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma,
- 20 characterized in that an inhalable powder containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an average particle size of between 10 to 500 μm , is administered via inhalation by the inhaler according to figure 1, comprising
- a housing, containing two windows, a deck in which there are air inlet ports and
- 25 which is provided with a screen secured via a screen housing, an inhalation chamber connected to the deck on which there is a push button provided with two sharpened pins and movable counter to a spring, a mouthpiece which is connected to the housing, the deck and a cover via a spindle to enable it to be flipped open or shut, and three holes with diameters below 1 mm in the central region around the capsule
- 30 chamber and underneath the screen housing and screen.

- In another preferred embodiment the invention relates to the use of the inhaler according to figure 1, comprising a housing, containing two windows,
- a deck in which there are air inlet ports and which is provided with a screen secured
- 35 via a screen housing, an inhalation chamber connected to the deck on which there is a push button provided with two sharpened pins and movable counter to a spring; a mouthpiece which is connected to the housing, the deck and a cover via a spindle to enable it to be flipped open or shut, and three holes with diameters below 1 mm in

the central region around the capsule chamber and underneath the screen housing and screen,

for the administration of an inhalable powdered containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient
5 with an average particle size of between 10 to 500 μm .

In yet another preferred embodiment the invention relates to an inhalation kit consisting of an inhalable powdered containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an
10 average particle size of between 10 to 500 μm , and the inhaler according to figure 1, comprising

a housing, containing two windows, a deck in which there are air inlet ports and which is provided with a screen secured via a screen housing, an inhalation chamber connected to the deck on which there is a push button provided with two sharpened
15 pins and movable counter to a spring, a mouthpiece which is connected to the housing, the deck and a cover via a spindle to enable it to be flipped open or shut, and three holes with diameters below 1 mm in the central region around the capsule chamber and underneath the screen housing and screen.

20 In another preferred embodiment according to the invention the inhaler according to US 4,524,769 is applied. This inhaler (or inhalator) is activated by the air flow generated at inhalation. The disclosure of US 4,524,769 is incorporated herein by reference in its entirety.

25 Accordingly, in a preferred embodiment the invention relates to a method for the administration of an inhalable powder containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an average particle size of between 10 to 500 μm , by means of the inhaler according to US 4,524,769, comprising a nozzle, a conduit connected to the nozzle,

30 a storage chamber adjacent said conduit for storing said inhalable powder to be dispensed by said inhalator, a perforated membrane having a plurality of preselected perforated portions each holding and dispensing a reproducible unit dose of less than 50 mg of the said inhalable powder, said membrane being mounted for movement between said conduit and said storage chamber so that one of said
35 preselected portions is positioned across said conduit whereby the active compound held in the perforation thereof can be dispensed into the conduit and another of said preselected portions thereof is disposed within said storage chamber, dose loading means for introducing said inhalable powder in the storage chamber into the perforation of the preselected portion of said membrane disposed within the

storage chamber, and maneuvering means for displacing the perforated membrane through a plurality of positions whereby successive preselected portions of the perforated membrane holding the inhalable powder are positioned across said conduit for dispensing the inhalable powder.

5

In another embodiment, the invention relates to a method for treatment of airway diseases, particularly COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma, characterized in that an inhalable powder containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with
10 an average particle size of between 10 to 500 μm , is administered via inhalation by the inhaler according to US 4,524,769, comprising
a nozzle, a conduit connected to the nozzle, a storage chamber adjacent said conduit for storing said inhalable powder to be dispensed by said Inhalator,
a perforated membrane having a plurality of preselected perforated portions each
15 holding and dispensing a reproducible unit dose of less than 50 mg of the said inhalable powder, said membrane being mounted for movement between said conduit and said storage chamber so that one of said preselected portions is positioned across said conduit whereby the active compound held in the perforation thereof can be dispensed into the conduit and another of said preselected portions
20 thereof is disposed within said storage chamber, dose loading means for introducing said inhalable powder in the storage chamber into the perforation of the preselected portion of said membrane disposed within the storage chamber, and
maneuvering means for displacing the perforated membrane through a plurality of positions whereby successive preselected portions of the perforated membrane
25 holding the inhalable powder are positioned across said conduit for dispensing the inhalable powder.

In another preferred embodiment the invention relates to the use of the inhaler according to US 4,524,769 comprising
30 a nozzle, a conduit connected to the nozzle, a storage chamber adjacent said conduit for storing said inhalable powder to be dispensed by said inhalator,
a perforated membrane having a plurality of preselected perforated portions each holding and dispensing a reproducible unit dose of less than 50 mg of the said inhalable powder, said membrane being mounted for movement between said conduit
35 and said storage chamber so that one of said preselected portions is positioned across said conduit whereby the active compound held in the perforation thereof can be dispensed into the conduit and another of said preselected portions thereof is disposed within said storage chamber, dose loading means for introducing said inhalable powder in the storage chamber into the perforation of the preselected

portion of said membrane disposed within the storage chamber, and maneuvering means for displacing the perforated membrane through a plurality of positions whereby successive preselected portions of the perforated membrane holding the inhalable powder are positioned across said conduit for dispensing the inhalable powder,
5 for the administration of an inhalable powdered containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an average particle size of between 10 to 500 μm .

10 In yet another preferred embodiment the invention relates to an inhalation kit consisting of an inhalable powdered containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an average particle size of between 10 to 500 μm , and the inhaler according to US 4,524,769, comprising
15 a nozzle, a conduit connected to the nozzle, a storage chamber adjacent said conduit for storing said inhalable powder to be dispensed by said inhalator, a perforated membrane having a plurality of preselected perforated portions each holding and dispensing a reproducible unit dose of less than 50 mg of the said inhalable powder, said membrane being mounted for movement between said conduit
20 and said storage chamber so that one of said preselected portions is positioned across said conduit whereby the active compound held in the perforation thereof can be dispensed into the conduit and another of said preselected portions thereof is disposed within said storage chamber, dose loading means for introducing said inhalable powder in the storage chamber into the perforation of the preselected
25 portion of said membrane disposed within the storage chamber, and maneuvering means for displacing the perforated membrane through a plurality of positions whereby successive preselected portions of the perforated membrane holding the inhalable powder are positioned across said conduit for dispensing the inhalable powder.

30 In another preferred embodiment according to the invention the inhaler according to US 5,590,645 is applied. The disclosure of US 5,590,645 is incorporated herein by reference in its entirety.

35 Accordingly, in a preferred embodiment the invention relates to a method for the administration of an inhalable powder containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an average particle size of between 10 to 500 μm , by means of the inhaler according to 5,590,645, comprising

a medicament pack having a plurality of containers for containing medicament in powder form wherein the containers are spaced along the length of and defined between two peelable sheets secured to each other, an opening station for receiving a container of said medicament pack being, means positioned to engage peelable sheets of a container which has been received in said opening station for peeling apart the peelable sheets, to open such a container, an outlet, positioned to be in communication with an opened container, through which a user can inhale medicament in powder form from such an opened container, and indexing means for indexing in communication with said outlet containers of a medicament pack in use with said inhalation device.

In another embodiment, the invention relates to a method for treatment of airway diseases, particularly COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma, characterized in that an inhalable powder containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an average particle size of between 10 to 500 μm , is administered via inhalation by the inhaler according to US 5,590,645, comprising a medicament pack having a plurality of containers for containing medicament in powder form wherein the containers are spaced along the length of and defined between two peelable sheets secured to each other, an opening station for receiving a container of said medicament pack being, means positioned to engage peelable sheets of a container which has been received in said opening station for peeling apart the peelable sheets, to open such a container, an outlet, positioned to be in communication with an opened container, through which a user can inhale medicament in powder form from such an opened container, and indexing means for indexing in communication with said outlet containers of a medicament pack in use with said inhalation device.

In another preferred embodiment the invention relates to the use of the inhaler according to US 5,590,645, comprising a medicament pack having a plurality of containers for containing medicament in powder form wherein the containers are spaced along the length of and defined between two peelable sheets secured to each other, an opening station for receiving a container of said medicament pack being, means positioned to engage peelable sheets of a container which has been received in said opening station for peeling apart the peelable sheets, to open such a container, an outlet, positioned to be in communication with an opened container, through which a user can inhale medicament in powder form from such an opened container, and

indexing means for indexing in communication with said outlet containers of a medicament pack in use with said inhalation device,
for the administration of an inhalable powdered containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient
5 with an average particle size of between 10 to 500 µm.

In yet another preferred embodiment the invention relates to an inhalation kit consisting of an inhalable powdered containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an
10 average particle size of between 10 to 500 µm, and the inhaler according to US 5,590,645, comprising
a medicament pack having a plurality of containers for containing medicament in powder form wherein the containers are spaced along the length of and defined between two peelable sheets secured to each other, an opening station for receiving
15 a container of said medicament pack being, means positioned to engage peelable sheets of a container which has been received in said opening station for peeling apart the peelable sheets, to open such a container, an outlet, positioned to be in communication with an opened container, through which a user can inhale medicament in powder form from such an opened container, and
20 Indexing means for indexing in communication with said outlet containers of a medicament pack in use with said inhalation device.

In another preferred embodiment according to the invention the inhaler according to US 4,627,432 is applied. The disclosure of US 4,627,432 is incorporated herein by
25 reference in its entirety.

Accordingly, in a preferred embodiment the invention relates to a method for the administration of an inhalable powder containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an
30 average particle size of between 10 to 500 µm, by means of the inhaler according to US 4,627,432, being characterised by a housing with a chamber therein, an air inlet into the chamber,
a circular disc having an axis substantially coaxial to the chamber axis and rotatable inside the chamber and provided with a plurality of apertures therethrough arranged
35 in a circle, said apertures being sized and positioned so that each aperture is adapted to be aligned with a different container, the said disc being arranged so that the carrier can be placed in contact with one face of the disc with one of the containers located in each one of the apertures, an outlet through which a patient may inhale leading out of the chamber, an opening in said housing alignable with

respective ones of the apertures in the disc as the disc is rotated, a plunger operatively connected to said housing and having a penetrating member, said penetrating member being displaceable to pass through said opening and the corresponding aperture in the disc registered with it thereby to penetrate and open a container located in the aperture so that the medicament will be released from the container and entrained in the air flow produced by a patient inhaling through the outlet, and means between said disc and said housing for rotatably indexing the disc to register each of the apertures in turn with the housing opening.

10 In another embodiment, the invention relates to a method for treatment of airway diseases, particularly COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma, characterized in that an inhalable powder containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an average particle size of between 10 to 500 μm , is administered via inhalation by the inhaler according to US 4,627,432, being characterised by a housing with a chamber therein, an air inlet into the chamber, a circular disc having an axis substantially coaxial to the chamber axis and rotatable inside the chamber and provided with a plurality of apertures therethrough arranged in a circle, said apertures being sized and positioned so that each aperture is adapted to be aligned with a different container, the said disc being arranged so that the carrier can be placed in contact with one face of the disc with one of the containers located in each one of the apertures, an outlet through which a patient may inhale leading out of the chamber, an opening in said housing alignable with respective ones of the apertures in the disc as the disc is rotated, a plunger operatively connected to said housing and having a penetrating member, said penetrating member being displaceable to pass through said opening and the corresponding aperture in the disc registered with it thereby to penetrate and open a container located in the aperture so that the medicament will be released from the container and entrained in the air flow produced by a patient inhaling through the outlet, and means between said disc and said housing for rotatably indexing the disc to register each of the apertures in turn with the housing opening.

In another preferred embodiment the invention relates to the use of the inhaler according to US 4,627,432 being characterised by a housing with a chamber therein, an air inlet into the chamber, a circular disc having an axis substantially coaxial to the chamber axis and rotatable inside the chamber and provided with a plurality of apertures therethrough arranged in a circle, said apertures being sized and positioned so that each aperture is adapted to be aligned with a different container, the said disc being arranged so that

the carrier can be placed in contact with one face of the disc with one of the containers located in each one of the apertures, an outlet through which a patient may inhale leading out of the chamber, an opening in said housing alignable with respective ones of the apertures in the disc as the disc is rotated, a plunger
5 operatively connected to said housing and having a penetrating member, said penetrating member being displaceable to pass through said opening and the corresponding aperture in the disc registered with it thereby to penetrate and open a container located in the aperture so that the medicament will be released from the container and entrained in the air flow produced by a patient inhaling through the
10 outlet, and means between said disc and said housing for rotatably indexing the disc to register each of the apertures in turn with the housing opening, for the administration of an inhalable powdered containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an average particle size of between 10 to 500 μm .

15 In yet another preferred embodiment the invention relates to an inhalation kit consisting of an inhalable powdered containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an average particle size of between 10 to 500 μm , and the inhaler according to US
20 4,627,432, being characterised by a housing with a chamber therein, an air inlet into the chamber,
a circular disc having an axis substantially coaxial to the chamber axis and rotatable inside the chamber and provided with a plurality of apertures therethrough arranged in a circle, said apertures being sized and positioned so that each aperture is
25 adapted to be aligned with a different container, the said disc being arranged so that the carrier can be placed in contact with one face of the disc with one of the containers located in each one of the apertures, an outlet through which a patient may inhale leading out of the chamber, an opening in said housing alignable with respective ones of the apertures in the disc as the disc is rotated, a plunger
30 operatively connected to said housing and having a penetrating member, said penetrating member being displaceable to pass through said opening and the corresponding aperture in the disc registered with it thereby to penetrate and open a container located in the aperture so that the medicament will be released from the container and entrained in the air flow produced by a patient inhaling through the
35 outlet, and means between said disc and said housing for rotatably indexing the disc to register each of the apertures in turn with the housing opening.

The following Examples serve to illustrate the present invention further without restricting its scope to the embodiments provided hereinafter by way of example.

Starting materials

As a starting material for the synthesis of crystalline tiotropiumbromide monohydrate tiotropiumbromide obtained according to the disclosure of European patent
5 application EP 418 716 A1 is be used.

Preparation of crystalline tiotropium bromide monohydrate:

15.0 kg of tiotropium bromide as obtained according to the methods disclosed in EP
418 716 A1 are added to 25.7 kg of water in a suitable reaction vessel. The mixture
10 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 the 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
15 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 at 3-5°C every 20 minutes to a
temperature of 20-25°C. The apparatus is further cooled to 10-15°C using cold water
and crystallisation is completed by stirring for at least one hour. The crystals are
isolated using a suction drier, the crystal slurry isolated is washed with 9 litres of cold
20 water (10-15°C) and cold acetone (10-15°C). The crystals obtained are dried in a
nitrogen current at 25°C over 2 hours.

Yield : 13.4 kg of tiotropium bromide monohydrate (86 % of theory)

The crystalline tiotropium bromide monohydrate thus obtained is micronised by
25 known methods, to bring the active substance into the average particle size which
meets the specifications according to the invention.

The DSC diagram of crystalline tiotropium bromide monohydrate shows two
characteristic signals. The first, relatively broad, endothermic signal between 50-
30 120°C can be attributed to the dehydration of the tiotropium bromide monohydrate to
produce the anhydrous form. The second, relatively sharp endothermic peak at $230 \pm 5^\circ\text{C}$
can be put down to the melting of the substance. These data were obtained
using a Mettler DSC 821 and evaluated with the Mettler STAR software package.
These data, like the other values given in the above Table, were obtained at a
35 heating rate of 10 K/min.

The crystalline tiotropium bromide monohydrate thus obtained was characterised by
IR spectroscopy. The data was obtained using a Nicolet FTIR spectrometer and

evaluated with the Nicolet OMNIC software package, version 3.1. The measurement was carried out with 2.5µmol of tiotropium bromide monohydrate in 300 mg of KBr. Table 1 shows some of the essential bands of the IR spectrum.

5 Table 1: Attribution of specific bands

Wave number (cm ⁻¹)	Attribution	Type of oscillation
3570, 410	O-H	elongated oscillation
3105	Aryl C-H	elongated oscillation
1730	C=O	elongated oscillation
1260	Epoxide C-O	elongated oscillation
1035	Ester C-OC	elongated oscillation
720	Thiophene	cyclic oscillation

The crystalline tiotropium bromide monohydrate was characterised by X-ray structural analysis. The measurements of X-ray diffraction intensity were carried out on an AFC7R- 4-circuit diffractometer (Rigaku) using monochromatic copper K_α radiation. The structural solution and refinement of the crystal structure were obtained by direct methods (SHELXS86 Program) and FMLQ-refinement (TeXsan Program). The X-ray structural analysis carried out showed that crystalline tiotropium bromide hydrate has a simple monoclinic cell with the following dimensions:

15 $a = 18.0774 \text{ \AA}$, $b = 11.9711 \text{ \AA}$, $c = 9.9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102.691^\circ$, $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$.

Apparatus

The following machines and equipment, for example, may be used to prepare the inhalable powders according to the invention:

20

Mixing container or powder mixer. Gyrowheel mixer 200 L; type: DFW80N-4; made by: Messrs Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen.

25 Granulating sieve: Quadro Comil; type: 197-S; made by: Messrs Joisten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach.

The following examples provide for inhalable powder mixtures applicable according to the invention.

Example 1:

5 5.2 kg of glucose monohydrate for inhalation (average particle size 25µm) are used as the excipient. 22.5 g crystalline tiotropiumbromide monohydrate (micronised; average particle size 1 - 3.5 µm) are used as the active ingredient.

10 The aforementioned components are sieved in alternate layers of lactose monohydrate in batches of about 200 g and crystalline tiotropiumbromide monohydrate in batches of about 1g. The ingredients sieved in are then mixed together (mixing at 900 rpm).

15 According to the invention preferably 5.2225 mg of the aforementioned powder are delivered per dose.

Example 2:

5.4775 kg of lactose monohydrate for inhalation (average particle size 25µm) are used as the excipient. 22.5 g crystalline tiotropiumbromide monohydrate (micronised; average particle size 1 - 3.5 µm) are used as the active ingredient.

The aforementioned components are sieved in alternate layers of lactose monohydrate in batches of about 200 g and crystalline tiotropiumbromide monohydrate in batches of about 1g. The ingredients sieved in are then mixed together (mixing at 900 rpm).

According to the invention preferably 5.5 mg of the aforementioned powder are delivered per dose.

30 **Example 3:**

1.1: Excipient mixture:

5.203 kg of lactose monohydrate for inhalation (average particle size 25 µm) are used as the coarser excipient component. 0.27 kg of lactose monohydrate (5µm) are used as the finer excipient component. In the resulting 5.473 kg of excipient mixture the proportion of the finer excipient component is 5%.

The aforementioned components are sieved in alternate layers of lactose monohydrate (25 µm) in batches of about 200 g and lactose monohydrate (5 µm) in

batches of about 10g. The ingredients sieved in are then mixed together (mixing at 900 rpm).

1.2: Final mixture:

- 5 To prepare the final mixture, 5,473 kg of the excipient mixture (1.1) and 22.5 g crystalline tiotropiumbromide monohydrate (micronised; average particle size 1 - 3.5 µm) are used. The content of active substance in the resulting powder is 0.4%.

- 10 The aforementioned components are sieved in in alternate layers of excipient mixture (1.1) in batches of about 200 g and crystalline tiotropiumbromide monohydrate in batches of about 1g. The ingredients sieved in are then mixed together (mixing at 900 rpm).

- 15 According to the invention preferably about 5.5 mg of the aforementioned powder are delivered per dose.

Patent Claims

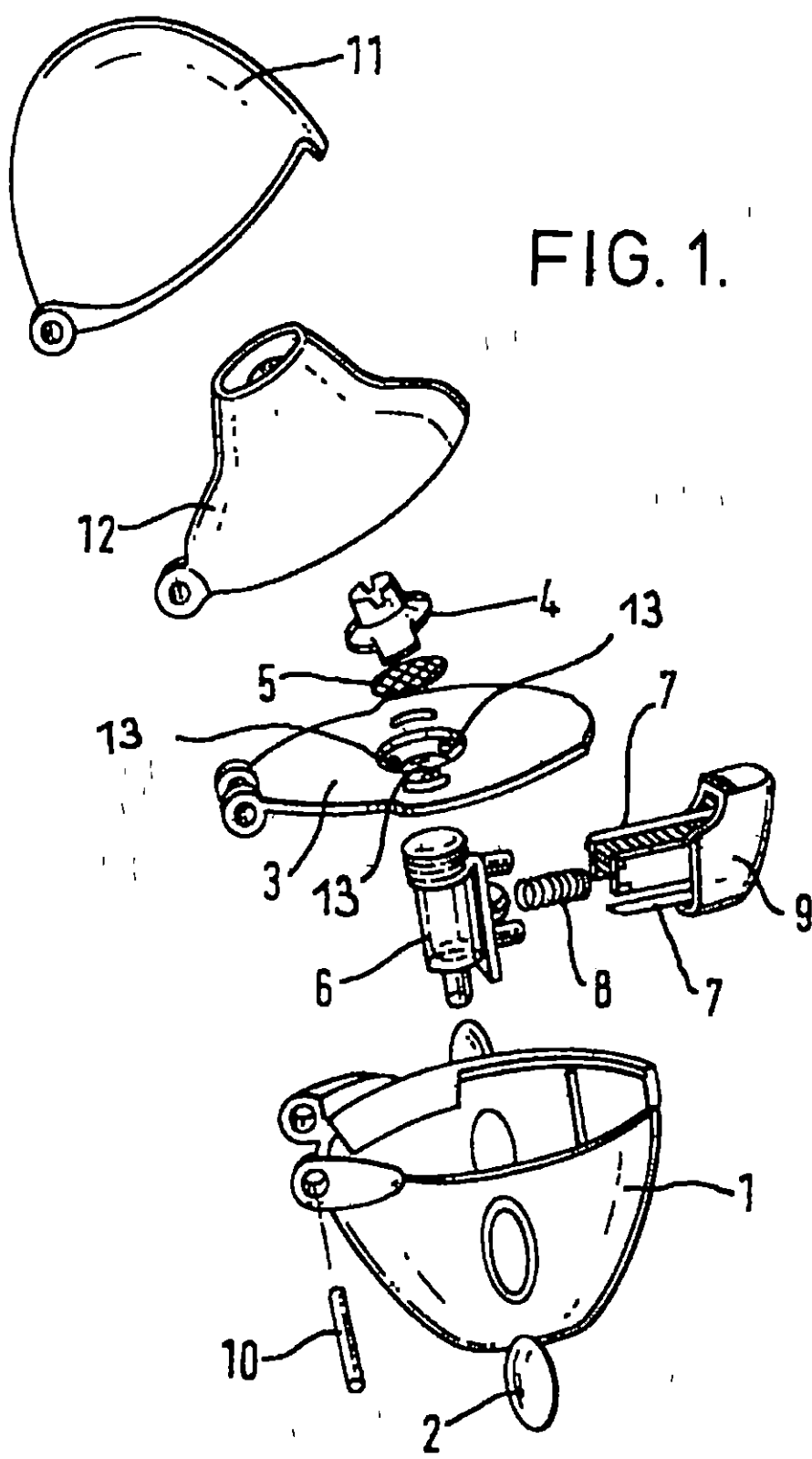
- 1) Use of an inhaler for the administration of a tiotropium containing inhalable powder via inhalation, characterised in that the inhalable powder contains
5 tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an average particle size of between 10 to 500 μm , and further characterized in that the said inhaler displays a flow resistance of about $0.01 - 0.1 \sqrt{kPa}$ min/l.
- 10 2) Use according to claim 1, characterised in that the inhaler is characterized by a flow resistance of about $0.02 - 0.06 \sqrt{kPa}$ min/l.
- 3) Use according to claim 1 or 2, characterised in that the inhaler comprises a housing, containing two windows, a deck in which there are air inlet ports and
15 which is provided with a screen secured via a screen housing, an inhalation chamber connected to the deck on which there is a push button provided with two sharpened pins and movable counter to a spring, a mouthpiece which is connected to the housing, the deck and a cover via a spindle to enable it to be flipped open or shut, and three holes with diameters below 1 mm in the central
20 region around the capsule chamber and underneath the screen housing and screen.
- 4) Use according to one of claims 1, 2 or 3, characterised in that tiotropium is used in form of its chloride, bromide, iodide, methanesulphonate, para-
25 toluenesulphonate or methyl sulphate, preferably in form of its bromide.
- 5) Use according to claim 4, characterised in that tiotropium is used in form of its crystalline tiotropium bromide monohydrate.
- 30 6) Inhalation kit consisting of an inhaler displaying a flow resistance of about $0.01 - 0.1 \sqrt{kPa}$ min/l and an inhalable powder containing tiotropium, preferably in an amount of 0.001 to 5 %, in admixture with a physiologically acceptable excipient with an average particle size of between 10 to 500 μm .
- 35 7) Inhalation kit according to claim 6, characterised in that the inhaler is characterized by a flow resistance of about $0.02 - 0.06 \sqrt{kPa}$ min/l.

- 8) Inhalation kit according to claim 6 or 7, characterised in that the inhaler comprises a housing, containing two windows, a deck in which there are air inlet ports and which is provided with a screen secured via a screen housing, an inhalation chamber connected to the deck on which there is a push button provided with two sharpened pins and movable counter to a spring, a mouthpiece which is connected to the housing, the deck and a cover via a spindle to enable it to be flipped open or shut, and three holes with diameters below 1 mm in the central region around the capsule chamber and underneath the screen housing and screen.
- 9) Inhalation kit according to one of claims 6, 7 or 8, characterised in that tiotropium is present in form of its chloride, bromide, iodide, methanesulphonate, para-toluenesulphonate or methyl sulphate, preferably in form of its bromide.
- 10) Inhalation kit according to claim 9, characterised in that tiotropium is present in form of its crystalline tiotropium bromide monohydrate.

Abstract

The invention relates to a method for the administration of powdered preparations containing tiotropium via inhalation.

33



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 1-1323-PCT	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 6 below.	
International application No. PCT/EP 03/03431	International filing date (day/month/year) 02/04/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 09/04/2002
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 8 sheets.
☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Scope of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

INHALATION KIT COMPRISING INHALABLE POWDER OF TIOTRIPIUM

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☒ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

1

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/03431

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/00 A61K31/46 A61M15/00

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 A61M

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 28979 A (SKYEPHARMA AG ;MUELLER WALZ RUDI (DE); KELLER MANFRED (DE)) 25 May 2000 (2000-05-25) page 18, line 26 -page 18, line 31; example 6	1-10
X	EP 1 158 970 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH)) 5 December 2001 (2001-12-05) example 3	1-10
Y	US 5 590 645 A (DAVIES MICHAEL BIRSHA ET AL) 7 January 1997 (1997-01-07) figures 1-34	1-10
Y	US 4 627 432 A (NEWELL ROBERT E ET AL) 9 December 1986 (1986-12-09) figures 1-4	1-10
	-/-	

☒ 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 claims or which is cited to establish the publication date of another citation 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

14 July 2003

Date of mailing of the international search report

25/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Petersilien 8
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tlx 31 051 apo nl,
Fax (+31-70) 340-2016

Authorized officer

ESTANOL, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

36

International Application No
PCT/EP 03/03431

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 524 769 A (WETTERLIN KJELL I L) 25 June 1985 (1985-06-25) figures 1,2 -----	1-10
A	US 6 182 655 B1 (EGGIMANN THOMAS ET AL) 6 February 2001 (2001-02-06) figures 1-23 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/03431

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:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
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 03/03431

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0028979 A	25-05-2000	AT 233550 T	15-03-2003
		AU 756852 B2	23-01-2003
		AU 6467899 A	05-06-2000
		CA 2347856 A1	25-05-2000
		WO 0028979 A1	25-05-2000
		CN 1326341 T	12-12-2001
		CZ 20011553 A3	12-09-2001
		DE 59904488 D1	10-04-2003
		EP 1283036 A1	12-02-2003
		EP 1131059 A1	12-09-2001
		HU 0104226 A2	28-02-2002
		JP 2002529498 T	10-09-2002
		NO 20012346 A	26-06-2001
		NZ 511527 A	25-10-2002
		PL 347640 A1	22-04-2002
		SK 6322001 A3	07-01-2002
		ZA 200103627 A	09-05-2001
EP 1158970 A	05-12-2001	AU 2441900 A	29-08-2000
		BR 0008039 A	06-11-2001
		CA 2360248 A1	17-08-2000
		EP 1158970 A1	05-12-2001
		JP 2002536408 T	29-10-2002
		NO 20013460 A	13-09-2001
		NZ 513304 A	31-01-2003
		PL 350583 A1	13-01-2003
		SK 11272001 A3	03-12-2001
		US 6637524 B1	25-03-2003
		CN 1338928 T	06-03-2002
		CZ 20012856 A3	14-11-2001
		WO 0047200 A1	17-08-2000
		HU 0200083 A2	29-06-2002
		TR 200102226 T2	21-01-2002
US 5590645 A	07-01-1997	AP 310 A	07-01-1994
		US 2002066451 A1	06-06-2002
		US 6032666 A	07-03-2000
		US 6378519 B1	30-04-2002
		US 2002063344 A1	09-05-2002
		AT 401007 B	28-05-1996
		AT 43791 A	15-10-1995
		AU 675825 B2	20-02-1997
		AU 5926794 A	16-06-1994
		AU 645056 B2	06-01-1994
		AU 7202591 A	05-09-1991
		BE 1003798 A4	16-06-1992
		BR 9100843 A	05-11-1991
		CA 2037421 A1	03-09-1991
		CH 683319 A5	28-02-1994
		CN 1054893 A ,B	02-10-1991
		CN 1107687 A ,B	06-09-1995
		CZ 283168 B6	14-01-1998
		CZ 9601807 A3	16-12-1998
		CY 2010 A	20-02-1998
		CY 2014 A	20-02-1998
		CZ 285501 B6	11-08-1999
		DE 4106379 A1	05-09-1991
		DK 37991 A	03-09-1991

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03431

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5590645 A		ES 2031763 A5	16-12-1992
		FI 911037 A	03-09-1991
		FI 990115 A	21-01-1999
		FR 2659558 A1	20-09-1991
		FR 2660550 A1	11-10-1991
		GB 2242134 A ,B	25-09-1991
		GB 2274273 A ,B	20-07-1994
		GR 91100096 A ,B	30-06-1992
		HK 18895 A	17-02-1995
		HK 19195 A	17-02-1995
		HR 940631 A1	31-08-1996
		IE 910698 A1	11-09-1991
		IL 97396 A	31-12-1995
		IT 1244655 B	08-08-1994
		JP 3110477 B2	20-11-2000
		JP 4220266 A	11-08-1992
		KR 210412 B1	15-07-1999
		KR 244004 B1	15-03-2000
		LU 87898 A1	16-11-1992
		NL 9100381 A ,B,	01-10-1991
		NO 910836 A	03-09-1991
		NO 302929 B1	11-05-1998
		NO 980033 A	05-01-1998
		NZ 237274 A	27-02-1996
		NZ 260140 A	27-02-1996
		PL 289264 A1	01-06-1992
US 4627432 A	09-12-1986	AT 396333 B	25-08-1993
		AT 357683 A	15-12-1992
		AU 570013 B2	03-03-1988
		AU 1997783 A	12-04-1984
		AU 584535 B2	25-05-1989
		AU 8315587 A	21-04-1988
		BE 897946 A1	09-04-1984
		BR 8305562 A	15-05-1984
		CA 1224992 A1	04-08-1987
		CA 1236736 A2	17-05-1988
		CH 662277 A5	30-09-1987
		CY 1477 A	21-07-1989
		CY 1478 A	21-07-1989
		DE 3336486 A1	26-04-1984
		DE 3348370 C2	11-10-2001
		DK 45198 A	20-12-1999
		DK 464383 A	09-04-1984
		ES 286422 U	01-02-1986
		FI 833641 A ,B,	09-04-1984
		FI 891175 A ,B,	13-03-1989
		FR 2550452 A1	15-02-1985
		FR 2570607 A1	28-03-1986
		GB 2129691 A ,B	23-05-1984
		GB 2169265 A ,B	09-07-1986
		GR 79615 A1	31-10-1984
		HK 67689 A	01-09-1989
		HK 67789 A	01-09-1989
		IE 56059 B1	10-04-1991
		IE 56060 B1	10-04-1991
		IL 69932 A	31-12-1987
		IL 80468 A	30-11-1987

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03431

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4627432	A		IN 160851 A1	08-08-1987
			IT 1203660 B	15-02-1989
			JP 59088158 A	22-05-1984
			JP 1888266 C	07-12-1994
			JP 5076872 B	25-10-1993
			JP 5200100 A	10-08-1993
			KE 3860 A	02-06-1989
			KE 3861 A	02-06-1989
			KR 9102248 B1	08-04-1991
			LU 85034 A1	19-06-1985
			NL 8303461 A ,B,	01-05-1984
			NL 9700002 A ,B,	02-06-1997
			NO 833667 A ,B,	09-04-1984
			NZ 205892 A	31-07-1987
			NZ 218860 A	26-04-1989
			PT 77471 A ,B	01-11-1983
			SE 458824 B	16-05-1989
			SE 8306542 A	09-04-1984
			SE 465752 B	28-10-1991
		US 4524769	A	25-06-1985
	AU 559297 B2			05-03-1987
	AU 8560882 A			13-01-1983
	CA 1178151 A1			20-11-1984
	CY 1492 A			16-02-1990
	DE 3274065 D1			11-12-1986
	DK 304482 A ,B,			09-01-1983
	EG 16516 A			30-06-1992
	EP 0069715 A1			12-01-1983
	ES 276079 U			01-05-1984
	FI 822423 A ,B,			09-01-1983
	FI 882983 A ,B,			22-06-1988
	GR 76522 A1			10-08-1984
	HK 64389 A			18-08-1989
	HR 921331 B1			30-04-1996
	HU 189154 B			30-06-1986
	IE 53933 B1			26-04-1989
	IL 68053 A			30-10-1987
	IN 158972 A1			28-02-1987
	JP 1047190 B			12-10-1989
	JP 1563122 C			12-06-1990
	JP 58019269 A			04-02-1983
	KE 3890 A			01-09-1989
	KR 8801811 B1			19-09-1988
	NO 822370 A ,B,			10-01-1983
	NO 860142 A			10-01-1983
	NO 157205 B			02-11-1987
	NZ 201154 A			24-08-1984
	PH 22387 A			12-08-1988
	PL 237363 A1			28-02-1983
	PT 75211 A ,B			01-08-1982
	SG 37089 G			13-10-1989
	SI 8211414 A8			31-08-1995
	YU 141482 A1			30-04-1987
	ZA 8204264 A			27-04-1983
US 6182655	B1	06-02-2001	AT 193455 T	15-06-2000
			AU 718682 B2	20-04-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03431

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6182655	B1	AU 7617396 A	27-06-1997
		CA 2239292 A1	12-06-1997
		CA 2392466 A1	12-06-1997
		WO 9720589 A1	12-06-1997
		DE 59605366 D1	06-07-2000
		DK 865302 T3	02-10-2000
		EP 0865302 A1	23-09-1998
		EP 0995457 A1	26-04-2000
		ES 2148812 T3	16-10-2000
		GR 3034282 T3	29-12-2000
		JP 2000501013 T	02-02-2000
		NO 982516 A	27-07-1998
		NZ 322422 A	28-02-2000
		ZA 9610296 A	24-06-1997

PCT REQUEST

1-1323-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 31.03.2003 11:03:06 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	1-1323-PCT
I	Title of invention	METHOD FOR THE ADMINISTRATION OF AN ANTICHOLINERGIC BY INHALATION
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
II-5	Address:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
II-8	Telephone No.	06132/77-2463
II-9	Facsimile No.	06132/77-4377
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ZIERENBERG, Bernd
III-1-5	Address:	Goethestrasse 1 D-55411 BINGEN AM RHEIN Germany
III-1-6	State of nationality	DE
III-1-7	State of residence	DE

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	common representative
IV-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
IV-1-2	Address:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Germany
IV-1-3	Telephone No.	06132/77-2463
IV-1-4	Facsimile No.	06132/77-4377
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT 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 and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

44

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier regional application		
VI-1-1	Filing date	09 April 2002 (09.04.2002)	
VI-1-2	Number	02007868.9	
VI-1-3	Regional Office	EP	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	-
IX-2	Description	17	-
IX-3	Claims	2	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	1	-
IX-7	TOTAL	25	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

45

PCT REQUEST

1-1323-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 31.03.2003 11:03:06 AM

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
X-1-2	Name of signatory	Dr. Kompter
X-1-3	Capacity	ppa.
X-2	Signature of applicant, agent or common representative	
X-2-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
X-2-2	Name of signatory	Dr. Fuchs
X-2-3	Capacity	i.V.

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

46

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

1-1323-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 31.03.2003 11:03:06 AM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only			
0-1	International Application No.			
0-2	Date stamp of the receiving Office			
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)		
0-8	Applicant's or agent's file reference	1-1323-PCT		
2	Applicant	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, et al.		
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (EUR)	
12-1	Transmittal fee T	⇒	100	
12-2-1	Search fee S	⇒	945	
12-2-2	International search to be carried out by	EP		
12-3	International fee			
	Basic fee (first 30 sheets) b1	444		
12-4	Remaining sheets	0		
12-5	Additional amount (X)	10		
12-6	Total additional amount b2	0		
12-7	b1 + b2 = B	444		
12-8	Designation fees			
	Number of designations contained in international application	95		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5		
12-10	Amount of designation fee (X)	96		
12-11	Total designation fees D	480		
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-137		
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒	787	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒	1.832	
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions			
	The receiving Office:	European Patent Office (EPO) (RO/EP)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓		
12-21	Deposit account No.	2800.0140		
12-22	Date	31 March 2003 (31.03.2003)		

47

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

1-1323-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 31.03.2003 11:03:06 AM

12-23	Name and signature	BOEHRINGER INGELHEIM GMBH i.V. i.V. Dr. Kompter Dr. Fuchs
-------	--------------------	--

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-7	Validation messages Contents	Yellow! The power of attorney or a copy of the general power of attorney will need to be furnished unless all applicants sign the request form.
		Green? Figure of the drawings which should accompany the abstract not specified. Please verify.
13-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

The invention relates to a method for the administration of powdered preparations containing tiotropium via inhalation.

Y8

30. Juni 2003

PATENT COOPERATION TREATY

49

SB	gesehen	erledigt
WW		
		PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

**NOTIFICATION CONCERNING
 SUBMISSION OR TRANSMITTAL
 OF PRIORITY DOCUMENT**

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 12 June 2003 (12.06.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1-1323-PCT	
International application No. PCT/EP03/03431	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) 09 April 2002 (09.04.02)
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.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
09 April 2002 (09.04.02)	02007868.9	EP	28 May 2003 (28.05.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Authorized officer Silvie STENDER Telephone No. (41-22) 338 8828
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

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

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

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

Boehringer Ingelheim

27. Okt. 2003

SB	gesehen	erledigt

Date of mailing (day/month/year)
16 October 2003 (16.10.03)

Applicant's or agent's file reference
1-1323-PCT

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/EP03/03431

International filing date (day/month/year)
02 April 2003 (02.04.03)

Priority date (day/month/year)
09 April 2002 (09.04.02)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

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

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

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

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

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

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

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 16 October 2003 (16.10.03) under No. 03/084502

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

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

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

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

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

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

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.91.11

Form PCT/IB/308 (April 2002)

15. Dez. 2003

PATENT COOPERATION TREATY

51

SS	gesehen	erledigt
W		PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

Date of mailing (day/month/year) 05 December 2003 (05.12.03)		
Applicant's or agent's file reference 1-1323-PCT		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/EP03/03431	International filing date (day/month/year) 02 April 2003 (02.04.03)	Priority date (day/month/year) 09 April 2002 (09.04.02)
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 Facsimile No. (41-22) 338.88.76	Authorized officer:  Aurora CENDANA (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 8906
--	--

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 1/1323-PCT	
International application No. PCT/EP03/03431	International filing date (day/month/year) 02 April 2003 (02.04.2003)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 09 April 2002 (09.04.2002)	
Title of invention Method for the administration of an anticholinergic by inhalation	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein DE	
Telephone No. 06132/77-2463	
Facsimile No. 06132/77-4377	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ZIERENBERG, Bernd Goethestr. 1 55411 Bingen DE	
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
State (that is, country) of nationality:	
State (that is, country) of residence:	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Sheet No. .2

International application No.
PCT/EP03/03431

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☐ agent ☒ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
DE

Telephone No.

06132/77-2463

Facsimile No.

06132/77-4377

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☐ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English.....

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☐ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

57

Sheet No. .3.

International application No.
PCT/EP03/03431

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

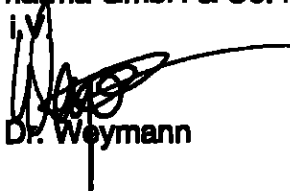
Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
i.v.



Dr. Fuchs



Dr. Weymann

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP03/03431	For International Preliminary Examining Authority use only								
Applicant's or agent's file reference 1/1323-PCT	Date stamp of the IPEA								
Applicant									
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES									
1. Preliminary examination fee	1.530 € P								
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	159 € H								
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	1.689 € TOTAL								
MODE OF PAYMENT									
<table style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td> <td>☐ cash</td> </tr> <tr> <td>☐ cheque</td> <td>☐ revenue stamps</td> </tr> <tr> <td>☐ postal money order</td> <td>☐ coupons</td> </tr> <tr> <td>☐ bank draft</td> <td>☐ other (specify):</td> </tr> </table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	☐ cheque	☐ revenue stamps	☐ postal money order	☐ coupons	☐ bank draft	☐ other (specify):
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash								
☐ cheque	☐ revenue stamps								
☐ postal money order	☐ coupons								
☐ bank draft	☐ other (specify):								
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT <i>(This mode of payment may not be available at all IPEAs)</i>									
☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ <u>EP</u> Deposit Account No.: <u>2800.0140</u> Date: <u>September 08, 2003</u> Name: <u>Boehringer Ingelheim GmbH</u> Signature: <u><i>[Signature]</i></u> <u><i>[Signature]</i></u> i. V. Dr. Fuchs i. M. Dr. [Name]								

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

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

11. Nov. 2003

SB

posten

PCT
erledigt

NOTIFICATION OF RECEIPT
OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))

Date of mailing
(day/month/year)

10-11-2003

Applicant's or agent's file reference

1-1323-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP 03/ 03431

International filing date (day/month/year)

02/04/2003

Priority date (day/month/year)

09/04/2002

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

10/09/2003

2. This date of receipt is:



the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).



the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(c)).



the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. ☐ **ATTENTION:** That date of receipt is **AFTER** the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the *PCT Applicant's Guide*, Volumes II.



(If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/

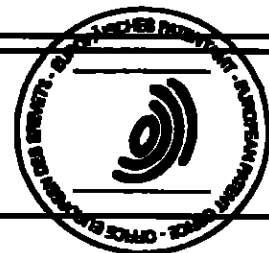


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

KENNEDY M B

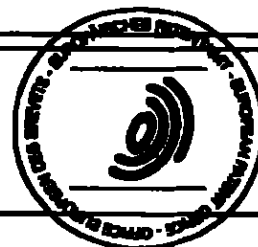
Tel. (+49-89) 2399-2976



From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMININ AUTHORITY

PCT

To:		Eingang CD Patents		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		30. Jan. 2004		(PCT Rule 71.1)	
		SB			
		erledigt			
		Date of mailing (day/month/year)		27/01/2004	
Applicant's or agent's file reference 1-1323-PCT		IMPORTANT NOTIFICATION			
International application No. PCT/EP03/03431		International filing date (day/month/year) 02/04/2003		Priority date (day/month/year) 09/04/2002	
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.					
1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application. 2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices. 3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices. 4. REMINDER The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301). Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned. For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide. The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.					
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 eprmu d Fax: (+49-89) 2399-4465			Authorized officer KENNEDY M B Tel. (+49-89) 2399 2828		



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 1-1323-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPBA/416)	
International application No. PCT/EP03/03431	International filing date (day/month/year) 02/04/2003	Priority date (day/month/year) 09/04/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/00		
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

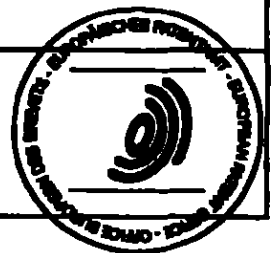
These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 10/09/2003	Date of completion of this report 22/01/2004
Name and mailing address of the IPBA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epcou d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer CECCHINI R Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPBA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP03/03431

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the International preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

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

Referencia del expediente del agente o solicitante 1-1323-PCT	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/03431	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 02/04/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08/04/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 9/00		
Solicitante BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.
2. Este INFORME consta de una total de 2 hojas, incluyendo la portada
- ☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este Informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

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

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

Fecha de presentación de la demanda 10/09/2003	Fecha de terminación de este reporte 22/01/2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar  Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado CECCHINI R Teléfono No.

I. Base del Informe

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud internacional como se presentó originalmente.

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

La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad, nivel inventivo (que no sea obvia), o que sea aplicable industrialmente no ha sido sujeto de examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones que no han sido sometidas a búsqueda (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66.1(e) del PCT); ver también informe de búsqueda internacional).

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

Hasta el punto en que el examen preliminar internacional ha sido realizado (ver ítem III arriba), se puede señalar lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como ha sido definida en las reivindicaciones Independientes, las cuales han sido sujeto de un informe de búsqueda Internacional, no parece cumplir con los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) del PCT, es decir no parece ser novedosa y/o alcanzar el nivel inventivo (ver Informe de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y las reivindicaciones referenciadas correspondientes)

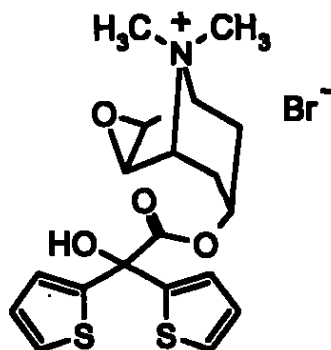
KIT DE INHALACIÓN QUE COMPRENDE POLVO DE TIOTROPIO
INHALABLE

La invención se refiere a un método para la administración por inhalación de preparaciones en polvo que contienen tiotropio.

Antecedentes de la invención

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

10



El bromuro de tiotropio es un anticolinérgico de alta efectividad con una actividad de larga duración que puede usarse para tratar dolencias respiratorias, en particular COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma. El término tiotropio se refiere al catión de amonio libre.

Para tratar las dolencias mencionadas anteriormente, es de utilidad la administración de la sustancia activa por inhalación. Además de la administración de compuestos broncolíticamente activos en forma de aerosoles dosificadores y soluciones inhalables, es de particular importancia el uso de polvos inhalables que contienen la sustancia activa.

Las sustancias activas que tienen una eficacia particularmente alta, únicamente necesitan pequeñas cantidades en cada dosis para lograr el efecto terapéutico deseado. En tales casos, la sustancia activa debe diluirse con excipientes adecuados para preparar el polvo inhalable. Debido a la gran cantidad de excipiente, las propiedades del polvo inhalable se ven influenciadas de forma crítica por el excipiente elegido. A la hora de escoger el excipiente, el tamaño de sus partículas es particularmente importante. Como regla, cuanto más fino el excipiente, peores sus propiedades de fluencia. Sin embargo, unas buenas cualidades de fluencia son requisito previo para una dosificación muy

exacta al envasar y dividir las dosis individuales de la preparación, por ejemplo cuando se producen cápsulas para la inhalación del polvo o cuando el paciente mide la dosis individual antes de usar un inhalador multidosis. Se ha visto también que el tamaño de partícula del excipiente tiene una influencia considerable sobre la proporción de sustancia activa en el polvo inhalable que se administra para su inhalación. El término proporción inhalable de sustancia activa se refiere a las partículas del polvo inhalable que se transportan al interior de las ramificaciones pulmonares cuando se inhalan al inspirar. El tamaño de partícula necesario para esto es de 1 a 10 μm , preferiblemente inferior a 5 μm .

Finalmente, se ha observado que el efecto terapéutico pretendido con la administración de una composición farmacéutica mediante la inhalación puede estar influenciado de forma decisiva por el dispositivo de inhalación.

En consecuencia, el propósito de la invención es proveer un método de administración eficiente para la administración de polvos inhalables que contienen tiotropio. Otro objeto de la invención es proveer un kit de inhalación que comprende un polvo que contiene tiotropio y un dispositivo de inhalación, siendo aplicable dicho kit en el método de administración mencionado anteriormente.

Descripción detallada de la invención

En el método de acuerdo con la invención se administra un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable.

De interés particular para el método de acuerdo con la invención es la administración de un polvo inhalable que contiene de 0,01 a 2%, preferiblemente 0,04 a 0,8%, más preferiblemente 0,08 a 0,64% de tiotropio mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable.

Más preferiblemente en el método de acuerdo con la invención se administra un polvo inhalable que contiene de 0,1 a 0,4% de tiotropio mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable.

Tiotropio se refiere al catión de amonio libre. El ión contrario (anión) puede ser cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, para-toluensulfonato o metilsulfato. De estos aniones, el preferido es el bromuro.

En consecuencia, el método de acuerdo con la presente invención preferiblemente se refiere a polvos inhalables que contienen tiotropio en forma de bromuro de tiotropio en una cantidad de 0,0012 a 6,02%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable. De interés particular para el método de acuerdo con la

invención es la administración un polvo inhalable que contiene de 0,012 a 2,41%, preferiblemente de 0,048 a 0,96%, más preferiblemente de 0,096 a 0,77% de bromuro de tiotropio mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable.

Más preferiblemente en el método de acuerdo con la invención se administra un
5 polvo inhalable que contiene 0,12 a 0,48% de bromuro de tiotropio mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable.

El bromuro de tiotropio puede obtenerse, dependiendo de las condiciones y disolventes de reacción elegidos, en diferentes modificaciones cristalinas. Las más preferidas de acuerdo con la invención son aquellas preparaciones en polvo que
10 contienen tiotropio en forma de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino. En consecuencia, se administran las preparaciones en polvo que pueden obtenerse de acuerdo con la invención que preferiblemente contienen de 0,0012 a 6,25% de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable. De interés particular para el método de acuerdo con la
15 invención es la administración de un polvo inhalable que contiene de 0,0125 a 2,5%, preferiblemente de 0,05 a 1%, más preferiblemente de 0,1 a 0,8% de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable.

Más preferiblemente en el método de acuerdo con la invención se administra un
20 polvo inhalable que contiene de 0,12 a 0,5% de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable.

Los ejemplos de excipientes fisiológicamente aceptables que pueden usarse para preparar los polvos inhalables aplicables de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, monosacáridos (por ejemplo glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polysacáridos (por ejemplo dextrano), polialcoholes
25 (por ejemplo sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos excipientes entre sí. Preferiblemente, se usan mono o disacáridos, mientras que se prefiere el uso de lactosa o glucosa, particularmente, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos, preferiblemente en forma de sus monohidratos.

En el método de acuerdo con la invención el tamaño de partícula media del excipiente fisiológicamente aceptable es preferiblemente de 10 a 500 μm , más preferiblemente de 15 a 200 μm , y más preferiblemente aún de 20 a 100 μm . Si no se enfatiza lo contrario el término tamaño medio de acuerdo con la invención debe entenderse como el Diámetro Aerodinámico Medio de la Masa (MMAD). Los métodos
30 para la determinación del mismo son conocidos en la técnica.

Además de la fracción de partículas más gruesa del excipiente mencionado

anteriormente en el presente documento, el excipiente puede adicionalmente contener opcionalmente una fracción de excipiente de tamaño de partícula más fino. Esta fracción de tamaño de partícula más fino se caracteriza por un tamaño de partícula de 1 a 9 µm, preferiblemente de 2 a 8 µm, más preferiblemente de 3 a 7 µm.

5 Si existe una fracción de partículas más finas, la proporción de excipiente más fino en la cantidad total de excipiente es de 1 a 20%, preferiblemente de 3 a 15%, más preferiblemente de 5 a 10%. Cuando se hace referencia a una mezcla en el ámbito de la presente invención, esto significa siempre una mezcla obtenida mezclando componentes claramente definidos. En consecuencia, cuando se menciona una mezcla de excipientes
10 más gruesos y más finos, esto únicamente puede denotar mezclas obtenidas mezclando un componente del excipiente más grueso con un componente del excipiente más fino.

Los porcentajes que se dan en el ámbito de la presente invención son siempre porcentajes en peso.

En el método de acuerdo con la invención los polvos inhalables mencionados
15 anteriormente en el presente documento pueden administrarse eficientemente usando inhaladores que se caracterizan por una resistencia al flujo específica (R).

La resistencia al flujo puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

$$v = \frac{1}{R} \cdot \sqrt{p}$$

20

en la que v es la velocidad de flujo volumétrico (l/minutos),

p es la caída de la presión (kPa), y

R es la resistencia al flujo.

En el método de acuerdo con la invención la resistencia al flujo R que
25 caracteriza al inhalador está en el intervalo de aproximadamente 0,01 – 0,1 $\sqrt{kPa}$ minutos/l preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,02 – 0,06 $\sqrt{kPa}$ minutos/l.

En consecuencia, la invención se refiere a un método para la administración de un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a
30 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 µm, y caracterizado además porque dicho polvo que contiene tiotropio se administra mediante un inhalador que presenta una resistencia al flujo de aproximadamente 0,01 – 0,1 $\sqrt{kPa}$ minutos/l.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de

enfermedades de las vías respiratorias, en particular COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma, caracterizado porque se administra un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm , mediante inhalación con un inhalador que presenta una resistencia al flujo de aproximadamente $0,01 - 0,1 \sqrt{kPa} \cdot \text{minutos/l}$.

En otra realización, la invención se refiere al uso de un inhalador para la administración por inhalación de un polvo inhalable que contiene tiotropio, caracterizado porque el polvo inhalable contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm , y caracterizado además porque dicho inhalador presenta una resistencia al flujo de aproximadamente $0,01 - 0,1 \sqrt{kPa} \cdot \text{minutos/l}$.

En otra realización más, la invención se refiere a un kit de inhalación que consiste en un inhalador que presenta una resistencia al flujo de aproximadamente $0,01 - 0,1 \sqrt{kPa} \cdot \text{minutos/l}$ y un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm .

En otra realización preferida de acuerdo con la invención se aplica el inhalador descrito en la Figura 1. Para la administración por inhalación de polvos que contienen tiotropio mediante el inhalador de acuerdo con la Figura 1, es necesario introducir cantidades apropiadas del polvo en cápsulas. Los métodos para introducir los polvos en las cápsulas son conocidos en la técnica.

El inhalador de acuerdo con la Figura 1 está caracterizado por un alojamiento 1 que contiene dos ventanas 2, una pletina 3 en la que hay orificios de admisión de aire y que se provee con una rejilla 5 sujeta mediante un alojamiento de rejilla 4, una cámara de inhalación 6 conectada a la pletina 3 en la que existe un pulsador 9 provisto de dos pasadores afilados 7 y movable contra un muelle 8, una boquilla 12 que se conecta al alojamiento 1, la pletina 3 y una tapa 11 con un eje 10 para permitir que se abra o cierre pivotando y tres agujeros 13 con diámetros inferiores a 1 mm en la región central alrededor de la cámara de la cápsula 6 y debajo del alojamiento de rejilla 4 y la rejilla 5.

El flujo de aire principal entra en el inhalador entre la pletina 3 y la base 1 cerca de la bisagra. La pletina tiene en esta zona una anchura reducida, que forma la abertura de entrada para el aire. Después el flujo se revierte y entra la cámara de la cápsula 6 a través del tubo de admisión. El flujo se conduce después a través del filtro y el soporte

del filtro a la boquilla. Una pequeña parte del flujo entra en el dispositivo entre la boquilla y la pletina y fluye después entre el soporte del filtro y la pletina a la corriente principal. Debido a las tolerancias de la producción existe alguna incertidumbre en este flujo debido a la anchura real de la abertura entre el soporte del filtro y la pletina. En el caso de piezas nuevas o adaptadas la resistencia al flujo del inhalador puede desviarse un poco del valor diana. Para corregir esta desviación, la pletina tiene en la región central alrededor de la cámara de la cápsula 6 y debajo del alojamiento de rejilla 4 y la rejilla 5 tres agujeros 13 con diámetros inferiores a 1 mm. A través de estos agujeros 13 fluye el aire desde la base al flujo de aire principal y reduce muy ligeramente la resistencia al flujo del inhalador. El diámetro real de estos agujeros 13 puede elegirse mediante insertos en las piezas de forma que la resistencia principal al flujo pueda hacerse igual a un valor diana.

En consecuencia, en una realización preferida la invención se refiere a un método para la administración de un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm , mediante el inhalador de acuerdo con la Figura 1, que comprende

un alojamiento, que contiene dos ventanas, una pletina en la que hay orificios de admisión de aire y que se provee con una rejilla sujeta mediante un alojamiento de rejilla, una cámara de inhalación conectada a la pletina en la que hay un pulsador provisto de dos pasadores afilados y movable contra un muelle, una boquilla que se conecta al alojamiento, la pletina y una tapa con un eje para permitir que se abra o se cierre pivotando, y tres agujeros con diámetros inferiores a 1 mm en la zona central alrededor de la cámara de la cápsula y debajo del alojamiento de rejilla y la rejilla.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, particularmente COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma, caracterizada porque se administra un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm , mediante inhalación con el inhalador de acuerdo con la Figura 1, que comprende

un alojamiento, que contiene dos ventanas, una pletina en la que hay orificios de admisión de aire y que se provee con una rejilla sujeta mediante un alojamiento de rejilla, una cámara de inhalación conectada a la pletina en la que hay un pulsador provisto de dos pasadores afilados y movable contra un muelle, una boquilla que se conecta al alojamiento, la pletina y una tapa con un eje para permitir que se abra o se cierre pivotando, y tres agujeros con diámetros inferiores a 1 mm en la zona central

alrededor de la cámara de la cápsula y debajo del alojamiento de rejilla y la rejilla.

En otra realización preferida la invención se refiere al uso del inhalador de acuerdo con la Figura 1, que comprende

un alojamiento, que contiene dos ventanas, una pletina en la que hay orificios de admisión de aire y que se provee con una rejilla sujeta mediante un alojamiento de
5 rejilla, una cámara de inhalación conectada a la pletina en la que hay un pulsador provisto de dos pasadores afilados y movable contra un muelle, una boquilla que se conecta al alojamiento, la pletina y una tapa con un eje para permitir que se abra o se cierre pivotando, y tres agujeros con diámetros inferiores a 1 mm en la zona central
10 alrededor de la cámara de la cápsula y debajo del alojamiento de rejilla y la rejilla, para la administración de un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm .

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a un kit de
15 inhalación que consiste en un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm , y el inhalador de acuerdo con la Figura 1, que comprende

un alojamiento, que contiene dos ventanas, una pletina en la que hay orificios de admisión de aire y que se provee con una rejilla sujeta mediante un alojamiento de
20 rejilla, una cámara de inhalación conectada a la pletina en la que hay un pulsador provisto de dos pasadores afilados y movable contra un muelle, una boquilla que se conecta al alojamiento, la pletina y una tapa con un eje para permitir que se abra o se cierre pivotando, y tres agujeros con diámetros inferiores a 1 mm en la zona central
25 alrededor de la cámara de la cápsula y debajo del alojamiento de rejilla y la rejilla.

En otra realización preferida de acuerdo con la invención, se aplica el inhalador de acuerdo con el documento US 4.524.769. Este inhalador se activa mediante el flujo de aire generado en la inhalación. La descripción del documento US 4.524.769 se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

En consecuencia, en una realización preferida, la invención se refiere a un
30 método para la administración de un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm , mediante el inhalador de acuerdo con el documento US 4.524.769, que comprende una boquilla,
35 un conducto conectado a la boquilla, una cámara de almacenamiento adyacente a dicho conducto para almacenar dicho polvo inhalable para ser administrado por dicho

inhalador, una membrana perforada que tiene una pluralidad de secciones preseleccionadas perforadas cada una conteniendo y administrando una unidosis reproducible inferior a 50 mg de dicho polvo inhalable, estando montada dicha membrana para moverse entre dicho conducto y dicha cámara de almacenamiento de forma que una de dichas secciones preseleccionadas se coloque a través de dicho conducto por el que el compuesto activo contenido en la perforación del mismo pueda administrarse al conducto y otra de dichas secciones preseleccionadas mencionadas se coloca dentro de dicha cámara de almacenamiento, los medios de carga de la dosis para introducir dicho polvo inhalable en la cámara de almacenamiento en la perforación de la sección preseleccionada dispuesta en la cámara de almacenamiento, medios de manipulación para desplazar la membrana perforada a través de una pluralidad de posiciones en las que se posicionan secciones sucesivas preseleccionadas de la membrana perforada que contiene el polvo inhalable a través de dicho conducto para administrar el polvo inhalable.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, particularmente COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma, caracterizada porque se administra un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm , mediante inhalación con el inhalador de acuerdo con el documento US 4.524.769, que comprende

una boquilla, un conducto conectado a la boquilla, una cámara de almacenamiento adyacente a dicho conducto para almacenar dicho polvo inhalable para ser administrado por dicho inhalador, una membrana perforada que tiene una pluralidad de secciones preseleccionadas perforadas cada una conteniendo y administrando una unidosis reproducible inferior a 50 mg de dicho polvo inhalable, estando montada dicha membrana para moverse entre dicho conducto y dicha cámara de almacenamiento de forma que una de dichas secciones preseleccionadas se coloque a través de dicho conducto por el que el compuesto activo contenido en la perforación del mismo pueda administrarse al conducto y otra de dichas secciones preseleccionadas mencionadas se coloca dentro de dicha cámara de almacenamiento, los medios de carga de la dosis para introducir dicho polvo inhalable en la cámara de almacenamiento en la perforación de la sección preseleccionada dispuesta en la cámara de almacenamiento, medios de manipulación para desplazar la membrana perforada a través de una pluralidad de posiciones en las que se posicionan secciones sucesivas preseleccionadas de la membrana perforada que contiene el polvo inhalable a través de dicho conducto para

administrar el polvo inhalable.

En otra realización preferida la invención se refiere al uso del inhalador de acuerdo con el documento US 4.524.769 que comprende

una boquilla, un conducto conectado a la boquilla, una cámara de
5 almacenamiento adyacente a dicho conducto para almacenar dicho polvo inhalable para
ser administrado por dicho inhalador, una membrana perforada que tiene una pluralidad
de secciones preseleccionadas perforadas cada una conteniendo y administrando una
unidosis reproducible inferior a 50 mg de dicho polvo inhalable, estando montada dicha
10 membrana para moverse entre dicho conducto y dicha cámara de almacenamiento de
forma que una de dichas secciones preseleccionadas se coloque a través de dicho
conducto por el que el compuesto activo contenido en la perforación del mismo pueda
administrarse al conducto y otra de dichas secciones preseleccionadas mencionadas se
coloca dentro de dicha cámara de almacenamiento, los medios de carga de la dosis para
15 introducir dicho polvo inhalable en la cámara de almacenamiento en la perforación de la
sección preseleccionada dispuesta en la cámara de almacenamiento, medios de
manipulación para desplazar la membrana perforada a través de una pluralidad de
posiciones en las que se posicionan secciones sucesivas preseleccionadas de la
membrana perforada que contiene el polvo inhalable a través de dicho conducto para
20 administrar el polvo inhalable, para la administración de un polvo inhalable que
contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un
excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500
µm.

En otra realización preferida adicional la invención se refiere a un kit de
inhalación que consiste en un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en
25 una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con
un tamaño de partícula medio de 10 a 500 µm, y el inhalador de acuerdo con el
documento US 4.524.769, que comprende

una boquilla, un conducto conectado a la boquilla, una cámara de
almacenamiento adyacente a dicho conducto para almacenar dicho polvo inhalable para
30 ser administrado por dicho inhalador, una membrana perforada que tiene una pluralidad
de secciones preseleccionadas perforadas cada una conteniendo y administrando una
unidosis reproducible inferior a 50 mg de dicho polvo inhalable, estando montada dicha
membrana para moverse entre dicho conducto y dicha cámara de almacenamiento de
forma que una de dichas secciones preseleccionadas se coloque a través de dicho
35 conducto por el que el compuesto activo contenido en la perforación del mismo pueda
administrarse al conducto y otra de dichas secciones preseleccionadas mencionadas se

coloca dentro de dicha cámara de almacenamiento, los medios de carga de la dosis para introducir dicho polvo inhalable en la cámara de almacenamiento en la perforación de la sección preseleccionada dispuesta en la cámara de almacenamiento, medios de manipulación para desplazar la membrana perforada a través de una pluralidad de
5 posiciones en las que se posicionan secciones sucesivas preseleccionadas de la membrana perforada que contiene el polvo inhalable a través de dicho conducto para administrar el polvo inhalable.

En otra realización preferida de acuerdo con la invención, se aplica el inhalador de acuerdo con el documento US 5.590.645. La descripción del documento US
10 5.590.645 se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

En consecuencia, en una realización preferida la invención se refiere a un método para la administración de un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm , mediante
15 el inhalador de acuerdo con el documento US 5.590.645, que comprende

un paquete de medicamentos que tiene una pluralidad de envases que contienen un medicamento en forma de polvo en el que los envases se espacian y se definen entre dos láminas separables fijadas la una a la otra, una estación de apertura para recibir un envase de dicho paquete de medicamento, estando los medios posicionados para
20 engranarse con las láminas separables de un envase que se ha recibido en dicha abertura para separar las láminas separables, para abrir dicho envase, una salida, colocada para estar en comunicación con un envase abierto, a través del cual un usuario puede inhalar el medicamento en forma de polvo a partir de tal envase, y medios de indicación para indicar, en comunicación con dichos envases de salida, un paquete de medicamento para
25 usarse con dicho dispositivo de inhalación.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, particularmente COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma, caracterizada porque se administra un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un
30 excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm , mediante inhalación con el inhalador de acuerdo con el documento US 5.590.645, que comprende

un paquete de medicamentos que tiene una pluralidad de envases que contienen un medicamento en forma de polvo en el que los envases se espacian y se definen entre
35 dos láminas separables fijadas la una a la otra, una estación de apertura para recibir un envase de dicho paquete de medicamento, estando los medios posicionados para

engranarse con las láminas separables de un envase que se ha recibido en dicha abertura para separar las láminas separables, para abrir dicho envase, una salida, colocada para estar en comunicación con un envase abierto, a través del cual un usuario puede inhalar el medicamento en forma de polvo a partir de tal envase, y medios de indicación para
5 indicar, en comunicación con dichos envases de salida, un paquete de medicamento para usarse con dicho dispositivo de inhalación.

En otra realización preferida la invención se refiere al uso del inhalador de acuerdo con el documento US 5.590.645, que comprende

un paquete de medicamentos que tiene una pluralidad de envases que contienen
10 un medicamento en forma de polvo en el que los envases se espacian y se definen entre dos láminas separables fijadas la una a la otra, una estación de apertura para recibir un envase de dicho paquete de medicamento, estando los medios posicionados para engranarse con las láminas separables de un envase que se ha recibido en dicha abertura para separar las láminas separables, para abrir dicho envase, una salida, colocada para
15 estar en comunicación con un envase abierto, a través del cual un usuario puede inhalar el medicamento en forma de polvo a partir de tal envase, y medios de indicación para indicar, en comunicación con dichos envases de salida, un paquete de medicamento para usarse con dicho dispositivo de inhalación, para la administración de un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un
20 excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm .

En otra realización preferida adicional la invención se refiere a un kit de inhalación que consiste en un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con
25 un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm , y el inhalador de acuerdo con el documento US 5.590.645, que comprende

un paquete de medicamentos que tiene una pluralidad de envases que contienen un medicamento en forma de polvo en el que los envases se espacian y se definen entre dos láminas separables fijadas la una a la otra, una estación de apertura para recibir un
30 envase de dicho paquete de medicamento, estando los medios posicionados para engranarse con las láminas separables de un envase que se ha recibido en dicha abertura para separar las láminas separables, para abrir dicho envase, una salida, colocada para estar en comunicación con un envase abierto, a través del cual un usuario puede inhalar el medicamento en forma de polvo a partir de tal envase, y medios de indicación para
35 indicar, en comunicación con dichos envases de salida, un paquete de medicamento para usarse con dicho dispositivo de inhalación.

En otra realización preferida de acuerdo con la invención se aplica el inhalador de acuerdo con el documento US 4.627.432. La descripción del documento US 4.627.432 se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

En consecuencia, en una realización preferida la invención se refiere a un
5 método para la administración de un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm , mediante el inhalador de acuerdo con el documento US 4.627.432, estando caracterizado por un alojamiento con una cámara en él, una entrada de aire a la cámara, un disco circular que
10 tiene un eje sustancialmente coaxial al eje de la cámara y que puede rotar dentro de la cámara y provisto de una pluralidad de aperturas a través del mismo dispuestas en forma circular, siendo dichas aperturas de un tamaño y estando dispuestas de forma tal que cada apertura se adapta para alinearse con un envase diferente, estando dicho disco dispuesto de forma que el vehículo puede ponerse en contacto con una cara del disco
15 con uno de los envases localizado en cada una de las aberturas, una salida a través de la cual el paciente puede inhalar que sale de la cámara, una apertura en dicho alojamiento alineable con los respectivos de la aperturas en el disco al rotar el disco, un émbolo conectado operativamente a dicho alojamiento y que tiene un miembro penetrante, siendo posible que se desplace dicho miembro, para que pase a través de dicha apertura
20 y la abertura correspondiente en el disco registrado en ella para que penetre y abra un envase localizado en la abertura de forma que el medicamento se libere del envase y sea arrastrado en el flujo de aire producido por un paciente que inhala a través de la salida, y los medios entre dicho disco y dicho alojamiento de indicación rotatoria del disco para registrar cada una de las aberturas por turno con la abertura del alojamiento.

25 En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas, particularmente COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma, caracterizada porque se administra un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500
30 μm , mediante inhalación con el inhalador de acuerdo con el documento US 4.627.432, estando caracterizado por un alojamiento con una cámara en él, una entrada de aire a la cámara, un disco circular que tiene un eje sustancialmente coaxial al eje de la cámara y que puede rotar dentro de la cámara y provisto de una pluralidad de aperturas a través del mismo dispuestas en forma circular, siendo dichas aperturas de un tamaño y estando
35 dispuestas de forma tal que cada apertura se adapta para alinearse con un envase diferente, estando dicho disco dispuesto de forma que el vehículo puede ponerse en

contacto con una cara del disco con uno de los envases localizado en cada una de las aberturas, una salida a través de la cual el paciente puede inhalar que sale de la cámara, una apertura en dicho alojamiento alineable con los respectivos de la aberturas en el disco al rotar el disco, un émbolo conectado operativamente a dicho alojamiento y que
5 tiene un miembro penetrante, siendo posible que se desplace dicho miembro, para que pase a través de dicha apertura y la apertura correspondiente en el disco registrado en ella para que penetre y abra un envase localizado en la apertura de forma que el medicamento se libere del envase y sea arrastrado en el flujo de aire producido por un paciente que inhala a través de la salida, y los medios entre dicho disco y dicho
10 alojamiento de indicación rotatoria del disco para registrar cada una de las aberturas por turno con la apertura del alojamiento.

En otra realización preferida la invención se refiere al uso del inhalador de acuerdo con el documento US 4.627.432 estando caracterizado por un alojamiento con una cámara en él, una entrada de aire a la cámara, un disco circular que tiene un eje
15 sustancialmente coaxial al eje de la cámara y que puede rotar dentro de la cámara y provisto de una pluralidad de aberturas a través del mismo dispuestas en forma circular, siendo dichas aberturas de un tamaño y estando dispuestas de forma tal que cada apertura se adapta para alinearse con un envase diferente, estando dicho disco dispuesto de forma que el vehículo puede ponerse en contacto con una cara del disco con uno de
20 los envases localizado en cada una de las aberturas, una salida a través de la cual el paciente puede inhalar que sale de la cámara, una apertura en dicho alojamiento alineable con los respectivos de la aberturas en el disco al rotar el disco, un émbolo conectado operativamente a dicho alojamiento y que tiene un miembro penetrante, siendo posible que se desplace dicho miembro, para que pase a través de dicha apertura
25 y la apertura correspondiente en el disco registrado en ella para que penetre y abra un envase localizado en la apertura de forma que el medicamento se libere del envase y sea arrastrado en el flujo de aire producido por un paciente que inhala a través de la salida, y los medios entre dicho disco y dicho alojamiento de indicación rotatoria del disco para registrar cada una de las aberturas por turno con la apertura del alojamiento, para la
30 administración de un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm .

En otra realización preferida adicional la invención se refiere a un kit de inhalación que consiste en un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en
35 una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm , y el inhalador de acuerdo con el

documento US 4.627.432, estando caracterizado por un alojamiento con una cámara en él, una entrada de aire a la cámara, un disco circular que tiene un eje sustancialmente coaxial al eje de la cámara y que puede rotar dentro de la cámara y provisto de una pluralidad de aperturas a través del mismo dispuestas en forma circular, siendo dichas
5 aperturas de un tamaño y estando dispuestas de forma tal que cada apertura se adapta para alinearse con un envase diferente, estando dicho disco dispuesto de forma que el vehículo puede ponerse en contacto con una cara del disco con uno de los envases localizado en cada una de las aberturas, una salida a través de la cual el paciente puede inhalar que sale de la cámara, una apertura en dicho alojamiento alineable con los
10 respectivos de la aperturas en el disco al rotar el disco, un émbolo conectado operativamente a dicho alojamiento y que tiene un miembro penetrante, siendo posible que se desplace dicho miembro, para que pase a través de dicha abertura y la abertura correspondiente en el disco registrado en ella para que penetre y abra un envase localizado en la abertura de forma que el medicamento se libere del envase y sea
15 arrastrado en el flujo de aire producido por un paciente que inhala a través de la salida, y los medios entre dicho disco y dicho alojamiento de indicación rotatoria del disco para registrar cada una de las aberturas por turno con la abertura del alojamiento.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la presente invención adicionalmente sin restringir su alcance a las realizaciones proveedadas a continuación a
20 modo de ejemplo.

Materias primas

Como materia prima para la síntesis de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino se usa bromuro de tiotropio obtenido de acuerdo con la descripción de la solicitud de patente europea EP 418 716 A1.

Preparación de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino:

Se añaden 15,0 kg de bromuro de tiotropio obtenidos de acuerdo con los métodos descritos en el documento EP 418 716 A1 a 25,7 kg de agua en un recipiente de reacción adecuado. La mezcla se calienta a 80-90°C y se agita a temperatura constante hasta que se forma una solución transparente. Se suspende carbón vegetal
30 activado (0,8 kg), humedecido con agua, en 4,4 kg de agua, esta mezcla se añade a la solución que contiene el bromuro de tiotropio y se aclara con 4,3 kg de agua. La mezcla así obtenida se agita durante al menos 15 minutos a 80-90°C y después se filtra a través de un filtro calentado a un aparato que ha sido precalentado a una temperatura exterior de 70°C. El filtro se enjuaga con 8,6 kg de agua. El contenido del aparato se enfría 3-
35 5°C cada 20 minutos hasta una temperatura de 20-25°C. El aparato se enfría más hasta 10-15°C usando agua fría y se completa la cristalización agitando durante al menos una

hora. Los cristales se aíslan usando un secador de vacío, la mezcla espesa de cristales aislada se lava con 9 litros de agua fría (10-15°C) y acetona fría (10-15°C). Los cristales obtenidos se secan en corriente de nitrógeno a 25°C durante 2 horas.

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

5 El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino así obtenido se microniza por métodos conocidos, para llevar la sustancia activa al tamaño de partícula medio que cumple las especificaciones de acuerdo con la invención.

El diagrama DSC de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino muestra dos señales características. La primera señal endotérmica, relativamente ancha, entre 50-120°C puede atribuirse a la deshidratación del monohidrato de bromuro de tiotropio para producir la forma anhidra. El segundo pico endotérmico, relativamente agudo, a 230 ± 5°C puede asignarse a la fusión de la sustancia. Estos datos se obtuvieron usando una Mettler DSC 821 y se evaluaron con el programa Mettler STAR. Estos datos, al igual que los otros valores que se dan en la Tabla anterior, se obtuvieron con una velocidad de calentamiento de 10 K/minutos.

El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino así obtenido se caracterizó por espectroscopia IR. Los datos se obtuvieron usando un espectrómetro Nicolet FTIR y se evaluaron con el programa Nicolet OMNIC, versión 3.1. La medición se realizó con 2,5 µmol de monohidrato de bromuro de tiotropio en 300 mg de KBr.

20 La Tabla 1 muestra algunas de las bandas esenciales del espectro IR.

Tabla 1: Atribución de las bandas específicas

Número de onda (cm ⁻¹)	Atribución	Tipo de oscilación
3570, 410	O-H	oscilación de extensión
3105	C-H de arilo	oscilación de extensión
1730	C=O	oscilación de extensión
1260	C-O de epóxido	oscilación de extensión
1035	C-OC de éster	oscilación de extensión
720	Tiofeno	oscilación cíclica

El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino se caracterizó mediante análisis estructural por rayos X. Las mediciones de la intensidad de la difracción de los rayos X se realizaron en un difractómetro AFC7R de 4 circuitos (Rigaku) usando radiación K α de cobre monocromática. La solución estructural y la refinación de la estructura cristalina se obtuvieron por métodos directos (Programa SHELXS86) y refinación FMLQ (Programa TeXsan). El análisis estructural por rayos X realizado

demostró que el hidrato de bromuro de tiotropio cristalino tiene una célula monoclinica simple con las siguientes dimensiones:

$$a = 18.0774 \text{ \AA}, b = 11.9711 \text{ \AA}, c = 9.9321 \text{ \AA}, \beta = 102.691^\circ, V = 2096.96 \text{ \AA}^3.$$

Aparatos

- 5 Pueden usarse las siguientes máquinas y aparatos, por ejemplo, para preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención:

Contenedor de mezcla o mezcladora del polvo: Mezcladora Gyrowheel 200 l; Tipo: DFW80N-4; fabricado por: Messrs Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen.

- 10 Tamiz de granulado: Quadro Comil; Tipo: 197-S; fabricado por: Messrs Joisten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach.

Los siguientes ejemplos proveen mezclas en polvo inhalables aplicables de acuerdo con la invención.

Ejemplo 1:

- 15 Se usan 5,2 kg de monohidrato de glucosa para inhalación (tamaño de partícula medio de 25 μm) como excipiente. Se usan 22,5 g de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino (micronizado; tamaño de partícula medio 1 – 3,5 μm) como ingrediente activo.

- 20 Los componentes mencionados anteriormente se tamizan en capas alternas de monohidrato de lactosa en lotes de aproximadamente 200 g y monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino en lotes de aproximadamente 1 g. Después se mezclan los ingredientes tamizados (mezclando a 900 rpm).

De acuerdo con la invención, se administran preferiblemente 5,2225 mg por dosis del polvo mencionado anteriormente.

Ejemplo 2:

- 25 Se usan 5,4775 kg de monohidrato de lactosa para inhalación (tamaño de partícula medio 25 μm) como excipiente. Se usan 22,5 g de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino (micronizado; tamaño de partícula medio 1 – 3,5 μm) como ingrediente activo.

- 30 Los componentes mencionados anteriormente se tamizan en capas alternas de monohidrato de lactosa en lotes de aproximadamente 200 g y monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino en lotes de aproximadamente 1 g. Después se mezclan los ingredientes tamizados (mezclando a 900 rpm).

De acuerdo con la invención, se administran preferiblemente 5,5 mg por dosis del polvo mencionado anteriormente.

- 35 Ejemplo 3:

1.1: Mezcla del excipiente:

Se usan 5,203 kg de monohidrato de lactosa para inhalación (tamaño de partícula medio 25 μm) se usan como componente del excipiente más grueso. Se usan 0,27 kg de monohidrato de lactosa (5 μm) como componente del excipiente más fino. En los 5,473 kg resultantes de la mezcla del excipiente, la proporción del componente más fino es del 5%.

Los componentes mencionados anteriormente se tamizan en capas alternas de monohidrato de lactosa (25 μm) en lotes de aproximadamente 200 g y monohidrato de lactosa (5 μm) en lotes de aproximadamente 10 g. Después se mezclan los ingredientes tamizados (mezclando a 900 rpm).

1.2: Mezcla final:

Para preparar la mezcla final, se usan 5,473 kg de la mezcla del excipiente (1.1) y 22,5 g de monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino (micronizado; tamaño de partícula medio 1 - 3.5 μm). El contenido en sustancia activa en el polvo resultante es del 0,4%.

Los componentes mencionados anteriormente se tamizan en capas alternas de de la mezcla del excipiente (1.1) en lotes de aproximadamente 200 g y monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino en lotes de aproximadamente 1g. Después, se mezclan los ingredientes tamizados (mezclando a 900 rpm).

De acuerdo con la invención preferiblemente se administran aproximadamente 5,5 mg por dosis del polvo mencionado anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un inhalador para la administración de un polvo que contiene tiotropio inhalable mediante inhalación, caracterizado porque el polvo inhalable
5 contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm , y caracterizado además porque dicho inhalador presenta una resistencia al flujo de aproximadamente $0,01 - 0,1 \sqrt{kPa} \text{ min/l}$.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el inhalador
10 se caracteriza por una resistencia al flujo de aproximadamente $0,02 - 0,06 \sqrt{kPa} \text{ min/l}$.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el inhalador comprende un alojamiento, que contiene dos ventanas, una pletina en la que hay orificios de admisión de aire y que se provee con una rejilla sujeta mediante un alojamiento de rejilla, una cámara de inhalación conectada a la pletina en la que hay un
15 pulsador provisto de dos pasadores afilados y movable contra un muelle, una boquilla que se conecta al alojamiento, la pletina y una tapa con un eje para permitir que se abra o se cierre pivotando, y tres agujeros con diámetros inferiores a 1 mm en la zona central alrededor de la cámara de la cápsula y debajo del alojamiento de rejilla y la rejilla.
4. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado
20 porque el tiotropio se usa en forma de su cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, para-toluensulfonato o metilsulfato, preferiblemente en forma de su bromuro.
5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque el tiotropio se usa en forma de su monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino.
6. Kit de inhalación que consiste en un inhalador que presenta una
25 resistencia al flujo de aproximadamente $0,01 - 0,1 \sqrt{kPa} \text{ min/l}$ y un polvo inhalable que contiene tiotropio, preferiblemente en una cantidad de 0,001 a 5%, mezclado con un excipiente fisiológicamente aceptable con un tamaño de partícula medio de 10 a 500 μm .
7. Kit de inhalación de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado
30 porque el inhalador se caracteriza por una resistencia al flujo de aproximadamente $0,02 - 0,06 \sqrt{kPa} \text{ min/l}$.
8. Kit de inhalación de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, caracterizado porque el inhalador comprende un alojamiento, que contiene dos ventanas, una pletina en la que hay orificios de admisión de aire y que se provee con una rejilla sujeta
35 mediante un alojamiento de rejilla, una cámara de inhalación conectada a la pletina en la

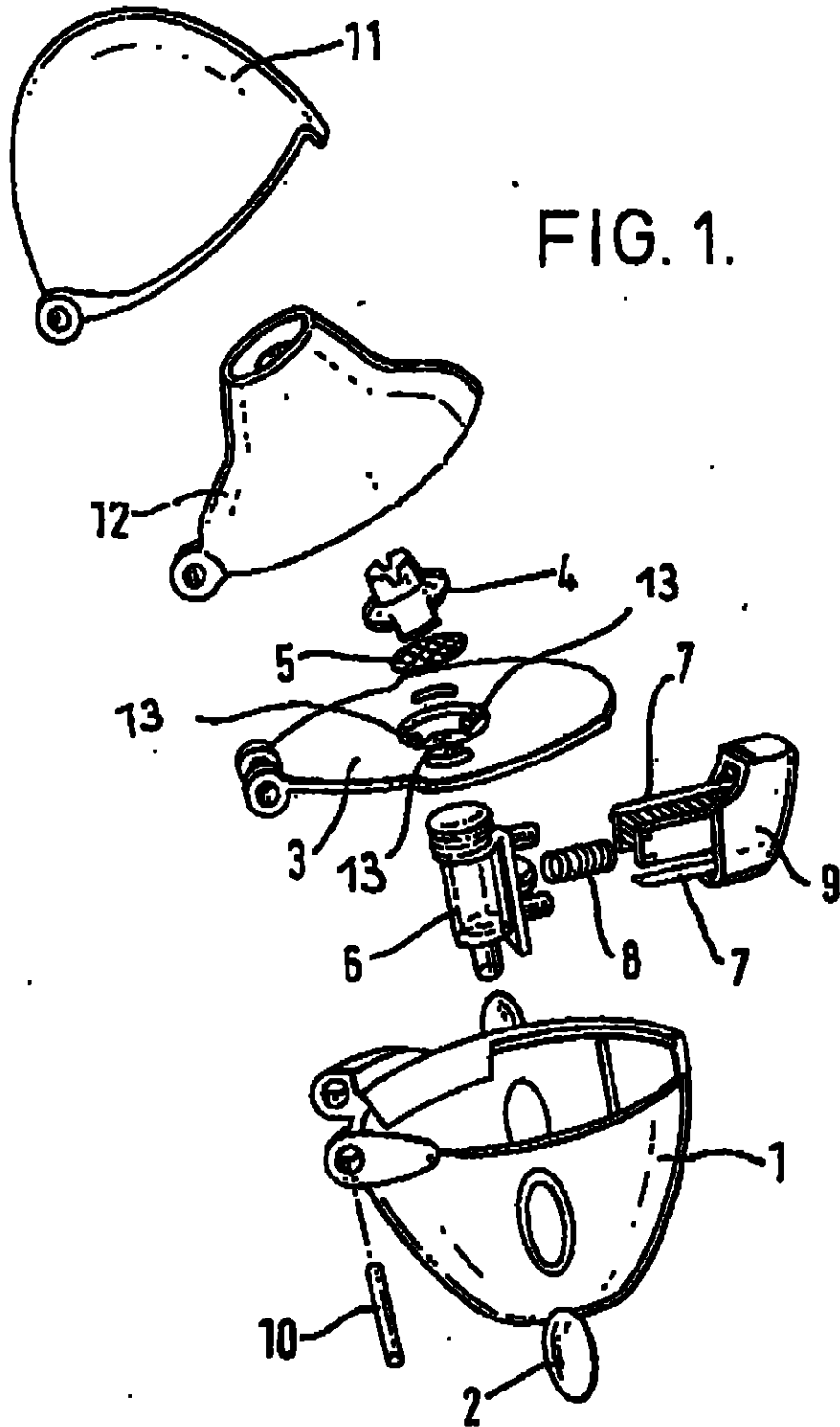
que hay un pulsador provisto de dos pasadores afilados y movable contra un muelle, una boquilla que se conecta al alojamiento, la pletina y una tapa con un eje para permitir que se abra o se cierre pivotando, y tres agujeros con diámetros inferiores a 1 mm en la zona central alrededor de la cámara de la cápsula y debajo del alojamiento de rejilla y la
5 rejilla.

9. Kit de inhalación de acuerdo con una de las reivindicaciones 6, 7 u 8, caracterizado porque el tiotropio está presente en forma de su cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, para-toluensulfonato o metilsulfato, preferiblemente en forma de su bromuro.

10 10. Kit de inhalación de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque el tiotropio está presente en forma de su monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino.

RESUMEN

La invención se refiere a un método para la administración por inhalación de preparaciones en polvo que contienen tiotropio.



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Rynni
Technologies S.A.
Sede: Calle 100 No. 100, Bogotá, D.C.

83

Expediente No		04111110.	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Arte final.

81

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 85,339
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04111110 00000000 Folios: 04
Fecha (HNB): 2004-11-04 17:28:43
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2800 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758693	02/11/2004	41,143,500.00

***** C O N C E P T O *****

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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

[Handwritten signature]

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

060 13736-841043-7

05

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04111110 0000000

Folios 04

Fecha (AMD) 2004-11-04 17:20:43

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE**

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

Firma Responsable

Fecha

2020
Bogotá D C

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

REFERENCIA:	Radicación N°	04-111110
	Solicitud internacional	PCT/EP03/03431
	Fecha inicio fase nacional	09/11/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1697
	Folios	001

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

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, : **18 NOV. 2004**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044