



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-11187

54. TITULO

NUEVAS COMPOSICIONES DE MEDICAMENTOS A BASE DE NUEVOS

ANTICOLINERGICOS E INHIBIDORES DE EGFR-QUINASA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/505; A61K31/47;
A61P11/00.

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

DOMICILIO

Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

22. BOGOTA, D.C.,

C.C. 438.019 de Usaquén.

08/02/2005.

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05011107 00000000

Folios: 135

Fecha (AMD): 2005-02-08 17:29:56

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

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 9-feb-2005

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 am Rhein,
República Federal de Alemania
Domicilio: Ingelheim am Rhein,
República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 38 11**
Fax: **211 88 50**
E-mail: **clientes@camyp.com.**
Domicilio: **Bogotá, Colombia.**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número **438.019** T.P **31.929**

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Michel PAIRET**
Birkenharderstrasse 6,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

3. **Michael P. PIEPER**
Geshwister-Scholl-Strasse 45,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

2. **Christopher John Montague MEADE**
Am Strudel 15
88437 Maselheim,
República Federal de Alemania

4. Inventa ver folio 140.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2003/006788**

Fecha: **26 de Junio de 2003**

Publicación Internacional No. **WO 2004/004775 A1**

Fecha: **17 de Enero de 2004**

6

Título (54)

**NUEVAS COMPOSICIONES DE MEDICAMENTOS A BASE DE NUEVOS
ANTICOLINÉRGICOS E INHIBIDORES DE EGFR-QUINASA**

7

Clasificación Internacional (51) **A61K 45/06**

**A61K31/505 A61P1/00
A61K31/47**

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

9 de Julio de 2002

(31) Número de Solicitud

102 30 751.2

9

Comprobante de pago No.: 05 - 7.169

Fecha: 31 de Enero de 2005

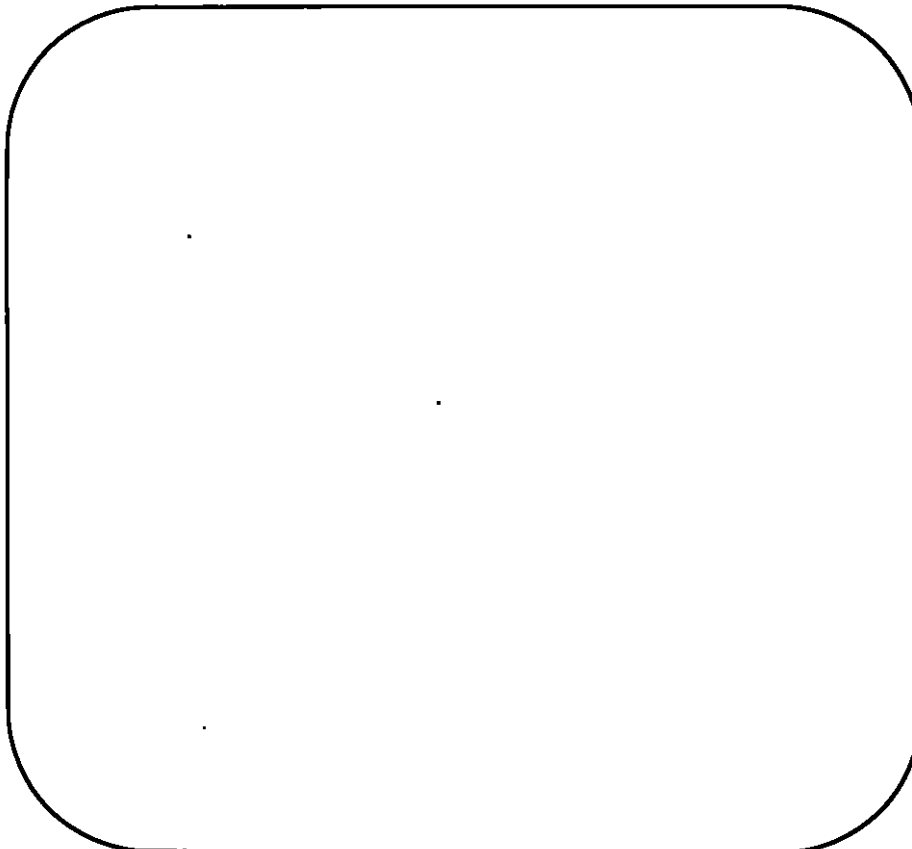
10

Anex s:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.00.
- ☐ 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

13736
0564

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

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

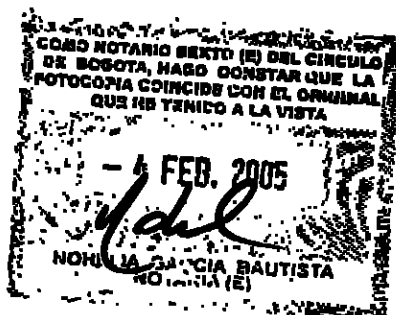
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

ppa.

Dr. Henz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department

Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs y

2. Michael Kompter

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo

de Representante
de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a
las leyes de Alemania

que la dirección de la compañía es 55216 Ingelheim
am Rhein, Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

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

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature
of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and
2.Mr.Dr.Michael Kompter

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

of the company Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of
Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein
Binger Straße 173

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

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

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003



[Signature]
Notary Public.
(Signature-seal)

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

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

Bestätigt

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

In Vertretung:



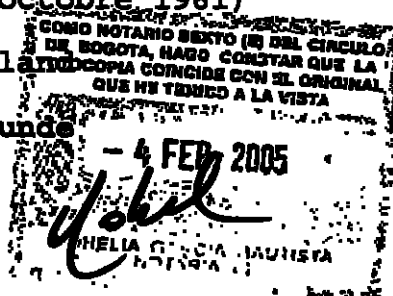
[Signature]
(Dr. Harald Bing)
Vizepräsident



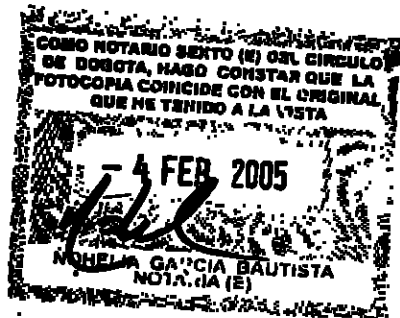
KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die
Erteilung der
Legalisation
Wert: EUR 20.000,00
JVKostO v.26.7.57.
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: EUR 18,00

[Signature]
Justizsekretärin



Perininger Ingenieri Pharme GmbH + Co. KG
CSC 13736-806-001-8



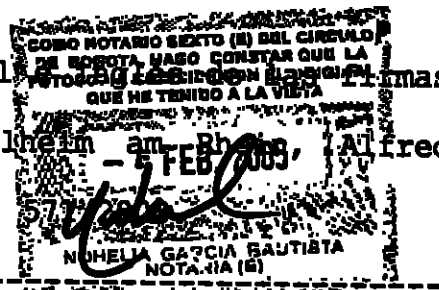
5

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

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

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

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



COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION OFICIAL
Resol. 599 del 6 de marzo 1978

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

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

Certificado

5. en Mainz

6. el 24.03.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 /

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

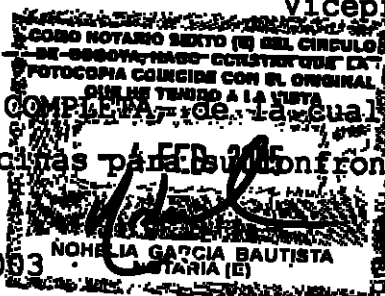
Fdo.: ilegible

(Dr. Harald Binz)

Vicepresidente

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

Bogotá, 7 de abril 2003

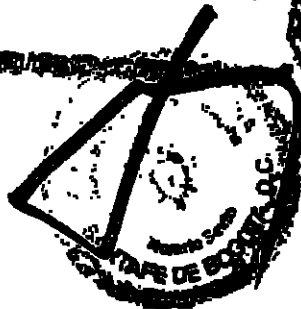


LUZ ANTONIO DE HERBER
PRODUCTO... 1-1E OFICIAL
[Signature]

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 EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 09 APR 2002



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003-08-18 11:08

JEFE DE NOTARÍAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

19214542

Luz Arriaga de Herber

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESARROLLA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

4 FEB 2005

NOVELA GARCIA BAUTISTA NOTARIA (E)

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

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1. Michel PAIRET
2. Christopher J. M. MEADE
3. Michael P. PIEPER
4. Birgit JUNG

domiciliado(s)

en

1. Birkenharderstrasse 6, 88400 Biberach, Germany
2. Am Strudel 15, 88437 Maselheim, Germany
3. Geschwister-Scholl-Strasse 45, 88400 Biberach, Germany
4. Schossaecker 9, 88471 Laupheim, Germany

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
inventor(es) de la invención: NUEVAS COMPOSICIONES DE DRUGA
BASADAS EN NUEVOS ANTICOLINÉRGICOS E INHIBIDORES DE
LA EGFR-CINASA.
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,
Germany

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

on/in

Firma/Signature


1. Michel PAIRET


3. Michael P. PIEPER

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Michel PAIRET
2. Christopher J. M. MEADE
3. Michael P. PIEPER
4. Birgit JUNG

of

1. Birkenharderstrasse 6, 88400 Biberach, Germany
2. Am Strudel 15, 88437 Maselheim, Germany
3. Geschwister-Scholl-Strasse 45, 88400 Biberach, Germany
4. Schossaecker 9, 88471 Laupheim, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
"Novel drug compositions based on novel anticholinergics
and inhibitors of EGFR-kinase"

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

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

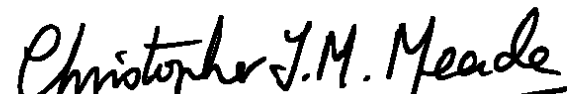
domiciled in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Germany

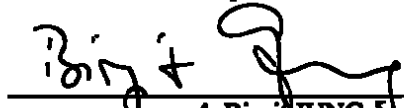
all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

on/in

Firma/Signature


2. Christopher J.M. MEADE


4. Birgit JUNG

8

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

compareció(eron) personalmente _____

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

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 ____ before me, a Notary Public of _____

personally appeared _____

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

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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

.....

Notariat I Zeppelinring 56, 88400 Biberach
Telefon 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

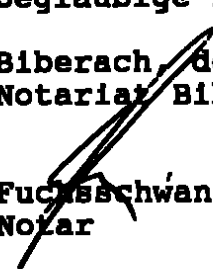
Unterschriftsbeglaubigung:

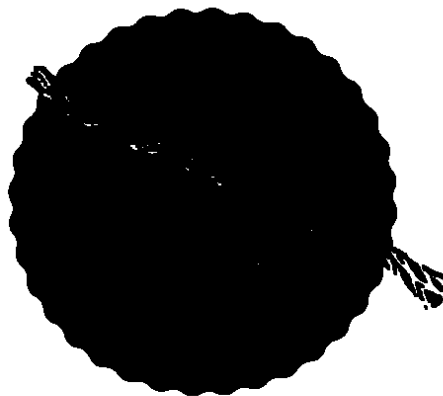
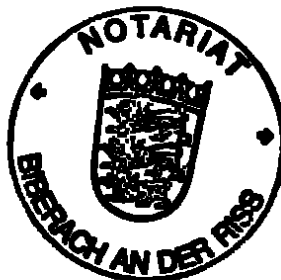
Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

1. Herrn Dr. Michel Pairat, Tierarzt, geb. am 17.06.1959,
wohnhaft in Birkenharder Str. 6, 88400 Biberach,
-persönlich bekannt-,
2. Herrn Dr. Christopher J.M Meade, Pharmakologe,
geb. am 22.05.1948,
wohnhaft in Am Strudel 15, 88437 Maselheim,
-persönlich bekannt-,
3. Herrn Dr. Michael-Paul Pieper, Chemiker, geb. am 07.03.1966,
wohnhaft in Geschwister-Scholl-Str. 45, 88400 Biberach,
-persönlich bekannt-,
4. Frau Dr. Birgit Jung, Ärztin, geb. am 23.04.1959,
wohnhaft in Schlossäcker 9, 88471 Laupheim,
-persönlich bekannt-,

beglaubige ich hiermit.

Biberach, den 17.11.2004
Notariat Biberach


Fuchsschwanz
Notar



Apostille (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Land: Bundesrepublik Deutschland	
2. Ist unterschrieben von: Notar	
3. In seiner Eigenschaft als: Fuchsschwanz	
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des: Notariats Biberach	
5. in Ravensburg	6. am 7.12.2004
7. durch den Präsidenten des Landgerichts	
8. unter Nr. 5.34 - 432104	
9. Siegel/Stempel	10. Unterschrift: Dr. Steinle



10

TRADUCCION OFICIAL No. 10522

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 8 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

1. Michael PAIRET
2. Christopher J.M. MEADE
3. Michael P. PIEPER
4. Birgit JUNG

domiciliados en

1. Birkenharderstrasse 6, 88400 Biberach, Alemania
2. Am Strudel 15, 88437 Maselheim, Alemania
3. Geschwister-Scholl-Strasse 45, 88400 Biberach, Alemania
4. Schossaecker 9, 88471 Laupheim, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención **NUEVAS COMPOSICIONES DE DROGA BASADAS EN NUEVOS ANTICOLINÉRGICOS E INHIBIDORES DE LA EGFR-CINASA** y declaran así mismo que ceden y transfieren 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 correspondiente en la República de Colombia. Hay cuatro firmas ilegibles de los mencionados señores.

Protocolo notarial | Nr. 649/2004

Notaría | Zeppelinring 56, 88400

Tel. 07351/1803-10 Fax 07351/1803-60

AUTENTICACION DE FIRMA

Certifico la autenticidad de la firma antecedente, puesta ante mí, por el señor

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 Minjusticia

- M*
1. Dr. Miche Pairet, médico veterinario,
domiciliado en Birkenharderstr. 6, 88400 Biberach,
- a quien conozco en persona -.
 2. Christopher J. M. Meade, farmacólogo, nacido el 22.05.1948,
domiciliado en Strudel 15, 88437 Maselheim,
-a quien conozco en persona-
 3. Dr. Michael-Paul Pleper, químico, nacido el 07.03.1966,
domiciliado en Geschwister-Scholl-Str. 45, 88400 Biberach, Alemania
a quien conozco en persona -
 4. Birgit JUNG, médica, nacida el 23.04.1959,
domiciliada en 2. Schossäcker 9, 88471 Laupheim
- a quien conozco en persona -

Biberach, 17.11.2004

Notaría Biberach

Fdo.: firma ilegible

Fuchschwanz

Notario

(sello redondo en tinta)

Notaría – Biberach an der Riss

(Hilo y oblea notarial en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por el notario Fuchschwanz
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello oficial del notario de Biberach

LUZ ANRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Anriaga de Herber
Resolución No.699 Minjusticia

12

Certificado

5. en Ravensburg

6. el 07.12.2004

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 a - 432/04 ✓

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Ravensburg

Fdo.: Ilegible

Dr. Steinle

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

Bogotá, 04 de enero de 2005

C. 2811

LUZ ARRIAGA DE HERSEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Luz Arriaga de Hersen
Resolución No.548 M. Justicia

MINISTERIO DE
EXTERIORES

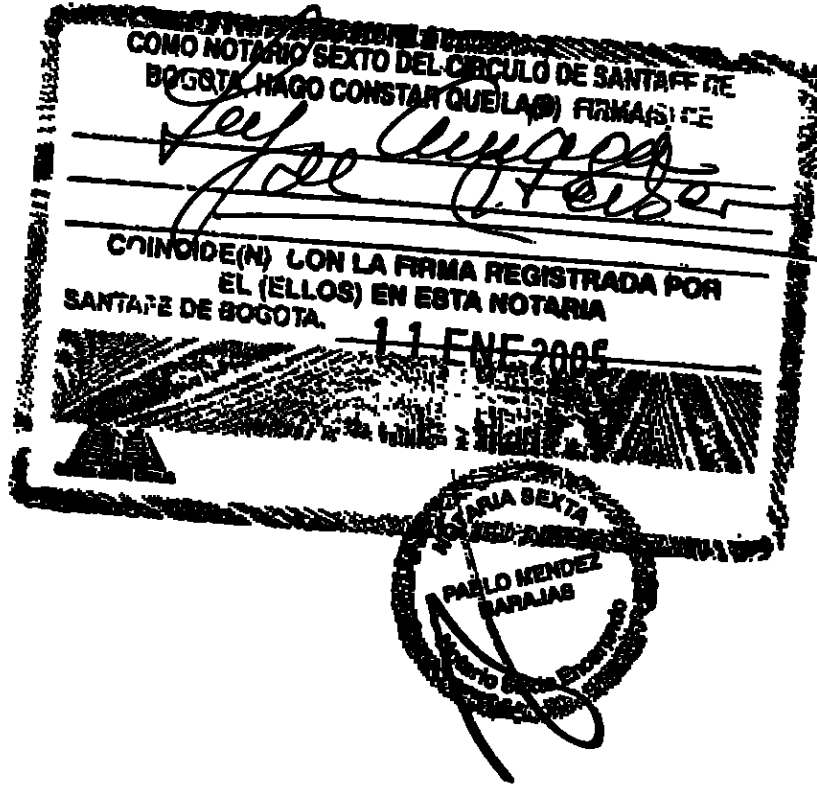
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

303951

2005 P 2:32

Luz Arriaga
APARECE EN EL
BOLETIN DE SEMPLER
LAS FIRMAS INDICADAS

NOTA DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA D.C.



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/004775 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 45/06,
31/46, 31/505, 31/47, 39/395, A61P 11/00

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006788

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Juni 2003 (26.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 30 751.2 9. Juli 2002 (09.07.2002) DE

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

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

(72) Erfinder, und

Veröffentlicht:

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): PAIRET, Michel
[FR/DE]; Birkenharderstrasse 6, 88400 Biberach (DE).
MEADE, Christopher, John, Montague [GB/DE];
Burgstrasse 104, 55411 Bingen (DE). PIEPER, Michael,
P. [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 45, 88400 Biber-
ach (DE).

mit internationalem Recherchenbericht

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



WO 2004/004775 A1

(54) Title: NOVEL DRUG COMPOSITIONS BASED ON NOVEL ANTICHOLINERGICS AND INHIBITORS OF EGFR-KI-
NASE

(54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS NEUER ANTICHOLINERGIKA UND
EGFR-KINASE HEMMERN

(57) Abstract: The invention relates to novel drug compositions based on novel anticholinergics and inhibitors of egfr-kinase and
to methods for the production of said compositions and the use thereof for therapy of respiratory tract diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis neuer Anticholin-
ergika und EGFR-Kinase-Hemmern, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegser-
krankungen.

Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis neuer Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
5 neuer Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern, Verfahren zu deren Herstellung
sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

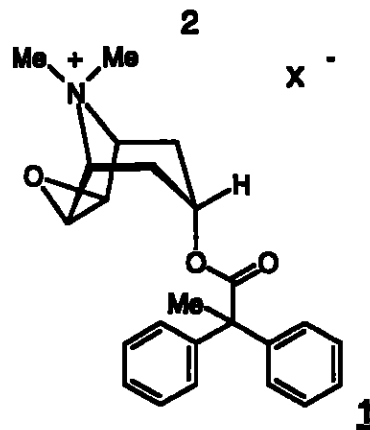
Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
10 neuer Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern, Verfahren zu deren Herstellung
sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Überraschenderweise kann ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt,
insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen
15 und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet werden, wenn ein oder
mehrere, bevorzugt ein Anticholinergikum der Formel 1 gemeinsam mit einem oder
mehreren, bevorzugt einem EGFR-Kinase-Hemmer 2 zur Anwendung gelangen.
Aufgrund dieses synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßen
Arzneimittelkombinationen unter geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der
20 sonst üblichen Monotherapie der Einzelverbindungen der Fall ist.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen sind überraschenderweise ferner
sowohl durch einen raschen Wirkungseintritt, als auch durch eine langandauernde
Wirkdauer gekennzeichnet. Dies ist von hoher Bedeutung für das Wohlbefinden des
25 Patienten, da er einerseits nach Applikation der Kombination eine rasche
Verbesserung seines Zustands verspürt und andererseits aufgrund der langen
Wirkdauer eine einmal pro Tag erfolgende Applikation ausreichend ist.
Die vorstehend genannten Effekte werden sowohl bei gleichzeitiger Applikation
innerhalb einer einzigen Wirkstoffformulierung als auch bei sukzessiver Applikation
30 der beiden Wirkstoffe in getrennten Formulierungen beobachtet. Erfindungsgemäß
bevorzugt ist die gleichzeitige Applikation der beiden Wirkstoffbestandteile in einer
einzigen Formulierung.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gelangen als Anticholinergikum die Salze der
35 Formel 1



worin

X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat bedeutet zur Anwendung.

Bevorzugt gelangen die Salze der Formel 1 zur Anwendung, worin

X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet.

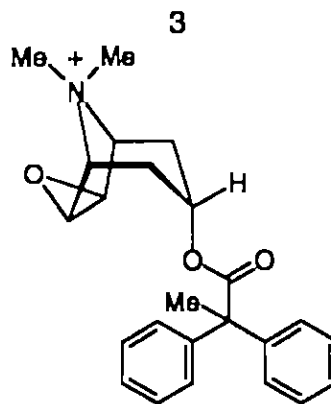
Besonders bevorzugt gelangen die Salze der Formel 1 zur Anwendung, worin

X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist dasjenige Salz der Formel 1, in dem X⁻ für Bromid steht.

Die Salze der Formel 1 sind aus der Internationalen Patentanmeldung WO 02/32899 bekannt.

Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist eine explizite Bezugnahme auf das pharmakologisch aktive Kation der Formel



durch Verwendung der Bezeichnung 1' zu erkennen. Eine Bezugnahme auf Verbindungen 1 schließt naturgemäß eine Bezugnahme auf das Kation 1' mit ein.

- 5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter EGFR-Kinase-Hemmern (im Folgenden 2) vorzugsweise solche Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-(N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

yl)amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin, 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF und Mab ICR-62.

Bevorzugt sind die EGFR-Kinase-Hemmer 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(*S*)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-[(*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-[(*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-[(*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-

diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-bis-(2-methoxyethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[(4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[(4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[(4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentylloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-

dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin oder 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin.

Besonders bevorzugt sind die EGFR-Kinase-Hemmer 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-[4-((S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl)]-piperazin-1-yl)-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-(ethoxycarbonyl)-ethyl)-N-(ethoxycarbonyl)methyl]amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin.

Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten EGFR-Kinase-Hemmer 2 schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

Unter den physiologisch bzw. pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von 2 gebildet werden können, werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure sind. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Verbindungen 2 solche, die ausgewählt sind aus den Salzen der Essigsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Methansulfonsäure.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2 erfolgt vorzugsweise auf Inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine Inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch pulverförmige Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten. Die Inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter Lösungen der Arzneimittelkombination bestehend aus 1 und 2 erfolgen.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft dementsprechend ein Arzneimittel, welches eine Kombination aus 1 und 2 enthält.

- 5 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches ein oder mehrere Salze 1 und ein oder mehrere Verbindungen 2, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate enthält. Auch hierbei können die Wirkstoffe entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel,
10 die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

- Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff bzw. Hilfsstoff enthält. Ein weiterer, besonders bevorzugter
15 Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff bzw. Hilfsstoff enthält.

- Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1 und 2 zur Herstellung
20 eines therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis, sofern eine Behandlung mit
25 EGFR-Kinase-Hemmern aus therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch simultane oder sukzessive Applikation.

- Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1 und 2
30 zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis, sofern eine Behandlung mit EGFR-Kinase-Hemmern aus therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch simultane
35 oder sukzessive Applikation.

In den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 können die Bestandteile 1 und 2 in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate enthalten sein.

Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1 und 2 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Verbindungen 1 bzw. 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden

5 Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Verbindungen sowie aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkstärke. In der Regel können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die Verbindungen 1 und 2 in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:300 bis 60:1, bevorzugt von 1:200 bis 30:1,

10 liegen. Bei den besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen, die neben einer Verbindung der Formel 1 eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-

15 chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-[4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl]-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-

20 7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin als EGFR-Kinase-Inhibitoren 2 enthalten, liegen die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 besonders bevorzugt in einem Bereich, in dem das Kation 1' und 2 in

25 Verhältnissen von 1:180 bis 15:1, ferner bevorzugt von 1:150 bis 3:1, besonders bevorzugt von 1:100 bis 1:30 enthalten sind.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß 1 und 2 gemeinsam in Dosierungen von

30 1000 bis 100000 µg, bevorzugt von 1500 bis 50000 µg, besonders bevorzugt von 2000 bis 10000 µg, ferner bevorzugt von 2500 bis 7500 µg pro Einmalgabe enthalten sind. Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an 1' und EGFR-Kinase-Hemmer 2, daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe 2500 µg, 2550 µg, 2600 µg, 2650 µg, 2700 µg, 2750 µg, 2800 µg, 2850 µg,

35 2900 µg, 2950 µg, 3000 µg, 3050 µg, 3100 µg, 3150 µg, 3200 µg, 3250 µg, 3300 µg, 3350 µg, 3400 µg, 3450 µg, 3500 µg, 3550 µg, 3600 µg, 3650 µg, 3700 µg, 3750 µg, 3800 µg, 3850 µg, 3900 µg, 3950 µg, 4000 µg, 4050 µg, 4100 µg, 4150 µg, 4200 µg, 4250 µg, 4300 µg, 4350 µg, 4400 µg, 4450 µg, 4500 µg, 4550 µg, 4600 µg, 4650 µg, 4700 µg, 4750 µg, 4800 µg, 4850 µg, 4900 µg, 4950 µg, 5000 µg, 5050 µg, 5100 µg,

- 5150 μ g, 5200 μ g, 5250 μ g, 5300 μ g, 5350 μ g, 5400 μ g, 5450 μ g, 5500 μ g, 5550 μ g, 5600 μ g, 5650 μ g, 5700 μ g, 5750 μ g, 5800 μ g, 5850 μ g, 5900 μ g, 5950 μ g, 6000 μ g, 6050 μ g, 6100 μ g, 6150 μ g, 6200 μ g, 6250 μ g, 6300 μ g, 6350 μ g, 6400 μ g, 6450 μ g, 6500 μ g, 6550 μ g, 6600 μ g, 6650 μ g, 6700 μ g, 6750 μ g, 6800 μ g, 6850 μ g, 6900 μ g, 6950 μ g, 7000 μ g, 7050 μ g, 7100 μ g, 7150 μ g, 7200 μ g, 7250 μ g, 7300 μ g, 7350 μ g, 7400 μ g, 7450 μ g, 7500 μ g oder ähnliches beträgt. Vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe sind nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen, sondern dienen nur als beispielhaft offenbarte Dosierungen. Selbstverständlich sind beispielsweise auch Dosierungen, die um o.g. Zahlenwerte in einem Bereich von ca. $\pm 25\mu$ g schwanken, von den vorliegenden exemplarisch erläuterten Werten umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen können die Wirkstoffe 1' und 2 in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten sein.
- 15 Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an 1' und EGFR-Kinase-Hemmer 2 enthalten, daß pro Einmalgabe
- 16,5 μ g 1' und 2500 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 3000 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 3500 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 4000 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 4500 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 5000 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 5500 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 6000 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 6500 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 7000 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 2500 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 3000 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 3500 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 4000 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 4500 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 5000 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 5500 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 6000 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 6500 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 7000 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 2500 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 3000 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 3500 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 4000 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 4500 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 5000 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 5500 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 6000 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 6500 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 7000 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 2500 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 3000 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 3500 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 4000 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 4500 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 5000 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 5500 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 6000 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 6500 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 7000 μ g 2, 165,1 μ g 1' und 2500 μ g 2, 165,1 μ g 1' und 3000 μ g 2, 165,1 μ g 1' und 3500 μ g 2, 165,1 μ g 1' und 4000 μ g 2, 165,1 μ g 1' und 4500 μ g 2, 165,1 μ g 1' und 5000 μ g 2, 165,1 μ g 1' und 5500 μ g 2, 165,1 μ g 1' und 6000 μ g 2, 165,1 μ g 1' und 6500 μ g 2, 165,1 μ g 1' und 7000 μ g 2, 206,4 μ g 1' und 2500 μ g 2, 206,4 μ g 1' und 3000 μ g 2, 206,4 μ g 1' und 3500 μ g 2, 206,4 μ g 1' und 4000 μ g 2, 206,4 μ g 1' und 4500 μ g 2, 206,4 μ g 1' und 5000 μ g 2, 206,4 μ g 1' und 5500 μ g 2, 206,4 μ g 1' und 6000 μ g 2, 206,4 μ g 1' und 6500 μ g 2, 206,4 μ g 1' und 7000 μ g 2, 412,8 μ g 1' und 2500 μ g 2, 412,8 μ g 1' und 3000 μ g 2, 412,8 μ g 1' und 3500 μ g 2, 412,8 μ g 1' und 4000 μ g 2, 412,8 μ g 1' und 4500 μ g 2, 412,8 μ g 1' und 5000 μ g 2, 412,8 μ g 1' und 5500 μ g 2.

23

412,8µg 1 und 6000µg 2, 412,8µg 1 und 6500µg 2 oder 412,8µg 1 und 7000µg 2 appliziert werden.

- Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die
- 5 Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 für das Bromid steht, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1 und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2:
- 20µg 1 und 2500µg 2, 20µg 1 und 3000µg 2, 20µg 1 und 3500µg 2, 20µg 1 und 4000µg 2, 20µg 1 und 4500µg 2, 20µg 1 und 5000µg 2, 20µg 1 und 5500µg 2, 20µg 1 und 6000µg 2, 20µg 1 und 6500µg 2, 20µg 1 und 7000µg 2, 40µg 1 und 2500µg 2, 40µg 1 und 3000µg 2, 40µg 1 und 3500µg 2, 40µg 1 und 4000µg 2, 40µg 1 und 4500µg 2, 40µg 1 und 5000µg 2, 40µg 1 und 5500µg 2, 40µg 1 und 6000µg 2, 40µg 1 und 6500µg 2, 40µg 1 und 7000µg 2, 60µg 1 und 2500µg 2, 60µg 1 und 3000µg 2, 60µg 1 und 3500µg 2, 60µg 1 und 4000µg 2, 60µg 1 und 4500µg 2, 60µg 1 und 5000µg 2, 60µg 1 und 5500µg 2, 60µg 1 und 6000µg 2, 60µg 1 und 6500µg 2, 60µg 1 und 7000µg 2, 100µg 1 und 2500µg 2, 100µg 1 und 3000µg 2, 100µg 1 und 3500µg 2, 100µg 1 und 4000µg 2, 100µg 1 und 4500µg 2, 100µg 1 und 5000µg 2, 100µg 1 und 5500µg 2, 100µg 1 und 6000µg 2, 100µg 1 und 6500µg 2, 100µg 1 und 7000µg 2, 200µg 1 und 2500µg 2, 200µg 1 und 3000µg 2, 200µg 1 und 3500µg 2, 200µg 1 und 4000µg 2, 200µg 1 und 4500µg 2, 200µg 1 und 5000µg 2, 200µg 1 und 5500µg 2, 200µg 1 und 6000µg 2, 200µg 1 und 6500µg 2, 200µg 1 und 7000µg 2, 250µg 1 und 2500µg 2, 250µg 1 und 3000µg 2, 250µg 1 und 3500µg 2, 250µg 1 und 4000µg 2, 250µg 1 und 4500µg 2, 250µg 1 und 5000µg 2, 250µg 1 und 5500µg 2, 250µg 1 und 6000µg 2, 250µg 1 und 6500µg 2 oder 250µg 1 und 7000µg 2, 500µg 1 und 2500µg 2, 500µg 1 und 3000µg 2, 500µg 1 und 3500µg 2, 500µg 1 und 4000µg 2, 500µg 1 und 4500µg 2, 500µg 1 und 5000µg 2, 500µg 1 und 5500µg 2, 500µg 1 und 6000µg 2, 500µg 1 und 6500µg 2 oder 500µg 1 und 7000µg 2.

- Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 erfolgt bevorzugt auf Inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1 und 2 in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden.

- Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgas haltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.
- Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können

24

die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 entweder gemeinsam in einer oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

5

A) Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können 1 und 2 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

10

Sind die Wirkstoffe 1 und 2 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose, Trehalose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

15

20

25

30

35

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250 μm , bevorzugt zwischen 10 und 150 μm , besonders bevorzugt zwischen 15 und 80 μm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 μm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1 und 2, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10 μm , besonders bevorzugt von 1 bis 6 μm , der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

25

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 und 2 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben 1 und 2 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff enthalten, allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.

Dieser Inhalator (Handhaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 8 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12 sowie Luftdurchlasslöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstands.

Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 50mg, bevorzugt von 3 bis 45mg, bevorzugt 5 bis 40 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1 und 2 genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 und 2 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 und 2 in getrennten Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 und 2 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.

Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie chlorierten und/oder

5 fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propan, Butans, Cyclopropan oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus TG11, TG12, TG134a und TG227. Von den vorstehend genannten halogenierten

10 Kohlenwasserstoffen sind erfindungsgemäß das TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan) und das TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere

15 Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten. Erfindungsgemäße Aerosole enthalten beispielsweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-%, 0,1 bis 2 Gew-%, 0,5 bis 2 Gew-% oder 0,5 bis 1 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2.

Liegen die Wirkstoffe 1 und/oder 2 in dispergierter Form vor weisen die

25 Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 μm , bevorzugt von 0,1 bis 5 μm , besonders bevorzugt von 1 bis 5 μm auf.

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose

30 Inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend

35 beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Kartuschen, die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung

dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgasartigen Inhalationsaerosolen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

- C) Treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:**
- Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanollische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 und 2, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säureeigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmacksstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden.

Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).

In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/100 ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/100 ml.

Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

- Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.
- Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.
- Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.
- Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der Wirkstoffkombination aus 1 und 2 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein
5 therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 μL , bevorzugt weniger als 50 μL , besonders bevorzugt zwischen 20 und 30 μL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 μm , bevorzugt
10 weniger als 10 μm , so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur Inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der
15 Internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (dort insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt.

Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der
20 erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung
25 hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch
30 - ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im
35 Gehäuseoberteil befindet,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,

- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten
5 Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im
Zylinder axial verschlebbbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 -
Insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug
genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum
Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600
10 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die
abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter
bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz
besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

15 Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem
Düsenkörper zugewandt ist.

Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik
hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607
20 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere
auf die dort offenbarte Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus
Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere
mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseninlaßseite mit der
25 Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde
oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern
Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7
bis 9 Mikrometern beträgt.

Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die
30 Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie
sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit
mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen
mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt
wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

35 Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern
angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer,
besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50
Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

- Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchen- bzw. Tröpfchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.
- 10 Das Spannsystem enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Kegelgetriebe.
- 20 Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrglieds in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Spannsystems wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Spannsystems sind in der WO 97/20590 beschrieben.
- 30

Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

35

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein

ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsstell im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsstell frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

In den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, auf die an dieser Stelle explizit Bezug genommen wird, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wässrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können. Figur 6a der WO 97/12687 zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 6b der WO 97/12687 zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder. Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt.

Nach dem Spannen der Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

5

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

10

In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet sich das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Rotor (76).

15

Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die erfindungsgemäßen Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeignetem Aerosol zu vernebeln.

20

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (RespiMat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereich von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

25

Die erfindungsgemäße Formulierung kann jedoch auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren, vernebelt werden.

30

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem RespiMat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen gekennzeichnet durch die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus 1 und 2 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung RespiMat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende

35

Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respi[®]mat, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

- 5 Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respi[®]mat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen
- 10 gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.
- 15 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet,
- 20 daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

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

Ausgangsmaterialien

- Zur Darstellung der im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten und noch
- 30 nicht im Stand der Technik bekannten Verbindungen 2:

1.) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{3-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyloxy}-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

- Eine Mischung aus 166 mg Acrylsäure und 0.77 ml Triethylamin in 10 ml
- 35 Tetrahydrofuran wird im Trockenels/Aceton-Kühlbad auf -50°C abgekühlt und mit einer Lösung aus 175 µl Acrylsäurechlorid in 4 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 427 mg 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{3-[4-(2-

- oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyloxy)-chinazolin in 10 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Nun läßt man das Reaktionsgemisch langsam auf 0°C erwärmen und rührt bei dieser Temperatur, bis die Umsetzung vollständig ist. Anschließend wird mit Eiswasser versetzt, wobei sich ein zäher Niederschlag bildet. Dieser wird mehrmals gründlich mit Essigester/Methanol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das gelbliche, harzartige Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) als Laufmittel gereinigt.
- 5 Ausbeute: 148 mg (31 % der Theorie),
 R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)
 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 567, 569 [M-H]⁺

- 15 Analog zu I.) wird folgende Verbindung erhalten:

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-8-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
 R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)
 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 581, 583 [M-H]⁺

II.) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-8-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

- 25 Zu 101 mg Acrylsäure in 5 ml Tetrahydrofuran unter Stickstoffatmosphäre werden 0.47 ml Triethylamin gegeben. Diese Mischung wird in einem Trockenels/Aceton-Kühlbad auf etwa -50°C abgekühlt und mit 119 mg Acrylsäurechlorid in 3 ml Tetrahydrofuran versetzt, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Die Suspension wird noch etwa eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden
- 30 240 mg 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin in 7 ml Tetrahydrofuran bei -55°C zugetropft. Man läßt das Reaktionsgemisch im Kühlbad langsam auf -30°C erwärmen. Nach etwa einer Stunde wird das Trockenels/Aceton-Kühlbad gegen ein Eis/Natriumchlorid-Kühlbad ausgetauscht. Man läßt das Reaktionsgemisch darin auf 0°C erwärmen. Sobald die
- 35 Umsetzung vollständig ist, wird die Reaktion mit Wasser und Methylenchlorid versetzt und mit Natronlauge alkalisch gestellt. Die abgetrennte wäßrige Phase wird nochmals mit Methylenchlorid und wenig Methanol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Es

bleibt ein gelbes Harz zurück, welches über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (98:2) als Laufmittel chromatographiert wird. Das gewünschte Produkt wird mit wenig *tert.* Butylmethylether verrührt, der feinkristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit *tert.* Butylmethylether nachgewaschen und bei 50°C im Vakuum

5 getrocknet.

Ausbeute: 180 mg (80 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 526, 528 [M-H]⁺

10 Analog zu II.) werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-8-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

R_F-Wert: 0.32 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 498, 500 [M-H]⁺

15

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-8-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 550, 552 [M+Na]⁺

20

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-8-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 528, 528 [M-H]⁺

25 III.) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-diethylamino)-1-oxo-2-butan-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu einer Lösung aus 640 mg 4-Brom-2-butensäure in 10 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 0.67 ml Oxalylchlorid und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch ca. eine halbe Stunde bei Raum-

30 temperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das entstandene Säurechlorid wird am Rotationsverdampfer im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wird das Rohprodukt in 10 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eisbad-Kühlung zu einer Mischung aus 1.00 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)-

amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 1.80 ml Hünigbase in 50 ml Tetra-

35 hydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 Stunden im Eisbad und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 2.90 ml Diethylamin zugesetzt und das Gemisch wird 2.5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird

chromatographisch über eine Kieselgelssäule mit Essigester/Methanol (19:1) gereinigt.

Ausbeute: 550 mg (40 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 114°C

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 498, 500 [M+H]⁺

Analog zu III.) werden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

10 R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M-H]⁺

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

15 Schmelzpunkt: 137°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 470, 472 [M+H]⁺

(3) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

20 R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

(4) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin

25 R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺

IV.) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[[4-[N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-methoxy-chinazolin

30

Zu einer Lösung aus 842 mg 4-Brom-2-butensäure in 15 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 0.88 ml Oxalylchlorid und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch ca. eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das entstandene Säurechlorid wird am

35 Rotationsverdampfer im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel befreit.

Anschließend wird das Rohprodukt in 10 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung innerhalb von fünf Minuten zu einer Mischung aus 1.0 g 6-Amino-4-[(3-methylphenyl)amino]-7-methoxy-chinazolin und 2.0 ml Hünigbase in



50 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden unter Eisbad-Kühlung und noch zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 6.7 ml Hönigbase, 5.48 g Sarcosinethylesterhydrochlorid und 3 ml Dimethylformamid zugegeben und das Ganze über Nacht bei Raumtemperatur

5 gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer im Vakuum eingeengt und der Kolbenrückstand zwischen 75 ml Essigester und 75 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselsäule mit

10 Methylenchlorid/Methanol (20 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 326 mg (20 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 122-124°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 464 [M+H]⁺

15 Analog zu IV.) wird folgende Verbindung erhalten:

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.62 (Aluminiumoxid, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (EI): m/z = 627, 628 [M]⁺

20

V.) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

950 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-[N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-

25 chinazolin und 195 µl Methansulfonsäure in 10 ml Acetonitril werden etwa vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in einem Eiswasserbad abgekühlt, mit 75 ml Essigester und 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 10 Minuten kräftig durchgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, wobei ein bräunlicher Schaum zurückbleibt.

Ausbeute: 610 mg (69 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

35 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 570, 572 [M+H]⁺

VI.) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Eine Gemisch aus 700 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{N-[(*tert.*butyloxycarbonyl)methyl]-N-((*S*)-2-hydroxy-prop-1-yl)-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 228 mg p-Toluolsulfonsäure-hydrat in 20 ml Acetonitril wird fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann werden weitere 200 mg p-Toluolsulfonsäure-hydrat zugegeben und es wird nochmals fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft. Der Kolbenrückstand wird zwischen Essigester und gesättigter Natriumcarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird durch Verrühren mit 15 ml Diethylether zur Kristallisation gebracht.

Schmelzpunkt: 173-175°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 540, 542 [M+H]⁺

15 Analog zu VI.) werden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 540, 542 [M+H]⁺

20

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Methansulfonsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 558, 558 [M+H]⁺

VII.) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

Zu 380 mg 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(*tert.*butyloxycarbonyl)methyl]-N-((*S*)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin in 8 ml Acetonitril werden

30 90 µl Methansulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. drei Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann wird nochmals ein Äquivalent Methansulfonsäure zugegeben und weiter unter Rückfluß erhitzt, bis die Umsetzung vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Kolbenrückstand wird mit Diethylether verrührt und abgesaugt. Man erhält die Titelverbindung als weißen Feststoff.

Ausbeute: 280 mg (85 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 190°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 485, 487 [M-H]⁺

- 5 Analog zu VII.) wird folgende Verbindung erhalten:

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 212-213°C

- 10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 461, 463 [M+H]⁺

VIII.) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

- 15 Zu einer Lösung aus 4.50 g Bromcrotonsäure in 80 ml Methylenchlorid werden 4.70 ml Oxalylchlorid getropft. Anschließend wird ein Tropfen N,N-Dimethylformamid zugegeben. Nach ca. 30 Minuten ist die Gasentwicklung beendet und das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das rohe Bromcroton-
- 20 säurechlorid wird in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung zu einer Lösung aus 7.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-amino-7-cyclopropyl-methoxy-chinazolin und 10.20 ml Hünigbase in 150 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird etwa 1.5 Stunden unter Eisbadkühlung und weitere zwei
- 25 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun werden 5.20 g N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amin zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung es wird mit Methylenchlorid verdünnt und gründlich mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat

Ausbeute: 5.07 g (51 % der Theorie)

- 30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 512, 514 [M-H]⁺

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Esslgester/Methanol = 9:1)

Analog zu VIII.) werden folgende Verbindungen erhalten:

- 35 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopentylloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 482, 484 [M-H]⁺

R_f-Wert: 0.11 (Kieselgel, Esslgester/Methanol = 9:1)

- (2) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 532$ [M-H]⁺
R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
- 5 (3) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-((4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 502$ [M-H]⁺
R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
- 10 (4) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-((4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 488$ [M-H]⁺
R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
- 15 (5) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-((4-[*N*-(tetrahydropyran-4-yl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 514$ [M-H]⁺
R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
- 20 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-(*R*-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 486, 488$ [M+H]⁺
- 25 (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-(*S*-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 486, 488$ [M+H]⁺
R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)
- 30 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-((4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 528, 530$ [M-H]⁺
R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
- 35 (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N*-cyclopropyl-*N*-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin
Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 508, 510$ [M-H]⁺
Schmelzpunkt: 140°C

42

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

Schmelzpunkt: 110-112°C

5

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =

10 · 90:10:0.1)

Nachfolgend werden erfindungsgemäß besonders bevorzugte Formulierungen, enthaltend die beiden Komponenten 1 und 2 beschrieben, ohne allerdings den Kern der Erfindung auf selbige zu beschränken.

15

Formulierungsbeispiele

Inhalationspulver:

1)

Bestandteile	µg pro Kapsel
1'-Bromld	60
EGFR-Kinase-Hemmer <u>2</u>	3500
Lactose	3440
Summe	7000

20

2)

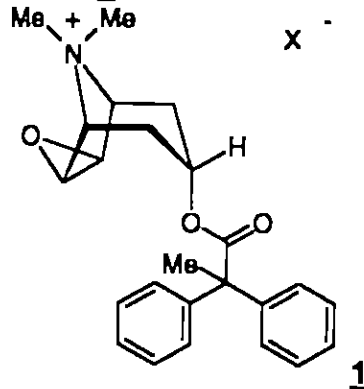
Bestandteile	µg pro Kapsel
1'-Bromld	100
EGFR-Kinase-Hemmer <u>2</u>	3000
Lactose	3900
Summe	7000

3)

Bestandteile	µg pro Kapsel
1'-Bromld	150
EGFR-Kinase-Hemmer <u>2</u>	5000
Lactose	4850
Summe	10000

Patentansprüche

- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Anticholinergika der Formel 1



worin

- X^- ein einfach negativ geladenes Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat bedeutet,

In Kombination mit einem oder mehreren EGFR-Kinase-Hemmer (2), gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate, gegebenenfalls in Form der Solvate oder Hydrate sowie gegebenenfalls gemeinsam mit einem pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff.

- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.

- 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß in den Verbindungen der Formel 1 X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, p-Toluolsulfonat und Methansulfonat bedeutet.

- 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß in den Verbindungen der Formel 1 X^- für Bromid steht.

- 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 10 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylloxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylloxy-chinazolin,
- 35 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 5 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-chinazolin,
 10 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
 15 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
 4-[(3-Ethylphenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
 20 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin,
 25 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl]chinazolin, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF und Mab ICR-62, gegebenenfalls in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.
- 30 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(*S*)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 35 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[(*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-ethoxy}-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{4-[(*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-butyloxy}-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
5 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
10 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
15 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-{bis-(2-methoxyethyl)-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
30 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
35 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

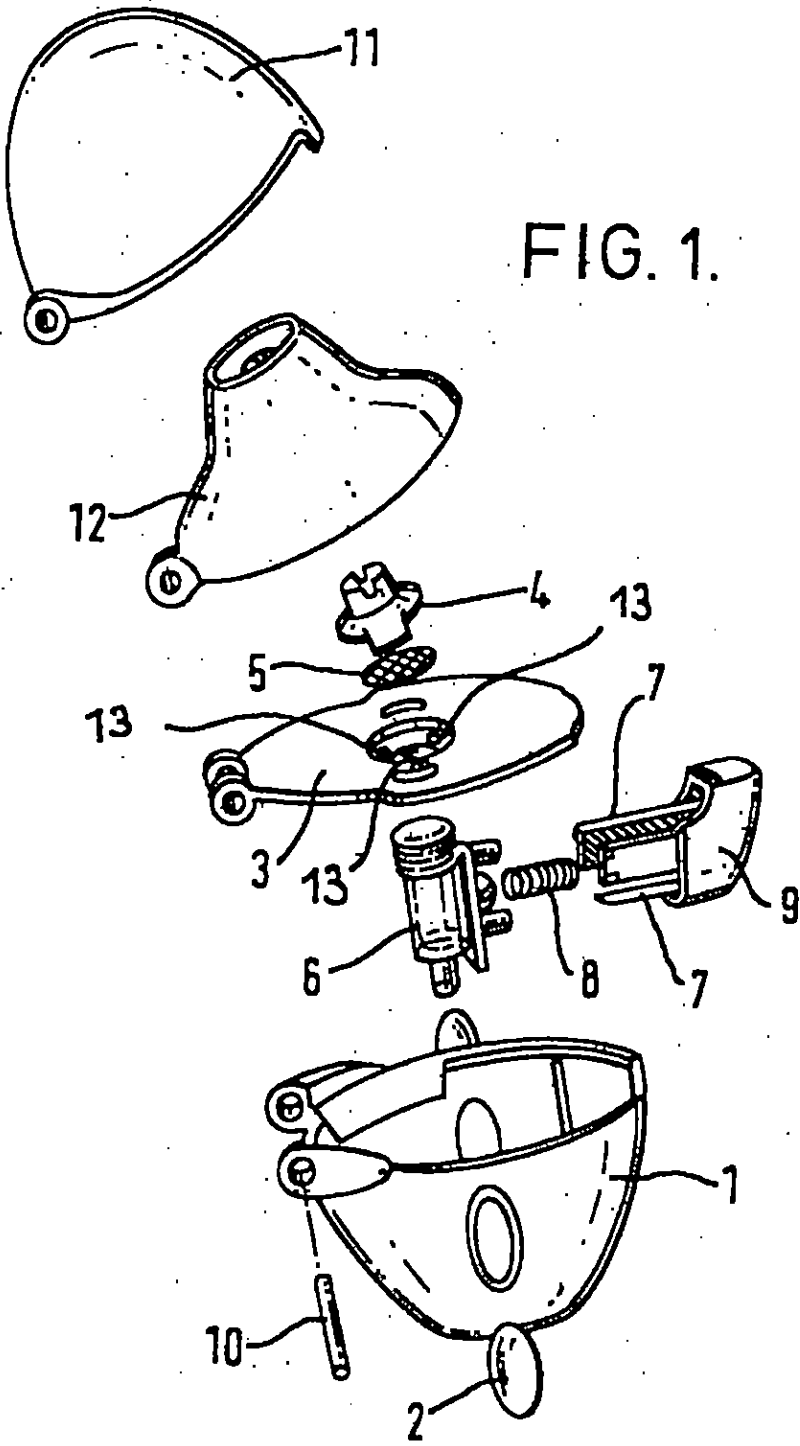
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
 5 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,
 10 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-((R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-((S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-chinazolin,
 15 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-dimethylamino-cyclohexyl]amino)-pyrimido[5,4-d]pyrimidin und
 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin, gegebenenfalls in Form ihrer physiologisch verträglichen
 Säureadditionssalze.
- 20
- 7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 25 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-7-(2-[4-((S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl)-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
 30 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-[N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und
 35 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin, gegebenenfalls in Form ihrer physiologisch verträglichen
 Säureadditionssalze.

- 8) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 in einem Bereich von 1:300 bis 60:1, bevorzugt von 1:200 bis 30:1 liegen.
- 5 9) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine einmalige Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1 und 2 von 1000 bis 100000 µg, bevorzugt von 1500 bis 50000 µg entspricht.
- 10 10) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 15 11) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgas haltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder -suspensionen handelt.
- 20 12) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe mitelndenthält.
- 25 13) Inhalationspulver nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250 µm, bevorzugt zwischen 10 und 150 µm aufweist.
- 30 14) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.
- 35 15) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 12, 13 oder 14.
- 16) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgas haltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.

- 17) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluorierte Derivate des Methans, Ethans, Propanes, Butans, Cyclopropanes oder Cyclobutans enthält.
- 18) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG11, TG12, TG134a, TG227 oder Gemische davon, bevorzugt TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 19) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß es gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Bestandteile ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel und Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthält.
- 20) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten kann.
- 21) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung oder -suspension handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 22) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß der pH 2 - 7, bevorzugt 2 - 5 beträgt.
- 23) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß der pH mittels einer Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure oder Gemischen davon, eingestellt wird.
- 24) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weitere Co-Solventien und/oder Hilfstoffe enthält.

- 25) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Co-Solventien Bestandteile enthält, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- 26) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, Geschmacksstoffe, pharmakologisch unbedenkliche Salze und/oder Vitamine enthält.
- 27) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Edtinsäure oder ein Salz der Edtinsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthält.
- 28) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Antioxidantien, Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin E und Tocopherole enthält.
- 29) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26, 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Konservierungsmittel Verbindungen ausgewählt aus Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Benzoesäure und Benzoaten enthält.
- 30) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat enthält.
- 31) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid enthält.
- 32) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 21 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Konzentrat oder eine sterile gebrauchsfertige Inhalationslösung oder -suspension handelt.

- 33) Verwendung einer Kapsel gemäß Anspruch 15 in einem Inhalator, bevorzugt im Handhaler.
- 5 34) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß einem der Ansprüche 21 bis 31 zur Vernebelung in einem Inhalator gemäß der WO 91/14468 oder einem wie in den Figuren 6a und 6b der WO 97/12687 beschriebenen Inhalator.
- 10 35) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß Anspruch 32 zur Vernebelung in einem energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.
- 15 36) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 32 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International location No
PCT/EP 03/06788

53

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K45/06 A61K31/46 A61K31/505 A61K31/47 A61K39/395
A61P11/00

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

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, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 69468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 23 November 2000 (2000-11-23) claims 1,2,12	1,10
A	US 2 927 925 A (H.E.ZAUGG) 8 March 1960 (1960-03-08) claim 1	1
A	WO 02 32899 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 25 April 2002 (2002-04-25) cited in the application claims 1,9,10 page 30, line 6-14 page 32, line 15-25	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 claim(s) 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

24 September 2003

Date of mailing of the international search report

01/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-5040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Information
 PCT/EP 03/06788

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date			
WO 0069468	A	23-11-2000	DE	19921693 A1	16-11-2000			
			AT	245976 T	15-08-2003			
			AU	4754500 A	05-12-2000			
			BG	106095 A	28-06-2002			
			BR	0010498 A	26-02-2002			
			CA	2368583 A1	23-11-2000			
			CN	1350465 T	22-05-2002			
			CZ	20014055 A3	13-02-2002			
			DE	50003116 D1	04-09-2003			
			EE	200100594 A	17-02-2003			
			WO	0069468 A1	23-11-2000			
			EP	1178832 A1	13-02-2002			
			EP	1327452 A2	16-07-2003			
			HR	20010828 A1	28-02-2003			
			HU	0201103 A2	28-09-2002			
			JP	2002544239 T	24-12-2002			
			NO	20015359 A	02-11-2001			
			SK	16372001 A3	05-03-2002			
			TR	200103233 T2	22-04-2002			
			US	2002115681 A1	22-08-2002			
			US	6455524 B1	24-09-2002			
			US	6433027 B1	13-08-2002			
			ZA	200108942 A	26-08-2002			
			US 2927925	A	NONE			
			WO 0232899	A	25-04-2002	DE	10050994 A1	18-04-2002
						AU	1397502 A	29-04-2002
						CA	2425557 A1	11-04-2003
						EE	200300151 A	16-06-2003
						WO	0232899 A1	25-04-2002
EP	1325001 A1	09-07-2003						
NO	20031693 A	28-05-2003						
US	2002115680 A1	22-08-2002						

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler
PCT/EP 03/06788

5/5

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K45/06 A61K31/46 A61K31/505 A61K31/47 A61K39/395 A61P11/00		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
A	WO 00 69468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 23. November 2000 (2000-11-23) Ansprüche 1,2,12	1,10
A	US 2 927 925 A (H.E.ZAUGG) 8. März 1960 (1960-03-08) Anspruch 1	1
A	WO 02 32899 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 25. April 2002 (2002-04-25) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,9,10 Seite 30, Zeile 6-14 Seite 32, Zeile 15-25	1,10
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zurecht zu erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 24. September 2003		Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts 01/10/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenthaus 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Bevollmächtigter Beauftragter Peeters, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationaler
 PCT/EP 03/06788

56

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0069468	A	23-11-2000	DE 19921693 A1 16-11-2000
			AT 245976 T 15-08-2003
			AU 4754500 A 05-12-2000
			BG 106095 A 28-06-2002
			BR 0010498 A 26-02-2002
			CA 2368583 A1 23-11-2000
			CN 1350465 T 22-05-2002
			CZ 20014055 A3 13-02-2002
			DE 50003116 D1 04-09-2003
			EE 200100594 A 17-02-2003
			WO 0069468 A1 23-11-2000
			EP 1178832 A1 13-02-2002
			EP 1327452 A2 16-07-2003
			HR 20010828 A1 28-02-2003
			HU 0201103 A2 28-09-2002
			JP 2002544239 T 24-12-2002
			NO 20015359 A 02-11-2001
			SK 16372001 A3 05-03-2002
			TR 200103233 T2 22-04-2002
			US 2002115681 A1 22-08-2002
			US 6455524 B1 24-09-2002
			US 6433027 B1 13-08-2002
			ZA 200108942 A 26-08-2002
US 2927925	A	KEINE	
WO 0232899	A	25-04-2002	DE 10050994 A1 18-04-2002
			AU 1397502 A 29-04-2002
			CA 2425557 A1 11-04-2003
			EE 200300151 A 16-06-2003
			WO 0232899 A1 25-04-2002
			EP 1325001 A1 09-07-2003
			NO 20031693 A 28-05-2003
			US 2002115680 A1 22-08-2002

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.04.2003)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1365-PCT
I	Bezeichnung der Erfindung	NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS NEUER ANTICHOLINERGIKA UND EGFR-KINASE HEMMERN
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
II-5	Anschrift:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	06132/77-2463
II-9	Telefaxnr.	06132/77-4377
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	PAIRET, Michel
III-1-5	Anschrift:	Birkenharderstrasse 6 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	FR
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

58

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	MEADE, Christopher, John, Montague
III-2-5	Anschrift:	Burgstrasse 104 D-55411 BINGEN Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	GB
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	PIEPER, Michael, P.
III-3-5	Anschrift:	Geschwister-Scholl-Strasse 45 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter, oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
IV-1-2	Anschrift:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	06132/77-2463
IV-1-4	Telefaxnr.	06132/77-4377

59

V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-6	Erdklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 und V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.	
V-8	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-1-1	Anmeldedatum	09 Juli 2002 (09.07.2002)
VI-1-2	Nummer	102 30 751.2
VI-1-3	Staat	DE

VII-1	Gewählte Internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	-	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VIII-4	Erfindenerklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit	-	
IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigefügt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	5	-
IX-2	Beschreibung	29	-
IX-3	Ansprüche	9	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	1	-
IX-7	INSGESAMT	45	
	Beigefügte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigefügt	Elektronische Datei(en) beigefügt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	
X-1-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Kompter	
X-1-3	Eigenschaft	ppa.	
X-2	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-2-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	
X-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Fuchs	
X-2-3	Eigenschaft	i.V.	

61

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

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

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

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

PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE
GEBÜHRENBERECHNUNG)

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 24.08.2003 10:49:37 AM

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

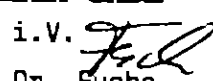
0	Vom Anmeldeamt auszufüllen			
0-1	Internationales Aktenzeichen.			
0-2	Eingangstempel des Anmeldeamts			
0-4	Formular - PCT/RO/101 (Anlage)			
0-4-1	PCT Blatt für die Gebührenberechnung entsteht durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.04.2003)		
0-9	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1365-PCT		
2	Anmelder	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, et al.		
12	Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	Höhe der Gebühr/Multiplikator	Gesamtbeträge (EUR)	
12-1	Übermittlungsgebühr T	⇒	100	
12-2-1	Recherchegebühr S	⇒	945	
12-2-2	International search to be carried out by	EP		
12-3	Internationale Gebühr Grundgebühr (erste 30 Blätter) b1	444		
12-4	Anzahl der Blätter über 30	15		
12-5	Zusatzblattgebühr (X)	10		
12-6	Gesamtbetrag der weiteren Gebühren b2	150		
12-7	b1 + b2 = B	594		
12-8	Bestimmungsgebühren Anzahl der in der internationalen Anmeldung vorgenommenen Bestimmungen	96		
12-9	Anzahl der zu zahlenden Bestimmungsgebühren (höchstens 5)	5		
12-10	Bestimmungsgebühr (X)	96		
12-11	Gesamtbetrag der Bestimmungsgebühren D	480		
12-12	PCT-EASY-Gebührenermäßi- gung R	-137		
12-13	Gesamtbetrag der internationalen Gebühr (B+D-R) I	⇒	937	
12-17	Gesamtbetrag der zu zahlenden Gebühren (T+S+I+P)	⇒	1.982	
12-19	Zahlungsart	Abbuchungsauftrag		
12-20	Anweisungen betreffend laufendes Konto Des Anmeldeamts	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)		
12-20-1	Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen...	✓		

63

PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE
GEBÜHRENBERECHNUNG)

1-1365-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 24.06.2003 10:49:37 AM

12-20-2	Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben..	✓
12-21	Nummer des laufenden Kontos	2800.0140
12-22	Datum	24 Juni 2003 (24.06.2003)
12-23	Name und Unterschrift	BOEHRINGER INGELHEIM GMBH i.V.  i.V.  Dr. Kompter Dr. Fuchs

PRÜFPROTOKOLL UND BEMERKUNGEN

13-2-7	Prüfresultate Inhalt	Gelb! Die Vollmacht oder eine Kopie der allgemeinen Vollmacht muß beigelegt werden, es sei denn, alle Anmelder unterzeichnen den Antrag
		Grün? Nr. der Abb. der Zeichnungen, die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll, nicht angegeben. Bitte überprüfen.
13-2-8	Prüfresultate Gebühren	Grün? Bitte bestätigen, daß das Gebührenverzeichnis in der zur Zeit geltenden Fassung benutzt wurde
13-2-9	Prüfresultate Zahlung	Grün? Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis neuer Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

64

Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis neuer Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
5 neuer Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern, Verfahren zu deren Herstellung
sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
10 neuer Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern, Verfahren zu deren Herstellung
sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Überraschenderweise kann ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt,
insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen
15 und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet werden, wenn ein oder
mehrere, bevorzugt ein Anticholinergikum der Formel 1 gemeinsam mit einem oder
mehreren, bevorzugt einem EGFR-Kinase-Hemmer 2 zur Anwendung gelangen.
Aufgrund dieses synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßen
Arzneimittelkombinationen unter geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der
20 sonst üblichen Monotherapie der Einzelverbindungen der Fall ist.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen sind überraschenderweise ferner
sowohl durch einen raschen Wirkungseintritt, als auch durch eine langandauernde
Wirkdauer gekennzeichnet. Dies ist von hoher Bedeutung für das Wohlbefinden des
25 Patienten, da er einerseits nach Applikation der Kombination eine rasche
Verbesserung seines Zustands verspürt und andererseits aufgrund der langen
Wirkdauer eine einmal pro Tag erfolgende Applikation ausreichend ist.
Die vorstehend genannten Effekte werden sowohl bei gleichzeitiger Applikation
innerhalb einer einzigen Wirkstoffformulierung als auch bei sukzessiver Applikation
30 der beiden Wirkstoffe in getrennten Formulierungen beobachtet. Erfindungsgemäß
bevorzugt ist die gleichzeitige Applikation der beiden Wirkstoffbestandteile in einer
einzigen Formulierung.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gelangen als Anticholinergikum die Salze der
35 Formel 1

66

PCT

POWER OF ATTORNEY

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

(PCT Rule 90.4)

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

Michel PAIRET, Birkenharderstr. 8, 88400 Biberach, Germany
Christopher J. Montague MEADE, Burgstrasse 104, 55411 Bingen, Germany
Michael P. PIEPER, Geschwister-Scholl-Str. 45, 88400 Biberach, Germany

hereby appoints (appoint) the following person as:

☐

agent

☒

common representative

Name and address

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

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

to represent the undersigned before

☒

all the competent International Authorities

☐

the International Searching Authority only

☐

the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below:

Title of the invention:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1365

International application number (if already available):

filed with the following Office European Patent Office

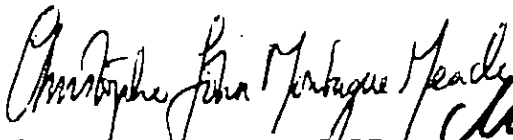
as receiving Office

and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

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



Michel PAIRET



Christopher J. Montague MEADE



Michael P. PIEPER

Date:

29/1/03



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 30 751.2

Anmeldetag: 09. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

Bezeichnung: Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis
neuer Anticholinergika und EGFR-Kinase-Hemmern

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. März 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



Boehringer
Ingelheim

68

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG - 55216 Ingelheim am Rhein

World Intellectual Property
Organization
34, chemin des Colombettes
CH-1211 Genf 20
SCHWEIZ

Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co. KG

19 December 2003

Request according to Rule 92bis.1a PCT

International Patent Application No: PCT/EP03/06788
Our Ref.: Case 1/1365-PCT

In accordance to Rule 92 bis.1a PCT the applicant requests the following
inventor/applicant (for US) to be added:

Birgit JUNG
SchoBäcker 9
88471 Laupheim, Germany
Nationality: German

Power of Attorney form executed by the inventor/applicant (for US) is
attached to this letter.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
ppa.

Dr. Kompter

i. V.

Dr. Weymann

Our reference
Wy/ZI Case 1/1365

Dr. Markus Weymann
Phone +49/61 32/77-24 63
Fax +49/61 32/77-43 77

Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany
Phone +49/61 32/77-0
Fax +49/61 32/72-0
www.boehringer-ingelheim.com

Seat Ingelheim am Rhein
Commercial Register
Bingen HR A 2206

Deutsche Bank AG
BLZ 550 700 40
Account No. 0110 320

General Partner
Boehringer Ingelheim
Komplementär GmbH

Board
Ulrich Pitkamin (Chairman)
Axel Eppert (Vice Chairman)
Dr Wolfram Carlus
Alexander Dehio
Hans-Joachim Geppert
Dr André Hertkorn
Prof. Dr Dieter Hinzen
Jürgen Hüselerth
Dr Herbert Staln
Dr Martin Wanning

Chairman of the
Supervisory Board
Dr Dr Andreas Bärner

Seat Ingelheim am Rhein
Commercial Register
Bingen HR B 3260

PCT

POWER OF ATTORNEY

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

(PCT Rule 90.4)

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

Birgit JUNG, Schossaecker 9, 88471 Laupheim, Germany

hereby appoints (appoint) the following person as:

☐

agent

☒

common representative

Name and address

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

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

to represent the undersigned before

☒

all the competent International Authorities

☐

the International Searching Authority only

☐

the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below:

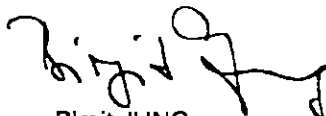
Title of the invention:

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1385

International application number (if already available):

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

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


 Birgit JUNG

Date:

17 Dec 2003

26. Jan. 2004

PATENT COOPERATION TREATY

70

SB	gesehen	erledigt
W		

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

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

Date of mailing (day/month/year) 19 January 2004 (19.01.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1-1365-PCT	
International application No. PCT/EP2003/006788	International filing date (day/month/year) 26 June 2003 (26.06.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

JUNG, Birgit
Schossäcker 9
88471 Laupheim
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant/inventor for the
United States of America only.

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

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

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

Facsimile No. (41-22) 338-7080

Authorized officer

Carole GAUD

Telephone No. (41-22) 338 8227

From the INTERNATIONAL BUREAU

71

PCT

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

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Binger Straße 173
55218 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Financ. CO. Patents

26. Jan. 2004

SB gesehen erledigt

24

IMPORTANT NOTICE

Date of mailing (day/month/year) 15 January 2004 (15.01.2004)		
Applicant's or agent's file reference: 1-1365-PCT		
International application No. PCT/EP2003/006788	International filing date (day/month/year) 26 June 2003 (26.06.2003)	Priority date (day/month/year) 09 July 2002 (09.07.2002)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al		

ERFASST

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

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, EP, 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, 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, PG, 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 15 January 2004 (15.01.2004) under No. WO 2004/004775

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 Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Gijsbertus Beijer - Carlos Roy Telephone No. (41-22) 338.91.11
--	---

19 Aug. 2003

PATENT COOPERATION TREATY

SB	recherchen	erledigt
W		PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 07 August 2003 (07.08.03)	
Applicant's or agent's file reference 1-1365-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/00788	International filing date (day/month/year) 26 June 2003 (26.06.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 09 July 2002 (09.07.02)
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 update 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 July 2002 (09.07.02)	102 30 751.2	DE	31 July 2003 (31.07.03)

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

Facsimile No. (41-22) 338-7080

Form PCT/IB/304 (July 1998)

Authorized officer

Bruno LE FEUVRE

Telephone No. (41-22) 338 7086

005792844

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

73

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE	Eingang CD Patents 28. Okt. 2003	MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE (Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;">SB</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">gesehen</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">erledigt</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ju</td> <td style="text-align: center;">///</td> <td style="text-align: center;">///</td> </tr> </table>		SB	gesehen	erledigt	Ju	///	///	Absendetermin (Tag/Monat/Jahr) 27-10-2003
SB	gesehen	erledigt						
Ju	///	///						
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1365-PCT		WICHTIGE MITTEILUNG						
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/ 06788	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/06/2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 09/07/2002						
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.								

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

16/10/2003

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

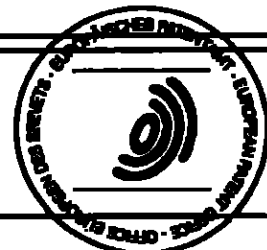
- ☒ dem tatsächlichen Eingangsdatum des Antrags bei der Behörde (Regel 61.1 b)).
- ☐ dem tatsächlichen Datum, an dem der Antrag für die Behörde entgegengenommen worden ist (Regel 59.3 e)).
- ☐ dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IP/EA/404)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

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

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

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

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter KEMLE S Y G Tel. (+49-89) 2399-8588
---	--



Telefax



**Boehringer
Ingelheim**

4474

World Intellectual Property Organization
34, Chemin des Colombettes
CH-1211 Genf 20

Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co. KG

Fax.: +(41 22) 338 83 39

Pages 1

02 November 2004

Request pursuant to Rule 92 bis.1 PCT

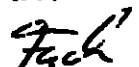
International Patent Application Publication No. PCT/EP2003/006788
Our Ref.: Case 1/1365-PCT

The applicant requests under rule 92 bis.1 PCT to record the new address of the following inventor for US:

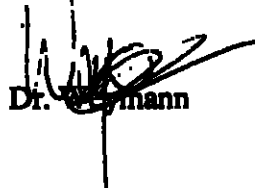
Former address: Dr. Christopher J. Montague MEADE
Burgstrasse 104
55411 Bingen
Germany

new address: Dr. Christopher J. Montague MEADE
Am Strudel 15
88437 Maselheim
Germany

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


Dr. Fuchs

i.V.


Dr. Weymann

Our reference
Wy/ZI Case 1/1365

Dr. Marius Weymann
Phone +49/61 32/77-24 63
Fax +49/61 32/77-43 77

Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany
Phone +49/61 32/77-0
Fax +49/61 32/72-0
www.boehringer-ingelheim.com

Seat Ingelheim am Rhein
Commercial Register
Bingen HR A 2206

Deutsche Bank AG
BLZ 550 700 40
Account No. 0110 320

General Partner
Boehringer Ingelheim
Komplementär GmbH

Board
Ulrich Pitkamin (Chairman)
Axel Eppert (Vice Chairman)
Dr Wolfram Carlus
Alexander Dehio
Mark Hagmann
Dr André Hertkorn
Prof. Dr Dieter Hinzen
Jürgen Hüsselrath
Dr Herbert Stein
Dr Martin Wanning

Chairman of the
Supervisory Board
Dr Dr Andreas Barner

Seat Ingelheim am Rhein
Commercial Register
Bingen HR B 3260

PATENT COOPERATION TREATY

75

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

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

SB received entered

22 Nov. 2004

Date of mailing (day/month/year) 08 November 2004 (08.11.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1-1385-PCT	
International application No. PCT/EP2003/006788	International filing date (day/month/year) 26 June 2003 (26.06.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address MEADE, Christopher, John, Montague Burgstrasse 104 55411 Bingen Germany	State of Nationality GB	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address MEADE, Christopher, John, Montague Am Strudel 15 55437 Miesenheim Germany	State of Nationality GB	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Carole GAUD
Facsimile No. (41-22) 338 70 80	Telephone No. (41-22) 338 8227

Form PCT/IB/804 (March 1994)

006485157

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/ EP

PCT



ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

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

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

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

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1365-PCT	
Internationales Aktenzzeichen PCT/EP03/06788	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28. Juni 2003 (26.06.2003)	(Frühester) Prioritätsangabe (Tag/Monat/Jahr) 09. Juli 2002 (09.07.2002)	
Bezeichnung der Erfindung Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis neuer Antichollnergika und EGFR-Kinase-Hemmern			
Feld Nr. II ANMELDER			
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim DE		Telefonnr.: 06132/77-2483	
		Telefaxnr.: 06132/77-4377	
		Fernschreiber:.	
		Registrierungs- des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) PAIRET, Michel Birkenharderstrasse 6 88400 Biberach DE			
Staatsangehörigkeit (Staat): FR		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) MEADE, Christopher, John, Montague Burgstrasse 104 55411 Bingen DE			
Staatsangehörigkeit (Staat): GB		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
☒ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.			

Formblatt PCT/IPEA/401 (Blatt 1) (März 2001; Nachdruck Juli 2003)

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

Fortsetzung von Feld Nr. II ANMELDER	
Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) PIEPER, Michael, P. Geschwister-Scholl-Strasse 45 88400 Biberach DE	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
☐ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER: ODER ZUSTELLANSCHRIFTDie folgende Person ist ☐ Anwalt ☒ gemeinsamer Vertreter

- und ☒ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.
- ☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.
- ☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

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

Telefonnr.:

06132/77-2463

Telefaxnr.:

06132/77-4377

Fernschreiber:

Registrierungs- des Anwalts beim Amt:

- ☐ **Zustellanschrift:** Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und stattdessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG**Erklärung betreffend Änderungen:***

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

- ☐ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung der Beschreibung ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

- der Patentansprüche ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19 (ggf. zusammen mit einer Erklärung) ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

- der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34 aufgenommen wird.

2. ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.

3. ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufgeschoben wird, sofern die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 Absatz d). (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)

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

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: Deutsch

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

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

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

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

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

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

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

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

erhalten nicht erhalten

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung | 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift |
| 2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht | 6. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form |
| 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht | 7. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen |
| 4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht: Aktenzeichen (falls vorhanden): | 8. ☐ sonstige (einzeln auflühren): |

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

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

ppa.

Dr. Kompter

i.V.
Dr. Weymann

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

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

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

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

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

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

PCT



BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

80

Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Internationales Aktenzeichen PCT/EP03/06788 Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1365-PCT	Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen Eingangsstempel der IPEA
Anmelder	
Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	
1. Gebühr für die vorläufige Prüfung	1.530 € P
2. Bearbeitungsgebühr (Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.)	159 € H
3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein	1.689 € INSGESAMT
Zahlungsart	
☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten) ☐ Scheck ☐ Postanweisung ☐ Bankwechsel	☐ Barzahlung ☐ Gebührenmarken ☐ Kupons ☐ Sonstige (einzeln angeben):
ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGSauftrag <i>(diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)</i>	
☒ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen. ☒ (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.	IPEA/ <u>EP</u> Kontonummer: <u>2800.0140</u> Datum: <u>14.10.2003</u> Name: <u>BOEHRINGER INGELHEIM GMBH</u> Unterschrift: <u>Dr. Kompter</u> <u>Dr. Weymann</u>

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

81

An:		PCT							
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE									
20. Juli 2004		MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS (Regel 71.1 PCT)							
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">SB</td> <td style="width: 40%;">gesehen</td> <td style="width: 40%;">erledigt</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">11</td> <td style="text-align: center;">11</td> </tr> </table>		SB	gesehen	erledigt	20	11	11	Absendedatum (Tag/Monat/Jahr) 19.07.2004	
SB	gesehen	erledigt							
20	11	11							
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1365-PCT		WICHTIGE MITTEILUNG							
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/06788	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26.06.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 09.07.2002							
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.									
- Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt. - Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt. - Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln. ERINNERUNG Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information). Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten. Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen. Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.									
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde Europäisches Patentamt D-80286 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Bevollmächtigter Beauftragter Ladurner, Y Tel. +49 89 2399-7913 							

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

82

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1385-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA418)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/06788	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26.06.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 09.07.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K45/06		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 68.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 16.10.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 19.07.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Bevollmächtigter Beauftragter Engl. B Tel. +49 89 2399-8283 

I. Grundlage des Berichts

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

Beschreibung, Seiten

1-29 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-36 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/1 In der ursprünglich eingereichten Fassung

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

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

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

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

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

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

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

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 03/06788**

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

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

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

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

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-36 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche 1-36 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-36 (siehe Beiblatt) |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V:

Die folgende im Internationalen Recherchenbericht genannte Druckschrift wird als relevant erachtet:

D1: WO-A-02/32899

Zusätzlich wird folgende Druckschrift in das Verfahren eingeführt (Kopie beiliegend):

D2: WO-A-02/18370

D1 beschreibt anticholinergisch wirksame Verbindungen unter anderem zur Behandlung von Asthma und Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Seite 24, Zeile 36-37), D2 beschreibt Verbindungen, vorwiegend Chinazoline, mit Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion (Seite 19, Zeilen 6-16) zur Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge (Seite 21, Zeilen 15-24).

Die vorliegenden Verbindungen der Formel 1 sind identisch mit den aus D1 bekannten, die vorliegenden Verbindungen 2, wie sie in den Ansprüchen 5 bis 7 dargestellt sind, entsprechen strukturell den aus D2 bekannten.

Kombination von Anticholinergika mit EGF-R-Hemmern sind im Stand der Technik nicht beschrieben, die vorliegenden Ansprüche werden daher als neu angesehen (Artikel 33 (2) PCT).

D1, Seite 25, Zeilen 10-16, schlägt die Kombination der beschriebenen Anticholinergika mit anderen Wirkstoffen vor, D2, Seite 22, Zeile 26, bis Seite 23, Zeile 3, schlägt die Kombination der beschriebenen EGF-R-Hemmer z.B. mit anderen Atemwegstherapeutika vor. Die Kombination der aus D1 und D2 bekannten Wirkstoffe wird daher als durch den Stand der Technik naheliegend angesehen, eine erfinderische Tätigkeit (Artikel 33 (3) PCT) für die beanspruchten Kombinationen kann daher in Abwesenheit eines für dieselben dargelegten für den Fachmann überraschenden Effektes nicht anerkannt werden.

Die Druckschrift D3: WO-A-03/068264, deren Prioritätsdatum vor und deren Veröffentlichungsdatum nach dem vorliegend beanspruchten Prioritätstag liegt, könnte für die Beurteilung von erfinderischer Tätigkeit relevant werden.

Ansprüche 33 und 35 umfassen ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers und könnten als unzulässig befunden werden. Der Gegenstand des Anspruchs 34 ist nicht klar (Artikel 6 PCT), da der Inhalt der darin genannten WO-Schriften dem Leser nicht bekannt ist.

Traducción

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

87

Referencia del expediente del agente o solicitante 1-1365-PCT	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/06788	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 26/06/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 09/07/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 45/06		
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 <u>5</u> 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 16/10/2003	Fecha de terminación de este reporte 19/07/2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina de patentes Europea D-80298 Munich Tel.: (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario Autorizado Engl, B Teléfono No. (+49-89) 2399 5283

Formato PCT/IPEA409 (portada) P20478 (enero 2004)

I. Base del Informe

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

La descripción, páginas

1-29 como se presentaron originalmente

Las reivindicaciones, números

1-36 como se presentaron originalmente

Los dibujos, hojas

1/1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. Cualquier observación adicional:

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

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-36	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel Inventivo (NI)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-36	NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1-36 (ver hoja)	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Ver Hoja Separada

Con relación al punto V:

La publicación citada en el informe de búsqueda internacional a continuación es considerada como relevante:

D1: WO-A-02/32899

Adicionalmente se incluye la siguiente publicación en el proceso (se anexa copia)

D2: WO-A-02/18370

El documento D1 describe composiciones anticolinérgicas efectivas, entre otras, para el tratamiento de asma y enfermedades de obstrucción pulmonaria crónicas (pagina 24, renglón 36 – 37), el documento D2 describe composiciones, sobre todo quinazolina, con efecto inhibidor sobre la señal de transducción (página 19, renglones 6 – 16) emitida por el Receptor del Factor de Crecimiento de Epidermis (R-FCE), para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones (página 21, renglones 15 - 24).

Las presentes composiciones de la fórmula 1 son idénticas a las conocidas por el documento D1, las presentes composiciones 2, como se definen en las reivindicaciones 5 a 7, corresponden estructuralmente a las conocidas por el documento D2.

La combinación de Anticolinergicos con inhibidores de R-FCE no son descritos en el estado de la técnica, por lo tanto las presentes reivindicaciones se consideran como nuevas (Artículo 33 (2) del PCT).

El documento D1, página 25, renglones 10 a 16, propone la combinación de los anticolinérgicos con otros ingredientes activos, y el documento D2, página 22, renglón 26, a la página 23, renglón 3, propone la combinación de los inhibidores de R-FCE descritos con, por ejemplo, otros terapéuticos de las vías respiratorias. Por lo tanto, la combinación de los componentes activos conocidos por los documentos D1 y D2 es considerada como

que es revelada por el estado de la técnica, por lo cual no se puede reconocer un nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT) para las combinaciones reivindicadas dada la ausencia de un efecto sorprendente de las mismas para un experto en el área.

La publicación D3: WO-A-03/068264, cuya fecha de prioridad es anterior a la presente fecha de prioridad y cuya fecha de publicación es posterior a la presente fecha de prioridad reivindicada, podría ser relevante para la evaluación del nivel inventivo.

Las reivindicaciones 33 y 35 comprenden un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano y podían considerarse como no admisibles. El objeto de la reivindicación 34 no es claro (Artículo 6 del PCT, puesto que el contenido de las escrituras-WP mencionadas en la misma no son conocidas para el lector.

Nuevas composiciones de medicamentos a base de nuevos anticolinérgicos e inhibidores de EGFR-quinasa

La presente invención se refiere a nuevas composiciones de medicamentos a
base de nuevos anticolinérgicos e inhibidores de EGFR-quinasa, a procedimientos
para su preparación, así como a su uso en la terapia de enfermedades de las vías
respiratorias.

Descripción de la invención

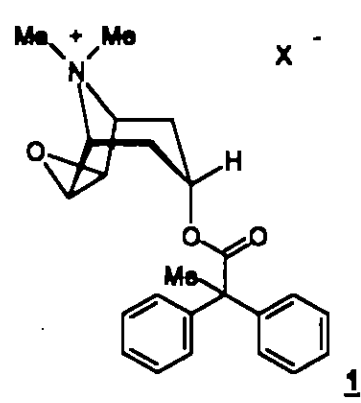
La presente invención se refiere a nuevas composiciones de medicamentos a
base de nuevos anticolinérgicos e inhibidores de EGFR-quinasa, a procedimientos
para su preparación, así como a su uso en la terapia de enfermedades de las vías
respiratorias.

Sorprendentemente, se puede observar un efecto terapéutico inesperadamente
ventajoso, en particular un efecto sinérgico en el tratamiento de enfermedades de las
vías respiratorias inflamatorias y/u obstructivas cuando uno o varios, preferiblemente un
anticolinérgico de la fórmula 1, pasa a emplearse junto con uno o varios,
preferiblemente un inhibidor de EGFR-quinasa 2. En virtud de este efecto sinérgico,
las combinaciones de medicamentos conformes a la invención se pueden emplear en
una dosificación menor que en el caso de la monoterapia, por lo demás habitual, de
los compuestos individuales.

Las combinaciones de principios activos conformes a la invención se
caracterizan, además, de manera sorprendente, tanto por una rápida aparición del
efecto, como por una duración persistente del efecto. Esto es de particular importancia
para el bienestar del paciente, ya que, por una parte, tras la aplicación de la
combinación, éste percibe una rápida mejoría de su estado y, por otra parte, en virtud
de la larga duración del efecto, es suficiente una aplicación una vez al día. Los efectos
precedentemente mencionados se observan tanto en el caso de aplicación simultánea
dentro de una única formulación de principios activos, como en el caso de aplicación
sucesiva de los dos principios activos en formulaciones separadas. Se prefiere,
conforme a la invención, la aplicación simultánea de los dos componentes de principio
activo en una única formulación.

En el marco de la presente invención pasan a emplearse como anticolinérgico
las sales de la fórmula 1

2



en donde

5 X⁻ significa un anión cargado negativamente una vez, preferiblemente un anión elegido del grupo consistente en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato.

Preferiblemente, pasan a emplearse las sales de la fórmula 1, en donde

10 X⁻ significa un anión cargado negativamente una vez, elegido del grupo cloruro, bromuro, 4-toluenosulfonato y metanosulfonato, preferiblemente bromuro.

De manera particularmente preferida, pasan a emplearse las sales de la fórmula 1, en donde

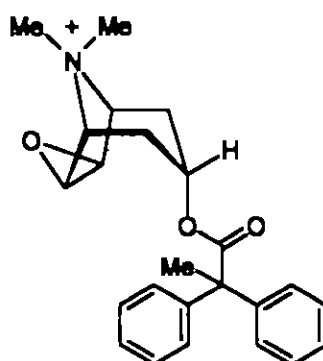
15 X⁻ significa un anión cargado negativamente una vez, elegido del grupo cloruro, bromuro y metanosulfonato, preferiblemente bromuro.

Conforme a la invención, es particularmente preferida la sal de la fórmula 1, en la que

X⁻ representa bromuro.

20 Las sales de la fórmula 1 son conocidas por la solicitud de patente internacional WO 02/32899.

En el marco de la presente solicitud de patente se puede reconocer una referencia explícita al catión farmacológicamente activo de la fórmula



mediante el empleo de la denominación 1'. Una referencia a compuestos 1 incluye, por naturaleza, una referencia al catión 1'.

- 5 En el marco de la presente invención, por inhibidores de EGFR-quinasa (en lo que sigue 2) se entienden preferiblemente los compuestos seleccionados del grupo consistente en 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-[4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)-carbonil]-piperazin-1-il]-etoxi]-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-[(S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il]-etoxi]-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
- 10 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-[(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il]-butiloxi]-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-[(S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il]-butiloxi]-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 15 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N-[2-(etoxycarbonil)-etil]-N-(etoxycarbonil)metil]-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[[3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[[4-[(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[[4-[(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[[4-[(R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
- 20 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[2-[(S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[(4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N,N-
- 25

- dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxo-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[[4-(N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[[4-(N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)-amino]-8-[[4-(N-(tetrahidropirán-4-il)-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxo-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxo-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etilil-fenil)amino]-8,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-(4-hidrox-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 3-cloro-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino]-8-(5-[[2-metanosulfoni-etil]amino]metil)-furan-2-il)quinazolina, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF y el anticuerpo monoclonal (acm) ICR-62.
- 25 Se prefieren los inhibidores de EGFR-quinasa 2 seleccionados del grupo consistente en 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-[4-((S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)-carbonil)-piperazin-1-il]-etoxi)-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi)-8-[(vinilcarbonil)-amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-8-[(vinilcarbonil)-amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N,N-diethyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-
- 30
- 35

fluorofenil)amino]-8-[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropil-
metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[(4-[N-(2-(etoxi-carbonil)-etil)-N-
[(etoxycarbonil)metil]amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropil]metoxi-quinazolina,
4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropil-
5 metoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)-amino]-8-[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-
amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[4-((R)-8-metil-
2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-
cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[(4-[bis-(2-metoxietil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-
ciclopropil]metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[4-((R)-8-metil-2-oxo-
10 morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-
[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[4-((R)-2-metoximetil-8-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-
buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[2-
((S)-8-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-
amino]-8-[(4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropil-
15 metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-
buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[4-
((S)-2-metoximetil-8-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-
quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-
buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[(4-[N-(2-
20 metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-
[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[(4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]ami-
no)-7-ciclopropil]metoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[(4-[N-(tetrahidropiran-
4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-
cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[4-(N,N-dimetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-((R)-
25 tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[4-(N,N-dimetil-
amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-
4-fluorofenil)amino]-8-[(4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-
ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[4-(N-ciclopropil-N-metil-
amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofe-
30 nil)amino]-8-[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-
il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-
buten-1-il]amino)-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-
fenil)amino]-8-[(4-dimetilamino-ciclohexil)amino]-pirimidina[5,4-d]pirimidina ó 4-[(3-cloro-
4-fluorofenil)amino]-8-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina.

35 Se prefieren particularmente los inhibidores de EGFR-quinasa 2 seleccionados

del grupo consistente en 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-[4-((S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil)-piperazin-1-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-{N-[2-(etoxycarbonil)-etil]-N-[(etoxycarbonil)metil]-amino}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)-amino]-6-[(4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina y

10 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[3-(morfolin-4-il)-propilo]-7-metoxi-quinazolina.

Una referencia a los inhibidores de EGFR-quinasa 2 precedentemente mencionados incluye, en el marco de la presente invención, una referencia a sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, eventualmente existentes.

Por las sales por adición de ácidos fisiológica o farmacológicamente compatibles, que pueden ser formadas por 2, se entienden, conforme a la invención, sales farmacéuticamente compatibles que se seleccionan de las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Conforme a la invención se prefieren aquellas sales de los

15 20 compuestos 2 que se seleccionan de las sales del ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metanosulfónico.

La aplicación de las combinaciones de medicamentos a base de 1 y 2 conformes a la invención se efectúa preferiblemente por vía inhalativa. En este caso, pueden pasar a emplearse polvos para inhalación adecuados que, envasados en

25 cápsulas adecuadas (inhaletas), son aplicados mediante inhaladores para polvos correspondientes. Alternativamente a ello, una aplicación por inhalación puede realizarse también mediante la aplicación de aerosoles para inhalación adecuados. A ellos pertenecen también aerosoles para inhalación en forma de polvo que contienen, por ejemplo, HFA134a, HFA227 o sus mezclas en calidad de gas propulsor. La

30 aplicación por inhalación puede efectuarse, además, mediante soluciones adecuadas de la combinación de medicamentos a base de 1 y 2.

Un aspecto de la presente invención se refiere, de manera correspondiente, a un medicamento que contiene una combinación de 1 y 2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un medicamento que

35 contiene una o varias sales 1 y uno o varios compuestos 2, eventualmente en forma

de sus solvatos o hidratos. También en este caso, los principios activos pueden estar contenidos conjuntamente en una única forma de administración o en dos formas de administración separadas. Conforme a la invención se prefieren medicamentos que contienen los principios activos 1 y 2 en una única forma de administración.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un medicamento el cual, junto a cantidades terapéuticamente eficaces de 1 y 2 contiene una sustancia de soporte o coadyuvante farmacéuticamente compatible. Otro aspecto, particularmente preferido, de la presente invención se refiere a un medicamento el cual, junto a cantidades terapéuticamente eficaces de 1 y 2, no contiene una sustancia de soporte
10 ni coadyuvante farmacéuticamente compatible.

La presente invención se refiere, además, al uso de 1 y 2 para la preparación de un medicamento que contiene cantidades de 1 y 2 terapéuticamente eficaces, para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas, en particular de asma o de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC),
15 así como de sus complicaciones tales como, por ejemplo, hipertensión pulmonar, junto a ellas, también rinitis alérgica y no alérgica, en la medida en que, desde un punto de vista terapéutico, no esté contraindicado un tratamiento con inhibidores de EGFR-quinasa, mediante aplicación simultánea o sucesiva.

La presente invención se dirige, además, al uso, simultáneo o sucesivo, de
20 dosis terapéuticamente eficaces de la combinación de los medicamentos 1 y 2 precedentes para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias y/u obstructivas, en particular de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), así como de sus complicaciones tales como, por ejemplo, hipertensión pulmonar, junto a ellas también rinitis alérgica y no alérgica, en la medida
25 en que, desde un punto de vista terapéutico, no esté contraindicado un tratamiento con inhibidores de EGFR-quinasa, mediante aplicación simultánea o sucesiva.

En las combinaciones de principios activos a base de 1 y 2 conformes a la invención, los componentes 1 y 2 pueden estar contenidos en forma de sus enantiómeros, mezclas de los enantiómeros o en forma de los racematos.

30 Las relaciones en las que pueden emplearse los dos principios activos 1 y 2 en las combinaciones de principios activos conformes a la invención son variables. Los principios activos 1 y 2 pueden presentarse eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos. En función de la elección de los compuestos 1 ó 2 las relaciones ponderales empleables en el marco de la presente invención varían en función del diferente peso
35 molecular de los distintos compuestos, así como en virtud de su diferente poder de

acción. Por normal general, las combinaciones de medicamentos conformes a la invención pueden contener los compuestos 1 y 2 en relaciones ponderales que se encuentran en un intervalo de 1:300 a 80:1, preferiblemente de 1:200 a 30:1. En el caso de las combinaciones de medicamentos particularmente preferidas, las cuales,

5 junto a un compuesto de la fórmula 1, contienen un compuesto seleccionado del grupo consistente en 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((R)-8-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butilox]-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-8-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butilox]-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-[4-((S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil)-piperazin-1-il]-etox]-

10 6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-8-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etox]-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[(4-[N-[2-(etoxycarbonil)-etil]-N-[(etoxycarbonil)metil]-amino]-1-oxo-2-butan-1-il)amino]-7-ciclopropilmetox-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-butan-1-il]amino]-7-ciclopropilmetox-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-

15 fenil)amino]-8-[3-(morfolin-4-il)-propilox]-7-metox-quinazolina como inhibidores de EGFR-quinasa 2, las relaciones ponderales de 1 a 2 se encuentran, de manera particularmente preferida, en un intervalo en el que los cationes 1' y 2 están contenidos en relaciones de 1:180 a 15:1, más preferiblemente de 1:150 a 3:1, de manera particularmente preferida de 1:100 a 1:30.

20 La aplicación de los medicamentos conformes a la invención que contienen las combinaciones a base de 1 y 2 se efectúa habitualmente de manera que 1 y 2 están contenidos conjuntamente en dosificaciones de 1000 a 100000 µg, preferiblemente de 1500 a 50000 µg, de manera particularmente preferida de 2000 a 10000 µg, más preferiblemente de 2500 a 7500 µg por dosis individual. Por ejemplo, las

25 combinaciones a base de 1 y 2 conformes a la invención contienen una cantidad de 1' e inhibidor de EGFR-quinasa 2 tal, que la dosificación total por dosis individual asciende a 2500 µg, 2550 µg, 2600 µg, 2650 µg, 2700 µg, 2750 µg, 2800 µg, 2850 µg, 2900 µg, 2950 µg, 3000 µg, 3050 µg, 3100 µg, 3150 µg, 3200 µg, 3250 µg, 3300 µg, 3350 µg, 3400 µg, 3450 µg, 3500 µg, 3550 µg, 3600 µg, 3650 µg, 3700 µg, 3750 µg,

30 3800 µg, 3850 µg, 3900 µg, 3950 µg, 4000 µg, 4050 µg, 4100 µg, 4150 µg, 4200 µg, 4250 µg, 4300 µg, 4350 µg, 4400 µg, 4450 µg, 4500 µg, 4550 µg, 4600 µg, 4650 µg, 4700 µg, 4750 µg, 4800 µg, 4850 µg, 4900 µg, 4950 µg, 5000 µg, 5050 µg, 5100 µg, 5150 µg, 5200 µg, 5250 µg, 5300 µg, 5350 µg, 5400 µg, 5450 µg, 5500 µg, 5550 µg, 5600 µg, 5650 µg, 5700 µg, 5750 µg, 5800 µg, 5850 µg, 5900 µg, 5950 µg, 6000 µg,

35 6050 µg, 6100 µg, 6150 µg, 6200 µg, 6250 µg, 6300 µg, 6350 µg, 6400 µg, 6450 µg,

6500 µg, 6550 µg, 6600 µg, 6650 µg, 6700 µg, 6750 µg, 6800 µg, 6850 µg, 6900 µg, 6950 µg, 7000 µg, 7050 µg, 7100 µg, 7150 µg, 7200 µg, 7250 µg, 7300 µg, 7350 µg, 7400 µg, 7450 µg, 7500 µg o similar. Las propuestas de dosificación por dosis individual precedentemente mencionadas no se han de considerar limitadas a los valores numéricos explícitamente indicados, sino que sirven solamente como dosificaciones divulgadas a título de ejemplo. Naturalmente, quedan abarcadas por los presentes valores explicados a título de ejemplo también dosificaciones que fluctúan en un intervalo de aprox. +/- 25 µg en torno a los valores numéricos antes mencionados. En el caso de estos intervalos de dosificación los principios activos 1' y 2 pueden estar contenidos en las relaciones ponderales precedentemente descritas.

Por ejemplo, y sin limitar el alcance de la invención a ello, las combinaciones a base de 1 y 2 conformes a la invención pueden contener una cantidad de 1' e inhibidor de EGFR-quinasa 2 tal, que por dosis individual se apliquen 16,5 µg de 1' y 2500 µg de 2, 16,5 µg de 1' y 3000 µg de 2, 16,5 µg de 1' y 3500 µg de 2, 16,5 µg de 1' y 4000 µg de 2, 16,5 µg de 1' y 4500 µg de 2, 16,5 µg de 1' y 5000 µg de 2, 16,5 µg de 1' y 5500 µg de 2, 16,5 µg de 1' y 6000 µg de 2, 16,5 µg de 1' y 6500 µg de 2, 16,5 µg de 1' y 7000 µg de 2, 33,1 µg de 1' y 2500 µg de 2, 33,1 µg de 1' y 3000 µg de 2, 33,1 µg de 1' y 3500 µg de 2, 33,1 µg de 1' y 4000 µg de 2, 33,1 µg de 1' y 4500 µg de 2, 33,1 µg de 1' y 5000 µg de 2, 33,1 µg de 1' y 5500 µg de 2, 33,1 µg de 1' y 6000 µg de 2, 33,1 µg de 1' y 6500 µg de 2, 33,1 µg de 1' y 7000 µg de 2, 49,5 µg de 1' y 2500 µg de 2, 49,5 µg de 1' y 3000 µg de 2, 49,5 µg de 1' y 3500 µg de 2, 49,5 µg de 1' y 4000 µg de 2, 49,5 µg de 1' y 4500 µg de 2, 49,5 µg de 1' y 5000 µg de 2, 49,5 µg de 1' y 5500 µg de 2, 49,5 µg de 1' y 6000 µg de 2, 49,5 µg de 1' y 6500 µg de 2, 49,5 µg de 1' y 7000 µg de 2, 82,8 µg de 1' y 2500 µg de 2, 82,8 µg de 1' y 3000 µg de 2, 82,8 µg de 1' y 3500 µg de 2, 82,8 µg de 1' y 4000 µg de 2, 82,8 µg de 1' y 4500 µg de 2, 82,8 µg de 1' y 5000 µg de 2, 82,8 µg de 1' y 5500 µg de 2, 82,8 µg de 1' y 6000 µg de 2, 82,8 µg de 1' y 6500 µg de 2, 82,8 µg de 1' y 7000 µg de 2, 165,1 µg de 1' y 2500 µg de 2, 165,1 µg de 1' y 3000 µg de 2, 165,1 µg de 1' y 3500 µg de 2, 165,1 µg de 1' y 4000 µg de 2, 165,1 µg de 1' y 4500 µg de 2, 165,1 µg de 1' y 5000 µg de 2, 165,1 µg de 1' y 5500 µg de 2, 165,1 µg de 1' y 6000 µg de 2, 165,1 µg de 1' y 6500 µg de 2, 165,1 µg de 1' y 7000 µg de 2, 208,4 µg de 1' y 2500 µg de 2, 208,4 µg de 1' y 3000 µg de 2, 208,4 µg de 1' y 3500 µg de 2, 208,4 µg de 1' y 4000 µg de 2, 208,4 µg de 1' y 4500 µg de 2, 208,4 µg de 1' y 5000 µg de 2, 208,4 µg de 1' y 5500 µg de 2, 208,4 µg de 1' y 6000 µg de 2, 208,4 µg de 1' y 6500 µg de 2, 208,4 µg de 1' y 7000 µg de 2, 412,8 µg de 1' y 2500 µg de 2, 412,8 µg de 1' y 3000 µg de 2, 412,8 µg de 1' y 3500 µg de 2,

412,8 µg de 1' y 4000 µg de 2, 412,8 µg de 1' y 4500 µg de 2, 412,8 µg de 1' y 5000 µg de 2, 412,8 µg de 1' y 5500 µg de 2, 412,8 µg de 1' y 6000 µg de 2, 412,8 µg de 1' y 6500 µg de 2 ó 412,8 µg de 1' y 7000 µg de 2.

Si como combinación a base de 1 y 2 preferida conforme a la invención se utiliza la combinación de principios activos en la que 1 representa el bromuro, las cantidades de principios activos de 1' y 2 aplicadas por dosis individual, mencionadas precedentemente a título de ejemplo, corresponden a las cantidades de 1 y 2 aplicadas por dosis individual siguientes:

5 20 µg de 1 y 2500 µg de 2, 20 µg de 1 y 3000 µg de 2, 20 µg de 1 y 3500 µg de 2, 20 µg de 1 y 4000 µg de 2, 20 µg de 1 y 4500 µg de 2, 20 µg de 1 y 5000 µg de 2, 20 µg de 1 y 5500 µg de 2, 20 µg de 1 y 6000 µg de 2, 20 µg de 1 y 6500 µg de 2, 20 µg de 1 y 7000 µg de 2, 40 µg de 1 y 2500 µg de 2, 40 µg de 1 y 3000 µg de 2, 40 µg de 1 y 3500 µg de 2, 40 µg de 1 y 4000 µg de 2, 40 µg de 1 y 4500 µg de 2, 40 µg de 1 y 5000 µg de 2, 40 µg de 1 y 5500 µg de 2, 40 µg de 1 y 6000 µg de 2, 40 µg de 1 y 6500 µg de 2, 40 µg de 1 y 7000 µg de 2, 60 µg de 1 y 2500 µg de 2, 60 µg de 1 y 3000 µg de 2, 60 µg de 1 y 3500 µg de 2, 60 µg de 1 y 4000 µg de 2, 60 µg de 1 y 4500 µg de 2, 60 µg de 1 y 5000 µg de 2, 60 µg de 1 y 5500 µg de 2, 60 µg de 1 y 6000 µg de 2, 60 µg de 1 y 6500 µg de 2, 60 µg de 1 y 7000 µg de 2, 100 µg de 1 y 2500 µg de 2, 100 µg de 1 y 3000 µg de 2, 100 µg de 1 y 3500 µg de 2, 100 µg de 1 y 4000 µg de 2, 100 µg de 1 y 4500 µg de 2, 100 µg de 1 y 5000 µg de 2, 100 µg de 1 y 5500 µg de 2, 100 µg de 1 y 6000 µg de 2, 100 µg de 1 y 6500 µg de 2, 100 µg de 1 y 7000 µg de 2, 200 µg de 1 y 2500 µg de 2, 200 µg de 1 y 3000 µg de 2, 200 µg de 1 y 3500 µg de 2, 200 µg de 1 y 4000 µg de 2, 200 µg de 1 y 4500 µg de 2, 200 µg de 1 y 5000 µg de 2, 200 µg de 1 y 5500 µg de 2, 200 µg de 1 y 6000 µg de 2, 200 µg de 1 y 6500 µg de 2, 200 µg de 1 y 7000 µg de 2, 250 µg de 1 y 2500 µg de 2, 250 µg de 1 y 3000 µg de 2, 250 µg de 1 y 3500 µg de 2, 250 µg de 1 y 4000 µg de 2, 250 µg de 1 y 4500 µg de 2, 250 µg de 1 y 5000 µg de 2, 250 µg de 1 y 5500 µg de 2, 250 µg de 1 y 6000 µg de 2, 250 µg de 1 y 6500 µg de 2 ó 250 µg de 1 y 7000 µg de 2, 500 µg de 1 y 2500 µg de 2, 500 µg de 1 y 3000 µg de 2, 500 µg de 1 y 3500 µg de 2, 500 µg de 1 y 4000 µg de 2, 500 µg de 1 y 4500 µg de 2, 500 µg de 1 y 5000 µg de 2, 500 µg de 1 y 5500 µg de 2, 500 µg de 1 y 6000 µg de 2, 500 µg de 1 y 6500 µg de 2 ó 500 µg de 1 y 7000 µg de 2.

La aplicación de las combinaciones de principios activos a base de 1 y 2 conformes a la invención se efectúa preferiblemente por vía inhalativa. Para ello, los componentes 1 y 2 deben disponerse en formas de administración inhalables.

35 Como formas de administración inhalables entran en consideración polvos para

Inhalación, aerosoles dosificables con contenido en gases propulsores o soluciones para inhalación exentas de gases propulsores. Los polvos para inhalación conformes a la invención, que contienen la combinación de principios activos a base de 1 y 2, pueden consistir solamente en los principios activos mencionados o en una mezcla de los principios activos mencionados con coadyuvantes fisiológicamente compatibles. En el marco de la presente invención, por la expresión soluciones para inhalación exentas de gases propulsores quedan abarcados también concentrados o soluciones para inhalación estériles y listas para su uso. Las formas de administración conformes a la invención pueden contener la combinación de principios activos a base de 1 y 2 conjuntamente en una o en dos formas de administración separadas. Estas formas de administración empleables en el marco de la presente invención se describen en detalle en la siguiente parte de la memoria descriptiva.

A) Polvos para inhalación que contienen las combinaciones de principios activos a base de 1 y 2 conformes a la invención:

Los polvos para inhalación conformes a la invención pueden contener 1 y 2 ya sea solos o en mezcla con coadyuvantes adecuados, fisiológicamente inocuos.

Si los principios activos 1 y 2 están contenidos en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente inocuos, para la preparación de estos polvos para inhalación conformes a la invención pueden pasar a emplearse los siguientes coadyuvantes fisiológicamente inocuos: monosacáridos (p. ej. glucosa o arabinosa), disacáridos (p. ej. lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa), oligosacáridos y polisacáridos (p. ej. dextranos), polialcoholes (p. ej. sorbitol, manitol, xilitol), sales (p. ej. cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos coadyuvantes entre sí. Preferiblemente, pasan a emplearse monosacáridos o disacáridos, prefiriéndose la utilización de lactosa o glucosa, en particular, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Como particularmente preferida en el sentido de la invención pasa a emplearse lactosa, lo más preferiblemente lactosa monohidrato como coadyuvante.

Los coadyuvantes presentan, en el marco de los polvos para inhalación conformes a la invención, un tamaño máximo medio de partícula de hasta 250 μm , preferiblemente entre 10 y 150 μm , de manera particularmente preferida entre 15 y 80 μm . Eventualmente, puede ser conveniente mezclar a los coadyuvantes precedentemente mencionados fracciones de coadyuvante más finas, con un tamaño medio de partícula de 1 a 9 μm . Los coadyuvantes más finos, mencionados en último lugar, se seleccionan asimismo del grupo de coadyuvantes empleables

precedentemente mencionado. Por último, para la preparación de los polvos para inhalación conformes a la invención se añaden a la mezcla de coadyuvantes principios activos 1 y 2 micronizados, preferiblemente con un tamaño medio de partícula de 0,5 a 10 µm, de manera particularmente preferida de 1 a 6 µm. Por el estado de la técnica son conocidos procedimientos para preparar los polvos para inhalación conformes a la invención mediante molienda y micronización, así como por subsiguiente mezcladura de los componentes. Los polvos para inhalación conformes a la invención pueden disponerse y aplicarse ya sea en forma de una única mezcla de polvos, que contiene tanto a 1 como a 2, o en forma de polvos para inhalación separados, que únicamente contienen 1 y 2.

Los polvos para inhalación conformes a la invención pueden aplicarse mediante inhaladores conocidos por el estado de la técnica.

Polvos para inhalación conformes a la invención que junto a 1 y 2 contienen, además, un coadyuvante fisiológicamente inocuo, pueden aplicarse, por ejemplo, mediante inhaladores que dosifican una dosis individual de un depósito de reserva mediante una cámara de medición, tal como se describe en el documento US 4570630A, o a través de otros dispositivos aparativos, tal como se describe en el documento DE 38 25 885 A. Preferiblemente, los polvos para inhalación conformes a la invención, que junto a 1 y 2 contienen coadyuvante fisiológicamente inocuo, no obstante envasados en cápsulas (en las denominadas inhaletas), que pasan a emplearse en inhaladores tales como se describen, por ejemplo, en el documento WO 94/28958.

En la figura 1 se puede deducir un inhalador particularmente preferido para la aplicación de la combinación de medicamentos conforme a la invención en inhaletas. Este inhalador (Handihaler) para la inhalación de medicamentos en forma de polvo a partir de cápsulas se caracteriza por una carcasa 1 que contiene dos ventanas 2, una tapa 3, en la que se encuentran orificios para la entrada de aire y que está provista de un tamiz 5 fijado a través de una carcasa 4 del tamiz, una cámara de inhalación 6 unida con la tapa 3, junto a la que está previsto un botón 9 provisto de dos agujas 7 afiladas, móvil contra un muelle 8, así como una boquilla 12 unida de forma abatible a través de un eje 10 con la carcasa 1, la tapa 3 y una caperuza 11, así como agujeros 13 para el paso del aire para el ajuste de la resistencia de flujo.

Si los polvos para inhalación conformes a la invención deben envasarse, en el sentido de la aplicación preferida precedentemente mencionada, en cápsulas (Inhaletas), se ofrecen cantidades de carga de 1 a 50 mg, preferiblemente de 3 a 45

mg, preferiblemente de 5 a 40 mg de polvos para inhalación por cápsula. Estas contienen, conforme a la invención, ya sea en conjunto o en cada caso las dosificaciones por dosis individual, ya precedentemente mencionadas para 1 y 2.

- 5 B) Aerosoles para inhalación con contenido en gases propulsores que contienen las combinaciones de principios activos a base de 1 y 2 conformes a la invención:

10 Los aerosoles para inhalación con contenido en gases propulsores, conformes a la invención, pueden contener 1 y 2 disueltos en el gas propulsor o en forma dispersada. En este caso, 1 y 2 pueden estar contenidos en formas de administración separadas o en una forma de administración común, en donde 1 y 2 pueden estar contenidos ambos disueltos, ambos dispersados o en cada caso disuelto sólo un componente y dispersado el otro.

15 Los gases propulsores empleables para la preparación de los aerosoles para inhalación conformes a la invención son conocidos por el estado de la técnica. Gases propulsores adecuados se seleccionan del grupo consistente en hidrocarburos, tales como n-propano, n-butano o isobutano, e hidrocarburos halogenados, tales como derivados clorados y/o fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores precedentemente mencionados pueden pasar a
20 utilizarse en este caso solos o en mezclas de los mismos. Gases propulsores particularmente preferidos son derivados de alcano halogenados, seleccionados del grupo consistente en TG11, TG12, TG134a y TG227. De los hidrocarburos halogenados precedentemente mencionados se prefieren, conforme a la invención, el TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) y el TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y
25 mezclas de los mismos.

Los aerosoles para inhalación con contenido en gases propulsores, conformes a la invención, pueden contener, además, otros componentes, tales como co-disolventes, estabilizadores, agentes tensioactivos (surfactantes), antioxidantes, agentes lubricantes, así como agentes para el ajuste del valor del pH. Todos estos
30 componentes son conocidos en el estado de la técnica.

Los aerosoles para inhalación con contenido en gases propulsores, conformes a la invención, pueden contener hasta 5 % en peso de principio activo 1 y/o 2. Aerosoles conformes a la invención contienen, por ejemplo, 0,002 a 5 % en peso, 0,01 a 3 % en peso, 0,015 a 2 % en peso, 0,1 a 2 % en peso, 0,5 a 2 % en peso ó 0,5 a 1
35 % en peso de principio activo 1 y/o 2.

Si los principios activos 1 y/o 2 están presentes en forma dispersada, las partículas de principio activo presentan preferiblemente un tamaño medio de partícula de hasta 10 μm , preferiblemente de 0,1 a 5 μm , de manera particularmente preferida de 1 a 5 μm .

5 Los aerosoles para inhalación con contenido en gases propulsores, conformes a la invención, precedentemente mencionados pueden aplicarse por medio de inhaladores (MDIs = metered dose Inhalers - inhaladores de dosis medida) conocidos en el estado de la técnica. De manera correspondiente, otro aspecto de la presente invención se refiere a medicamentos en forma de aerosoles con contenido en gases
10 propulsores, tales como los precedentemente descritos, en unión con uno o varios inhaladores adecuados para la administración de estos aerosoles. Además, la presente invención se refiere a inhaladores, caracterizados porque contienen los aerosoles con contenido en gases propulsores, conformes a la invención, precedentemente descritos.

15 La presente invención se refiere, además, a cartuchos que, equipados con una válvula adecuada, pueden pasar a emplearse en un inhalador adecuado y que contienen uno de los aerosoles para inhalación con contenido en gases propulsores, conformes a la invención, precedentemente mencionados. Cartuchos y procedimientos adecuados para llenar estos cartuchos con los aerosoles para
20 inhalación con contenido en gases propulsores, conformes a la invención, son conocidos del estado de la técnica.

C) Soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gases propulsores que contienen las combinaciones de principios activos a base de 1 y 2 conformes a la invención:
25

De manera particularmente preferida, la aplicación de la combinación de principios activos conforme a la invención se realiza en forma de soluciones para inhalación y suspensiones para inhalación exentas de gases propulsores. Como disolventes entran en consideración, para ello, soluciones acuosas o alcohólicas,
30 preferiblemente etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua o es una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de etanol respecto de agua no está limitada, pero preferiblemente el límite máximo se encuentra en hasta 70 por ciento en volumen, en particular en hasta 60 por ciento en volumen, y de manera particularmente preferida, en hasta 30 por ciento en volumen. Los restantes
35 porcentajes en volumen son completados por el agua. Las soluciones o suspensiones

que contienen 1 y 2, por separado o en común, se ajustan con ácidos adecuados a un valor del pH de 2 a 7, preferiblemente de 2 a 5. Para el ajuste de este valor del pH pueden encontrar utilización ácidos, seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos particularmente adecuados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico, y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico. Se pueden utilizar también los ácidos que ya forman una sal por adición de ácidos con uno de los principios activos. Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Eventualmente, también pueden emplearse mezclas de los ácidos mencionados, en particular en los casos de ácidos que, junto a sus propiedades de acidificación, poseen también otras propiedades, p. ej. como sustancias saborizantes, antioxidantes o formadores de complejos, tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. Conforme a la invención, de manera particularmente preferida se utiliza ácido clorhídrico para el ajuste del valor del pH.

Conforme a la invención, en la presente formulación se puede renunciar a la adición de ácido edético (EDTA) o una de sus sales conocidas, edetato de sodio, como estabilizador o formador de complejos.

Otras formas de realización incluyen este o estos compuestos.

En una forma de realización preferida de este tipo, el contenido, referido al edetato de sodio, se encuentra por debajo de 100 mg /100 ml, preferiblemente por debajo de 50 mg/100 ml, de manera particularmente preferida, por debajo de 20 mg/100 ml.

En general, se prefieren las soluciones para inhalación en las que el contenido en edetato de sodio se encuentre en 0 a 10 mg/100 ml.

A las soluciones para inhalación exentas de gases propulsores, conformes a la invención, se pueden añadir co-disolventes y/u otros coadyuvantes.

Co-disolventes preferidos son los que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en particular alcohol isopropílico, glicoles - en particular propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos y polioxetileno.

Por coadyuvantes y aditivos se entiende a este respecto toda sustancia farmacológicamente compatible que no sea un principio activo, pero que pueda formularse junto con el o los principios activos en el disolvente farmacológicamente

adecuado para mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de principios activos. Preferiblemente, estas sustancias no despliegan ningún, o en el contexto con la terapia pretendida, ningún efecto farmacológico digno de mención o, al menos, indeseado. A los coadyuvantes y aditivos pertenecen, p. ej., sustancias tensioactivas, tales como, p. ej., lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitano, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, demás estabilizadores, formadores de complejos, antioxidantes y/o sustancias conservantes, que garantizan o prolongan la duración de uso de la formulación medicamentosa acabada, sustancias saboreantes, vitaminas y/o demás aditivos conocidos por el estado de la técnica. A los aditivos pertenecen también sales farmacológicamente inocuas tales como, por ejemplo, cloruro de sodio en calidad de isotonzantes.

A los coadyuvantes preferidos pertenecen antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, en la medida en que no se haya ya utilizado para el ajuste del valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y similares vitaminas o provitaminas que se manifiestan en el organismo humano.

Pueden emplearse sustancias conservantes con el fin de proteger a la formulación frente a la contaminación con gérmenes. Como sustancias conservantes se adecuan las conocidas por el estado de la técnica, en particular cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos tales como benzoato de sodio, en la concentración conocida por el estado de la técnica. Las sustancias conservantes precedentemente mencionadas están contenidas preferiblemente en concentraciones de hasta 50 mg/100 ml, de manera particularmente preferida entre 5 y 20 mg/100 ml.

Formulaciones preferidas contienen, además del disolvente agua y la combinación de principios activos a base de 1 y 2, ya sólo cloruro de benzalconio y edetato de sodio. En otra forma de realización preferida, se renuncia al edetato de sodio.

Para la aplicación de las soluciones para inhalación exentas de gases propulsores, conformes a la invención, se prefieren particularmente inhaladores, que pueden nebulizar una pequeña cantidad de una formulación líquida en la dosificación terapéuticamente necesaria en el espacio de pocos segundos en un aerosol terapéuticamente adecuado para inhalación. En el marco de la presente invención se prefieren los nebulizadores en los que ya una cantidad de menos de 100 µL, preferiblemente de menos de 50 µL, de manera particularmente preferida entre 20 y 30 µL de solución de principio activo pueda ser nebulizada, preferiblemente en una

carrera, en un aerosol con un tamaño medio de partículas de menos de 20 μm , preferiblemente de menos de 10 μm , de modo que la porción inhalable del aerosol ya corresponda a la cantidad terapéuticamente eficaz.

Un dispositivo de este tipo para la administración, exenta de gases propulsores, de una cantidad dosificada de un medicamento líquido destinado a la aplicación por inhalación se describe con detalle en la solicitud de patente internacional WO 91/14488, como también en el documento WO 97/12887 (allí, en particular en las figuras 8a y 8b). Los nebulizadores (dispositivos) allí descritos se conocen también bajo la denominación RespiMat®.

Este nebulizador (RespiMat®) puede emplearse, ventajosamente, para producir los aerosoles inhalables conformes a la invención que contienen la combinación de principios activos a base de 1 y 2. En virtud de su forma similar a un cilindro y a su tamaño manejable de menos de 8 a 15 cm de largo y 2 a 4 cm de ancho, este dispositivo puede ser llevado en todo momento por el paciente. El nebulizador pulveriza un volumen definido de la formulación medicamentosa aplicando presiones elevadas a través de pequeñas boquillas, de modo que se forman aerosoles inhalables.

En esencia, el pulverizador preferido consiste en una parte superior de la carcasa, un alojamiento para la bomba, una boquilla, un mecanismo tensor de bloqueo, un alojamiento para el muelle, un muelle y un depósito de reserva, caracterizado por

- un alojamiento para la bomba que está fijado en la parte superior de la carcasa y que en uno de sus extremos porta un cuerpo de boquilla con la boquilla o disposición de boquillas,
- un émbolo hueco con cuerpo de la válvula,
- una pestaña accionada, en la que está fijado el émbolo hueco, y que se encuentra en la parte superior de la carcasa,
- un mecanismo tensor de bloqueo que se encuentra en la parte superior de la carcasa,
- un alojamiento para el muelle, con el muelle en su interior, que está apoyado de forma giratoria en la parte superior de la carcasa por medio de un cojinete giratorio,
- una parte inferior de la carcasa que está insertada en el alojamiento para el muelle en dirección axial.

El émbolo hueco con cuerpo de válvula corresponde a un dispositivo dado a

conocer en el documento WO- 97/12887. Penetra en parte en el cilindro del alojamiento para la bomba y está dispuesto de forma axialmente desplazable en el cilindro. En particular, se hace referencia a las figuras 1-4 - en particular a la figura 3 - y a los pasajes de descripción correspondientes. El émbolo hueco con cuerpo de la válvula ejerce sobre su lado de alta presión, en el instante de dispararse el muelle, una presión de 5 a 60 Mpa (aproximadamente 50 a 600 bar), preferiblemente 10 a 60 Mpa (aproximadamente 100 a 600 bar) sobre el fluido, la solución de principio activo medida. En este caso se prefieren volúmenes de 10 a 50 microlitros, se prefieren particularmente volúmenes de 10 a 20 microlitros, muy particularmente preferido es un volumen de 15 microlitros por cámara.

El cuerpo de la válvula está dispuesto, preferiblemente, en el extremo del émbolo hueco orientado hacia el cuerpo de la boquilla.

La boquilla en el cuerpo de la boquilla está preferiblemente microestructurada, es decir es producida por microtécnica. Cuerpos de boquilla microestructurados se dan a conocer, por ejemplo, en el documento WO-94/07607; a este documento se hace referencia en su contenido, en particular a la figura 1 dada allí a conocer y a su parte descriptiva.

El cuerpo de la boquilla se compone, p. ej., de dos placas de vidrio y/o silicio firmemente unidas entre sí, de las que al menos una placa presenta uno o varios canales microestructurados que unen el lado de entrada de la boquilla con el lado de salida de la boquilla. En el lado de salida de la boquilla se encuentra al menos una abertura, redonda o no redonda, de 2 a 10 micrómetros de profundidad y 5 a 15 micrómetros de anchura, siendo la profundidad, preferiblemente, de 4,5 a 6,5 micrómetros y la longitud de 7 a 9 micrómetros.

En el caso de varias aberturas de la boquilla, preferiblemente son dos, las direcciones de los chorros de las boquillas en el cuerpo de la boquilla pueden discurrir paralelos entre sí o están inclinados uno respecto de otro en la dirección de la abertura de la boquilla. En el caso de un cuerpo de la boquilla con al menos dos aberturas de la boquilla en el lado de salida, las direcciones de los chorros pueden estar inclinadas con un ángulo de 20 grados a 160 grados uno respecto de otro, prefiriéndose un ángulo de 60 a 150 grados, de manera particularmente preferida de 80 a 100°.

Las aberturas de la boquilla están dispuestas preferiblemente a una distancia de 10 a 200 micrómetros, más preferiblemente a una distancia de 10 a 100 micrómetros, de manera particularmente preferida, de 30 a 70 micrómetros. Lo más preferido son 50 micrómetros.

Las direcciones de los chorros contactan, de manera correspondiente, en el entorno de las aberturas de la boquilla.

El preparado medicamentoso líquido incide con una presión de entrada de hasta 600 bar, preferiblemente de 200 a 300 bar sobre el cuerpo de la boquilla y es pulverizado en un aerosol inhalable a través de las aberturas de la boquilla. Los tamaños de las partículas o de las gotitas del aerosol preferidos se encuentran en hasta 20 micrómetros, preferiblemente de 3 a 10 micrómetros.

El mecanismo tensor de bloqueo contiene un muelle, preferiblemente un muelle de compresión helicoidal cilíndrico, como acumulador de la energía mecánica. El muelle actúa sobre la pestaña accionada como plaza de salto, cuyo movimiento es determinado por la posición de un miembro de bloqueo. El recorrido de la pestaña accionada es limitado de forma precisa por un tope superior y un tope inferior. El muelle es tensado preferiblemente a través de un mecanismo transmisor de fuerza, p. ej. un mecanismo de tornillo y tuerca guiada, a través de un momento de giro externo que es creado al girar la parte superior de la carcasa contra el alojamiento del muelle en la parte inferior de la carcasa. En este caso, la parte superior de la carcasa y la pestaña accionada contienen un mecanismo cuneliforme de uno o varios pasos.

El miembro de bloqueo con superficies de bloqueo insertadas está dispuesto de forma anular en torno a la pestaña accionada. Se compone, p. ej., de un anillo, de plástico o de metal, deformable en sí de forma radialmente elástica. El anillo está dispuesto en un plano perpendicular al eje del pulverizador. Después de tensar el muelle, las superficies de bloqueo del gatillo se desplazan en el recorrido de la pestaña accionada e impiden la destensión del muelle. El gatillo se dispara por medio de un pulsador. El pulsador de disparo está unido o acoplado con el gatillo. Para disparar el mecanismo tensor de bloqueo, el pulsador de disparo es desplazado paralelo al plano del anillo, a saber preferiblemente en el pulverizador; en este caso el anillo deformable se deforma en el plano del anillo. Detalles constructivos del mecanismo tensor de bloqueo están descritos en el documento WO 97/20590.

La parte inferior de la carcasa es desplazada en dirección axial por encima del alojamiento para el muelle y cubre el cojinete, el accionamiento del husillo y el depósito de reserva para el fluido.

Al accionar el pulverizador la parte superior de la carcasa es girada contra la parte inferior de la carcasa, arrastrando la parte inferior de la carcasa al alojamiento para el muelle. En este caso, el muelle es comprimido y destensado a través del mecanismo tensor de bloqueo y el mecanismo de bloqueo se encastra

111

automáticamente. El ángulo de giro es, preferiblemente, una fracción entera de 360 grados, p. ej. 180 grados. Simultáneamente con la tensión del muelle, la parte accionada es desplazada en la parte superior de la carcasa en una distancia preestablecida, y el émbolo hueco es retraído en el interior del cilindro en el alojamiento para la bomba, con lo cual una cantidad parcial del fluido es aspirada del depósito de reserva al espacio de alta presión delante de la boquilla.

En el pulverizador se pueden introducir y utilizar, eventualmente uno tras otro, varios depósitos de reserva intercambiables que contienen el fluido a pulverizar. El depósito de reserva contiene el preparado de aerosol acuoso conforme a la invención.

El proceso de pulverización se inicia mediante una ligera presión del pulsador de disparo. En este caso, el mecanismo de bloqueo libera el recorrido para la parte accionada. El muelle tensado desplaza el émbolo en el interior del cilindro del alojamiento para la bomba. El fluido sale de la boquilla del pulverizador en forma pulverizada.

Otros detalles constructivos se dan a conocer en las solicitudes PCT WO 97/12883 y WO 97/20590, a las que se hace con ello referencia en cuanto a su contenido.

Los componentes del pulverizador (nebulizador) son de un material adecuado correspondiente a la función. La carcasa del pulverizador - y en la medida en que lo permita la función - también otras piezas están hechas preferiblemente de plástico, p. ej. en el procedimiento de colada por inyección. Para fines médicos se utilizan materiales fisiológicamente inocuos.

En las figuras 8 a/b del documento WO 97/12887, al que se hace referencia explícitamente en este lugar, se describe el nebulizador (Respimat®), con el cual se pueden inhalar de manera ventajosa los preparados de aerosol acuosos conformes a la invención. La figura 8a del documento WO 97/12887 muestra un corte longitudinal a través del pulverizador con el muelle tensado, la figura 8b del documento WO 97/12887 muestra un corte longitudinal a través del pulverizador en el caso del muelle destensado. La parte superior (51) de la carcasa contiene el alojamiento (52) para la bomba, en cuyo extremo está dispuesto el soporte (53) para la boquilla del pulverizador. En el soporte se encuentra el cuerpo (54) de la boquilla y un filtro (55). El émbolo hueco (57) fijado en la pestaña accionada (58) del miembro tensor de bloqueo penetra parcialmente en el cilindro del alojamiento para la bomba. En su extremo, el émbolo hueco porta el cuerpo (58) de la válvula. El émbolo hueco está hermetizado por medio de la junta (59). Dentro de la parte superior de la carcasa se

encuentra el tope (60), en el que se apoya la pestanía accionada en el caso del muelle destensado. En la pestanía accionada se encuentra el tope (61), en el que se apoya la pestanía accionada en el caso del muelle tensado. Después de tensar el muelle, el gatillo (62) se desplaza entre el tope (61) y un apoyo (63) en la parte superior de la carcasa. El pulsador de disparo (64) está unido con el gatillo. La parte superior de la carcasa finaliza en la boquilla (65) y está cerrada con la caperuza protectora (66) enchufable.

El alojamiento (67) para el muelle con muelle de compresión (68) está apoyado de forma giratoria en la parte superior de la carcasa por medio de los apéndices de resorte (69) y cojinete giratorio. La parte inferior (70) de la carcasa está desplazada por encima del alojamiento para el muelle. Dentro del alojamiento para el muelle se encuentra el depósito de reserva (71) intercambiable para el fluido (72) a pulverizar. El depósito de reserva está cerrado mediante el tapón (73), a través del cual penetra el émbolo hueco en el depósito de reserva y se sumerge con su otro extremo en el fluido (depósito de solución de principio activo).

En la superficie envolvente del alojamiento para el muelle está dispuesto el husillo (74) para el contador mecánico. En el extremo del husillo, que está orientado hacia la parte superior de la carcasa, se encuentra el plínon de accionamiento (75). Sobre el husillo se asienta el jinetillo (76).

El nebulizador antes descrito es adecuado para nebulizar los preparados de aerosol conformes a la invención en un aerosol adecuado para la inhalación.

Si la formulación conforme a la invención se nebuliza por medio de la técnica (Respimat®) precedentemente descrita, la masa expulsada debería corresponder a al menos el 97%, de preferencia al menos el 98% de todos los accionamientos del inhalador (cámaras) de una cantidad definida con un intervalo de tolerancia de como máximo el 25%, preferiblemente el 20% de esta cantidad. Preferiblemente, por cada cámara se expulsan entre 5 y 30 mg de formulación como masa definida, de modo particularmente preferido, entre 5 y 20 mg.

La formulación conforme a la invención pueda nebulizarse, sin embargo, también mediante otros inhaladores que los precedentemente descritos, por ejemplo inhaladores de corriente en chorro.

De manera correspondiente, otros aspecto de la presente invención se refiere a medicamentos en forma de soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gases propulsores, como las precedentemente descritas, en unión con un dispositivo adecuado para la administración de estas formulaciones, preferiblemente junto con el

Respimat®. Preferiblemente, la presente invención se dirige a soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gases propulsores, caracterizadas por la combinación de principios activos a base de 1 y 2 conforme a la invención junto con el dispositivo conocido con el nombre de Respimat®. Además, la presente invención se

5 refiere a los dispositivos para inhalación precedentemente mencionados, preferiblemente el Respimat®, caracterizados porque contienen las soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gases propulsores, conformes a la invención, precedentemente mencionadas.

Las soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gases propulsores, conformes a la invención, pueden presentarse, junto a las soluciones y suspensiones

10 precedentas, previstas para la aplicación en el Respimat, también en forma de concentrados o de soluciones o suspensiones para inhalación listas para ser usadas, estériles. A partir de los concentrados se pueden generar, por ejemplo mediante adición de soluciones de cloruro sódico isotónicas, formulaciones listas para ser

15 usadas. Formulaciones listas para ser usadas, estériles, se pueden aplicar mediante nebulizadores fijos o transportables accionados por energía, los cuales generan aerosoles inhalables mediante ultrasonidos o aire comprimido según el principio de Venturi u otros principios.

De manera correspondiente, otro aspecto de la presente invención se refiere a

20 medicamentos en forma de soluciones o suspensiones para inhalación, exentas de gases propulsores, que se presentan en forma de concentrados o formulaciones listas para ser usadas, estériles, junto con un dispositivo adecuado para la administración de estas soluciones, caracterizado porque en el caso de este dispositivo se trata de un nebulizador fijo o transportable, accionado por energía, que genera aerosoles

25 inhalables mediante ultrasonidos o aire comprimido según el principio de Venturi u otros principios.

Los siguientes Ejemplos sirven para una explicación más amplia de la presente invención, sin limitar, no obstante, el alcance de la invención a las siguientes formas de realización dadas a título de ejemplo.

30

Materiales de partida

Para la preparación de los compuestos 2 mencionados en el marco de la presente invención y aún no conocidos en el estado de la técnica:

35 1.) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-{3-[4-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-piperazin-1-il]-

propiloxi-8-[(vinilcarbonyl)amino]-quinazolina

- Una mezcla a base de 166 mg de ácido acrílico y 0,77 ml de trietilamina en 10 ml de tetrahidrofurano se enfría en un baño de enfriamiento de hielo seco/acetona hasta -50°C y se combina con una solución a base de 175 µl de cloruro de ácido acrílico en 4 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos a esta temperatura. A continuación, se añade gota a gota una solución a base de 427 mg de 8-amino-4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-[4-(2-oxo-tetrahidrofuran-4-il)-piperazin-1-il]-propiloxi]-quinazolina en 10 ml de tetrahidrofurano en el espacio de 20 minutos. Entonces se deja calentar lentamente la mezcla de reacción hasta 0°C y se agita a esta temperatura, hasta que se haya completado la reacción. A continuación, se mezcla con agua helada, formándose un precipitado viscoso. Éste se extrae a fondo varias veces con acetato de etilo/metanol. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El producto bruto resinoso amarillento se purifica mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (95:5) como agente eluyente.
- Rendimiento: 148 mg (31 % de la teoría),
 valor R_f : 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)
- Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 587, 589 [M-H]⁺

Análogamente a I.) se obtiene el siguiente compuesto:

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-[4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)-piperazin-1-il]-etoxi]-8-[(vinilcarbonyl)amino]-quinazolina
- Valor R_f : 0,46 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/solución amoniacal acuosa concentrada = 90:10:0,1)
- Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 581, 583 [M-H]⁺

- II.) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-(2,2-dimetil-8-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-8-[(vinilcarbonyl)amino]-quinazolina

- A 101 mg de ácido acrílico en 5 ml de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno se añaden 0,47 ml de trietilamina. Esta mezcla se enfría en un baño de enfriamiento de hielo seco/acetona hasta aproximadamente -50°C y se combina con 119 mg de cloruro de ácido acrílico en 3 ml de tetrahidrofurano, resultando un

precipitado incoloro. La suspensión se agita todavía durante aproximadamente una hora a esta temperatura. A continuación, se añaden gota a gota 240 mg de 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[3-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-quinazolina en 7 ml de tetrahidrofurano a -55°C. La mezcla de reacción se deja calentar lentamente en el baño de enfriamiento hasta -30°C. Después de aproximadamente una hora, se cambia el baño de enfriamiento de hielo seco/acetona por un baño de enfriamiento de hielo/cloruro de sodio. La mezcla de reacción se deja calentar lentamente en él hasta 0°C. Tan pronto como se ha completado la reacción, ésta se mezcla con agua y cloruro de metileno y se alcaliniza con lejía de sosa. La fase acuosa separada se extrae otra vez con cloruro de metileno y un poco de metanol. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua, se secan y concentran. Queda una resina amarilla que se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (98:2) como agente eluyente. El producto deseado se mezcla agitando con un poco de *tert*-butilmetiléter, el precipitado cristalino fino se filtra con succión, se continúa lavando con *tert*-butilmetiléter y se seca en vacío a 50°C.

Rendimiento: 160 mg (60 % de la teoría),

valor R_f : 0,42 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 526, 528 [M-H]⁺

20

Análogamente a II.) se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina

25 Valor R_f : 0,32 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 498, 500 [M-H]⁺

(2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina

30 Valor R_f : 0,30 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 550, 552 [M+Na]⁺

(3) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina

35 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 526, 528 [M-H]⁺

III.) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

A una solución a base de 640 mg de ácido 4-bromo-2-butenolico en 10 ml de cloruro de metileno se añaden a la temperatura ambiente 0,67 ml de cloruro de oxalilo y una gota de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita todavía durante
5 aproximadamente media hora a la temperatura ambiente hasta que haya finalizado el desprendimiento de gas. El cloruro de ácido resultante se libera ampliamente en vacío de disolvente en el evaporador rotatorio. A continuación, el producto bruto se disuelve en 10 ml de cloruro de metileno y, bajo enfriamiento en un baño de hielo, se añade
10 gota a gota a una mezcla a base de 1,00 g de 8-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina y 1,80 ml de base de Hünig en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas en el baño de hielo y se agita durante otras 2 horas a la temperatura ambiente. Luego se agregan 2,80 ml de dietilamina y la mezcla se agita durante 2,5 días a la temperatura ambiente. Para el
15 tratamiento, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El residuo del matraz se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol (19:1).

Rendimiento: 550 mg (40 % de la teoría)

Punto de fusión 114°C

20 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 498, 500 [M+H]⁺

Análogamente a III.) se obtienen los siguientes compuestos:

(1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
25

Valor R_f: 0,53 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 510, 512 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
30

Punto de fusión 137°C

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 470, 472 [M+H]⁺

(3) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
35

Valor R_f : 0,37 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 8:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

5 (4) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopentiloxo-quinazolina

Valor R_f : 0,35 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 8:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺

10 IV.) 4-[(3-metilfenil)amino]-8-[(4-{N-[(etoxycarbonil)metil]-N-metilamino}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-metoxi-quinazolina

A una solución a base de 842 mg de ácido 4-bromo-2-butanoico en 15 ml de cloruro de metileno se añaden a la temperatura ambiente 0,88 ml de cloruro de oxalilo y una gota de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita todavía durante aproximadamente una hora a la temperatura ambiente hasta que haya finalizado el desprendimiento de gas. El cloruro de ácido resultante se libera ampliamente en vacío de disolvente en el evaporador rotatorio. A continuación, el producto bruto se recoge en 10 ml de cloruro de metileno y, bajo enfriamiento en un baño de hielo, se añade gota a gota, en el espacio de cinco minutos, a una mezcla a base de 1,0 g de 6-amino-4-[(3-metilfenil)amino]-7-metoxi-quinazolina y 2,0 ml de base de Hünig en 50 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante dos horas bajo enfriamiento en un baño de hielo y todavía durante otra dos horas a la temperatura ambiente. A continuación, se añaden 8,7 ml de base de Hünig, 5,48 g de hidrocloreuro de éster etílico de sarcosina y 3 ml de dimetilformamida y todo ello se agita durante una noche a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentra en vacío en el evaporador rotatorio y el residuo del matraz se reparte entre 75 ml de acetato de etilo y 75 ml de agua. La fase orgánica se lava con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (20 : 1).

30 Rendimiento: 328 mg (20 % de la teoría)

Punto de fusión 122-124°C

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 484 [M+H]⁺

Análogamente a IV.) se obtiene el siguiente compuesto:

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[(4-{N-[2-(etoxycarbonil)-etil]-N-[(etoxycarbonil)-metil]amino}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Valor R_f: 0,62 (óxido de aluminio, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (EI): m/z = 627, 628 [M]⁺

5

V.) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

950 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[(4-{N-[(etoxycarbonil)metil]-N-((R)-2-hidrox-3-metoxi-propil)-amino}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina y 185 µl de ácido metanosulfónico en 10 ml de acetonitrilo se calientan durante aproximadamente cuatro horas a reflujo. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se enfría en un baño de agua helada, se mezcla con 75 ml de acetato de etilo y 25 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se agita intensamente a fondo durante 10 minutos. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separa por destilación en vacío, quedando una espuma parduzca.

10

15

Rendimiento: 610 mg (69 % de la teoría),

valor R_f: 0,55 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 8:1)

20 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 570, 572 [M+H]⁺

VI.) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Una mezcla a base de 700 mg de 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[(4-{N-[(*tert*-butoxycarbonil)metil]-N-((S)-2-hidrox-prop-1-il)-amino}-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina y 228 mg de ácido p-toluenosulfónico-hidrato en 20 ml de acetonitrilo se calienta a reflujo durante cinco horas. Luego se añaden otros 200 mg de ácido p-toluenosulfónico-hidrato y se calienta otra vez durante cinco horas a reflujo. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad. El residuo del matraz se reparte entre acetato de etilo y solución saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con solución saturada de carbonato de sodio, agua y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo oleoso se lleva a cristalización mediante agitación con mezcla con 15 ml de dietiléter.

25

30

35 Punto de fusión 173-175°C

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 540, 542 [M+H]⁺

Análogamente a VI.) se obtienen los siguientes compuestos:

- 5 (1) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetox-quinazolina
 Valor R_f : 0,54 (gel de sílica, cloruro de metileno/metanol = 8:1)
 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 540, 542 [M+H]⁺
- 10 (2) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[4-(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]oxd]-quinazolina
 (La reacción se lleva a cabo con ácido metanosulfónico en acetonitrilo)
 Valor R_f : 0,38 (gel de sílica, cloruro de metileno/metanol = 8:1)
 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 556, 558 [M+H]⁺
- 15 VII.) 4-[(3-bromo-fenil)amino]-8-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxd]-7-metoxd-quinazolina
 A 380 mg de 4-[(3-bromo-fenil)amino]-8-(2-[N-((*tert.*-butoxicarbonil)metil)-N-((S)-2-hidrox-propil)-amino]-etoxd)-7-metoxd-quinazolina en 8 ml de acetonitrilo se añaden 90 µl de ácido metanosulfónico. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente tres horas, luego se añade otra vez un equivalente de ácido metanosulfónico y se continúa calentando a reflujo hasta completarse la reacción. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en vacío. El residuo del matraz se mezcla agitando con dietiléter y se filtra con succión. Se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido blanco.
 Rendimiento: 280 mg (85 % de la teoría),
 punto de fusión 190°C
- 20
 25
 30 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 485, 487 [M-H]⁺

Análogamente a VII.) se obtiene el siguiente compuesto:

- 35 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxd]-7-metoxd-quinazolina

(La reacción se lleva a cabo con ácido trifluoroacético en acetonitrilo)

Punto de fusión 212-213°C

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 461, 463 [M+H]⁺

5 VIII.) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-butan-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

A una solución a base de 4,60 g de ácido bromocrotónico en 60 ml de cloruro de metileno se añaden gota a gota 4,70 ml de cloruro de oxalilo. A continuación, se añade una gota de N,N-dimetilformamida. Al cabo de aproximadamente 30 minutos ha
10 finalizado el desprendimiento de gas y la mezcla de reacción se concentra en el evaporador rotatorio. El cloruro de ácido bromocrotónico bruto se recoge en 30 ml de cloruro de metileno y, bajo enfriamiento en un baño de hielo, se añade gota a gota a una solución a base de 7,00 g de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-amino-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina y 10,20 ml de base de Hünig en 150 ml de
15 tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 1,5 horas bajo enfriamiento en un baño de hielo y durante otra dos horas a la temperatura ambiente. Luego se añaden 5,20 g de N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amina y la mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Para el tratamiento, se diluye con cloruro de metileno y se lava a fondo con agua. La fase orgánica se seca
20 sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo, seguido de acetato de etilo/metanol (19:1) como agente eluyente.

Rendimiento: 5,07 g (51 % de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 512, 514 [M-H]⁺

25 Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

Análogamente a VIII). se obtienen los siguientes compuestos:

30 (1) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-butan-1-il)amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 482, 484 [M-H]⁺

Valor R_f: 0,11 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

35 (2) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[(4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-butan-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 532 [M-H]⁺

Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

- (3) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-((4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 502 [M-H]⁺

Valor R_f: 0,20 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

- (4) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-((4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 488 [M-H]⁺

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

- (5) 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-((4-[N-(tetrahidropirran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 514 [M-H]⁺

Valor R_f: 0,15 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

- (6) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 488, 488 [M+H]⁺

- (7) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 488, 488 [M+H]⁺

Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 5:1)

- (8) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-((4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M-H]⁺

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 9:1)

- (9) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 508, 510 [M-H]⁺

Punto de fusión 140°C

(10) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

5 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

Punto de fusión 110-112°C

(11) 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina

10 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

Valor R_f: 0,23 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol/amoníaco acuoso concentrado = 90:10:0,1)

Seguidamente se describen formulaciones particularmente preferidas conforme a la invención, que contienen los dos componentes 1 y 2, pero sin limitar a las mismas el núcleo de la invención.

Ejemplos de formulación

20 Pólvos para inhalación:

1)

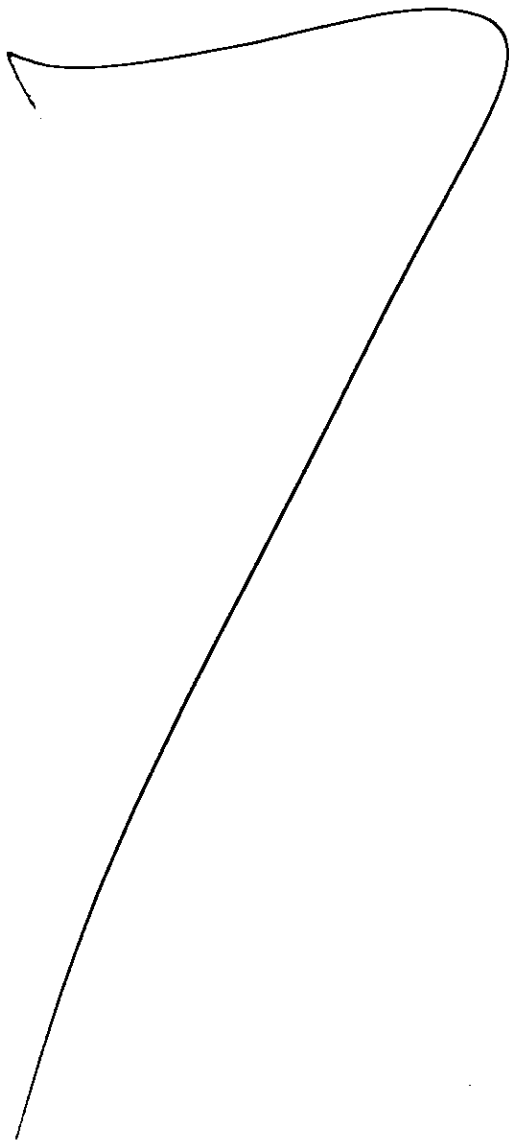
Componentes	µg por cápsula
1'-bromuro	80
Inhibidor de EGFR-quinasa 2	3500
Lactosa	3440
Suma	7000

2)

Componentes	µg por cápsula
1'-bromuro	100
Inhibidor de EGFR-quinasa 2	3000
Lactosa	3900
Suma	7000

25 3)

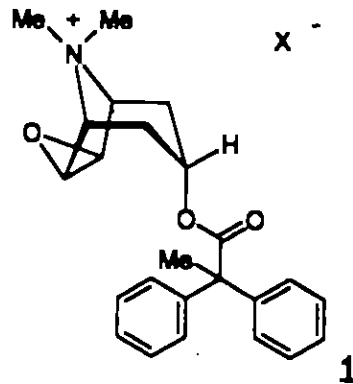
Componentes	µg por cápsula
1-bromuro	150
Inhibidor de EGFR-quinasa 2	5000
Lactosa	4850
Suma	10000



Reivindicaciones

1. Medicamento, caracterizado por un contenido en uno o varios anticolinérgicos de la fórmula 1

5



en donde

10 X⁻ significa un anión cargado negativamente una vez, preferiblemente un anión elegido del grupo consistente en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato.

15 en combinación con uno o varios inhibidores de EGFR-quinasa (2), eventualmente en forma de sus enantiómeros, mezclas de los enantiómeros o en forma de los racematos, eventualmente en forma de los solvatos o hidratos, así como, eventualmente, junto con un coadyuvante farmacéuticamente compatible.

20 2. Medicamento según la reivindicación 1, caracterizado porque los principios activos 1 y 2 están contenidos en una única forma de administración o en dos formas de administración separadas.

25 3. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque en los compuestos de la fórmula 1 X⁻ significa un anión cargado negativamente una vez, seleccionado del grupo de cloruro, bromuro, p-toluenosulfonato y metanosulfonato.

4. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque en los compuestos de la fórmula 1 X⁻ representa bromuro.

5. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque 2 se selecciona del grupo consistente en

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)-piperazin-1-il]-etoxi}-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-[2-{(S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il]-etoxi}-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-{(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butil-oxi}-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-{(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butil-oxi}-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[(4-[N-[2-(etoxycarbonil)-etil]-N-[(etoxycarbonil)metil]amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[4-{(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[4-(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]oxi]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[4-{(R)-2-metil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[2-{(S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi}-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[(4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina

- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[(4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 5 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[(4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[(4-[N-(tetrahidropirran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[(4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-quinazolina
- 10 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[(4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[(4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 15 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[(4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[(4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[(4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxi]-quinazolina
- 20 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina.
- 4-[(3-etilil-fenil)amino]-8,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-8-metoxi-quinazolina.
- 25 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-(4-hidrox-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina,
- 3-cloro-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[(4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-etoxi-quinolina
- 4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino)-8-(5-[(2-metanosulfonil-etil)amino]metil)-furan-2-il]quinazolina, Cetudmab, Trastuzumab, ABX-EGF y el anticuerpo monoclonal ICR-62, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos fisiológicamente compatibles.
- 30

35 6. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque 2 se selecciona del grupo consistente en

- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)-piperazin-1-il]-etoxi}-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-[2-[(S)-8-metil-2-oxo-morfolin-4-il]-etoxi]-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
- 5 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-[(R)-8-metil-2-oxo-morfolin-4-il]-butil-oxi]-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-[(R)-8-metil-2-oxo-morfolin-4-il]-butil-oxi]-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
- 10 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-(2,2-dimetil-8-oxo-morfolin-4-il)-propiloxi]-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[[4-(N,N-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 15 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-[N-[2-(etoxycarbonil)-etil]-N-[(etoxycarbonil)metil]amino]-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 20 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[[4-[(R)-8-metil-2-oxo-morfolin-4-il]-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 25 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[[4-bis-(2-metoxetil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[[4-(R)-8-metil-2-oxo-morfolin-4-il]-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-[(S)-tetrahidrofuran-3-il]oxi]-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[[4-[(R)-2-metil-8-oxo-morfolin-4-il]-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 30 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[2-[(S)-8-metil-2-oxo-morfolin-4-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina
- 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-[N-(2-metox-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]-amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina
- 35 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-

- l)amino]-7-ciclopentiloxo-quinazolina
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[4-((R)-2-metil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxo-quinazolina
4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[(N,N-bis-(2-metoxo-etil)-N-etil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxo-quinazolina
5 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[(4-[N-(2-metoxo-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxo-quinazolina
4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[(4-[N-(2-metoxo-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxo-quinazolina
10 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[(4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxo-quinazolina
4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxo)-quinazolina
4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxo)-quinazolina
15 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[(4-[N-(2-metoxo-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxo-quinazolina
4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxo-quinazolina
20 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxo]-quinazolina
4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-tetrahidrofuran-2-il]metoxo]-quinazolina
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[(4-dimetilamino-ciclohexil)amino]-
25 pirimido[5,4-d]pirimidina y
4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[3-(morfolin-4-il)-propiloxo]-7-metoxo-quinazolina, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos fisiológicamente compatibles.
- 30 7. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque 2 se selecciona del grupo consistente en
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-[(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butil-oxo]-8-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-[(R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butil-oxo]-8-
35 [(vinilcarbonil)amino]-quinazolina

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)-piperazin-1-il]-etoxi}-8-[(vinilcarbonyl)amino]-quinazolina

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2-[(S)-8-metil-2-oxo-morfolin-4-il]-etoxi)-8-[(vinilcarbonyl)amino]-quinazolina

5 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[(4-[N-[2-(etoxycarbonyl)-etil]-N-[(etoxycarbonyl)metil]amino]-1-oxo-2-butan-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi]-quinazolina

4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-8-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina

10 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-8-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazolina, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos fisiológicamente compatibles.

8. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque las relaciones ponderales de 1 a 2 se encuentran en un intervalo de 1:300 a 15 60:1, preferiblemente de 1:200 a 30:1.

9. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque una aplicación de una vez corresponde a una dosificación de la combinación de principios activos 1 y 2 de 1000 a 100000 µg, preferiblemente de 1500 a 50000 µg. 20

10. Medicamento según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque está presente en forma de una forma de administración adecuada para la inhalación.

25 11. Medicamento según la reivindicación 10, caracterizado porque se trata de una forma de administración seleccionada del grupo polvos para inhalación, aerosoles de dosificación con contenido en gases propulsores y soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gases propulsores.

30 12. Medicamento según la reivindicación 11, caracterizado porque es un polvo para inhalación que contiene 1 y 2 en mezcla con adecuados coadyuvantes fisiológicamente inocuos, seleccionados del grupo consistente en monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estos coadyuvantes entre sí.

35

130

13. Polvo para inhalación según la reivindicación 12, caracterizado porque el coadyuvante presenta un tamaño máximo medio de partículas de hasta 250 μm , preferiblemente entre 10 y 150 μm .
- 5 14. Medicamento según la reivindicación 11, caracterizado porque es un polvo para inhalación que como componentes sólo contiene los principios activos 1 y 2.
- 10 15. Cápsulas, caracterizadas por un contenido en polvos para inhalación según la reivindicación 12, 13 ó 14.
- 15 16. Medicamento según la reivindicación 11, caracterizado porque se trata de un aerosol para inhalación con contenido en gases propulsores que contiene 1 y 2 en forma disuelta o dispersada.
- 20 17. Aerosol para inhalación con contenido en gases propulsores según la reivindicación 16, caracterizado porque como gas propulsor contiene hidrocarburos, tales como n-propano, n-butano o isobutano, o hidrocarburos halogenados, tales como derivados clorados y/o fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano.
- 25 18. Aerosol para inhalación con contenido en gases propulsores según la reivindicación 17, caracterizado porque el gas propulsor representa TG11, TG12, TG134a, TG227 o mezclas de los mismos, preferiblemente TG134a, TG227 o una mezcla de los mismos.
- 30 19. Aerosol para inhalación con contenido en gases propulsores según la reivindicación 16, 17 ó 18, caracterizado porque contiene eventualmente uno u otros más componentes seleccionados del grupo consistente en co-disolventes, estabilizadores, agentes tensioactivos (surfactantes), antioxidantes, agentes lubricantes y agentes para el ajuste del valor del pH.
- 35 20. Aerosol para inhalación con contenido en gases propulsores según una de las reivindicaciones 16 a 19, caracterizado porque puede contener hasta 5% en peso de principio activo 1 y/o 2.

21. Medicamento según la reivindicación 11, caracterizado porque se trata de una solución o suspensión para inhalación exenta de gases propulsores que como disolvente contiene agua, etanol o una mezcla a base de agua y etanol.

5 22. Solución o suspensión para inhalación según la reivindicación 21, caracterizada porque el pH es de 2 - 7, preferiblemente de 2 - 5.

10 23. Solución o suspensión para inhalación según la reivindicación 22, caracterizada porque el pH se ajusta mediante un ácido seleccionado del grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y ácido propiónico o mezclas de los mismos.

15 24. Solución o suspensión para inhalación según una de las reivindicaciones 21 a 23, caracterizada porque contiene eventualmente otros co-disolventes y/o coadyuvantes.

20 25. Solución o suspensión para inhalación según la reivindicación 24, caracterizada porque como co-disolventes contiene componentes que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en particular alcohol isopropílico, glicoles - en particular propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléteres, glicerol, alcoholes de polioxetileno y ésteres de ácidos grasos y polioxetileno.

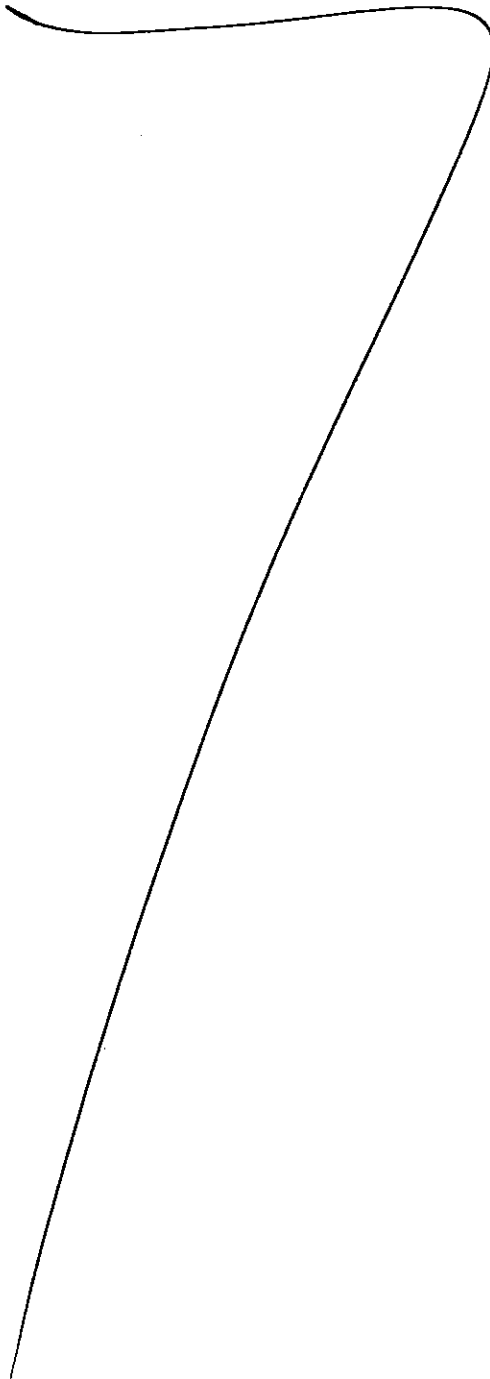
25 26. Solución o suspensión para inhalación según una de las reivindicaciones 24 ó 25, caracterizada porque como coadyuvantes contiene sustancias tensioactivas, estabilizadores, formadores de complejos, antioxidantes y/o sustancias conservantes, sustancias saborizantes, sales farmacológicamente inocuas y/o vitaminas.

30 27. Solución o suspensión para inhalación según la reivindicación 26, caracterizada porque como formadores de complejos contiene ácido edético o una sal del ácido edético, preferiblemente edetato de sodio.

35

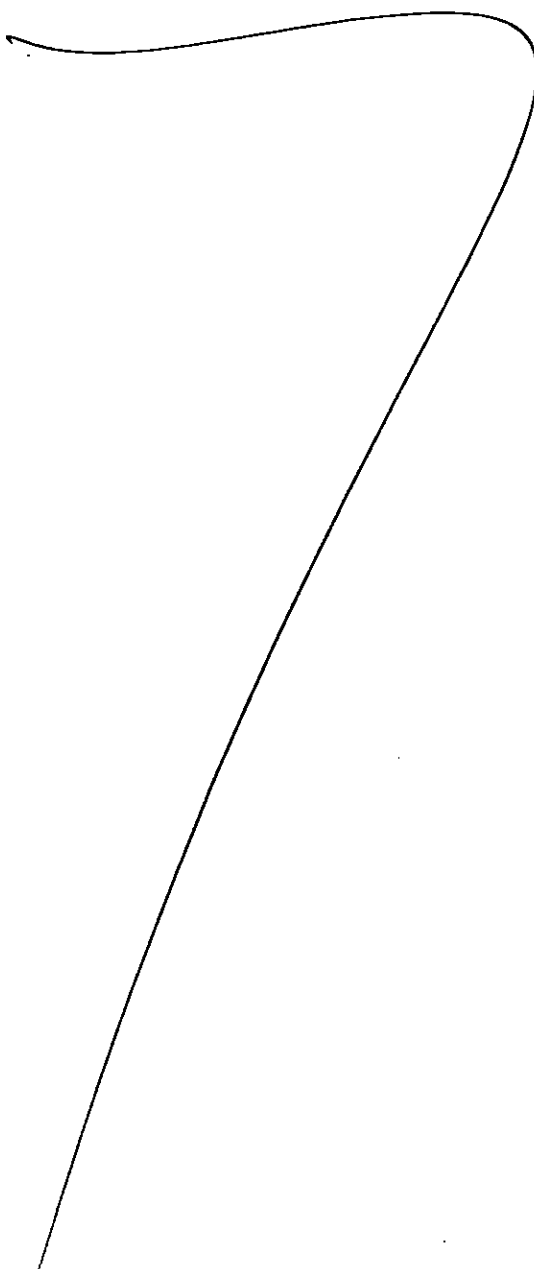
28. Solución o suspensión para inhalación según la reivindicación 28 ó 27, caracterizada porque como antioxidantes contiene compuestos seleccionados del grupo consistente en ácido ascórbico, vitamina A, vitamina E y tocoferoles.
- 5 29. Solución o suspensión para inhalación según la reivindicación 28, 27 ó 28, caracterizada porque como agentes conservantes contiene compuestos seleccionados de cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, ácido benzoico y benzoatos.
- 10 30. Solución o suspensión para inhalación según una de las reivindicaciones 24 a 29, caracterizada porque junto a los principios activos 1 y 2 ya sólo contiene cloruro de benzalconio y edetato de sodio.
- 15 31. Solución o suspensión para inhalación según una de las reivindicaciones 24 a 29, caracterizada porque junto a los principios activos 1 y 2 ya sólo contiene cloruro de benzalconio y edetato de sodio.
- 20 32. Solución o suspensión para inhalación según una de las reivindicaciones 21 a 31, caracterizada porque se trata de un concentrado o de una solución o suspensión para inhalación lista para ser usada, estéril.
33. Uso de una cápsula según la reivindicación 15 en un inhalador, preferiblemente en un Handihaler.
- 25 34. Uso de una solución para inhalación según una de las reivindicaciones 21 a 31 para la nebulización en un inhalador conforme al documento WO 91/14468 o en un inhalador descrito en las figuras 8a y 8b del documento WO 97/12687.
- 30 35. Uso de una solución para inhalación según la reivindicación 32 para la nebulización en un nebulizador fijo o transportable accionado por energía que produce aerosoles inhalables mediante ultrasonidos o aire comprimido según el principio de Venturi u otros principios.
- 35 36. Uso de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 32 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías

respiratorias inflamatorias y/u obstructivas.



Resumen

La presente invención se refiere a nuevas composiciones de medicamentos a base de nuevos anticolinérgicos e inhibidores de EGFR-quinasa, a procedimientos para su preparación, así como a su uso en la terapia de enfermedades de las vías respiratorias.



135

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05011187 00000000

Folios: 135

Fecha (APB): 2005-02-08 17:29:56

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 7,169
FECHA : ENERO 31 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33236109	31/01/2005	38,751,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

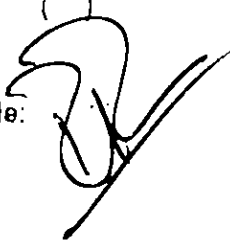
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Ado 13736-841-051-0

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica 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:





137

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA2020
Bogotá, D.C.,Folio ~~127~~**Doctor**
EMILIO FERRERO
Apoderado
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**Oficio N°**
12306

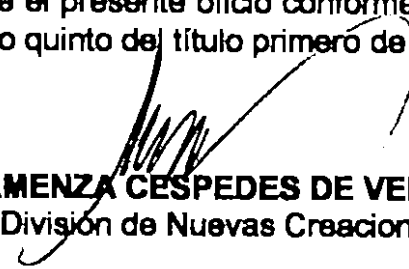
ASUNTO:	Radicación N°	05-11187
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/006788
	Fecha inicio fase nacional	09/02/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- Debe aclarar el nombre de los inventores por cuanto difieren en número en la solicitud presentada en fase nacional; con el documento de cesión aportado y la publicación internacional.

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

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



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 04 MAR 2005

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: Info sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



4 Mayo 2005.