



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-29032

54. TÍTULO

FORMULACION DE AEROSOL DESTINADA A LA INHALACION, QUE

CONTIENE UN AGENTE ANTICOLINERGICO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/46, A61P43/00, C07D451/10

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTÁ, D. C.,

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 06-03-23 17:01:36

Folios: 46

Fecha (PDI): 2006-03-23 17:01:36

Trámite: 011 PCT-PATENT J/S FASE NACI 411 PRESENTE

Dependencia: 0000 DIVISION DE MARCAS DE ALICIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL = 26-04-2006

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173
Ingelheim am Rhein 55218
República Federal de Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein
República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 88 50
E-mail: clientes@camvp.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Georg BOECK**
Ahornweg 48
Laupheim 88471
República Federal de Alemania

2. **Friedrich SCHMIDT**
Feierabendweg 2
Ingelheim 55218
República Federal de Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/010564

Fecha: 21 de septiembre de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/030211 A1

Fecha: 7 de abril de 2005

6

Título (54)

**FORMULACION DE AEROSOL DESTINADA A LA INHALACION, QUE CONTIENE
UN AGENTE ANTICOLINERGICO**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/46, A61P 43/00, C07D 451/10

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

28 de septiembre de 2003

(31) Número de Solicitud

103 45 065.3

9

Comprobante de pago No.: 06-19,914

Fecha: 13 de marzo de 2006

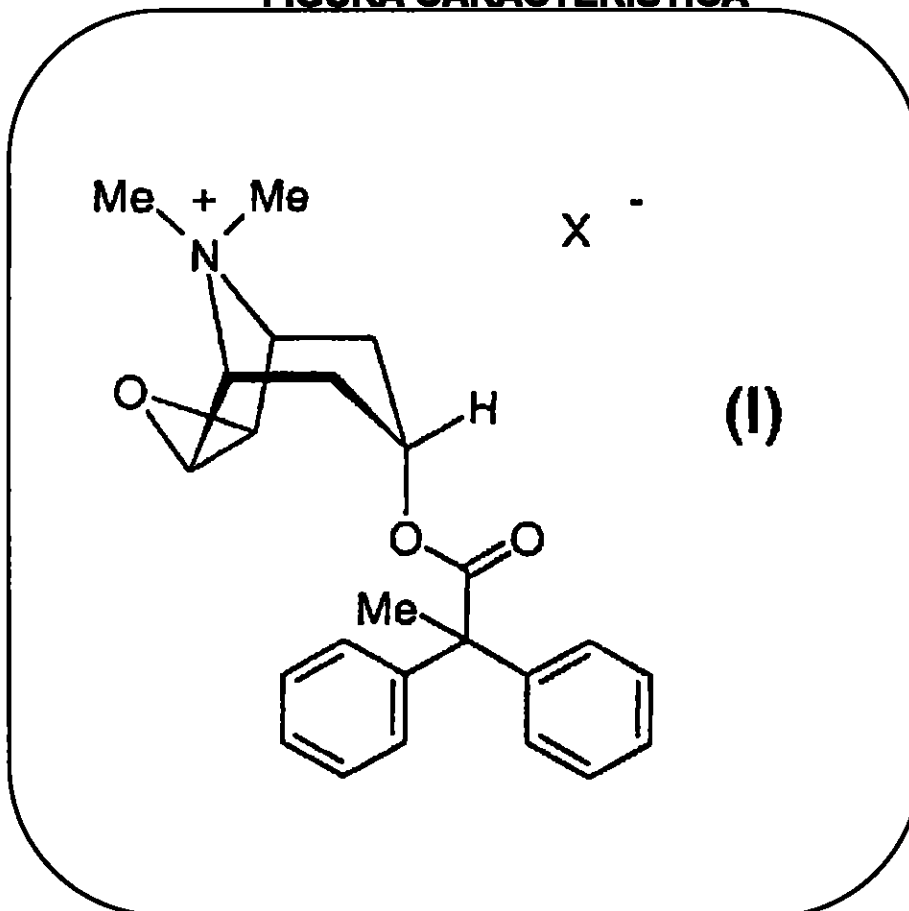
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 4.630.000.00.
- ☐ 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 : VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg ———, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen — está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN y Dr. GERHARD HUBER —————

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación	US \$	6.-	
Fondo Rotatorio	US \$	100.-	
Tasa consular	US \$	1 x DM 1,60	= DM 169.60 PAGADO

COLO NOTARIO SEXTO (M) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HABO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
23 MAR 2006
PABLO MONDRAJAS
NOTARIO



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Handwritten signature]

SECRETARÍA DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ, D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MAR 23 - 4 A 11:44

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

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

23 MAR 2006

PABLO NEÑEZ SARAJAS
NOTARIO (E)

LUZ ALBA
1-1045133 *[Handwritten signature]*
BOGOTÁ, D.C.

CAVELIER ABOGADOS
EDIFICIO SISU
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, C. COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY 9255 0569

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
of / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; 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 al se tratase 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, 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 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 oficiales.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; 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 cases, the representation can be taken 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 exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, 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, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

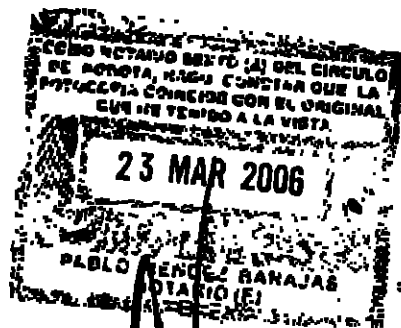
Given and signed this / Dado y firmado hoy
BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH
In/en
ppa. ppa.
Dr. Dieter Laudien Dr. Gerhard Hübner
Signature Firma
Ingelheim am Rhein, 12.12.1995
NOTARIO SEXTO (B) DEL CIRCULO
BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
23 MAR 2006
PABLO MENDEZ BARRAS
NOTARIO (F)

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of The company, which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



Vorsehtige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

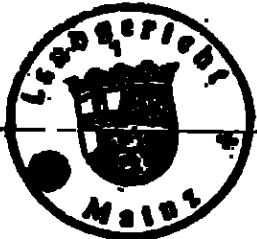
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

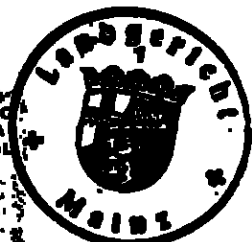
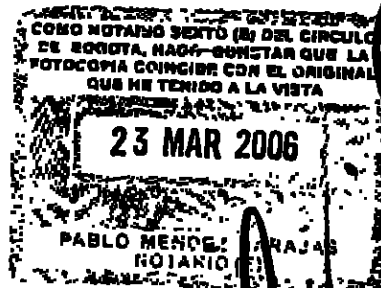
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1083 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün


Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



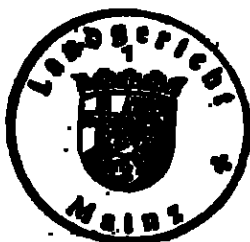
- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des bedruckten Dienst - ~~scheins~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts


(Dr. Hans Paul Töltenberg)



Kostenberechnung:

Gebühr für Legalisation

Wert: DM 500,-

JVKost v. 26.7.1997

BGBI. I S. 881

5M

Mainz, den 17. DEZ. 1995



TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

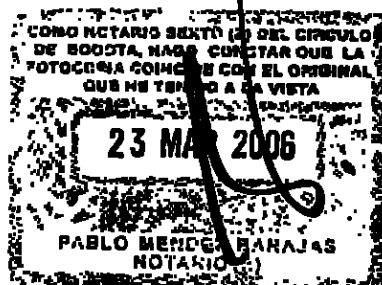
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 y

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
TRADUCTORA
Vasección No. 559 Ministerio

7
7

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

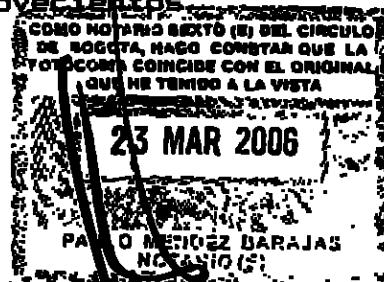
(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos

noventa y cinco



El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

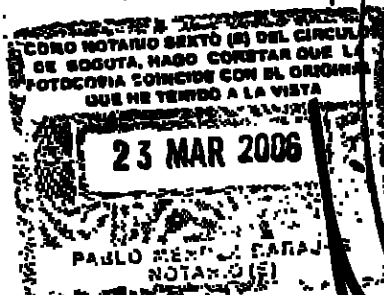
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1 de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Ministerio de Relaciones Exteriores



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



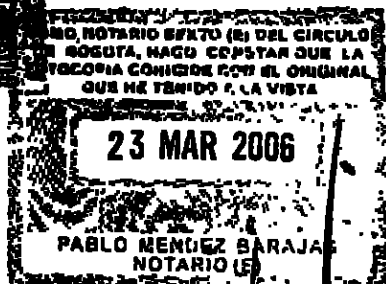
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

14 ENE 10 A 11:33

JEFE DE IDENTIFICACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMADO EN LA
CIUDAD DE BOGOTA, D.C., EN LA
FECHA DE 09 DE ENERO DE 1996, A LAS 11:33 HORAS, EN
PRESENCIA DE LOS SEÑORES: _____



TELEFAX: (57) (1) 2478850
TELEX: 45679 CAVI CO
(23) 7407375 CAVI OC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE

TELEFONO (57) (1) 2120100

CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

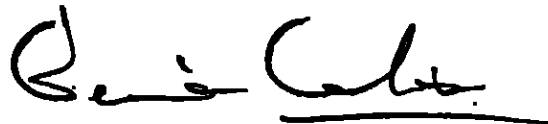
Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

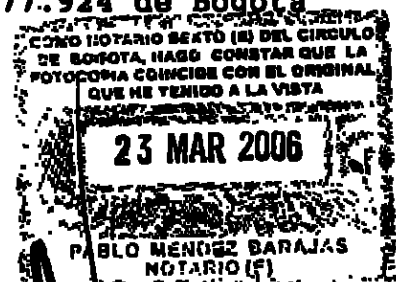
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C. 11 ENE 1996

Ante M^r. PABLO MENDEZ BARAJAS S.
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
Compareció(eron) [Firma]

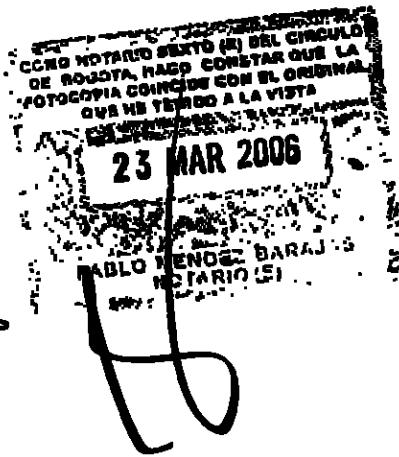
quien(es) exhibió(aron) la(s) 877924
438014

y la(s) Libreta(s) Milita(r)es [Firma]

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.

[Firma]

[Firma]



DOCUMENTOS ANEXOS

10

1. ☒ Publicación Internacional WO 2004/087706 A1
2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Forma PCT/IB/306. Modificación de la dirección del inventor **GEORG BOECK**.
4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES
EN FASE INTERNACIONAL**

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. April 2005 (07.04.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/030211 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/46,
A61P 43/00

(DE). SCHMIDT, Friedrich [DE/DE]; Pelerabendweg 2,
55218 INGELHEIM (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/010564

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

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. September 2004 (21.09.2004)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 45 065.3 26. September 2003 (26.09.2003) DE

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

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BE, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY,
CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW): BOEHRINGER
INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE];
Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse
173, 55216 INGELHEIM (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

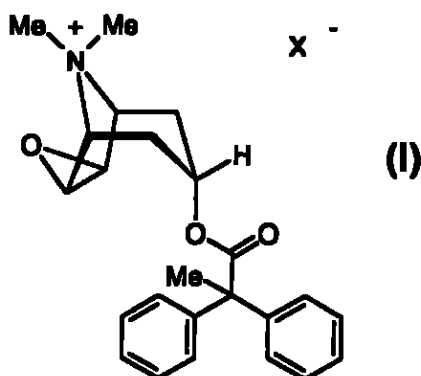
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOECK, Georg
[DE/DE]; Benjamin-Franklin-Strasse 8, 55122 MAINZ

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

(54) Title: AEROSOL FORMULATION FOR INHALATION, CONTAINING AN ANTICHOLINERGIC AGENT

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



(57) Abstract: The invention relates to a medicament preparation for inhala-
tion, containing a compound of formula (I) as an exclusive active ingredient,
wherein X represents an anion which is selected preferably from the groups
comprising chloride, bromide, iodide, sulphate, phosphate, methane sulfonate,
nitrate, maleate, acetate, citrate, fumarate, tartrate, oxalate, succinate, benzoate
and p-toluenesulfonate, as a solvent ethanol or mixtures of ethanol and water, at
least one pharmacologically compatible acid thereof, in addition to pharmaco-
logically compatible auxiliary agents and/or complexing agents.

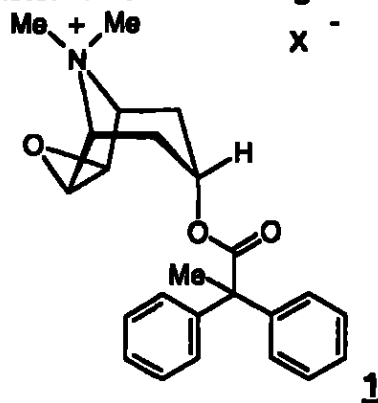
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittelzubere-
itungen für die Inhalation enthaltend als alleinigen Wirkstoff eine Verbindung
der Formel (I) worin X - ein Anion welches bevorzugt ausgewählt ist aus der
Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfo-
nat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat
und p-Toluolsulfonat, bedeutet, als Lösungsmittel Ethanol oder Mischungen aus
Ethanol und Wasser, wenigstens eine pharmakologisch verträgliche Säure sowie gegebenenfalls weitere pharmakologisch verträgliche
Hilfsstoffe und/oder Komplexbildner.

Ethanol und Wasser, wenigstens eine pharmakologisch verträgliche Säure sowie gegebenenfalls weitere pharmakologisch verträgliche
Hilfsstoffe und/oder Komplexbildner.

WO 2005/030211 A1

Aerosolformulierung für die Inhalation enthaltend ein Anticholinergikum 12

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittelzubereitungen für die Inhalation enthaltend als alleinigen Wirkstoff eine Verbindung der Formel 1



5

worin

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

10

als Lösungsmittel Ethanol oder Mischungen aus Ethanol und Wasser, wenigstens eine pharmakologisch verträgliche Säure sowie gegebenenfalls weitere pharmakologisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder Komplexbildner.

- 15 Die Verbindungen der Formel 1 sind aus der WO 02/32899 bekannt. Sie besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können als hochwirksame Anticholinergika bei Therapie von Atemwegserkrankungen, insbesondere bei der Therapie entzündlicher und/oder obstruktiver Atemwegserkrankungen, insbesondere bei der Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease =
20 chronisch obstruktive Lungenerkrankung) einen therapeutischen Nutzen entfalten.

- Die vorliegende Erfindung beschäftigt sich mit Inhalativ applizierbaren flüssigen Wirkstoffformulierungen dieser Verbindungen, wobei die erfindungsgemäßen flüssigen Formulierungen hohen Qualitätsstandards genügen müssen. Die
25 erfindungsgemäßen Formulierungen können dabei peroral oder pernasal inhaliert werden. Um eine optimale Wirkstoffverteilung der Wirksubstanzen in der Lunge zu erhalten, bietet sich die Applikation einer flüssigen, auf Treibgase verzichtenden, Formulierung mittels dafür geeigneter Inhalatoren an. Die inhalative Applikation einer solchen Formulierung kann sowohl auf oralem als auch auf nasalem Weg erfolgen.
30 Besonders geeignet sind solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der

vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 Mikrolitern, bevorzugt weniger als 50 Mikrolitern, ganz bevorzugt weniger als 20 Mikrolitern Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub oder zwei Hüben zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von
5 weniger als 20 Mikrometern, bevorzugt weniger als 10 Mikrometern, 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
10 internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 "Atomizing Device and Methods" als auch in der WO 97/12687, dort Figuren 6a und '8b und der dazugehörigen Beschreibung, ausführlich beschrieben. In einem solchen Vernebler wird eine Arzneimittellösung mittels hohen Drucks von bis zu 600 bar in ein lungengängiges Aerosol überführt und versprüht. Auf die genannten Referenzen wird im Rahmen der
15 vorliegenden Erfindungsbeschreibung ausdrücklich in Gänze Bezug genommen. In solchen Inhalatoren werden die Lösungsformulierungen in einem Reservoir gelagert. Dabei ist es notwendig, daß die verwendeten Wirkstoffformulierungen eine ausreichende Lagerstabilität aufweisen und gleichzeitig so beschaffen sind, daß sie dem medizinischen Zweck entsprechend möglichst ohne weitere Manipulation, direkt
20 appliziert werden können. Ferner dürfen sie keine Bestandteile aufweisen, die so mit dem Inhalator wechselwirken können, daß der Inhalator oder die pharmazeutische Qualität der Lösung, respektive des erzeugten Aerosols, Schaden nehmen könnte.

Zur Vernebelung der Lösung wird eine spezielle Düse verwendet, wie sie
25 beispielsweise die WO 94/07607 oder die WO 99/16530 beschreibt. Auf beide wird hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Formulierung der Verbindung der Formel 1 bereitzustellen, welche den hohen Standards genügt, die notwendig sind,
30 um eine Lösung mittels der eingangs genannten Inhalatoren optimal vernebeln zu können. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffformulierungen müssen dabei auch eine ausreichende pharmazeutische Qualität aufweisen, d.h. sie sollten über eine Lagerzeit von einigen Jahren, bevorzugt von mindestens einem Jahr, stärker bevorzugt von zwei Jahren pharmazeutisch stabil sein.

35 Diese treibgasfreien Lösungsformulierungen müssen ferner mittels eines Inhalators unter Druck vernebelt werden können, wobei die im generierten Aerosol ausgebrachte Masse reproduzierbar innerhalb eines definierten Bereichs liegt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gelangen bevorzugt jene Verbindungen der Formel 1 zur Anwendung, in denen das Anion X⁻ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-

5 Toluolsulfonat.

Bevorzugt gelangen die Salze der Formel 1 zur Anwendung, worin X⁻ ein Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat bedeutet.

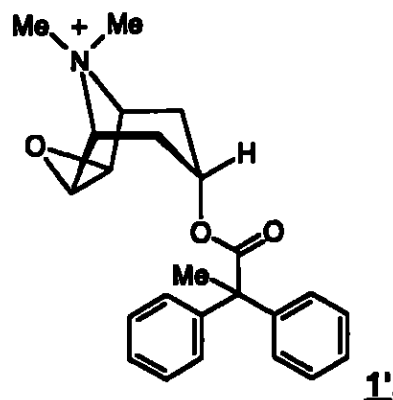
10

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind diejenigen Formulierungen, die die Verbindung der Formel 1, in der X⁻ für Bromid steht, enthalten.

15 Bezugnahmen auf die Verbindung der Formel 1 schließen im Rahmen der vorliegenden Erfindung stets alle möglichen amorphen und kristallinen Modifikationen dieser Verbindung mit ein. Bezugnahmen auf die Verbindung der Formel 1 schließen im Rahmen der vorliegenden Erfindung ferner alle möglichen Solvate und Hydrate, die von dieser Verbindung gebildet werden können mit ein.

20

Eine gegebenenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung erfolgende Bezugnahme auf die Verbindung 1' ist als Bezugnahme auf das in den Salzen 1 enthaltene pharmakologisch aktive Kation der nachstehenden Formel anzusehen



25

In der erfindungsgemäßen Formulierung liegt die Verbindung 1 gelöst in Ethanol oder in Mischungen aus Ethanol und Wasser vor.

30 Erfindungsgemäß enthält die Formulierung bevorzugt nur ein einziges Salz der Formel 1. Allerdings kann die Formulierung auch ein Gemisch verschiedener Salze

der Formel 1 enthalten. Formulierungen, die andere Wirkstoffe als jene der Formel 1 enthalten, sind nicht Gegenstand der Erfindung.

Die Konzentration der Verbindung der Formel 1 bezogen auf den Anteil an
5 pharmakologisch wirksamem Kation 1' in der erfindungsgemäßen
Arzneimittelzubereitung liegt erfindungsgemäß bei etwa 4 bis 2000 mg pro 100 ml,
bevorzugt bei etwa 8 bis 1600 mg pro 100 ml. Besonders bevorzugt enthalten 100ml
der erfindungsgemäßen Formulierungen etwa 80 bis etwa 1360 mg 1'.

10 Wird als Verbindung der Formel 1 jene erfindungsgemäß besonders bevorzugte
Verbindung eingesetzt, in der X - für das Bromid steht, liegt der Anteil an 1
erfindungsgemäß bei etwa 5 bis 2500 mg pro 100 ml, bevorzugt bei etwa 10 bis
2000 mg pro 100 ml Arzneimittelzubereitung. Besonders bevorzugt enthalten 100ml
der erfindungsgemäßen Formulierungen etwa 100 bis 1700 mg 1.

15 Erfindungsgemäße Formulierungen enthalten als Lösungsmittel reines Ethanol oder
Mischungen aus Ethanol und Wasser. Werden Ethanol-Wasser-Mischungen
verwendet, so liegt der prozentuale Massenanteil von Ethanol in diesen Mischungen
bevorzugt im Bereich zwischen 5 und 99 % Ethanol, besonders bevorzugt im Bereich
20 von 10 bis 96 % Ethanol. Ganz besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung
enthalten als Lösungsmittel verwendete Ethanol-Wasser-Mischungen zwischen 50
und 92 %, besonders bevorzugt zwischen 69 und 91% Ethanol.

Gegebenenfalls können neben Ethanol und Wasser weitere Co-Solventien
25 eingesetzt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt gelangt ein weiteres Lösungsmittel
allerdings nicht zum Einsatz.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten pharmakologisch verträgliche
anorganische oder organische Säuren zur Einstellung des pH-Werts. Der pH-Wert
30 der erfindungsgemäßen Formulierungen liegt erfindungsgemäß bevorzugt in einem
Bereich von 2,5 und 6,5, bevorzugt zwischen 3,0 und 5,0, besonders bevorzugt
zwischen etwa 3,5 und 4,5.

Beispiele für bevorzugte anorganische Säuren sind ausgewählt aus der Gruppe
35 bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und
Phosphorsäure.

Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind ausgewählt aus der
Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure,
Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und

16

Propionsäure. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure und Schwefelsäure, wobei der Salzsäure erfindungsgemäß besondere Bedeutung zukommt. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt, wobei Zitronensäure erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist. 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 oder Antioxidantien besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure.

Gegebenenfalls können auch pharmakologisch verträgliche Basen zum genauen Austitrieren des pH-Wertes eingesetzt werden. Als Basen eignen sich beispielsweise Alkalihydroxide und Alkalicarbonate. Bevorzugtes Alkaliion ist Natrium. Werden solche Basen verwendet, ist darauf zu achten, daß auch die daraus resultierenden Salze, die dann in der fertigen Arzneimittelformulierung enthalten sind, mit der oben genannten Säure pharmakologisch akzeptabel sind.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen können als weitere Bestandteile Komplexbildner enthalten. Unter Komplexbildner werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung Moleküle verstanden, die in der Lage sind Komplexbindungen einzugehen. Bevorzugt sollen durch diese Verbindungen Kationen, besonders bevorzugt metallische Kationen komplexiert werden. Die erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten als Komplexbildner bevorzugt Editinsäure (EDTA) oder ein bekanntes Salz davon, z.B. Natrium-EDTA, bzw. Dinatrium-EDTA. Bevorzugt wird Natriumedetat, gegebenenfalls in Form seiner Hydrate, besonders bevorzugt in Form seines Dihydrats eingesetzt. Werden im Rahmen der erfindungsgemäßen Formulierungen Komplexbildner verwendet, so liegt deren Gehalt bevorzugt in einem Bereich von 1 bis 100 mg pro 100 ml, besonders bevorzugt in einem Bereich von 5 bis 50 mg pro 100 ml der erfindungsgemäßen Formulierung. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Formulierungen einen Komplexbildner in einer Menge von etwa 6 bis 30 mg pro 100 ml, besonders bevorzugt von etwa 7 bis 20 mg pro 100 ml der erfindungsgemäßen Formulierung.

Analoges wie bereits für Natriumedetat ausgeführt, gilt auch für mögliche, mit EDTA oder seinen Salzen vergleichbare Zusatzstoffe, die komplexbildende Eigenschaften aufweisen und anstelle dessen verwendet werden können, wie beispielsweise Nitritotriessigsäure und deren Salze.

Der erfindungsgemäßen Formulierung können weitere pharmakologisch verträgliche Hilfsstoffe zugesetzt werden. Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem

Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche und therapeutisch sinnvolle Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem Wirkstoff in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt
5 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. Stabilisatoren, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen
Arzneimittelformulierung verlängern sowie Geschmackstoffe, Vitamine und/oder
10 sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise
15 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
20 Kontamination mit pathogenen Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Benzalkoniumchlorid oder Benzoessäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Bevorzugt wird der erfindungsgemäßen Formulierung Benzalkoniumchlorid beigemischt. Die Menge des
25 Benzalkoniumchlorids beträgt dabei zwischen 1 und 50 mg pro 100 ml Formulierung, bevorzugt etwa 7 bis 15 mg pro 100 ml, besonders bevorzugt etwa 9 bis 12 mg pro 100 ml der erfindungsgemäßen Formulierung. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind jedoch Formulierungen, die keine Konservierungsstoffe enthalten.

30 Bevorzugte Formulierungen enthalten neben Ethanol oder Ethanol-Wasser-Mischungen als Lösungsmittel und den Verbindungen der Formel 1 nur noch Benzalkoniumchlorid, Natriumedetat und die zum Einstellen des pH-Werts notwendige Säure.

35 Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen mit Verbindungen der Formel 1 werden bevorzugt in einem Inhalator der vorstehend beschriebenen Art verwendet, um daraus die erfindungsgemäßen treibgasfreien Aerosole herzustellen. An dieser Stelle sei deshalb noch einmal ausdrücklich auf die eingangs beschriebenen Patentdokumente verwiesen, auf die hiermit vollinhaltlich Bezug genommen wird.

Wie eingangs geschildert wird eine weiterentwickelte Ausführungsform des bevorzugten Inhalators in der WO 97/12687 (siehe dort insbesondere Figuren 6a und 6b und die diesbezüglichen Beschreibungsteile) offenbart. Dieser Vernebler (Respimat[®]) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

- Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Spannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch
- 15 - 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 Gehäuseoberteil befindet,
 - 20 - ein Spannwerk, 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.
 - 25

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtungen. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile der o.g. Internationalen Patentanmeldung 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 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 10 bis 15 Mikroliter pro Hub.

Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist. 19

Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-99/16530 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 Düseneinlaßseite mit der 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 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°.

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 wie bereits erwähnt 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 Teilchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

Das Spannwerk 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 Keilgetriebe.

- 5 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 Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern
- 10 das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes 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 Sperrspannwerkes sind in der WO
- 15 97/20590 beschrieben.

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

20

- 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
- 25 ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil 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.

30

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

35

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil 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.

- 5 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.

10

In den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

Figur 6 a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur

- 15 6 b 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
- 20 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
- 25 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.

30

- 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
- 35 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.

22

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 Reiter (76).

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

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform gelangt zur Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung der vorstehend beschriebene

- 10 Vernebler zur Anwendung, in dem ein austauschbarer Vorratsbehälter Verwendung findet, der die erfindungsgemäße Arzneimittelformulierung innerhalb eines gas- und flüssigkeitsdichten Behälters enthält, wie er in der WO 99/43571 beschrieben ist. Nachfolgend werden konstruktive Details dieses Behälters näher beschrieben, wobei die in der nachfolgenden Beschreibung angegebenen Bezugszeichen jenen
15 entsprechen, die in der WO 99/43571 offenbart werden. Mit der nachfolgenden Beschreibung wird mithin vollinhaltlich Bezug auf die Offenbarung der WO 99/43571 genommen.

Dementsprechend wird für die Applikation der erfindungsgemäßen Formulierungen besonders bevorzugt ein gas- und flüssigkeitsdichter Behälter als auswechselbare

- 20 Kartusche für eine medizinische Flüssigkeit in einem treibgasfreien Zerstäuber verwendet, welcher, wie in der WO 99/43571 offenbart einen Entnahmestutzen in Form eines Hohlkolbens aufweist, wobei der Behälter umfasst
- einen Folienbeutel (11, 21, 31), der an beiden Enden verschlossen ist, wobei
25 mindestens ein Ende durch eine Schweißnaht (13, 23, 32) verschlossen ist, die im wesentlichen quer zur Beutelachse verläuft und der Folienbeutel bei einem Differenzdruck zwischen dem Innenraum des Behälters und seiner Umgebung unterhalb 300 hPa (300 mbar) durch den Außendruck verformbar ist,
 - einen formstabilen Flansch (15, 25, 34), der an dem Folienbeutel dicht
30 angebracht ist und der als lösbares Verbindungselement zum Aufstecken des Behälters auf einen Entnahmestutzen (67) ausgebildet ist,
 - einen Führungskanal (42, 54) in dem Flansch,
 - wobei in dem Führungskanal eine Dichtstelle (56, 64, 74) ausgebildet ist und/oder eine Presspassung (55, 66, 77), die den Entnahmestutzen
35 umschließt
 - und eine Entnahmestelle für die Flüssigkeit im Bereich des Führungskanals, in die bei Gebrauch der Hohlkolben sticht, so daß er in die medizinische Flüssigkeit eintaucht.

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 (Hub oder Hübe) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs 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.

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

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Inhalationskit bestehend aus einer der vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen und einem zur Vernebelung dieser Arzneimittelzubereitung geeigneten Inhalator.

Die vorliegende Erfindung betrifft bevorzugt ein Inhalationskit bestehend aus einer der vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen und dem vorstehend beschriebenen Inhalator Respimat®.

Die nachstehend ausgeführten Formulierungsbeispiele dienen der weitergehenden Erläuterung ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung auf die exemplarisch dargestellten Zusammensetzungen zu beschränken.

I. Formulierungsbeispiele

100 ml Arzneimittelzubereitung enthalten:

Beispiel	1 (1'-Bromid) (mg)	Benzalkonium -chlorid (mg)	Dinatrium- edetat- Dihydrat (mg)	Zitronen- säure (mg)	Auf 100 ml mit Ethanol/Wasser Mischung (% m/m)
1	2000	10	10	3	50/50
2	1000	5	-	3	70/30
3	1500	-	10	5	70/30
4	500	-	20	2	70/30
5	150	-	10	3	90/10
6	250	-	10	2	90/10
7	750	-	-	4	90/10



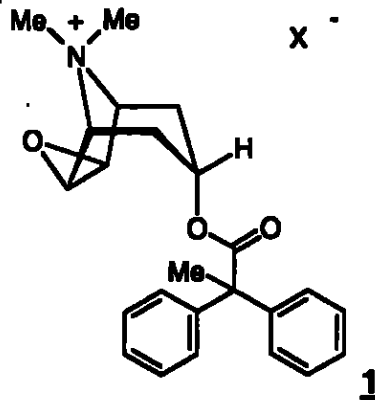
8	150	-	-	3	90/10
9	250	-	-	4	95/5
10	500	-	-	3	95/5
11	100	5	-	3	95/5

Die Darstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen erfolgt in Analogie zu im Stand der Technik bekannten Verfahren beispielsweise durch Auflösung der jeweiligen Formulierungsbestandteile im Lösungsmittel Ethanol bzw.

5 Ethanol/Wasser.

25
25

- 1) Arzneimittelzubereitung für die Inhalation enthaltend als alleinigen Wirkstoff eine Verbindung der Formel 1



5

worin

X⁻ ein Anion ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat bedeutet, als Lösungsmittel Ethanol oder Mischungen aus Ethanol und Wasser, wenigstens eine pharmakologisch verträgliche Säure sowie gegebenenfalls weitere pharmakologisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder Komplexbildner.

10

- 2) Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 1, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel 1 worin X⁻ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat.

15

- 3) Arzneimittelzubereitungen nach Anspruch 1 oder 2, die Mischungen aus Ethanol und Wasser als Lösungsmittel enthalten, wobei der Massenanteil von Ethanol in diesen Mischungen im Bereich von 5 bis 99 % liegt.

20

- 4) Arzneimittelzubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, die Mischungen aus Ethanol und Wasser als Lösungsmittel enthalten, wobei der Massenanteil von Ethanol in diesen Mischungen im Bereich von 10 bis 96 % liegt.

25

- 5) Arzneimittelzubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin die pharmakologisch verträgliche Säure ausgewählt ist aus den anorganischen Säuren Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder aus den organischen Säuren Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure.

30

28
26

- 6) Arzneimittelzubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen pH von 2,5 bis 6,5.
- 5 7) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an 1 etwa 4 bis 2000 mg pro 100 ml Lösung beträgt.
- 10 8) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie als weiteren Bestandteil einen Komplexbidner enthalten.
- 15 9) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet daß der Gehalt an Komplexbildner 1 bis 100 mg pro 100 ml Lösung beträgt.
- 20 10) Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoff Benzalkoniumchlorid enthalten.
- 11) Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet daß der Gehalt an Benzalkoniumchlorid 1 bis 50 mg pro 100 ml Lösung beträgt.
- 12) Verwendung einer Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
- 25 13) Verfahren zur inhalativen Anwendung einer Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 auf oralem oder nasalem Weg.
- 30 14) Verwendung einer Arzneimittelzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 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.
- 35 15) Inhalationskit bestehend aus einer Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 und einem zur Vernebelung dieser Arzneimittelzubereitung geeigneten Inhalator.
- 16) Inhalationskit nach Anspruch 15, wobei der Inhalator der Respimat® ist.

27 27

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
Germany

Date of mailing (day/month/year) 11 January 2006 (11.01.2006)		Eingang CD Patents	
Applicant's or agent's file reference 1-1586-PCT		18 Jan. 2006	
International application No. PCT/EP2004/010564	SB ✓	gesehen ✓	erledigt ✓
		International filing date (day/month/year) 21 September 2004 (21.09.2004)	

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

BOECK, Georg
Benjamin-Franklin-Strasse 8
55122 MAINZ
Germany

State of Nationality

DE

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

BOECK, Georg
Ahornweg 48
88471 Laupheim
Germany

State of Nationality

DE

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

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

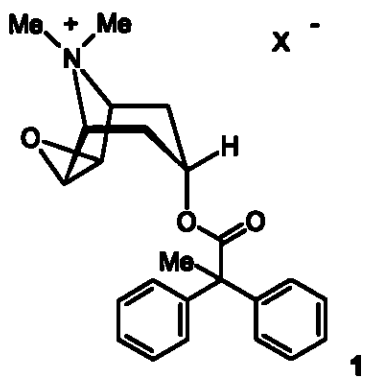
Authorized officer

Patrick VILLECHAISE (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8385

**Formulación de aerosol destinada a la inhalación,
que contiene un agente anticolinérgico**

El presente invento se refiere a formulaciones de medicamentos para la inhalación,
5 que como única sustancia activa contienen un compuesto de la Fórmula 1



en el que

X^- significa un anión que está seleccionado de modo preferente entre el
conjunto que consta de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metano-
10 sulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato,
succinato, benzoato y p-tolueno-sulfonato,

que como disolvente contienen etanol o mezclas de etanol y agua, por lo menos un ácido
farmacológicamente compatible, así como eventualmente otras sustancias coadyuvantes
y/o compuestos que forman complejos farmacológicamente compatibles.

15 Los compuestos de la Fórmula 1 se conocen a partir del documento de solicitud de
patente internacional WO 02/32899. Éstos poseen valiosas propiedades farmacológicas y
pueden desarrollar una utilidad terapéutica como agentes anticolinérgicos muy eficaces en
el caso de la terapia de enfermedades de las vías respiratorias, en particular en el caso de
la terapia de enfermedades inflamatorias y/u obstructivas de las vías respiratorias, más en
20 particular en el caso de la terapia de un asma o una COPD (chronic obstructive pulmonary
disease = enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

El presente invento se ocupa de formulaciones de sustancias activas líquidas
aplicables por inhalación de estos compuestos, teniendo las formulaciones líquidas
conformes al invento que cumplir altos patrones de calidad. Las formulaciones conformes
25 al invento se pueden inhalar en este caso por vía peroral o pernasal. Con el fin de obtener
una distribución óptima de las sustancias activas en los pulmones, se recomienda la
aplicación de una formulación líquida, que prescinde de gases propulsores, mediante
inhaladores apropiados para ello. La aplicación por inhalación de una formulación de este

tipo puede efectuarse tanto por vía oral como también por vía nasal. Son especialmente apropiados los inhaladores, que pueden nebulizar una pequeña cantidad de una formulación líquida en la dosificación necesaria terapéuticamente, en el transcurso de unos pocos segundos en un aerosol apropiado para la inhalación terapéutica. Dentro del marco del presente invento, son preferidos los compuestos, en los que ya una cantidad de menos que 100 microlitros, preferiblemente de menos que 50 microlitros, de modo muy preferido de menos que 20 microlitros, de una solución de sustancia activa, se puede nebulizar preferiblemente con una embolada o con dos emboladas, para formar un aerosol con un tamaño medio de partículas de menos que 20 micrómetros, de modo preferido de menos que 10 micrómetros, de manera tal que la porción inhalable del aerosol ya corresponda a la cantidad terapéuticamente eficaz.

Un dispositivo de este tipo destinado a la administración sin gas propulsor de una cantidad dosificada de un medicamento líquido destinado a la aplicación por inhalación, se describe por ejemplo en la solicitud de patente internacional WO 91/14468 por "Dispositivo de atomización y métodos", así como también en el documento WO 97/12687, allí en las Figuras 6a y 6b y en la descripción pertinente. En un nebulizador de este tipo, una solución de medicamento se transforma mediante una alta presión de hasta 600 bar en un aerosol que pasa por los pulmones, y se atomiza. A las referencias mencionadas se hace referencia expresa en su totalidad dentro del marco de la presente descripción del invento. En tales inhaladores, las formulaciones en forma de soluciones se almacenan dentro de un depósito. En tal caso es necesario que las formulaciones de sustancias activas utilizadas presenten una suficiente estabilidad en almacenamiento y al mismo tiempo estén constituidas de tal manera que se puedan aplicar directamente de modo correspondiente a la finalidad medicinal, en lo posible sin ninguna manipulación adicional. Además, no deben tener ingredientes de ningún tipo, que puedan interactuar con el inhalador de tal manera que pudiera recibir daños el inhalador o la calidad farmacéutica de la solución y respectivamente del aerosol producido.

Para la nebulización de la solución, se utiliza una boquilla especial tal como se describe por ejemplo en los documentos WO 94/07607 o WO 99/16530. A ambos se hace aquí una referencia expresa.

Es misión del presente invento poner a disposición un a formulación del compuesto de la Fórmula 1, que cumpla los altos patrones que son necesarios para poder nebulizar de manera óptima una solución mediante los inhaladores mencionados al comienzo. Las formulaciones de sustancias activas conformes al invento deben presentar también en tal caso una suficiente calidad farmacéutica, es decir que deberían ser estables farmacéuticamente a lo largo de un período de tiempo de almacenamiento de algunos

años, de modo preferido de por lo menos un año, de modo más preferido de dos años. Estas formulaciones en forma de soluciones exentas de gases propulsores deben además poder ser nebulizadas bajo presión mediante un inhalador, realizándose que la masa esparcida en el aerosol generado está situada reproduciblemente dentro de un intervalo definido.

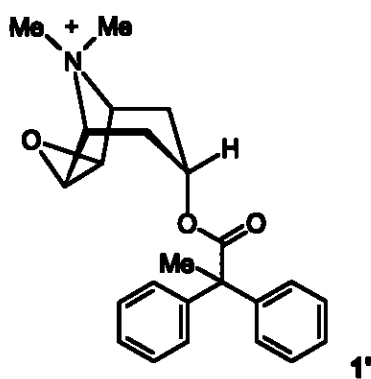
Dentro del marco del presente invento pasan a utilizarse de manera preferida los compuestos de la Fórmula 1 en los que el anión X^- se selecciona entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metano-sulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-tolueno-sulfonato.

De modo preferido pasan a utilizarse las sales de la Fórmula 1, en las que X^- significa un anión seleccionado entre el conjunto formado por cloruro, bromuro, 4-tolueno-sulfonato y metano-sulfonato.

Son especialmente preferidas de acuerdo con el invento, dentro del marco del presente invento, las formulaciones que contienen el compuesto de la Fórmula 1, en el que X^- representa bromuro.

Las referencias al compuesto de la Fórmula 1 incluyen dentro del marco del presente invento siempre todas las modificaciones amorfas y cristalinas posibles de este compuesto. Las referencias al compuesto de la Fórmula 1 incluyen dentro del marco del presente invento además todos los posibles solvatos e hidratos, que pueden ser formados por este compuesto.

Una referencia al compuesto 1', que se efectúe eventualmente dentro del marco del presente invento, ha de considerarse como referencia al catión farmacológicamente activo, contenido en las sales 1, con la siguiente fórmula



En la formulación conforme al invento, el compuesto 1 se presenta disuelto en etanol o en mezclas de etanol y agua.

Conforme al invento, la formulación contiene de modo preferido solamente una única sal de la Fórmula 1. No obstante, la formulación puede contener también una

mezcla de diferentes sales de la Fórmula 1. Las formulaciones, que contienen otras sustancias activas distintas de las de la Fórmula 1, no son objeto del invento.

La concentración del compuesto de la Fórmula 1, referida a la proporción de un catión 1' farmacológicamente eficaz en la formulación de medicamento de acuerdo con el invento, está situada conforme al invento en aproximadamente 4 a 2.000 mg por 100 ml, de modo preferido en aproximadamente 8 a 1.600 mg por 100 ml. De modo especialmente preferido, 100 ml de las formulaciones conformes al invento contienen de aproximadamente 80 a aproximadamente 1.360 mg de 1'.

Si como compuesto de la Fórmula 1 se emplea el compuesto especialmente preferido de acuerdo con el invento, en el que X^- representa el bromuro, la proporción de 1 está situada conforme al invento en aproximadamente 5 a 2.500 mg por 100 ml, de modo preferido en aproximadamente 10 a 2.000 mg por 100 ml de formulación de medicamento. De modo especialmente preferido, 100 ml de las formulaciones conformes al invento contienen aproximadamente de 100 a 1.700 mg de 1.

Las formulaciones conformes al invento contienen como disolvente etanol puro o mezclas de etanol y agua. Si se utilizan mezclas de etanol y agua, la proporción en masa porcentual de etanol en estas mezclas está situada de modo preferido en el intervalo comprendido entre 5 y 99 % de etanol, de modo especialmente preferido en el intervalo de 10 a 96 % de etanol. De modo muy especialmente preferido en el sentido del invento, las mezclas de etanol y agua utilizadas como disolvente contienen entre 50 y 92 %, de modo especialmente preferido entre 69 y 91 % de etanol.

Eventualmente, junto a etanol y agua se pueden emplear otros co-disolventes (disolventes concomitantes). De modo preferido conforme al invento, sin embargo, no pasa a emplearse ningún disolvente adicional.

Las formulaciones conformes al invento contienen ácidos inorgánicos u orgánicos farmacológicamente compatibles, destinados a ajustar el valor del pH. El valor del pH de las formulaciones conformes al invento está situado de modo preferido, conforme al invento, en un intervalo de 2,5 a 6,5, de modo preferido comprendido entre 3,0 y 5,0, de modo especialmente preferido entre aproximadamente 3,5 y 4,5.

Ejemplos de ácidos inorgánicos preferidos están seleccionados entre el conjunto que consta de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

Ejemplos de ácidos orgánicos especialmente apropiados se seleccionan entre el conjunto que consta de ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y ácido propiónico. Ácidos

Inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, correspondiéndole una importancia especial conforme al invento al ácido clorhídrico. Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico, siendo especialmente preferido conforme al invento el ácido cítrico. Eventualmente se pueden emplear también mezclas de los ácidos mencionados, en particular en el caso de ácidos, que junto a sus propiedades de acidificación poseen también otras propiedades, p.ej. como sustancias saboreantes o antioxidantes, tales como por ejemplo ácido cítrico o ácido ascórbico. Eventualmente, se pueden emplear también bases farmacológicamente compatibles para la valoración exacta del valor del pH. Como bases se adecuan, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinos. El preferido ion de metal alcalino es el de sodio. Si se utilizan tales bases, hay que prestar atención a que también las sales resultantes a partir de ellas, que entonces están contenidas en la formulación acabada de medicamento, sean farmacológicamente aceptables con el ácido antes mencionado.

Las formulaciones conformes al invento pueden contener, como otros ingredientes, compuestos que forman complejos. Como compuestos que forman complejos se entienden, dentro del marco del presente invento, las moléculas que están en situación de pasar a tomar parte en enlaces complejos. De modo preferido, mediante estos compuestos se deben convertir en complejos ciertos cationes, de modo especialmente preferido cationes metálicos. Las formulaciones conformes al invento contienen como compuestos que forman complejos, de modo preferido ácido edético (EDTA) o una sal conocida de éste, p.ej. EDTA sódico o bien EDTA disódico. De modo preferido, se emplea el edetato de sodio eventualmente en forma de sus hidratos, de modo especialmente preferido en forma de su dihidrato.

Si dentro del marco de las formulaciones conformes al invento se utilizan compuestos que forman complejos, el contenido de éstos está situado de modo preferido en un intervalo de 1 a 100 mg por 100 ml, de modo especialmente preferido en un intervalo de 5 a 50 mg por 100 ml de la formulación conforme al invento. De modo preferido, las formulaciones conformes al invento contienen un compuesto que forma complejos en una cantidad de aproximadamente 6 a 30 mg por 100 ml, de modo especialmente preferido de aproximadamente 7 a 20 mg por 100 ml de la formulación conforme al invento.

Lo análogo a lo que ya se ha señalado para el edetato de sodio, resulta válido también para posibles sustancias aditivas comparables con EDTA o sus sales, que tienen propiedades de formación de complejos y se pueden utilizar en lugar de aquéllas, tales como por ejemplo el ácido nitrilo-triacético y sus sales.

A la formulación conforme al invento se le pueden añadir otras sustancias coadyuvantes farmacológicamente compatibles. Por el concepto de sustancias

coadyuvantes y aditivas se entiende en este contexto cualquier sustancia farmacológicamente compatible y terapéuticamente conveniente, que no sea ninguna sustancia activa, pero que se pueda formular juntamente con la sustancia activa en el disolvente farmacológicamente apropiado, con el fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de sustancia activa. De modo preferido, esta sustancia no desarrolla ningún efecto farmacológico o, en el contexto con la terapia pretendida, ningún efecto farmacológico digno de mención o por lo menos ningún efecto farmacológico indeseado. Entre las sustancias coadyuvantes y aditivas se cuentan p.ej. estabilizadores, antioxidantes y/o agentes de conservación, que prolongan la duración de utilización de la formulación acabada de medicamento, así como sustancias saboreantes, vitaminas y/o demás sustancias activas conocidas por el estado de la técnica. Entre las sustancias aditivas se cuentan también sales farmacológicamente inocuas, tales como por ejemplo cloruro de sodio.

Entre las sustancias coadyuvantes preferidas se cuentan agentes antioxidantes, tales como por ejemplo ácido ascórbico, siempre y cuando que ya no se haya utilizado para el ajuste del valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas similares, que se presentan en un organismo humano.

Las sustancias de conservación se pueden emplear con el fin de proteger a la formulación con respecto de la contaminación con gérmenes patógenos. Como sustancias de conservación son apropiadas las conocidas por el estado de la técnica, en particular cloruro de benzalconio o ácido benzoico, o bien benzoatos tales como benzoato de sodio, en la concentración conocida por el estado de la técnica. De modo preferido, a la formulación conforme al invento se le añade cloruro de benzalconio. La cantidad del cloruro de benzalconio está situada en tal caso entre 1 y 50 mg por 100 ml de formulación, de modo preferido en aproximadamente 7 a 15 mg por 100 ml, de modo especialmente preferido en aproximadamente 9 a 12 mg por 100 ml de la formulación conforme al invento. Sin embargo, son especialmente preferidas conforme al invento las formulaciones que no contienen ninguna sustancia de conservación.

Las formulaciones preferidas contienen, junto a etanol o mezclas de etanol y agua como disolvente, y los compuestos de la Fórmula 1, solamente además cloruro de benzaiconio, edetato de sodio y el ácido que es necesario para el ajuste del valor del pH.

Las formulaciones de medicamentos conformes al invento con compuestos de la Fórmula 1 se utilizan de modo preferido en un Inhalador del tipo precedentemente descrito, con el fin de producir a partir de ellas los aerosoles exentos de gas propulsor, conformes al invento. En este punto se ha de remitir por lo tanto todavía de nuevo expresamente a los documentos de patente descritos al comienzo, a los que se hace

referencia en su pleno contenido por la presente.

Como ya se ha explicado al comienzo, una forma de realización más desarrollada del Inhalador preferido se divulga en el documento WO 97/12687 (véanse allí en particular las Figuras 6a y 6b y las partes de la memoria descriptiva referidas a éstas). Este nebulizador (Respimat®) se puede emplear ventajosamente para la generación de los aerosoles inhalables conformes al invento. Por causa de su forma similar a la cilíndrica y de un tamaño manejable, este dispositivo lo puede llevar consigo el paciente en cualquier momento. El nebulizador proyecta un volumen definido de la formulación de medicamento mediante aplicación de elevadas presiones a través de pequeñas boquillas, de manera tal que resultan aerosoles inhalables.

En lo esencial, el atomizador preferido consta de una parte superior de alojamiento, un alojamiento de bomba, una boquilla, un mecanismo tensor de bloqueo, un alojamiento de resorte, un resorte y un recipiente de reserva, caracterizado por

- un alojamiento de bomba, que está fijado a la parte superior del alojamiento, y que en uno de sus extremos lleva un cuerpo de boquilla con la boquilla o la disposición de boquilla,
- un émbolo hueco con un cuerpo de válvula,
- una brida de toma de fuerza, en la que está fijado el émbolo hueco, y que se encuentra situada en la parte superior del alojamiento,
- un mecanismo tensor, que se encuentra situado en la parte superior del alojamiento,
- un alojamiento de resorte con el resorte que se encuentra dentro de él, que está apoyado en la parte superior del alojamiento de modo capaz de girar mediante un apoyo de rotación,
- una parte inferior de alojamiento, que está encajada sobre el alojamiento del resorte en dirección axial.

El émbolo hueco con cuerpo de válvula corresponde a un dispositivo divulgado en el documento WO 97/12687. Éste penetra parcialmente en el cilindro del alojamiento de bomba y está dispuesto de modo axialmente desplazable en el cilindro. Particularmente se hace referencia a las Figuras 1-4 - en particular a la Figura 3 - y a las partes correspondientes de la memoria descriptiva. El émbolo hueco con cuerpo de válvula ejerce sobre su lado de alta presión, en el momento de la suelta del resorte, una presión de 5 a 60 Mpa (aproximadamente de 50 a 600 bar), de modo preferido de 10 a 60 Mpa (aproximadamente de 100 a 600 bar) sobre el fluido, que es la solución medida de sustancia activa. En tal caso se prefieren unos volúmenes de 10 a 50 microlitros, son especialmente preferidos unos volúmenes de 10 a 20 microlitros; es muy especialmente

preferido un volumen de 10 a 15 microlitros por embolada.

El cuerpo de válvula está colocado preferentemente junto al extremo del émbolo hueco, que está orientado hacia el cuerpo de boquilla.

5 La boquilla en el cuerpo de boquilla está preferentemente microestructurada, es decir que se produce por una técnica micrométrica. Cuerpos de boquillas microestructuradas se divulgan por ejemplo en el documento WO-99/16530; a este documento se hace referencia por la presente en su contenido, particularmente se hace referencia a la Figura 1 allí divulgada y a su descripción.

10 El cuerpo de boquilla consta p.ej. de dos placas firmemente unidas entre sí a base de vidrio y/o silicio, de las que por lo menos una placa tiene uno o varios canales microestructurados, que unen el lado de entrada en la boquilla con el lado de salida desde la boquilla. Por el lado de salida desde la boquilla está situado por lo menos un orificio circular o no circular con una profundidad de 2 a 10 micrómetros y una anchura de 5 a 15 micrómetros, siendo preferiblemente la profundidad de 4,5 a 6,5 micrómetros y la longitud

15 de 7 a 9 micrómetros.

En el caso de existir varios orificios de boquillas, prefiriéndose dos de ellos, las direcciones de los chorros de las boquillas en el cuerpo de boquillas pueden discurrir paralelamente entre sí o están inclinadas una con respecto a la otra en dirección al respectivo orificio de boquilla. En el caso de un cuerpo de boquilla con por lo menos dos orificios de boquillas

20 en el lado de salida, las direcciones de los chorros pueden estar inclinadas una con respecto a otra con un ángulo de 20 grados a 160 grados, se prefiere un ángulo de 60 a 150 grados, y se prefiere particularmente uno de 80 a 100°.

Los orificios de boquillas están dispuestos preferentemente en una distancia de 10 a 200 micrómetros, de modo más preferido en una distancia de 10 a 100 micrómetros, de modo

25 especialmente preferido de 30 a 70 micrómetros. Son sumamente preferidos los 50 micrómetros.

Las direcciones de los chorros se encuentran entre ellas correspondientemente en el entorno de los orificios de boquillas.

La formulación líquida de medicamento incide con una presión de entrada de hasta

30 600 bar, preferentemente de 200 a 300 bar, sobre el cuerpo de boquillas y se atomiza a través de los orificios de boquillas para formar un aerosol inhalable. Los preferidos tamaños de partículas del aerosol están situados en hasta 20 micrómetros, de modo preferido entre 3 y 10 micrómetros.

El mecanismo tensor contiene un resorte, de modo preferido un resorte de compresión cilíndrico de forma helicoidal, como almacén acumulador para la energía

35 mecánica. El resorte actúa sobre la brida de toma de fuerza como pieza de salto, cuyo

movimiento es determinado por la posición de un miembro de bloqueo. El camino de la brida de toma de fuerza es limitado exactamente por un tope superior y otro inferior. El resorte es tensado de modo preferido por una transmisión que multiplica la fuerza, p.ej. un engranaje desplazable helicoidal, a través de un momento de torsión exterior, que al girar la parte superior del alojamiento se genera contra el alojamiento del resorte en la parte inferior del alojamiento. En este caso, la parte superior del alojamiento y la brida de toma de fuerza contienen una transmisión de cuñas de uno o múltiples pasos.

El miembro de bloqueo con superficies de bloqueo intercalables está dispuesto en forma anular en torno a la brida de toma de fuerza. Éste consta, p.ej. de un anillo en sí deformable elásticamente en sentido radial, a base de un material sintético o de un metal. El anillo está dispuesto en un plano perpendicularmente al eje del atomizador. Después de haber tensado el resorte, las superficies de bloqueo del miembro de bloqueo se desplazan en el camino de la brida de toma de fuerza e impiden que el resorte se destense. El miembro de bloqueo se suelta mediante una tecla. La tecla de suelta está unida o acoplada con el miembro de bloqueo. Para soltar el mecanismo tensor de bloqueo, la tecla de suelta se desplaza paralelamente al plano del anillo, y concretamente de modo preferible hacia dentro del atomizador; en tal caso, el anillo deformable se deforma en el plano del anillo. Detalles constructivos del mecanismo tensor de bloqueo se describen en el documento WO 97/20590.

La parte inferior del alojamiento se desplaza en dirección axial a través del alojamiento del resorte y cubre al apoyo, a la propulsión del husillo y al recipiente de reserva para el fluido.

Al accionar el atomizador, la parte superior del alojamiento se hace girar con respecto a la parte inferior del alojamiento, realizándose que la parte inferior del alojamiento arrastra consigo al alojamiento del resorte. En tal caso, el resorte es conjuntamente comprimido y tensado a través del engranaje desplazable helicoidal, y el mecanismo de bloqueo se engatilla automáticamente. El ángulo de rotación es de modo preferido una fracción de número entero de 360 grados, p.ej. de 180 grados. Al mismo tiempo que se tensa el resorte, la parte de toma de fuerza en la parte superior del alojamiento es desplazada por un camino previamente establecido, el émbolo hueco se hace retroceder dentro del cilindro en el alojamiento de bomba, con lo que una cantidad parcial del fluido es aspirada desde el recipiente de reserva hacia el espacio a alta presión delante de la boquilla.

En el atomizador se pueden introducir y usar eventualmente unos tras de otros varios recipientes de reserva intercambiables, que contienen el fluido que se ha de atomizar. El recipiente de reserva contiene la formulación acuosa de aerosol conforme al

invento.

El proceso de atomización es iniciado por un ligero apriete de la tecla de suelta. En tal caso el mecanismo de bloqueo deja libre el camino para la parte de toma de fuerza. El resorte tensado desplaza al émbolo hacia el interior del cilindro del alojamiento de bomba.

5 El fluido sale desde la boquilla del atomizador en una forma atomizada.

Detalles constructivos adicionales se divulgan en las solicitudes de patente PCT WO 97/12683 y WO 97/20590, a las que se hace referencia por la presente en su contenido.

10 Las piezas componentes del atomizador (nebulizador) están hechas de un material apropiado de modo correspondiente a su función. El alojamiento del atomizador, y - siempre que lo permita la función - también otras piezas, se fabrican preferentemente de un material sintético, p.ej. por el procedimiento de moldeo por inyección. Para finalidades medicinales se utilizan materiales fisiológicamente inocuos.

15 En las Figuras 6 a/b del documento WO 97/12687, se describe el nebulizador (Respimat®), con el que se pueden inhalar ventajosamente las composiciones acuosas de aerosoles conformes al invento.

La Figura 6 a muestra una sección longitudinal a través del atomizador cuando está tensado el resorte, y la Figura 6 b muestra una sección longitudinal a través del atomizador cuando está destensado el resorte.

20 La parte superior (51) del alojamiento contiene el alojamiento (52) de la bomba, junto a cuyo extremo se coloca la montura (53) para la boquilla del atomizador. En la montura se encuentran el cuerpo (54) de boquilla y un filtro (55). El émbolo hueco (57), fijado en la brida de toma de fuerza (56) del mecanismo tensor de bloqueo, penetra parcialmente en el cilindro del alojamiento de bomba. En su extremo, el émbolo hueco
25 soporta al cuerpo de válvula (58). El émbolo hueco está hermetizado mediante la junta hermética (59). Dentro de la parte superior del alojamiento se encuentra situado el tope (60), en el que se apoya la brida de toma de fuerza cuando está destensado el resorte. Junto a la brida de toma de fuerza se encuentra el tope (61), en el que se apoya la brida de toma de fuerza cuando está tensado el resorte. Después de haber tensado el resorte,
30 el miembro de bloqueo (62) se desplaza entre el tope (61) y un apoyo de sustentación (63) situado en la parte superior del alojamiento. La tecla de suelta (64) está en comunicación con el miembro de bloqueo. La parte superior del alojamiento termina en la embocadura (65) y está cerrada con la caperuza protectora (66) encajable encima de ella.

35 El alojamiento (67) de resorte, provisto de un resorte de compresión (68), está apoyado de modo capaz de girar en la parte superior del alojamiento mediante los apéndices de salto elástico (69) y el apoyo de rotación. A través del alojamiento del resorte

se desplaza la parte inferior (70) del alojamiento. Dentro del alojamiento del resorte se encuentra el recipiente de reserva (71) intercambiable para el fluido (72) que se ha de atomizar. El recipiente de reserva es cerrado con el tapón (73), a través del que el émbolo hueco penetra dentro del recipiente de reserva y se sumerge con su extremo en el fluido
5 (reserva de solución de sustancias activas).

En la superficie de envoltura del alojamiento de resorte está colocado el husillo (74) para el mecanismo contador mecánico. Junto al extremo del husillo, que está orientado hacia la parte superior del alojamiento, se encuentra el piñón de accionamiento (75). Sobre el husillo se asienta la corredera (76).

10 El nebulizador que antes se ha descrito es apropiado para nebulizar las composiciones de aerosol conformes al invento para dar un aerosol apropiado para la inhalación.

En una forma de realización adicional preferida pasa a utilizarse para la aplicación de la formulación de medicamento conforme al invento el nebulizador precedentemente
15 descrito, en el que encuentra utilización un recipiente de reserva intercambiable, que contiene la formulación de medicamento conforme al invento dentro de un recipiente estanco a los gases y a los líquidos, como se describe en el documento WO 99/43571. Seguidamente se describen con mayor particularidad detalles constructivos de este recipiente, correspondiendo los signos de referencia indicados en la siguiente descripción
20 a los que se divulgan en el documento WO 99/43571. Con la siguiente descripción se hace referencia por consiguiente en su pleno contenido a la divulgación del documento WO 99/43571.

De modo correspondiente, para la aplicación de las formulaciones conformes al invento se utiliza de manera especialmente preferida un recipiente estanco a los gases y a los
25 líquidos como cartucho intercambiable para un líquido medicinal dentro de un atomizador exento de gas propulsor, que, como se divulga en el documento WO 99/43571, tiene una boca de extracción en forma de un émbolo hueco, abarcando el recipiente

- una bolsa de lámina (11, 21, 31), que está cerrada por ambos extremos, estando cerrado por lo menos uno de los extremos mediante una costura
30 de soldadura (13, 23, 32), que transcurre en lo esencial transversalmente con respecto al eje de la bolsa, y la bolsa de lámina, en el caso de una diferencia de presiones entre el espacio interno del recipiente y su entorno situada por debajo de 300 hPa (300 mbar), es deformable por la presión externa,
- 35 - una brida estable en cuanto a su forma (15, 25, 34), que está colocada herméticamente junto a la bolsa de lámina y que como elemento de unión

sofiable está estructurado para el encaje del recipiente sobre una boca de extracción (67),

- un canal de guía (42, 54) en la brida,
- estando estructurado en el canal de guía un sitio de hermetización (56, 64, 74) y/o un dispositivo de ajuste a presión (55, 66, 77), que rodea a la boca de extracción,
- y un sitio para la extracción del líquido en la zona del canal de guía, en el que pincha el émbolo hueco en el caso de su uso, de manera tal que se sumerge en el líquido medicinal.

10 Si la formulación conforme al invento se nebuliza mediante la tecnología precedentemente descrita (Respimat®) la masa esparcida debería corresponder, en por lo menos el 97 %, preferiblemente por lo menos el 98 % de todos los accionamientos del inhalador (embolada o emboladas), a una cantidad definida con un intervalo de tolerancia de como máximo 25 %, de modo preferido 20 % de esta cantidad. De modo preferido, por
15 cada embolada se esparcen entre 5 y 30 mg, de modo especialmente preferido entre 5 y 20 mg, de una formulación como una masa definida,.

La formulación conforme al invento se puede nebulizar también mediante otros inhaladores distintos del precedentemente descrito, por ejemplo inhaladores de corriente y chorro (Jet-Stream) o nebulizadores por ultrasonidos.

20 El presente invento se refiere además a un estuche de inhalación, que consta de una de las formulaciones de medicamento conformes al invento, precedentemente descritas, y de un inhalador que es apropiado para la nebulización de esta formulación de medicamento. El presente invento se refiere de modo preferido a un estuche de inhalación que consta de una de las formulaciones de medicamento conforme al invento
25 precedentemente descritas y el inhalador Respimat® precedentemente descrito.

Los Ejemplos de formulación seguidamente expuestos sirven para la explicación más detallada, sin limitar el objeto del presente invento a las composiciones representadas a modo de ejemplo.

30

35

40

I. Ejemplos de formulación

100 ml de una formulación de medicamento contienen:

5

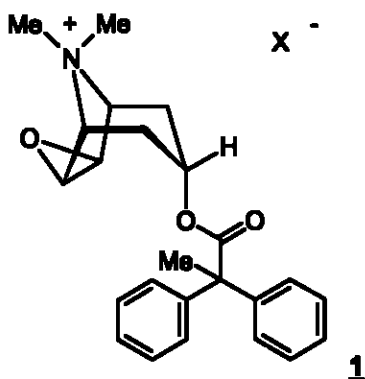
Ejemplo	1 (1'-bromuro) (mg)	Cloruro de benzalconio (mg)	Edetato de disodio dihidrato (mg)	Ácido cítrico (mg)	Hasta 100 ml con una mezcla de etanol y agua (% m/m)
1	2.000	10	10	3	50/50
2	1.000	5	-	3	70/30
3	1.500	-	10	5	70/30
4	500	-	20	2	70/30
5	150	-	10	3	90/10
6	250	-	10	2	90/10
7	750	-	-	4	90/10
8	150	-	-	3	90/10
9	250	-	-	4	95/5
10	500	-	-	3	95/5
11	100	5	-	3	95/5

La preparación de las formulaciones conformes al invento se efectúa, por analogía a los procedimientos conocidos en el estado de la técnica, mediante disolución de los respectivos ingredientes de la formulación en el disolvente etanol o una mezcla de etanol y agua.

10

REIVINDICACIONES

1. Formulación de medicamento para la inhalación, que como única sustancia activa contiene un compuesto de la Fórmula 1



5

en el que

X^- significa un anión que está seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metano-sulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-tolueno-sulfonato,

10 que como disolvente contienen etanol o mezclas de etanol y agua, por lo menos un ácido farmacológicamente compatible, así como eventualmente otras sustancias coadyuvantes y/o compuestos que forman complejos, farmacológicamente compatibles.

2. Formulaciones de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1, que contienen por lo menos un compuesto de la Fórmula 1 en el que X^- está seleccionado entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro, 4-tolueno-sulfonato y metano-sulfonato.

3. Formulaciones de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que como disolvente contienen mezclas de etanol y agua, estando situada la proporción en masa de etanol en estas mezclas en el intervalo de 5 a 99 %.

4. Formulaciones de medicamentos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, que contienen mezclas de etanol y agua como disolventes, estando situada la proporción en masa de etanol en estas mezclas en el intervalo de 10 a 96%.

5. Formulaciones de medicamentos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en las que el ácido farmacológicamente compatible está seleccionado entre los ácidos inorgánicos ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, o entre los ácidos orgánicos ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y ácido propiónico.

6. Formulaciones de medicamentos de acuerdo con una de las

25

reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas por un pH de 2,5 a 6,5.

7. Formulación de medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el contenido del compuesto 1' es de aproximadamente 4 a 2.000 mg por 100 ml de solución.

5 8. Formulación de medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque como otro ingrediente adicional contiene un compuesto que forma complejos.

9. Formulación de medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el contenido de compuesto que forma complejos es de 1 a 100 mg por 100 ml de solución.

10 10. Formulación de medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque como sustancia coadyuvante contiene cloruro de benzalconio.

11. Formulación de medicamento de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque el contenido de cloruro de benzalconio es de 1 a 50 mg por 100 ml de solución.

12. Utilización de una formulación de medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

13. Procedimiento para la aplicación por inhalación de una formulación de medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 por vía oral o nasal.

14. Utilización de una formulación de medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, para la nebulización en un Inhalador de acuerdo con el documento WO 91/14468 o en un Inhalador tal como se describe en las Figuras 6a y 6b del documento WO 97/12687.

15 15. Estuche para inhalación que consta de una formulación de medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, y un Inhalador apropiado para la nebulización de esta formulación de medicamento.

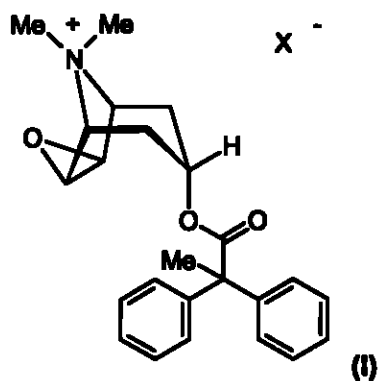
16. Estuche para inhalación de acuerdo con la reivindicación 15, realizándose que el inhalador es el RespiMat®.

RESUMEN

FORMULACIÓN DE AEROSOL DESTINADA A LA INHALACIÓN,
QUE CONTIENE UN AGENTE ANTICOLINÉRGICO

5

El presente invento se refiere a formulaciones de medicamentos para la inhalación, que como única sustancia activa contienen un compuesto de la Fórmula (I)



- 10 en el que X^- significa un anión que está seleccionado de modo preferido entre el conjunto que consta de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metano-sulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-tolueno-sulfonato, que como disolvente contienen etanol o mezclas de etanol y agua, por lo menos un ácido farmacológicamente compatible, así como eventualmente otras
- 15 sustancias coadyuvantes y/o compuestos que forman complejos, farmacológicamente compatibles.

09255 841 036 8

433

Expediente No		No de Folio
Item		
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	
Observaciones: Sobre Con Arte Final		

44

46
45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 6629032 6629032
Fecha (IMP): 2006-03-23 17:01:38
Tramite : 011 PCI-PATENT 378 1-PAZ NACI 411 PRESENAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 19,914
FECHA : MARZO 13 DE 2006

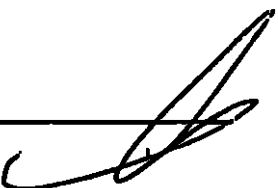
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49935721	13/03/2006	38,686,520.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0610 09255-891-0368



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00529042
Fecha (DHO): 2006-03-23 17:00:30
Trámite: 011 PCI-PATENT 170 FASE NPCI 411 PRESENTE
Asesoría: 2006 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

47

46

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
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 se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y 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 se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha

1