



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.

06-41171

54. TÍTULO

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE TIOTROPIO,

SALES DE TIOTROPIO. ASI COMO FORMULACIONES MEDICAMENTOSAS

QUE LAS CONTIENEN

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

COD 451/10, A61K 31/48, A61 P 11

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 REG: 05-041171- -00000-0000 F80: 2005-05-02 16:25:34
 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra: 11 PATENTEYII Eya 375 FASENACIONALI
 Act 411 PRESENTACION Folio: 134

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL 03-06-06****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 55216
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 86 50**
 E-mail: **clientes@camyp.com.**
 Domicilio: **Bogotá, Colombia.**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Cual _____
 Número **438.019** T.P **31.929**

4**INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Rolf BANHOLZER**
Pfullinger Strasse 55,
Stuttgart 70597
República Federal de Alemania

3. **Peter SIEGER**
Klingenäcker 7,
Mittelbiberach 88441
República Federal de Alemania

2. **Waldemar PFRENGLE**
Wittlingerweg 14,
Biberach 88400
República Federal de Alemania

5**PCT (86)**Solicitud Internacional No. **PCT/EP2004/012268**Fecha: **29 de octubre de 2004**Publicación Internacional No. **WO 2005/042526 A1**Fecha: **12 de mayo de 2005****6****Título (54)**

**PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE TIOTROPIO, SALES DE
TIOTROPIO, ASI COMO FORMULACIONES MEDICAMENTOSAS QUE LAS
CONTIENEN**

7Clasificación Internacional (51) **C07D 451/10 , A61K31/46 , A61P11/07****8****Prioridad**

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐**EP****3 de noviembre de 2003****03025075.7****9**Comprobante de pago N .: **06-30.908**Fecha: **24 de abril de 2006**

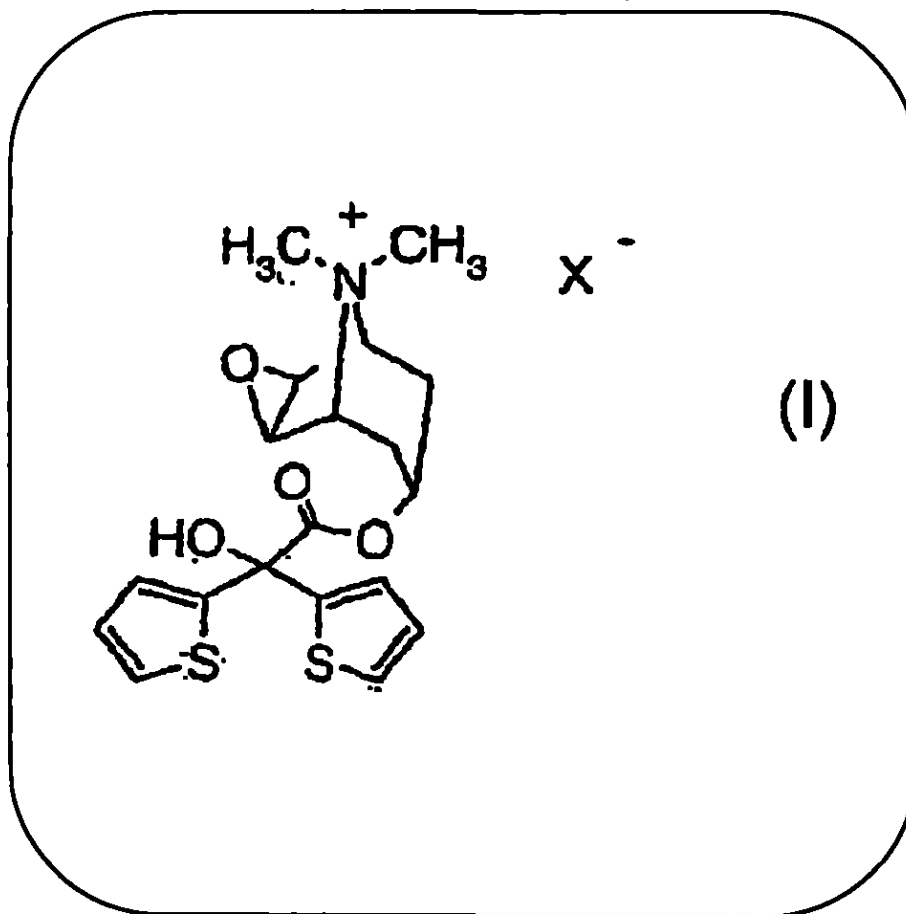
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 483.000.00.
- ☐ 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 FERREROFIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/042526 A1
2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación de un Cambio
4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES
EN FASE INTERNACIONAL**



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.

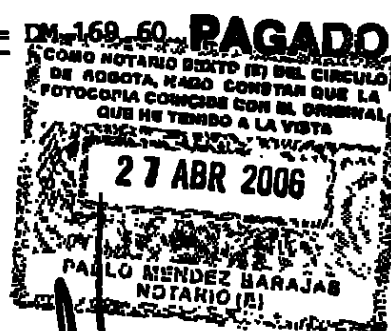
Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995

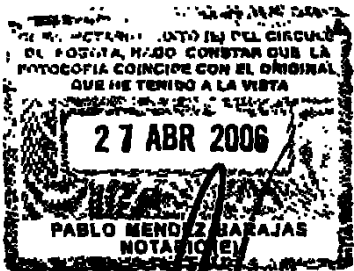

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



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



BOE N 210 627 1000000000



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
C. A. F. I. N. A. S. F. U. N. C. I. O. N. E. S.
BOGOTÁ D. C.
LAS FUNCIONES INDICADAS
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
Hoy ENE - 11 A 11:44
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D. C.

CUZ AIR
1-0451334027

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SILE...
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 (nuestros), 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 tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, 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, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

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 ceases, 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 these rights; b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions or observations, administrative 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.

Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

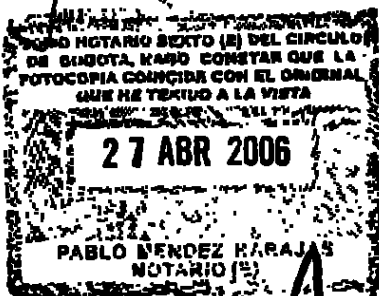
Given and signed this/Dado y firmado hoy
BOEHRINGER INGELHEIM
in/en **INTERNATIONAL GMBH**
ppa. *[Signature]* ppa. *[Signature]*
Dr. Dieter Laudien **Dr. Gerhard Huber**
Signature Firma

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).



Vorseitige, 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,

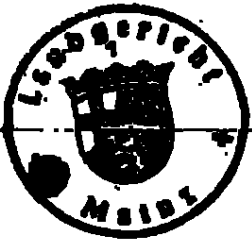
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

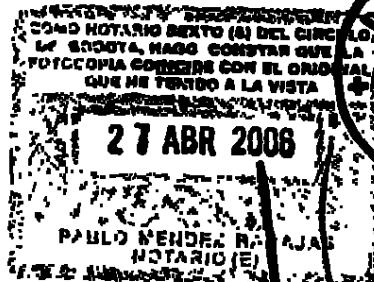
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und 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 Notariatsverwesers Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempel~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:

Gebühr für Legalisation

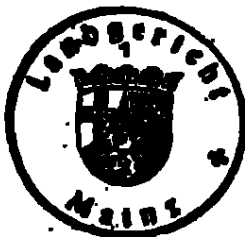
Wert: DM 5,00,-

JVKostO. v. 28.7.1987

BGBI. I S. 881

DM 5,00,-

Mainz, den 17. DEZ. 1995



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig

Der Präsident des Landgerichts

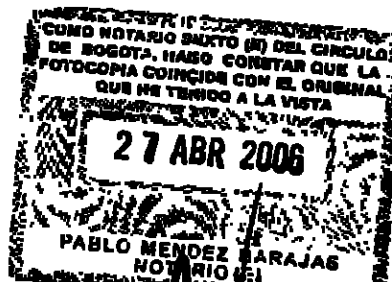

(Dr. Hans Paul Töltenberg)

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 V

Certifico la autenticidad de las firmas anteriores 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.

28

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

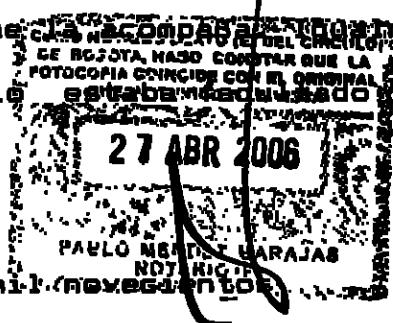
del notario de Ingelheim

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 habilitado para realizar ese acto oficial.



Mainz, trece de diciembre de mil novecientos

noventa y cinco

LA CORRIENTE DE HECHOS
RADUCION INTERPRETACION
Resolución No. 599 Ministros

3741872 31 00423433 01X32 DIRATON DM13
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

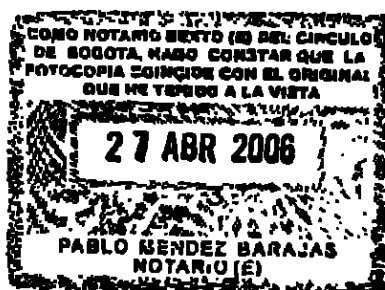
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 13 de 11 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

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 MÉRICA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

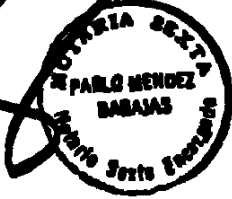
Registro No. 599 Ministerio de Justicia



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

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

09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

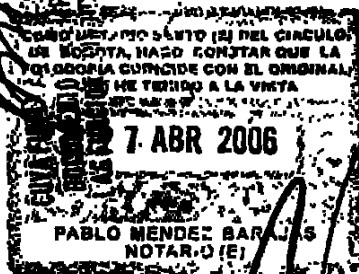


NO SE LEVANTÓ
RESPONSABILIDAD DEL NOTARIO

14 ENE 10 A 11:33

DEFE DE LEVANTACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERNALES



TELEFAX: (57) (1) 3609830
TELEX: 45479 CAVE CO
(23) 740 7378 CAVE. UC

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 BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C. 11 ENE 1996

Ante M. PABLO MENDEZ BARAJAS S.
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron)

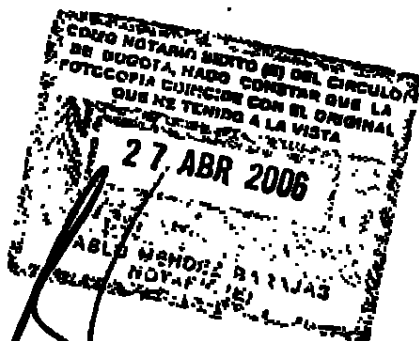
quien(es) exhibió(aron) la(s) 2877924
438019

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

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.

Don Calvo

Emilio Fuen...



CAVELIER

374

AB GADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-36
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo. (nosotros) abajo firmado (s)

1. Rolf BANHOLZER
2. Waldemar PFRENGLE
3. Peter SIEGER

Domiciliado(s)

en

1. Pfullinger Str. 55, 70597 Stuttgart, Alemania
2. Wittlingerweg 14, 88400 Biberach, Alemania
3. Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Alemania

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención: *Procedimiento para la preparación de sales de tiotropio, sales de tiotropio, así como formulaciones farmacéuticas que las contienen.*

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

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania

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

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Rolf BANHOLZER
2. Waldemar PFRENGLE
3. Peter SIEGER

of

1. Pfullinger Str. 55, 70597 Stuttgart, Germany
2. Wittlingerweg 14, 88400 Biberach, Germany
3. Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Germany

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

"Method for producing tiotropium salts, tiotropium salts and pharmaceutical formulations, containing the same"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of Boehringer Ingelheim International GmbH

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciled in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Germany

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

March 14, 2006
Ingelheim, Germany

Firma/Signature

Rolf Banholzer
Rolf BANHOLZER

Waldemar PFRENGLE

Peter SIEGER

CAVELIER ABOGADOS

WPPODE01- 374

12

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

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

On this 14th day of March
200 6 before me, a Notary Public of
Ingelheim am Rhein

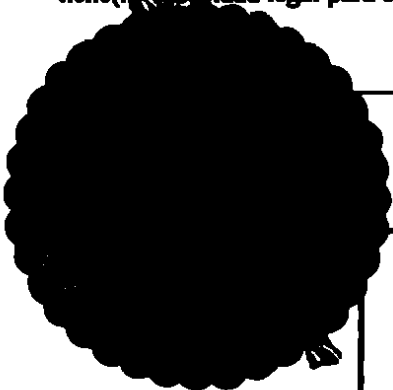
compareció(eron) personalmente _____

personally appeared Mr. Rolf Banholzer-----

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

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

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

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

Kostenrechnung:

Gebühr für die Erstellung
der Legalisation

Wert: 20.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 18,00 €

Mainz, 20.03.06


Justizsekretärin

Bestätigt

5. In Mainz 6. am 20.03.2006

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 361/2006

9. Stempel

10. Unterschrift


(Willi Kestel)



TRADUCCION OFICIAL No. 11296

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

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual los señores

1. Rolf BANHOLZER
2. Waldemar PFRENGLE
3. Peter SIEGER

domiciliados en

1. Pfullinger Str. 55, 70597 Stuttgart, Alemania
2. Wittlingerweg 14, 88400 Biberach, Alemania
3. Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

"Procedimientos para la preparación de sales de tiotropio, sales de tiotropio, así como formulaciones medicamentosas que las contienen"

y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad Boehringer Ingelheim International GmbH, constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Hay una firma ilegible del señor Banholzer.

Sigue certificación notarial (individuo) en ingles de la firma del señor Bahnholzer, firmada el 14 de marzo 2006 por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, bajo el No. 420/2006

Hilo y oblea notarial.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1981)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario de Ingelheim am Rhein,

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

Certificado

5. en Mainz

6. el 20.03.2006

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No.361/2006

9. Sello

Tribunal Regional de Mainz

(sello redondo No. 15)

10. Firma

Fdo.: ilegible

(Dr. Willi Kester)

Costas

Derechos de legalización

Valor: 20.000,00 €

JVKostO del 28.7.1957 en

combinación con Art. 45 KostO

Derechos: 18.00 €

Mainz, 20.03.06

Fdo.: firma ilegible

Secretaria judicial z.A.

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

Bogotá, 12 de abril de 2006.

C. 1886

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.599 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

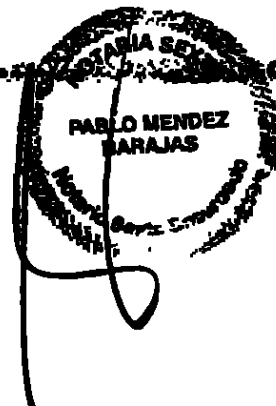
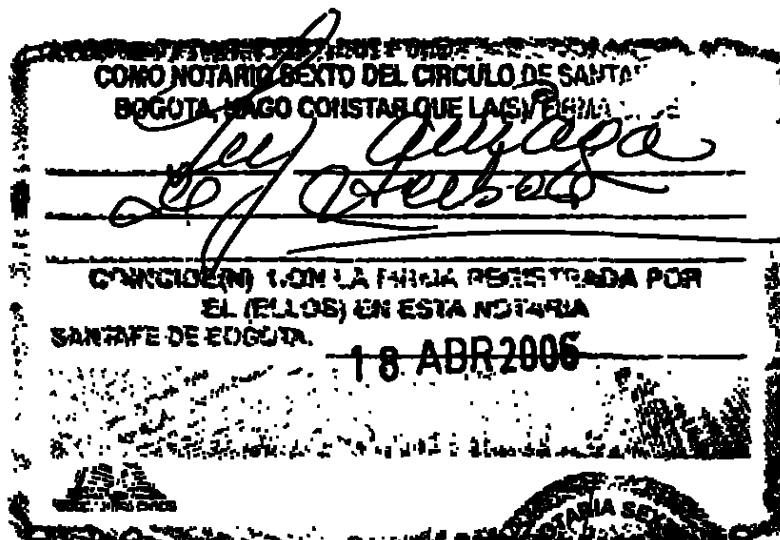
435847

Ly Prieta
CITA Y FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 ABR 18 P 12:14

LOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



1300

15

CAVELIER

374

AB GAD S
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

CESION

ASSIGNMENT

Yo. (nosotros) abajo firmado (s)

1. Rolf BANHOLZER
2. Waldemar PFRENGLE
3. Peter SIEGER

Domiciliado(s)

en

1. Pfullinger Str. 55, 70597 Stuttgart, Alemania
2. Wittlingerweg 14, 88400 Biberach, Alemania
3. Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Alemania

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
inventor(es) de la invención: *procedimiento para la pro-*
ducción de sales de Tiotropio, sales de
Tiotropio, así como formulaciones farmacéuticas
que las contienen

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

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Alemania

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

I (we), the undersigned

1. Rolf BANHOLZER
2. Waldemar PFRENGLE
3. Peter SIEGER

of

1. Pfullinger Str. 55, 70597 Stuttgart, Germany
2. Wittlingerweg 14, 88400 Biberach, Germany
3. Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Germany

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
"Method for producing tiotropium salts, tiotropium
salts and pharmaceutical formulations, containing the
same"

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of Boehringer Ingelheim International GmbH

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

domiciled in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Germany

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Firma/Signature

Rolf BANHOLZER

Waldemar PFRENGLE

Peter SIEGER

CAVELIER ABOGADOS

WPPODE01-374

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

compareció(eron) personalmente _____

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

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

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

personally appeared _____

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

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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



Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

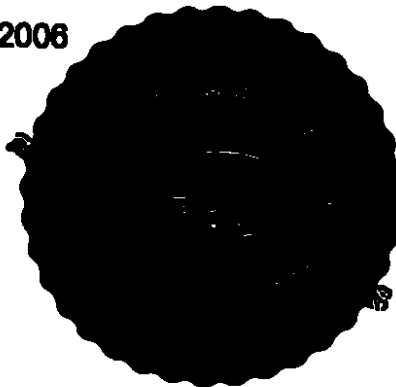
1. Herrn Dr. Waldemar Pfengle, geb. am 23.12.1959
wohnhaft in Wittlingerweg 14, 88400 Biberach,
-ausgewiesen durch Personalausweis-,
2. Herrn Dr. Peter Sieger, geb. am 09.09.1963,
wohnhaft in Klingenäcker 7, 88441 Mittelbiberach,
-ausgewiesen durch Reisepass-,

beglaubige ich hiermit öffentlich.

Biberach a.d. Riß, den 22.03.2006

Amtsverwalter

(Groß)



Apostille (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Land Bundesrepublik Deutschland	Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von	Notar Dr. Peter Sieger
3. in seiner Eigenschaft als	öffentlicher Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel des	Notariats Biberach
Bestätigt	
5. in Ravensburg	6. am 27.03.06
7. durch den Präsidenten des Landgerichts	
8. unter Nr. 156106	
9. Siegel	10. Unterschrift
	Dr. Steinle



TRADUCCION OFICIAL No. 11295

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

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a
continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio
del cual los señores

1. Rolf BANHOLZER
2. Waldemar PFRENGLE
3. Peter SIEGER

domiciliados en

1. Pfullinger Str. 55, 70597 Stuttgart, Alemania
2. Wittlingerweg 14, 88400 Biberach, Alemania
3. Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

**"Procedimientos para la preparación de sales de tiotropio, sales de
tiotropio, así como formulaciones medicamentosas que las contienen"**

y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad
Boehringer Ingelheim International GmbH, constituida y existente de conformidad
con las leyes de Alemania, domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente
en la República de Colombia. Hay dos firmas ilegibles de los señores Prengle y
Sieger.

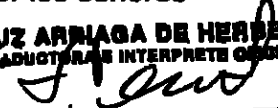
Protocolo notarial 1 UR 123 / 2006

1 UZ 135/2006

Notaría 1 Biberach a.d. Riß *Tel. 07351/180310 * Fax 07351/180380

Certificación notarial

Certificó la autenticidad de la firma antecedente puesta ante mi por los señores

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

1. Dr. Waldemar Pfrengle, nacido el 23.12.1959
domiciliado en Wittlingerweg 14, 88400 Biberach,
-identificado con su cédula de ciudadanía-,
2. Dr. Peter Sieger, nacido el 09.09.1963,
domiciliado en Klingeräcker 7, 88441 Mittelbiberach
- identificado con su pasaporte -

Biberach a.d. Riß, 22.03.2006

Notario suplente
fdo.: firma ilegible
(Groß)
(hilo y oblea notarial)

23.03.2006 11:31
NOTARIAT
BIBERACH

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

23.03.2006 11:31
NOTARIAT
BIBERACH

Certificado

- | | |
|--|------------------|
| 5. en Ravensburg | 6. el 27.03.2006 |
| 7. por el Presidente del Tribunal Regional | |
| 8. bajo el No.156/06 | |
| 9. Sello | 10. Firma |
| Tribunal Regional de Ravensburg | Fdo.: ilegible |
| (sello redondo en tinta) | Dr. Steinle |

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

Bogotá, 12 de abril de 2006.
C. 2050

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No.599 Minjustia

WOB
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

435040
Luz Araya
FARM. JOSE EN EL
CEN. DE EMPENA
DRES INDICADAS

COMO NOTARIO SEÑO DEL CIRCULO DE SANTA
BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
[Firma]
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL(ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 18 ABR 2008



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Mai 2005 (12.05.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/042526 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 451/10,
A61K 31/46, A61P 11/00

[DE/DE]; Pfullinger Strasse 55, 70597 STUTTGART (DE). PFRENGLE, Waldemar [DE/DE]; Stresemannstrasse 56, 88400 BIBERACH (DE). SIEGER, Peter [DE/DE]; Klingenkicker 7, 88441 MITTELBIBERACH (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/012268

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. Oktober 2004 (29.10.2004)

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AB, 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, 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.

(30) Angaben zur Priorität:
03025075.7 3. November 2003 (03.11.2003) EP

(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, GI, 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).

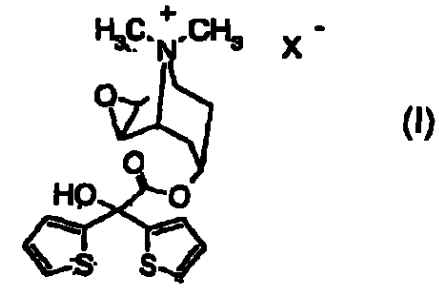
(72) Erfinder; und

Veröffentlicht:
mit internationalem Recherchenbericht
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BANHOLZER, Rolf

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING TIOTROPIUM SALTS, TIOTROPIUM SALTS AND PHARMACEUTICAL FORMULATIONS, CONTAINING THE SAME

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON TIOTROPIUMSALZE, TIOTROPIUMSALZE SOWIE ARZNEIMITTLFORMULIERUNGEN DIESSE ENTHALTEND



(57) Abstract: The invention provides a method for producing novel tiotropium salts of formula (I), wherein X⁻ represents an anion, said novel tiotropium salts as such, pharmaceutical formulations, containing the salts and the use thereof for producing a medicament for the treatment of respiratory tract diseases, in particular, for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Tiotropiumsalze, worin X ein Anion bedeutet diese neuen Tiotropiumsalze als solche, diese enthaltende Arzneimittelformulierungen sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma.

WO 2005/042526 A1



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

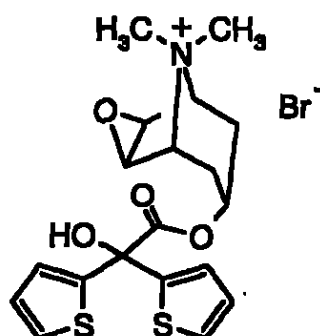
**VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON TIOTROPIUMSALZEN, TIOTROPIUMSALZEN SOWIE
ARZNEIMITTELFORMULIERUNGEN DIESE ENTHALTEND**

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Tiotropiums Salze, diese neuen Tiotropiums Salze als solche, diese enthaltende Arzneimittelformulierungen sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma.

10

Hintergrund der Erfindung

Tiotropiumbromid ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



15

- 20 Tiotropiumbromid stellt ein hoch wirksames Anticholinergikum mit lang anhaltender Wirkdauer dar, welches zur Therapie von Atemwegserkrankungen, insbesondere von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma Verwendung finden kann. Unter der Bezeichnung Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu verstehen.

- 25 Andere Salze des Tiotropiums als das Bromid wurden im Stand der Technik bisher noch nicht explizit beschrieben. Über die in EP 418 716 beschriebene Methodik (vgl. Schema 1) sollten die Halogenide sowie die Alkyl- und Arylsulfonate des Tiotropiums in analoger Art und Weise ebenfalls zugänglich sein. Weitere Salze des Tiotropiums sind mittels dieser Methodik allerdings nicht darstellbar.

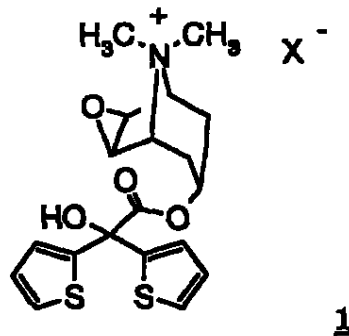
Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein alternatives Syntheseverfahren zur Darstellung von Tiotropiumsalzen bereitzustellen, welches die Synthese weiterer Tiotropiumsalze mittels einer einfachen, universell anwendbaren und schonenden Methodik erlaubt.

5

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

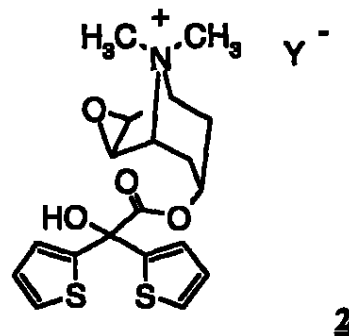
Die eingangs genannte Aufgabe wird durch das nachstehend beschriebene, erfindungsgemäße Verfahren gelöst.

- 10 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Tiotropiumsalze der Formel 1



worin X^- ein Anion bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, dass ein Tiotropiumsalz der Formel 2



- 15 worin

Y^- ein von X^- verschiedenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenid, C_1 - C_{10} -Alkylsulfonat, C_1 - C_{10} -Alkylsulfat, C_6 - C_{10} -Arylsulfonat bedeutet, mit einer Ionenquelle Kat-X in der Kat für ein Kation steht und X die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, in einem geeigneten Lösemittel umgesetzt wird.

20

Im erfindungsgemäßen Verfahren werden als Quelle für die Anionen X^- die Verbindungen Kat-X eingesetzt. Hierbei handelt es sich um Salze, die neben dem Anion X^- ein Kation

- (Kat) enthalten. Prinzipiell sind sämtliche Salze Kat-X, in denen X die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, für die erfindungsgemäße Umsetzung verwendbar. Bevorzugt sind allerdings solche Salze Kat-X, in denen Kat für ein Kation ausgewählt aus der Reihe der Alkali- oder Erdalkalimetalle steht. Darüber hinaus können erfindungsgemäß
- 5 bevorzugt auch solche Salze zur Anwendung gelangen, in denen Kat für Ammonium (NH_4^+) oder auch Tetralkylammonium $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl})_4^+$ bevorzugt $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})_4^+$ steht. Besonders bevorzugt sind im erfindungsgemäßen Verfahren solche Verbindungen Kat-X, in denen Kat für Kationen steht, die durch Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Ammonium oder
- 10 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl})_4^+$ gebildet werden. Im Falle mehrwertiger Kationen sind die dadurch gebildeten Salze ((wie z.B. MgI_2) erfindungsgemäß von der Bezeichnung "Kat-X" umfasst, die dementsprechend nicht als auf stöchiometrisch zusammengesetzte Salze beschränkt anzusehen ist.
- 15 Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung sind Salze, die durch Natrium, Kalium oder Ammonium, bevorzugt Natrium, Tetrabutylammonium oder Ammonium, bevorzugt Natrium oder Ammonium gebildet werden.

- Das erfindungsgemäße Verfahren wird bevorzugt in einem polaren Lösemittel ausgeführt.
- 20 Besonders bevorzugt gelangen solche Lösemittel zur Anwendung, in denen sowohl das eingesetzte Reagenz Kat-X als auch das entstehende Nebenprodukt Kat-Y löslich sind. Entsprechend geeignete Lösemittel sind dem Fachmann durch einfache Routineexperimente leicht erkennbar. Lösemittel, in denen die Produkt der Formel 1 bei beispielsweise bei Raumtemperatur (etwa 20-25°C) schlechter löslich sind als die
- 25 Komponenten Kat-X und Kat-Y sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt, da sie die Aufarbeitung der Reaktion besonders erleichtern. Bevorzugte Lösemittel sind protische Lösemittel wie Alkohole (beispielsweise Methanol, Ethanol, Isopropanol) und Wasser, bevorzugt Wasser mit pH 2-6 sowie polare organische Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkoholen wie beispielsweise Ethylenglycol und Diethylenglycol,
- 30 Amiden wie beispielsweise Dimethylformamid und N-Methyl-pyrrolidinon, Ethern wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylether und Nitrilen wie beispielsweise Acetonitril. Besonders bevorzugt gelangen als Lösemittel Wasser, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Ethylenglycol, Diethylenglycol, Dimethylformamid, N-Methyl-pyrrolidinon, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylether oder Acetonitril zur Anwendung, wobei Wasser,

insbesondere wässrige Lösungen mit einem pH von etwa 2-6 erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind.

- Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sind, bezogen auf eingesetzte Ausgangsverbindung 2 wenigstens stöchiometrische Mengen des Reagenzes Kat-X erforderlich. Erfindungsgemäß bevorzugt gelangt das Reagenz Kat-X allerdings im Überschuss zur Anwendung. Vorzugsweise werden bezogen auf eingesetzte Verbindung 2 wenigstens 2 Äquivalente, bevorzugt wenigstens 5 Äquivalente, besonders bevorzugt wenigstens 10 Äquivalente, ferner bevorzugt wenigstens 50 Äquivalente Kat-X eingesetzt.
- Grundsätzlich sind solche Umsetzungen erfindungsgemäß bevorzugt, in denen der Überschuss an Kat-X möglichst groß ist. Zu berücksichtigen ist hierbei je nach Wahl des einzusetzenden Lösemittels die Löslichkeit des Reagenz Kat-X. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt gelangen gesättigte Lösungen des Reagenz Kat-X zum Einsatz.
- Die erfindungsgemäße Umsetzung erfolgt bevorzugt durch Aufnahme der Verbindung der Formel 2 in mit Kat-X gesättigte Lösungen und Reaktion bei einer Temperatur von wenigstens 0°C bis maximal der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels. Bevorzugt wird die Reaktion allerdings bei weniger als 100°C, besonders bevorzugt bei weniger als 80°C, ferner bevorzugt bei weniger als 60°C durchgeführt. Besonders bevorzugt erfolgt die erfindungsgemäße Umsetzung bei einer Temperatur im Bereich von 10-40°C, bevorzugt bei etwa 20-30°C. Im Vergleich zur Umsetzung bei höheren Temperaturen, können Temperaturen im Bereich von etwa 10-40°C zu verlängerten Reaktionszeiten führen. Dennoch sind Reaktionstemperaturen im Bereich von etwa 10-40°C aufgrund der schonenden Reaktionsbedingungen erfindungsgemäß bevorzugt. Zur Aufarbeitung der Reaktion werden die Verbindungen der Formel 1 abfiltriert und falls erforderlich umkristallisiert.

- Die erfindungsgemäßen Umsetzungen können ebenfalls unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Ionenaustauschern durchgeführt werden. Bei besagten Ionenaustauschern handelt es sich um im Stand der Technik bekannte Materialien. Beispielsweise können hierzu Materialien ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Styrol, Styrol-Divenylbenzol (Styrol-DVB) oder auch Polyacryl zum Einsatz gelangen. Besonders bevorzugt werden solche Harze verwendet, die kationische funktionelle Gruppen aufweisen und dadurch mit den vorstehend genannten Anionen X⁻ beladen werden können. Beispielsweise seien genannt Styrol-DVB mit funktionellen Gruppen

ausgewählt aus $-\text{NMe}_3^+$, $-\text{NMe}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})^+$ oder auch $-\text{NH}_3^+$. Solche Harze sind im Stand der Technik bekannt und käuflich erhältlich. Durch Einwirken von Kat-X enthaltenen Lösungen, können diese Ionenaustauscherharze mit den entsprechenden Ionen X⁻ beladen werden. Lösungen der Ausgangsverbindungen der Formel 2 in einem der vorstehend genannten Lösemittel können erfindungsgemäß mit den mit X⁻ beladenen Ionenaustauscherharzen in Kontakt gebracht werden. Die nach Abtrennen des Ionenaustauschers oder Durchlaufen entsprechend beladener Ionenaustauschersäulen erhaltenen Lösungen enthalten die Verbindungen der Formel 1. Diese können daraus in hochreiner Form erhalten werden.

10

Erfindungsgemäß bevorzugt ist das erfindungsgemäße Verfahren, in dem solche Verbindungen der Formel 2 als Ausgangsprodukt zum Einsatz gelangen, bei denen Y⁻ ein von X⁻ verschiedenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Jodid, C₁-C₄-Alkylsulfat, oder

15

C₁-C₄-Alkylsulfonat, welches am Alkylrest gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Fluor substituiert sein kann, oder

20

Phenylsulfonat, wobei das Phenylsulfonat am Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, substituiert sein kann, bedeutet.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist ferner vorstehendes Verfahren, in dem solche Verbindungen der Formel 2 als Ausgangsprodukt zum Einsatz gelangen, bei denen

Y⁻ ein von X⁻ verschiedenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Jodid, Methylsulfat, Ethylsulfat, Methansulfonat, Ethansulfonat, Fluormethansulfonat, Difluormethansulfonat, Trifluormethansulfonat, Phenylsulfonat und Toluolsulfonat bedeutet.

25

Bevorzugt ist vorstehendes Verfahren, in dem solche Verbindungen der Formel 2 als Ausgangsprodukt zum Einsatz gelangen, bei denen

30

Y⁻ ein von X⁻ verschiedenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Jodid, Methylsulfat, Ethylsulfat, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat und Toluolsulfonat bedeutet.

Besonders bevorzugt ist vorstehendes Verfahren, in dem solche Verbindungen der Formel 2 als Ausgangsprodukt zum Einsatz gelangen, bei denen

Y^- ein von X^- verschiedenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bromid, Methylsulfat, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat und Toluolsulfonat, bevorzugt Bromid. Methylsulfat oder Methansulfonat bedeutet.

Besonders bevorzugt werden mittels des vorstehend genannten Verfahrens solche Salze 1 erhalten, in denen

X^- ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Jodid, C_1 - C_4 -Alkylsulfat, Sulfat, Hydrogensulfat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Nitrat, Maleat, Acetat, Trifluoracetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, und Benzoat, oder

C_1 - C_4 -Alkylsulfonat, welches am Alkylrest gegebenenfalls ein-, zwei oder dreifach durch Fluor substituiert sein kann, oder

Phenylsulfonat, wobei das Phenylsulfonat am Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein kann, bedeutet.

Besonders bevorzugt werden mittels des vorstehend genannten Verfahrens ferner solche Salze 1 erhalten, in denen

X^- ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Jodid, Methylsulfat, Ethylsulfat, Sulfat, Hydrogensulfat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Nitrat, Maleat, Acetat, Trifluoracetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat, Methansulfonat, Ethansulfonat, Fluormethansulfonat, Difluormethansulfonat, Trifluormethansulfonat, Phenylsulfonat und Toluolsulfonat bedeutet.

Erfindungsgemäß bevorzugt werden mittels des vorstehend genannten Verfahrens ferner solche Salze 1 erhalten, in denen

X^- ausgewählt ist aus Fluorid, Chlorid, Jodid, Nitrat, Maleat, Acetat, Trifluoracetat, Benzoat, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat und Toluolsulfonat, wobei bevorzugt solche Salze 1 gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten werden, in denen X^- ausgewählt ist aus Chlorid, Jodid, Acetat, Trifluoracetat und Benzoat, bevorzugt Chlorid und Jodid.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel 2 worin Y die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, als Ausgangsverbindung zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1.

5

Als C₁-C₁₀Alkyl werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propyl n-Propyl und iso-Propyl, Butyl umfasst iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc.

Sofern nicht anders angegeben können Alkylreste auch sofern sie Bestandteil anderer Reste sind (z.B. Alkylsulfonat) gegebenenfalls substituiert sein, beispielsweise durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, CF₃, Hydroxy oder Methoxy.

10

15

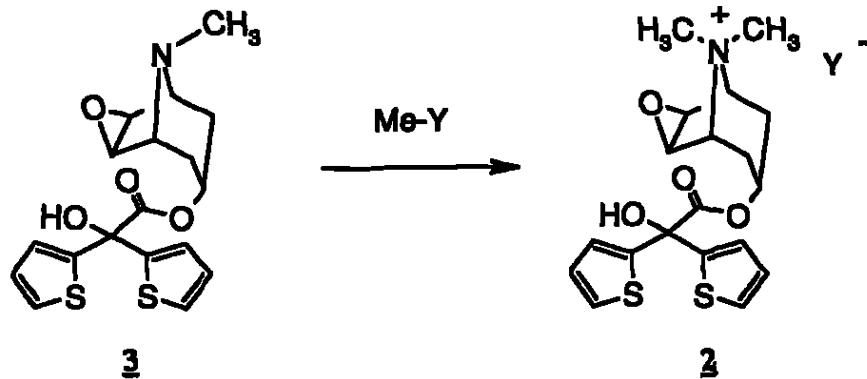
Halogen steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

20

Der Begriff C₆-C₁₀-Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl oder Naphthyl. Diese können gegebenenfalls substituiert sein, beispielsweise durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend Methyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, CF₃ oder Methoxy.

25

Die Darstellung der Ausgangsverbindungen der Formel 2 erfolgt beispielsweise in Analogie zu der in der EP-A-418716 offenbarten Methodik. Diese ist im nachstehenden Schema 1 skizziert.



Schema 1:

5

Ausgehend von Scopindithienylglykolsäureester **3** sind die Ausgangsverbindungen **2** durch Umsetzung mit dem Reagenz Me-Y erhältlich.

Im Stand der Technik wurde bisher lediglich die Synthese des Tiotropiumbromids (nach Schema 1) beschrieben. Insofern diejenigen Verbindungen der Formel **2**, in denen Y⁻ eine von Bromid verschiedene Bedeutung hat, neu sind und wie das Tiotropiumbromid als Ausgangsverbindungen in die erfindungsgemäße Synthese zur Herstellung der Verbindungen der Formel **1** eingesetzt werden können, betrifft die vorliegende Erfindung ferner die Ausgangsverbindungen der Formel **2** als solche, in denen Y⁻ bis auf Bromid

sämtliche der vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate.

Beispielsweise werden mittels dieser Vorgehensweise die nachstehenden, noch nicht im Stand der Technik beschriebenen erfindungsgemäß ferner bevorzugten

Ausgangsverbindungen der Formel **2** erhalten:

- Di-(2-thienyl)glykolsäurescopinester-methomethansulfonat (Tiotropium-methansulfonat);
- Di-(2-thienyl)glykolsäurescopinester-methomethylsulfat (Tiotropium-methylsulfat).

Insofern diese neuen Verbindungen als Ausgangsverbindungen im erfindungsgemäßen Verfahren zum Einsatz gelangen können, zielt die vorliegende Erfindung besonders bevorzugt ferner auf die vorstehend genannten beiden Verbindungen als solche, gegebenenfalls in form ihrer Solvate oder Hydrate.

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

5 **A. I. Ausgangsmaterialien**

A. I.1. Tiotropiumbromid:

Tiotropiumbromid ist beispielsweise erhältlich gemäß der in der europäischen Patentanmeldung EP 418 716 beschriebenen Vorgehensweise.

10

A. I.2. Tiotropiummethansulfonat:

75,5 g Di-(2-thienyl)glykolsäurescopinester werden in 750 ml Acetonitril unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von 22 ml Methansulfonsäuremethylester wird bei 55°C gerührt. Nach beendeter Reaktion werden etwa 350 ml Lösemittel unter vermindertem

15 Druck abdestilliert. Das Produkt kristallisiert aus und wird abfiltriert. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Methanol/Aceton.

Ausbeute: 83,35 g weiße Kristalle (74,3 %); Schmp.: 229-231°C (unter Zersetzung).

A. I.3. Tiotropiummethylsulfat:

20 Analog zu der unter Ziffer I.2 beschriebenen Vorgehensweise werden 75,5 g Di-(2-thienyl)glykolsäurescopinester in 750 ml Acetonitril mit 20,9ml Dimethylsulfat umgesetzt. Das auskristallisierte Rohprodukt wird abgetrennt und zur Reinigung aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 83,89 g weiße Kristalle (77,5 %); Schmp.: 183-184°C (unter Zersetzung).

25

A. II. erfindungsgemäße Synthesbeispiele

Beispiel 1: Tiotropiumchlorid

1,00g Tiotropiumbromid wird in 100 ml gesättigter NaCl-Lösung (35,8g NaCl/100g E-

30 Wasser) suspendiert und für 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird anschließend filtriert und das so gewonnene Produkt erneut für 4 h in 100 ml ges. NaCl- Lösung (35,8g/100g) suspendiert. Das Produkt wird durch Filtration isoliert, getrocknet und anschl. in 15 ml Methanol bei Siedetemperatur aufgenommen. Es wird heiß von Unlöslichem filtriert und das Filtrat auf Raumtemperatur abgekühlt, wobei das Produkt kristallisiert.

35 Ausbeute: 486,2 mg (53,7%); farbloses Kristallpulver; Schmp.: 234°C (Zersetzung);

Anionenbestimmung via HPLC: Chlorid 7,99% (ber.: 8,28%); das Bromid ist nicht mehr detektierbar.

Beispiel 2: Tiotropiumjodid

- 5 5,00g Tiotropiumbromid werden in 50 ml ges. Ammoniumjodid- Lösung (85 g NH_4I / 50g Wasser) suspendiert und für 2 Tage bei Raumtemperatur geführt. Es wird anschließend filtriert, das so gewonnene Produkt getrocknet und anschließend in 85 ml Methanol bei Siedetemperatur aufgenommen. Es wird heiß von Unlöslichem filtriert und das Filtrat auf Raumtemperatur abgekühlt, wobei das Produkt kristallisiert.
- 10 Ausbeute: 4,41g (80%); farbloses Kristallpulver; Schmp. 205°C;
Anionenbestimmung via HPLC: Jodid 24,28% (ber.: 24,43%); das Bromid ist nicht mehr detektierbar.

- In analoger Art und Weise werden die erhaltenen Produkte 1 ausgehend von
- 15 Tiotropiummethylsulfat oder Tiotropiummethansulfonat erhalten.

A. III. Charakterisierung der erfindungsgemäßen Synthesebeispiele

- Die nach obigem Verfahren erhaltenen Verbindungen wurden mit Hilfe der
- 20 Röntgenpulverbeugung weitergehend charakterisiert. Zur Aufnahme der nachstehend aufgeführten Röntgenpulverdiagramme wurde wie folgt verfahren.

- Die Röntgenpulverdiagramme wurden im Rahmen der vorliegenden Erfindung aufgenommen mittels eines Bruker D8 Advanced mit einem OED (= ortsempfindlicher
- 25 Detektor) ($\text{CuK}\alpha$ - Strahlung, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$, 30 kV, 40 mA).

Beispiel 1: Tiotropiumchlorid

- Das gemäß vorstehender Methodik erhaltene Tiotropiumchlorid ist hochkristallin und wird in wasserfreier Form erhalten. Es wurde mit Hilfe der Röntgenpulverbeugung
- 30 weitergehend untersucht.

Das für das wasserfreie Tiotropiumchlorid erhaltene Röntgenpulverdiagramm ist in Figur 1 dargestellt.

In nachstehender Tabelle 1 sind die charakteristischen Peaks und normierten Intensitäten aufgelistet.

Tabelle 1:

2θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensität [%]
8,83	10,01	6
11,87	7,45	31
13,2	6,7	8
13,82	6,4	8
14,39	6,15	83
15,29	5,79	9
15,87	5,58	100
16,72	5,3	12
17,24	5,14	44
17,68	5,01	45
18,22	4,86	4
19,38	4,58	4
19,95	4,45	86
20,85	4,26	20
21,45	4,14	4
22,59	3,93	53
23,47	3,79	16
24,09	3,69	18
24,48	3,63	5
24,84	3,58	10
25,56	3,48	9
26,12	3,41	25
26,53	3,36	4
27,41	3,25	44
27,83	3,2	4
28,76	3,1	7
29,59	3,02	7

29,86	2,99	10
30,49	2,93	4

In vorstehender Tabelle steht der Wert " $2\theta [^\circ]$ " für den Beugungswinkel in Grad und der Wert " $d_{hkl} [\text{\AA}]$ " für die bestimmten Gitterebenenabstände in $\text{\AA}$.

- 5 Das nach dem erfindungsgemäßen Syntheseverfahren erhaltene Tiotropiumchlorid ist hoch kristallin und eignet sich deshalb besonders gut zur Darstellung von beispielsweise inhalativ zu applizierenden Arzneimittelformulierungen wie Inhalationspulvern oder beispielsweise auch treibgashaltigen Aerosolformulierungen..
- 10 Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung ferner auf Tiotropiumchlorid als solches, insbesondere auf kristallines Tiotropiumchlorid, gegebenenfalls in Form seiner Hydrate oder Solvate. Besonders bevorzugt ist dabei ein kristallines Tiotropiumchlorid, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 6,15 \text{ \AA}$; $5,58 \text{ \AA}$; $4,45 \text{ \AA}$ und $3,93 \text{ \AA}$ aufweist.
- 15 Das nach vorstehendem Verfahren erhältliche Tiotropiumchlorid kann durch gezieltes Einwirken von Feuchtigkeit (i.e. Wasserdampf o.ä.) direkt in sein entsprechendes Hydrat überführt werden. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung ferner vorstehend genanntes Tiotropiumchlorid in Form seines Hydrats.
- 20 Beispiel 2: Tiotropiumjodid
Das gemäß vorstehender Methodik erhaltene Tiotropiumjodid ist hochkristallin und wird in wasserfreier Form erhalten. Es wurde mit Hilfe der Röntgenpulverbeugung weitergehend untersucht.
- 25 Das für das wasserfreie Tiotropiumjodid erhaltene Röntgenpulverdiagramm ist in Figur 2 dargestellt.
- In nachstehender Tabelle 2 sind die charakteristischen Peaks und normierten Intensitäten
30 aufgelistet.

Tabelle 2:

2θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensität [%]
11,00	8,04	5
12,32	7,18	23
13,15	6,73	15
14,04	6,30	31
15,03	5,89	13
15,68	5,65	13
16,36	5,41	11
17,07	5,19	30
17,29	5,12	15
17,88	4,96	26
18,18	4,88	8
18,44	4,81	25
19,84	4,47	100
20,09	4,42	26
21,61	4,11	44
22,42	3,96	11
22,69	3,92	11
22,82	3,89	7
23,38	3,8	28
25,04	3,55	38
25,36	3,51	9
26,35	3,38	11
26,50	3,36	13
26,69	3,34	27
26,99	3,30	8
27,31	3,26	4
27,78	3,21	15
28,13	3,17	19
28,33	3,15	14

28,68	3,11	7
28,98	3,08	6
29,20	3,06	7
29,47	3,03	16
29,97	2,98	5
30,31	2,95	6
31,54	2,83	18
32,11	2,78	20

In vorstehender Tabelle steht der Wert " $2\Theta [^\circ]$ " für den Beugungswinkel in Grad und der Wert " $d_{hkl} [\text{\AA}]$ " für die bestimmten Gitterebenenabstände in $\text{\AA}$.

- 5 Das nach dem erfindungsgemäßen Syntheseverfahren erhaltene Tiotropiumjodid ist hoch kristallin und eignet sich deshalb besonders gut zur Darstellung von beispielsweise inhalativ zu applizierenden Arzneimittelformulierungen wie Inhalationspulvern oder beispielsweise auch treibgashaltigen Aerosolformulierungen.
- 10 Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung ferner auf Tiotropiumjodid als solches, insbesondere auf kristallines Tiotropiumjodid, gegebenenfalls in Form seiner Hydrate oder Solvate. Besonders bevorzugt ist dabei das erfindungsgemäße wasserfreie kristalline Tiotropiumjodid, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 6,30 \text{ \AA}$; $5,19 \text{ \AA}$; $4,47 \text{ \AA}$; $4,11 \text{ \AA}$ und $3,55 \text{ \AA}$
- 15 aufweist.

B. Arzneimittelformulierungen

- Die vorliegende Erfindung betrifft ferner neue Arzneimittelformulierungen, die die vorstehend genannten neuen Tiotropiumsalze Tiotropiumchlorid oder Tiotropiumjodid
- 20 enthalten. Tiotropiumchlorid und Tiotropiumjodid werden bevorzugt inhalativ appliziert. Hierzu kommen inhalativ applizierbare Pulverformulierungen, treibgashaltige Aerosolformulierungen oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.

B.1. Inhalationspulver

- 25 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Inhalationspulver enthaltend 0,001 bis 3 % Tiotropium in Form des erfindungsgemäßen Tiotropiumchlorids oder Tiotropiumjodids im

Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff. Unter Tiotropium ist dabei das Ammoniumkation zu verstehen.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Inhalationspulver, die 0,01 bis 2 % Tiotropium enthalten.

Besonders bevorzugte Inhalationspulver enthalten Tiotropium in einer Menge von etwa
5 0,03 bis 1 %, bevorzugt 0,05 bis 0,6 %, besonders bevorzugt 0,06 bis 0,3 %.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind schließlich Inhalationspulver, die etwa 0,08 bis 0,22 % Tiotropium enthalten.

Vorstehend genannte Anteile an Tiotropium sind bezogen auf die Menge enthaltenen Tiotropiumkations. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver enthalten Tiotropium in
10 form des erfindungsgemäßen Tiotropiumchlorids oder Tiotropiumjodids.

Die Hilfsstoffe, die im Sinne der vorliegenden Erfindung zur Anwendung gelangen, werden durch geeignetes Mahlen und/oder Sieben nach gängigen, im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt. Gegebenenfalls handelt es sich bei den erfindungsgemäß
15 zum Einsatz gelangenden Hilfsstoffen auch um Hilfsstoffgemische, die durch Mischen von Hilfsstofffraktionen unterschiedlicher mittlerer Teilchengröße erhalten werden.

Als physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe, die zur Darstellung der im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhaletten zur Anwendung gelangenden Inhalationspulver
20 Verwendung finden können seien beispielsweise genannt Monosaccharide (z.B. Glucose, Fructose, Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose, Trehalose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane, Dextrine, Maltodextrin, Stärke, Cellulose), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Cyclodextrine (z. B. α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin, γ -Cyclodextrin, Methyl- β -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin),
25 Aminosäuren (z.B. Argininhydrochlorid) oder auch Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat), oder Mischungen davon. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt als Hilfsstoff Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat
30 zur Anwendung.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250 μm , bevorzugt zwischen 10 und 150 μm , besonders bevorzugt zwischen 15 und 80 μm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll
35 erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer

mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Die Bestimmung der mittleren Teilchengröße kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen (siehe beispielsweise WO 02/30389, Abschnitte A und C). Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisiertes Tiotropiumchlorid oder Tiotropiumjodid, welches vorzugsweise durch eine
5 mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10 µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5 µm gekennzeichnet ist, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Die Bestimmung der mittleren Teilchengröße kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen (siehe
10 beispielsweise WO 02/30389, Abschnitt B). Verfahren zum Mahlen und Mikronisieren von Wirkstoffen sind im Stand der Technik bekannt.

Wird als Hilfsstoff keine spezifisch hergestellte Hilfsstoffmischung verwendet, gelangen besonders bevorzugt solche Hilfsstoffe zur Anwendung, die eine mittlere Teilchengröße
15 von 10 - 50 µm und einen 10 %-Feinanteil aufweisen.

Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im hier verwendeten Sinne der 50 % - Wert aus der Volumenverteilung gemessen mit einem Laserdiffraktometer nach der Trockendispersionsmethode verstanden. Die Bestimmung der mittleren Teilchengröße kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen (siehe beispielsweise WO
20 02/30389, Abschnitte A und C). Analog ist unter dem 10 % - Feinanteil im hier verwendeten Sinne der 10 % - Wert aus der mit einem Laserdiffraktometer gemessenen Volumenverteilung zu verstehen. Mit anderen Worten steht im Sinne der vorliegenden Erfindung der 10%-Feinanteil-Wert für die Teilchengröße, unterhalb derer 10% der Teilchenmenge liegt (bezogen auf Volumenverteilung).

25 Bei den im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten prozentualen Angaben, handelt es sich stets um Gewichtsprozent, soweit nichts Gegenteiliges spezifisch hervorgehoben wird.

30 In besonders bevorzugten Inhalationspulvern ist der Hilfsstoff durch eine mittlere Teilchengröße von 12 bis 35 µm, besonders bevorzugt von 13 bis 30 µm gekennzeichnet. Ferner sind insbesondere solche Inhalationspulver besonders bevorzugt, in denen der 10 %-Feinanteil etwa 1 bis 4 µm, bevorzugt etwa 1,5 bis 3 µm beträgt.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind entsprechend der der vorliegenden Erfindung zugrunde liegenden Aufgabe gekennzeichnet durch ein hohes Maß an Homogenität im Sinne der Einzeldosierungsgenauigkeit. Diese liegt in einem Bereich von < 8 %, bevorzugt < 6 %, besonders bevorzugt < 4 %.

5

Nach Einwaage der Ausgangsmaterialien erfolgt die Herstellung der Inhalationspulver aus dem Hilfsstoff und dem Wirkstoff unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren an. Hierbei sei beispielsweise auf die Offenbarung der WO 02/30390 verwiesen. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind dementsprechend beispielsweise gemäß
10 der nachfolgend beschriebenen Vorgehensweise erhältlich. Bei den nachstehend beschriebenen Herstellverfahren werden die genannten Komponenten in den Gewichtsanteilen eingesetzt, wie sie in den zuvor beschriebenen Zusammensetzungen der Inhalationspulver beschrieben wurden.

15 Zunächst werden der Hilfsstoff und der Wirkstoff in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Der verwendete Wirkstoff weist eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10 µm, vorzugsweise von 1 bis 6 µm, besonders bevorzugt von 2 bis 5 µm auf. Die Zugabe des Wirkstoffs und des Hilfsstoffs erfolgt vorzugsweise über ein Sieb oder einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1
20 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise wird der Hilfsstoff vorgelegt und anschließend der Wirkstoff in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei diesem Mischverfahren die Zugabe der beiden Komponenten portionsweise. Besonders bevorzugt ist das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden Komponenten. Der Mischvorgang des Hilfsstoffs mit dem Wirkstoff kann bereits während der Zugabe der
25 beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
30 Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Messkammer (z.B. gemäß US 4570630A) oder über andere apparative Vorrichtungen (z.B. gemäß DE 36
35 25 685 A) dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver

allerdings in Kapseln abgefüllt (zu so genannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

- Besonders bevorzugt werden die das erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltenden
- 5 Kapseln mit einem Inhalator appliziert, wie er in Figur 3 dargestellt ist.
- Dieser Inhalator ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufterlassöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene
- 10 Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12, sowie
- Luftdurchlasslöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstandes.

- Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen
- 15 Inhalationspulver zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma, dadurch gekennzeichnet, dass der vorstehend beschriebene, in Figur 3 dargestellte Inhalator zur Anwendung gelangt.

- 20 Für die Anwendung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mittels pulverhaltiger Kapseln werden besonders bevorzugt solche Kapseln verwendet, deren Material ausgewählt ist aus der Gruppe der synthetischen Kunststoffe, besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylen, Polycarbonat, Polyester, Polypropylen und Polyethylenterephthalat. Besonders bevorzugt sind als synthetische
- 25 Kunststoffmaterialien Polyethylen, Polycarbonat oder Polyethylenterephthalat. Wird Polyethylen als eines der erfindungsgemäß besonders bevorzugten Kapselmaterialien verwendet, gelangt vorzugsweise Polyethylen mit einer Dichte zwischen 900 und 1000 kg/m³, bevorzugt von 940 - 980 kg/m³, besonders bevorzugt von etwa 960 - 970 kg/m³ (high-density Polyethylen) zur Anwendung.
- 30 Die synthetischen Kunststoffe im Sinne der Erfindung können vielseitig mittels dem im Stand der Technik bekannten Herstellverfahren verarbeitet werden. Bevorzugt im Sinne der Erfindung wird die spritzgusstechnische Verarbeitung der Kunststoffe. Besonders bevorzugt wird die Spritzgusstechnik unter Verzicht auf die Verwendung von Formtrennmitteln. Dieses Herstellverfahren ist wohldefiniert und durch eine besonders
- 35 gute Reproduzierbarkeit gekennzeichnet.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Kapseln, die vorstehend genanntes erfindungsgemäßes Inhalationspulver enthalten. Diese Kapseln können etwa 1 bis 20 mg, bevorzugt etwa 3 bis 15 mg, besonders bevorzugt etwa 4 bis 12 mg Inhalationspulver enthalten. Erfindungsgemäß bevorzugte Formulierungen enthalten 4 bis 6 mg Inhalationspulver. Von erfindungsgemäß gleichrangiger Bedeutung sind Inhalationskapseln, die die erfindungsgemäßen Formulierungen in einer Menge von 8 bis 12 mg enthalten.

10 Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Inhalationskit, bestehend aus einer oder mehrerer der vorstehend beschriebenen, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßigem Inhalationspulver gekennzeichneten Kapseln in Verbindung mit dem Inhalator gemäß Figur 3.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der vorstehend genannten, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßigem Inhalationspulver gekennzeichneten Kapseln, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma.

20 Die Darstellung von befüllten Kapseln, die die erfindungsgemäßen Inhalationspulver enthalten, erfolgt nach im Stand der Technik bekannten Verfahren durch Befüllung der leeren Kapseln mit den erfindungsgemäßen Inhalationspulvern.

B.1.1. Beispiele für erfindungsgemäße Inhalationspulver

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

B.1.1.1. Ausgangsmaterialien

30

Wirkstoff

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver werden das erfindungsgemäße Tiotropiumchlorid oder Tiotropiumjodid verwendet. Die Mikronisierung dieser Wirkstoffe erfolgt in Analogie zu im Stand der Technik bekannten Verfahren (siehe beispielsweise WO 03/078429 A1).

35

Hilfsstoff:

- In den nachfolgenden Beispielen wird als Hilfsstoff Lactosemonohydrat verwendet. Dieser kann beispielsweise von der Firma Borculo Domo Ingredients, Borculo/NL unter der
- 5 Produktbezeichnung *Lactochem Extra Fine Powder* bezogen werden. Die erfindungsgemäßen Spezifikationen für die Teilchengröße werden von dieser Lactosequalität erfüllt.

B.1.1.2. Darstellung der erfindungsgemäßen Pulverformulierungen:

10

D) Apparatives

Zur Herstellung der Inhalationspulver können beispielsweise die folgenden Maschinen und Geräte Verwendung finden:

- 15 **Mischbehälter bzw. Pulvermischer:** Turbulamischer 2 L, Typ 2C; Hersteller Willy A. Bachofen AG, CH-4500 Basel

Handsieb: 0,135 mm Maschenweite

- 20 Die Befüllung der leeren Inhalationskapseln mittels Tiotropium-haltigen Inhalationspulver kann händisch oder maschinell erfolgen. Es können nachstehende Geräte verwendet werden.

Kapselfüllmaschine:

- 25 MG2, Typ G100, Hersteller: MG2 S.r.l, I-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO), Italien

Formulierungsbeispiel 1:**Pulvermischung :**

- 30 Zur Herstellung der Pulvermischung werden 299,39 g Hilfsstoff und 0,61 g mikronisiertes Tiotropiumchlorid (oder Tiotropiumjodid) eingesetzt. In den daraus erhaltenen 300 g Inhalationspulver beträgt der Wirkstoffanteil bezogen auf Tiotropium 0,19 % im Falle des Tiotropiumchlorids und 0,15 % im Falle des Tiotropiumjodids.

Über ein Handsieb mit einer Maschenweite von 0,315 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 40-45 g Hilfsstoff vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd Tiotropiumchlorid (oder Tiotropiumjodid) in Portionen von ca. 90-110 mg und Hilfsstoff in Portionen von etwa 40-45 g schichtweise eingesiebt. Die Zugabe des Hilfsstoffs und des
5 Wirkstoffs erfolgt in 7 bzw. 6 Schichten.

Die eingesiebtten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen). Die Endmischung wird noch zweimal über ein Handsieb gegeben und anschließend jeweils gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

10

Gemäß der in Beispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise können solche Inhalationspulver erhalten werden, die nach Befüllung der entsprechenden Kunststoffkapseln beispielsweise zu den nachstehenden Inhalationskapseln führen:

15 **Formulierungsbeispiel 2:**

Tiotropiumchlorid:	0,0113 mg
Lactose Monohydrat:	5,4887 mg
<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
Total:	105,5 mg

20

Formulierungsbeispiel 3:

Tiotropiumchlorid:	0,0113 mg
Lactose Monohydrat ^{*)} :	5,4887 mg
<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
25 Total:	105,5 mg

^{*)} die Lactose enthält 5% spezifisch zugesetzten Feinanteil an mikronisiertem Lactosemonohydrat mit einer mittleren Teilchengröße von etwa 4µm.

Formulierungsbeispiel 4:

30 Tiotropiumjodid:	0,0113 mg
Lactose Monohydrat:	5,4887 mg
<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
Total:	105,5 mg

Formullierungsbeispiel 5:

	Tiotropiumjodid:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat:	5,4775 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
5	Total:	105,5 mg

Formullierungsbeispiel 6:

	Tiotropiumchlorid:	0,0056 mg
	Lactose Monohydrat:	5,4944 mg
10	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

Formullierungsbeispiel 7:

	Tiotropiumchlorid:	0,0056 mg
15	Lactose Monohydrat*):	5,4944 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

*) die Lactose enthält 5% spezifisch zugesetzten Feinanteil an mikronisiertem Lactosemonohydrat mit einer mittleren Teilchengröße von etwa 4µm.

20

Formullierungsbeispiel 8:

	Tiotropiumjodid:	0,0113 mg
	Lactose Monohydrat*):	9,9887 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
25	Total:	110,0 mg

*) die Lactose enthält 5% spezifisch zugesetzten Feinanteil an mikronisiertem Lactosemonohydrat mit einer mittleren Teilchengröße von etwa 4µm.

Formullierungsbeispiel 9:

30	Tiotropiumjodid:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat*):	9,9775 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	110,0 mg

*) die Lactose enthält 5% spezifisch zugesetzten Feinanteil an mikronisiertem Lactosemonohydrat mit einer mittleren Teilchengröße von etwa 4µm.

35

B.2. Treibgashaltige Inhalationsaerosole

Die neuen Tiotropiumsalze Tiotropiumchlorid oder Tiotropiumjodid können gegebenenfalls auch in Form von treibgashaltigen Inhalationsaerosolen appliziert werden.

- 5 Hierzu können Aerosollösungsformulierungen oder Aerosolsuspensionsformulierungen zum Einsatz gelangen.

B.2.1. Aerosol-lösungsformulierungen

Die Bezeichnung Aerosollösungsformulierung steht dabei für pharmazeutische

- 10 Formulierungen in denen das Tiotropiumchlorid oder -jodid sowie gegebenenfalls zum Einsatz gelangende Hilfsstoffe vollständig gelöst sind.

Die vorliegende Erfindung stellt Tiotropiumchlorid und -jodid enthaltende

Aerosolformulierungen bereit, die neben einem der vorstehenden Tiotropiumsalze ein HFA Treibmittel, ein Cosolvens und eine anorganische oder organische Säure enthalten und die
15 ferner dadurch gekennzeichnet sind, dass die Konzentration der Säure so bemessen ist, dass sie in wässriger Lösung einem pH im Bereich range von 2.5 - 4.5 entspricht.

Die vorstehend genannten Aerosollösungsformulierungen sind durch eine besonders hohe Stabilität gekennzeichnet.

20

Bevorzugte Aerosollösungsformulierungen sind dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration der Säure so bemessen ist, dass sie in wässriger Lösung einem pH im Bereich range 3.0 - 4.3, besonders bevorzugt 3.5 - 4.0 entspricht.

- 25 Gegebenenfalls können die erfindungsgemäßen Aerosollösungsformulierungen ferner eine geringe Menge Wasser (vorzugsweise bis zu 5%, besonders bevorzugt bis zu 3%, ferner bevorzugt bis zu 2 %) enthalten.

Die erfindungsgemäßen Aerosollösungsformulierungen enthalten vorzugsweise eine solche
30 Menge an Tiotropiumchlorid oder Tiotropiumjodid, dass der Anteil an enthaltenem Tiotropium-kation zwischen 0,00008 und 0,4 %, bevorzugt zwischen 0,0004 und 0.16 %, besonders bevorzugt zwischen 0,0008 und 0.08 % beträgt.

- 35 Geeignet als HFA-Treibmittel sind im Rahmen der Aerosollösungsformulierungen solche, die mit den verwendeten Co-solventien eine homogene Treibmittelformulierung bilden, in

der eine therapeutisch wirksame Menge des Tiotropiumchlorids oder -jodids gelöst werden kann. Erfindungsgemäß bevorzugt gelangen als HFA-Treibmittel Treibmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1,1,1,2-Tetrafluoroethan (HFA-134(a)), 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropan (HFA-227), HFA-32 (Difluoromethan), HFA-143(a) 5 (1,1,1-Trifluoroethan), HFA-134 (1,1,2,2-tetrafluoroethane) und HFA-152a (1,1-Difluoroethan) zur Anwendung. HFA-134(a) und HFA-227 sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt, wobei HFA-134(a) erfindungsgemäß besondere Bedeutung zukommt. Neben den vorstehend genannten HFA-Treibmitteln können auch nicht-halogenierte Treibgase allein oder im Gemisch mit einem oder mehreren der vorstehend 10 genannten HFA-Treibmittel zum Einsatz gelangen. Beispiele für solche nicht-halogenierten Treibmittel sind gesättigte Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise n-Propan, n-Butan oder Isobutane, oder auch Ether wie beispielsweise Diethylether.

Als Säuren können erfindungsgemäß organische oder anorganische Säuren eingesetzt 15 werden. Anorganische Säuren sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, wobei erfindungsgemäß der Einsatz von Salz- oder Schwefelsäure, besonders der von Salzsäure bevorzugt ist. Organische Säuren sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 20 Ascorbinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Maleinsäure, Benzoesäure oder Weinsäure, wobei Ascorbinsäure und Zitronensäure erfindungsgemäß bevorzugt sind.

Die erfindungsgemäßen Aerosollösungsformulierungen können in analogie zu im Stand der Technik bekannten Verfahren erhalten werden.

25 Gegebenenfalls können pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe in den erfindungsgemäßen Aerosollösungsformulierungen enthalten sein. Beispielsweise können lösliche oberflächenaktive Mittel und Schmiermittel zum Einsatz gelangen. als Beispiele für solche löslichen oberflächenaktiven Mittel und Schmiermittel seien genannt Sorbitantriöleat, 30 Lecithin oder auch Isopropylmyristat. Als Hilfsstoffe können darüberhinaus Antioxidantien (beispielsweise Ascorbinsäure oder Tocopherol), geschmacksmaskierende Agentien (beispielsweise Menthol, Süßungsmittel und künstliche oder natürliche Aromastoffe) enthalten sein.

Beispiele für erfindungsgemäß einsetzbare Cosolventien sind Alkohole (beispielsweise Ethanol, Isopropanol und Benzylalkohol), Glykole (beispielsweise Propylenglykol, Polyethylenglykole, Polypropylenglykol, Glykolether, Blockcopolymere des Oxyethylens und Oxypropylens) oder auch weitere Substanzen wie beispielsweise Glycerol,
5 Polyoxyethylenalkohole, Polyoxtethylenfettsäureester und Glykofurol (wie beispielsweise Glykofurol 75). Ein erfindungsgemäß bevorzugtes Cosolvens ist Ethanol.

Die Menge an in die erfindungsgemäßen Formulierungen einsetzbarem Cosolvens liegt vorzugsweise im Bereich von 5-50 %, bevorzugt 10 - 40 %, besonders bevorzugt 15 - 30 %
10 bezogen auf die Gesamtformulierung.

Sofern nicht gegenteilig angegeben, sind prozentuale Angaben im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Gewichtsprozent zu verstehen.

15 Die erfindungsgemäßen Formulierungen können, wie vorstehend bereits erwähnt, geringe Mengen Wasser enthalten. Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Formulierungen, in denen der Wasseranteil bei bis zu 5%, besonders bevorzugt bis zu 3%, ferner bevorzugt bis zu 2 % liegt.

20 Ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Aerosollösungsformulierungen, die kein Wasser enthalten. In diesen Formulierungen liegt die Menge an cosolvens vorzugsweise im Bereich von 20 - 50%, bevorzugt im Bereich von 30 - 40%.

Die erfindungsgemäßen formulierungen können mittels im Stand der Technik bekannten
25 Inhalatoren (pMDIs = pressurized metered dose inhalers) appliziert werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der vorstehend genannten, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßigem Tiotropiumchlorid oder -jodid gekennzeichneten Aerosollösungsformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
30 Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma.

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

35

B.2.1.1 Beispiele für Aerosollösungsformulierungen**Formulierungsbeispiel 10:**

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumjodid	0,01
Ethanol (absolut)	30,0
Wasser	1,0
Ascorbinsäure	0,005
HFA-134a	68,985

5

Formulierungsbeispiel 11:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumjodid	0,01
Ethanol (absolut)	40,0
Zitronensäure	0,004
HFA-227	59,986

Formulierungsbeispiel 12:

10

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumchlorid	0,02
Ethanol (absolut)	25,0
Wasser	1,0
Zitronensäure	0,003
HFA-134a	73,977

Formulierungsbeispiel 13:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumchlorid	0,02
Ethanol (absolut)	20,0
HCl (aq) 0,01 mol/l	2,0
HFA-134a	77,98

Formulierungsbeispiel 14:

5

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumchlorid	0,01
Ethanol (absolut)	15,0
Wasser	2,0
Zitronensäure	0,004
HFA-227	82,986

Formulierungsbeispiel 15:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumchlorid	0,01
Ethanol (absolut)	30,0
Wasser	1,0
Ascorbinsäure	0,005
HFA-134a	68,985

10

Formulierungsbeispiel 16:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumchlorid	0,01
Ethanol (absolut)	40,0
Zitronensäure	0,004
HFA-227	59,986

Formulierungsbeispiel 17:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumjodid	0,02
Ethanol (absolut)	25,0
Wasser	1,0
Zitronensäure	0,003
HFA-134a	73,977

5 **Formulierungsbeispiel 18:**

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumjodid	0,02
Ethanol (absolut)	20,0
HCl (aq) 0,01 mol/l	2,0
HFA-134a	77,98

Formulierungsbeispiel 19:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumjodid	0,01
Ethanol (absolut)	15,0
Wasser	2,0
Zitronensäure	0,004
HFA-227	82,986

10

B.2.2. Aerosolsuspensionsformulierungen

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Suspensionen der erfindungsgemäßen Tiotropiumsalze Tiotropiumchlorid und Tiotropiumjodid in den Treibgasen HFA 227 und/oder HFA 134a, gegebenenfalls in Mischung mit einem oder mehreren weiteren

15 Treibgasen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Propan, Butan, Pentan, Dimethylether, CHClF₂, CH₂F₂, CF₃CH₃, Isobutan, Isopentan und Neopentan.

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

Wird in den erfindungsgemäßen Suspensionsformulierungen ein Gemisch der Treibgase HFA 227 und HFA 134a eingesetzt, so sind die Gewichtsverhältnisse, in denen diese
5 beiden Treibgaskomponenten zum Einsatz gelangen können, frei variabel.

Werden in den erfindungsgemäßen Suspensionsformulierungen neben den Treibgasen HFA 227 und/oder HFA 134a ein oder mehrere weitere Treibgase, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Propan, Butan, Pentan, Dimethylether, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , Isobutan, Isopentan und Neopentan eingesetzt, so liegt der Anteil dieser weiteren
10 Treibgaskomponente vorzugsweise unter 50 %, bevorzugt unter 40% besonders bevorzugt unter 30%.

Die erfindungsgemäßen Suspensionen enthalten vorzugsweise eine solche Menge an Tiotropiumchlorid oder -jodid, dass der Anteil an Tiotropiumkation zwischen 0,001 bis
15 0,8%, erfindungsgemäß bevorzugt zwischen 0,08 bis 0,5%, besonders bevorzugt zwischen 0,2 bis 0,4% beträgt.

Bei den im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten prozentualen Angaben, handelt es sich sofern nicht gegenteilig angegeben stets um Gewichtsprozent.

20 Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt des Begriffs Suspension auch der Begriff Suspensionsformulierung verwendet. Beide Begriffe sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung als gleichbedeutend anzusehen.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole bzw.
25 Suspensionsformulierungen können ferner weitere Bestandteile wie oberflächenaktive Mittel (Tenside, Surfactants), Adjuvantien, Antioxidantien oder Geschmacksmittel enthalten.

Die in den erfindungsgemäßen Suspensionen gegebenenfalls enthaltenen
30 oberflächenaktiven Mittel (Tenside, Surfactants) sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysorbat 20, Polysorbat 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, Isopropylmyristat, Ölsäure, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Brij, Ethyloleat, Glyceryltri-oleat Glycerylmonolaurat, Glycerylmonooleat, Glycerylmonosterat, Glycerylmonoricinoleate, Cetylalcohol, Sterylalkohol, Cetylpyridiniumchlorid,
35 Blockpolymere, natürliches Öl, Ethanol und Isopropanol. Von den vorstehend genannten

Suspensionshilfstoffen gelangen bevorzugt zur Anwendung Polysorbat 20, Polysorbat 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 oder Isopropylmyristat. Besonders bevorzugt gelangen zur Anwendung Myvacet 9-45 oder Isopropylmyristat.

- 5 Sofern in den erfindungsgemäßen Suspensionen oberflächenaktive Mittel enthalten sind, werden diese vorzugsweise in einem Anteil von 0,0005 - 1 %, besonders bevorzugt 0,005 - 0,5 % eingesetzt.

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

- 15 Sofern in den erfindungsgemäßen Suspensionen Adjuvantien enthalten sind, werden diese vorzugsweise in einem Anteil von 0,0001-1,0 %, bevorzugt 0,0005-0,1 %, besonders bevorzugt 0,001-0,01 % eingesetzt, wobei ein Anteil von 0,001-0,005 % erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung ist.

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

- Die in den erfindungsgemäßen Suspensionen gegebenenfalls enthaltenen Geschmacksmittel sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pfefferminz, Sacharin, Dentomint, Aspartam und etherischen Ölen (beispielsweise Zimt,
30 Anis, Menthol, Campher), wobei beispielsweise Pfefferminz oder Dentomint® besonders bevorzugt sind.

- Im Hinblick auf die inhalative Applikation ist es erforderlich, die Wirkstoffe in feinteiliger Form bereitzustellen. Die erfindungsgemäßen Salze Tiotropiumchlorid und -jodid werden
35 dazu entweder gemahlen (mikronisiert) oder über andere technische, im Stand der Technik

prinzipiell bekannte Verfahren (beispielsweise Präzipitation, Sprühtrocknung) in feinteiliger Form gewonnen. Verfahren zur Mikronisierung von Wirkstoffen sind im Stand der Technik bekannt. Vorzugsweise weist der Wirkstoff nach Mikronisierung eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10 µm, bevorzugt von 1 bis 6 µm, besonders bevorzugt von 1,5 bis 5 µm auf. Vorzugsweise weisen wenigstens 50%, bevorzugt wenigstens 60%, besonders bevorzugt wenigstens 70% der Wirkstoffteilchen eine Teilchengröße auf, die innerhalb der vorstehend genannten Größenbereiche liegt. Besonders bevorzugt liegen wenigstens 80%, höchst bevorzugt wenigstens 90% der Wirkstoffteilchen mit ihrer Partikelgröße in den vorstehend genannten Bereichen.

10

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung zielt auf Suspensionen, die lediglich einer der beiden erfindungsgemäßen Wirkstoffe ohne weitere Zusätze enthalten.

15 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Suspensionen kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren vorgegangen werden. Hierzu werden die Bestandteile der Formulierung mit dem oder den Treibgasen (ggf. bei niedrigen Temperaturen) gemischt und in geeignete Behälter abgefüllt.

20 Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Suspensionen können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (pMDIs = pressurized metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen Suspensionen in Verbindung mit einem oder mehreren zur Verabreichung dieser Suspensionen geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch
25 gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Suspensionen enthalten.

30 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Behälter (Kartuschen), die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Suspensionen enthalten. Geeignete Behälter (Kartuschen) und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgashaltigen Suspensionen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

Aufgrund der pharmazeutischen Wirksamkeit von Tiotropium betrifft die vorliegende Erfindung ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Suspensionen zur Herstellung eines inhalativ oder nasal applizierbaren Arzneimittels, bevorzugt zur Herstellung eines Arzneimittels zur inhalativen oder nasalen Behandlung von Erkrankungen, in denen Anticholinergika einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Suspensionen zur Herstellung eines Arzneimittels zur inhalativen Behandlung von Atemwegserkrankungen, bevorzugt von Asthma oder COPD.

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

B.2.1.2 Beispiele für Aerosolsuspensionsformulierungen

Suspensionen enthaltend neben Wirkstoff und Treibgas weitere Bestandteile:

Formulierungsbeispiel 20:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumjodid	0,02
Isopropylmyristat	0,30
HFA-227	20,00
HFA-134a	79,68

Formulierungsbeispiel 21:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumchlorid	0,04
Ölsäure	0,005
HFA-227	99,955

Formulierungsbeispiel 22:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumjodid	0,02
Ölsäure	0,01
HFA-227	60,00
HFA-134a	39,97

Formulierungsbeispiel 23:

5

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumjodid	0,02
Isopropylmyristat	1,00
HFA-227	98,98

Formulierungsbeispiel 24:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumchlorid	0,02
Myvacet 9-45	0,3
HFA-227	99,68

10 **Formulierungsbeispiel 25:**

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumchlorid	0,02
Myvacet 9-45	0,1
HFA-227	60,00
HFA-134a	39,88

Formulierungsbeispiel 26:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumchlorid	0,04
Polysorbat 80	0,04
HFA-227	99,92

Formulierungsbeispiel 27:

5

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumjodid	0,01
Polysorbat 20	0,20
HFA-227	99,78

Formulierungsbeispiel 28:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumchlorid	0,04
Myvacet 9-08	01,00
HFA-227	98,96

10

Suspensionen enthaltend lediglich Wirkstoff und Treibgas:

Formulierungsbeispiel 29:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumjodid	0,04
HFA-227	80,00
HFA-134a	19,96

15

Formulierungsbeispiel 30:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumjodid	0,02
HFA-227	60,00
HFA-134a	39,98

Formulierungsbeispiel 31:

5

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumjodid	0,02
HFA-227	99,98

Formulierungsbeispiel 32:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumjodid	0,02
HFA-134a	99,98

10 **Formulierungsbeispiel 33:**

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumchlorid	0,02
HFA-227	99,98

Formulierungsbeispiel 34:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumchlorid	0,02
HFA-134a	99,98

15

57

Formullierungsbeispiel 35:

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumchlorid	0,02
HFA-227	20,00
HFA-134a	79,98

Formullierungsbeispiel 36:

5

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumchlorid	0,04
HFA-227	40,00
HFA-134a	59,96

B.3. Treibgasfreie Inhalationsaerosole

Die neuen Tiotropiumsalze Tiotropiumchlorid oder Tiotropiumjodid können gegebenenfalls auch in Form von treibgasfreien Inhalationsaerosolen appliziert werden.

- 10 Zur Applikation dieser treibgasfreien Inhalationsaerosole werden die neuen Tiotropiumsalze Tiotropiumchlorid oder Tiotropiumjodid in Form von Arzneimittellösungen bereitgestellt.

- 15 Dabei kann das Lösungsmittel ausschließlich Wasser sein, oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprocente werden von Wasser aufgefüllt. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Wasser ohne ethanoliachen Zusatz.

20

Die Konzentration der erfindungsgemäßen neuen Tiotropiumsalze Tiotropiumchlorid oder Tiotropiumjodid bezogen auf den Anteil an Tiotropium in der fertigen Arzneimittelzubereitung ist abhängig von dem angestrebten therapeutischen Effekt. Für die Mehrzahl der auf Tiotropium ansprechenden Erkrankungen liegt die Konzentration an
25 Tiotropium zwischen 0,0005 und 5 Gew. %, bevorzugt zwischen 0,001 und 3 Gew.%,

Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Formulierung liegt zwischen 2,0 und 4,5, bevorzugt zwischen 2,5 und 3,5 und stärker bevorzugt zwischen 2,7 und 3,3 und besonders bevorzugt zwischen 2,7 und 3,2. Am stärksten bevorzugt sind pH-Werte mit einer oberen Grenze von 3,1.

5

Der pH-Wert wird durch Zugabe von pharmakologisch verträglichen Säuren eingestellt. Beispiele für diesbezüglich bevorzugte anorganische Säuren sind: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure.

Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, 10 Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit dem Wirkstoff ein Säureadditionssalz bilden.

Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure 15 bevorzugt, wobei Zitronensäure am stärksten 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. Als anorganische Säuren wird ausdrücklich Salzsäure genannt.

20

Gegebenenfalls können auch pharmakologisch verträgliche Basen zum genauen 25 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 ist.

Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure 30 (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden.

Eine andere Ausführungsform beinhaltet Editinsäure und/oder die genannten Salze davon.

In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 10 mg / 100 ml. In diesem Fall findet sich ein bevorzugter Bereich zwischen 5 mg/100 ml und kleiner 10 mg/100 ml oder ein anderer zwischen größer 0 und 5 mg/100ml.

- 5 In einer anderen Ausführungsform beträgt der Gehalt an Natriumedetat 10 bis zu 30 mg / 100 ml, bevorzugt beträgt er maximal 25 mg/ 100 ml.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird auf diesen Zusatz gänzlich verzichtet.

- 10 Analoges wie bereits für Natriumedetat ausgeführt, gilt auch für andere vergleichbare Zusatzstoffe, die komplexbildende Eigenschaften aufweisen und anstelle dessen verwendet werden können, wie beispielsweise Nitrilotriessigsäure und deren Salze.

- Unter Komplexbildner werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt
15 Moleküle verstanden, die in der Lage sind Komplexbindungen einzugehen. Bevorzugt sollen durch diese Verbindungen Kationen, besonders bevorzugt metallische Kationen komplexiert werden.

- Der erfindungsgemäßen Formulierung können neben Ethanol auch weitere Co-Solventien
20 und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

- Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether,
25 Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester, sofern sie nicht bereits das Lösungs- oder Suspensionsmittel sind.

- Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche und therapeutisch sinnvolle Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber
30 zusammen mit dem Wirkstoff in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B.
35 Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Sorbitantrioleat, Polyvinylpyrrolidon sonstige

Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise

5 Natriumchlorid.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder

10 Provitamine.

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit pathogenen Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw.

15 Benzoste wie Natriumbenzost in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und einem der neuen Tiotropiumsalze Tiotropiumchlorid oder Tiotropiumjodid nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat.

20 In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Die erfindungsgemäßen Lösungen werden bevorzugt mittels des Inhalators RespiMat[®] appliziert. Eine weiterentwickelte Ausführungsform dieses Inhalators ist in der WO 97/12687 und deren Figuren 6 offenbart.

25

B.3.1. Beispiele für treibgasfreie Inhalationsaerosole

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

Formulierungsbeispiel 37:

Bestandteile	Menge
Tiotropiumchlorid	0,03 g
Benzalkoniumchlorid	10 mg
Natriumedetat	10 mg
1N HCl (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100 g

Formulierungsbeispiel 38:

5

Bestandteile	Menge
Tiotropiumchlorid	0,10 g
Benzalkoniumchlorid	10 mg
Natriumedetat	25 mg
1N HCl (aq)	ad pH 3
Wasser	ad 100 g

Formulierungsbeispiel 39:

Bestandteile	Menge
Tiotropiumjodid	0,05 g
Benzalkoniumchlorid	10 mg
Natriumedetat	10 mg
1N HCl (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100 g

Formulierungsbeispiel 40:

Bestandteile	Menge
Tiotropiumjodid	0,03 g
Benzalkoniumchlorid	10 mg
Natriumedetat	10 mg
1N HCl (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100 g

Formulierungsbeispiel 41:

5

Bestandteile	Menge
Tiotropiumjodid	0,10 g
Benzalkoniumchlorid	10 mg
Natriumedetat	25 mg
1N HCl (aq)	ad pH 3
Wasser	ad 100 g

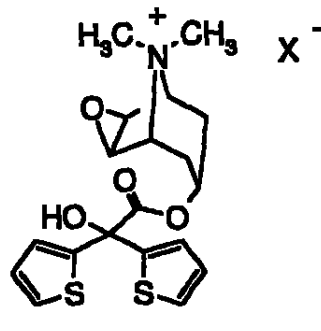
Formulierungsbeispiel 42:

Bestandteile	Menge
Tiotropiumchlorid	0,04 g
Benzalkoniumchlorid	10 mg
Natriumedetat	10 mg
1N HCl (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100 g

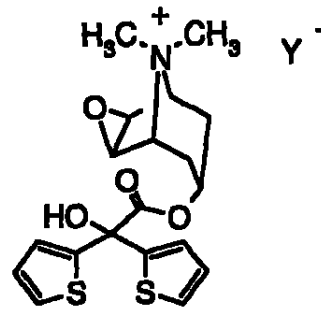
10

Patentansprüche

- 1) Verfahren zur Herstellung neuer Tiotropiums Salze der Formel 1



- 5 worin X^- ein Anion bedeutet,
dadurch gekennzeichnet, dass ein Tiotropiumsalz der Formel 2



worin

- Y⁻ ein von X^- verschiedenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
10 Halogenid, C₁-C₁₀-Alkylsulfonat, C₁-C₁₀-Alkylsulfat, C₆-C₁₀-Arylsulfonat bedeutet,
mit einer Ionenquelle Kat-X in der Kat für ein Kation steht und X die vorstehend
genannten Bedeutungen haben kann, in einem geeigneten Lösemittel umgesetzt wird.

- 2) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Ionenquelle Kat-X
15 solche Verbindungen eingesetzt werden, in denen das Kation Kat ausgewählt ist aus der
Reihe der Alkali- oder Erdalkalimetalle oder in denen Kat für Ammonium (NH₄⁺) oder
auch Tetraalkylammonium (N(C₁-C₈-Alkyl)₄⁺ bevorzugt N(C₁-C₄-Alkyl)₄⁺) steht.

- 3) Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösemittel
20 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasser, Alkoholen, Amiden, Ethern und
Nitrilen.

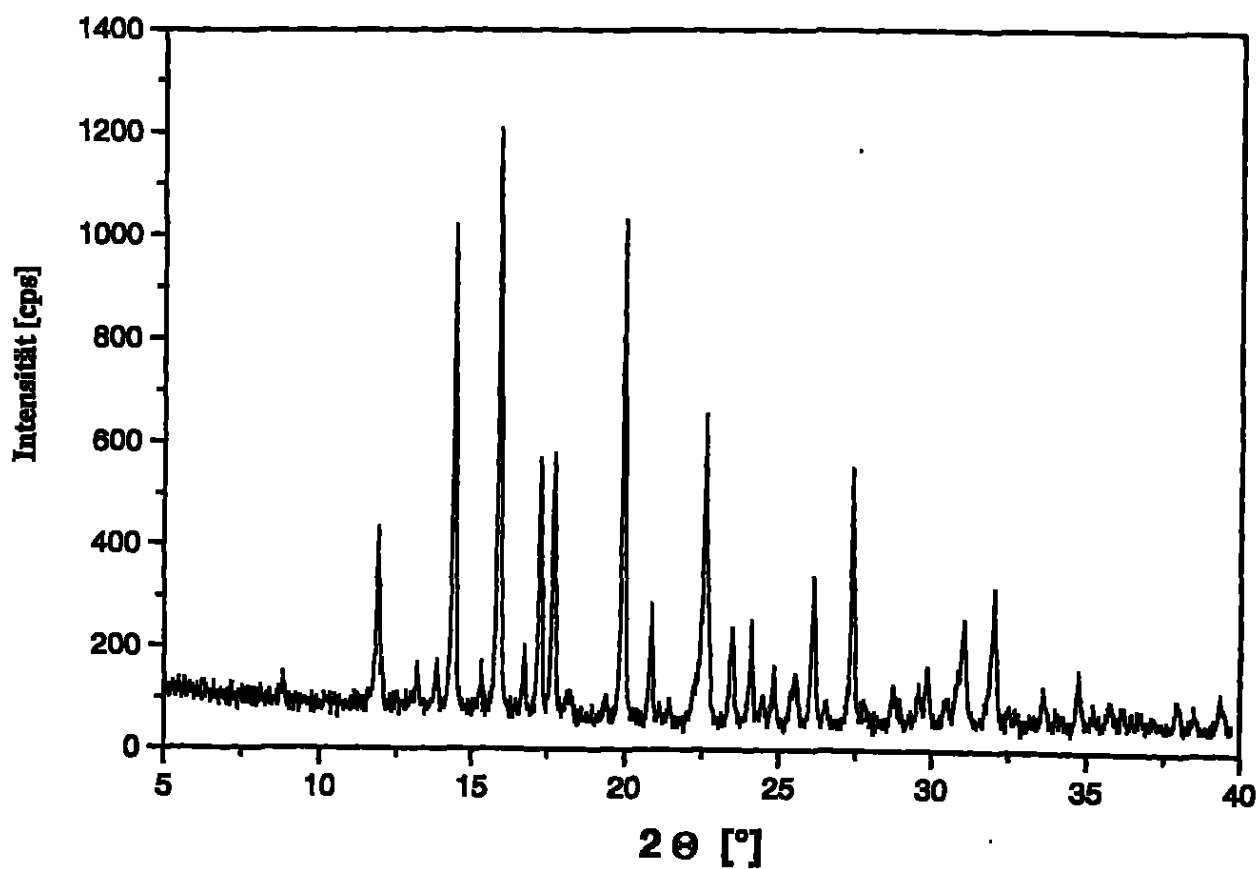
- 4) Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Reagenz Kat-X bezogen auf eingesetzte Ausgangsverbindung der Formel 2 im Überschuss eingesetzt wird.
- 5) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass solche Verbindungen der Formel 2 als Ausgangsprodukt zum Einsatz gelangen, bei denen Y⁻ ein von X⁻ verschiedenes Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Jodid, C₁-C₄-Alkylsulfat, oder
- C₁-C₄-Alkylsulfonat, welches am Alkylrest gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Fluor substituiert sein kann, oder
- Phenylsulfonat, wobei das Phenylsulfonat am Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, substituiert sein kann, bedeutet.
- 6) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, in denen X⁻ ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Jodid, C₁-C₄-Alkylsulfat, Sulfat, Hydrogensulfat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Nitrat, Maleat, Acetat, Trifluoracetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, und Benzoat, oder
- C₁-C₄-Alkylsulfonat, welches am Alkylrest gegebenenfalls ein-, zwei oder dreifach durch Fluor substituiert sein kann, oder
- Phenylsulfonat, wobei das Phenylsulfonat am Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet.
- 7) Verwendung der Verbindungen der Formel 2 worin Y⁻ die in den Ansprüchen 1 bis 6 genannten Bedeutungen haben kann, als Ausgangsverbindung zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1.
- 8) Ausgangsverbindungen der Formel 2 worin Y⁻ bis auf Bromid die in den Ansprüchen 1 bis 6 genannten Bedeutungen haben kann, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate.

- 9) Ausgangsverbindungen der Formel 2 nach Anspruch 8, in denen Y⁻ Methansulfonat oder Methylsulfat bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate.
- 5 10) Verbindungen der Formel 1 worin X⁻ bis auf Bromid die in den Ansprüchen 1 bis 6 genannten Bedeutungen haben kann, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate.
- 11) Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 10, in denen X⁻ Chlorid oder Jodid
10 bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate.
- 12) Kristallines Tiotropiumchlorid, gegebenenfalls in Form seiner Solvate oder Hydrate.
- 15 13) Kristallines Tiotropiumchlorid nach Anspruch 12, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte d= 6,15 Å; 5,58 Å; 4,45 Å und 3,93 Å aufweist.
- 14) Kristallines Tiotropiumjodid, gegebenenfalls in Form seiner Solvate oder Hydrate.
20
- 15) Kristallines Tiotropiumjodid nach Anspruch 14, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte d= 6,30 Å; 5,19 Å; 4,47 Å; 4,11 Å und 3,55 Å aufweist.
- 25 16) Verwendung eines Tiotropiumsalzes nach einem der Ansprüche 10-15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma.
- 30 17) Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet dass es ein Tiotropiumsalz nach einem der Ansprüche 10-15 enthält.
- 18) Arzneimittel nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 35

- 19) Arzneimittel nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgas haltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder -suspensionen handelt.
- 5 20) Arzneimittel nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches neben dem Tiotropiumsalz einen oder mehrere geeignete physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe ausgewählt aus der Gruppe der Monosaccharide, der Disaccharide, der Oligo- und Polysaccharide, der Polyalkohole, der Cyclodextrine, der Aminosäuren oder auch der Salze oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander enthält.
- 10 21) Arzneimittel nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass der Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Glucose, Fructose, Arabinose, Lactose, Saccharose, Maltose, Trehalose, Dextrane, Dextrine, Maltodextrin, Stärke, Cellulose, Sorbit, Mannit, Xylit, α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin, γ -Cyclodextrin, Methyl- β -
- 15 Cyclodextrin, Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin, Argininhydrochlorid, Natriumchlorid oder Calciumcarbonat, oder Mischungen davon.
- 22) Arzneimittel nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß es zwischen 0,01 bis 2 % Tiotropium enthält.
- 20 23) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 20 bis 22.
- 24) Arzneimittel nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgas haltiges Inhalationsaerosol handelt, welches das Tiotropiumsalz in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 25 25) Arzneimittel nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung oder -suspension handelt, die als Lösemittel Wasser,
- 30 Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.

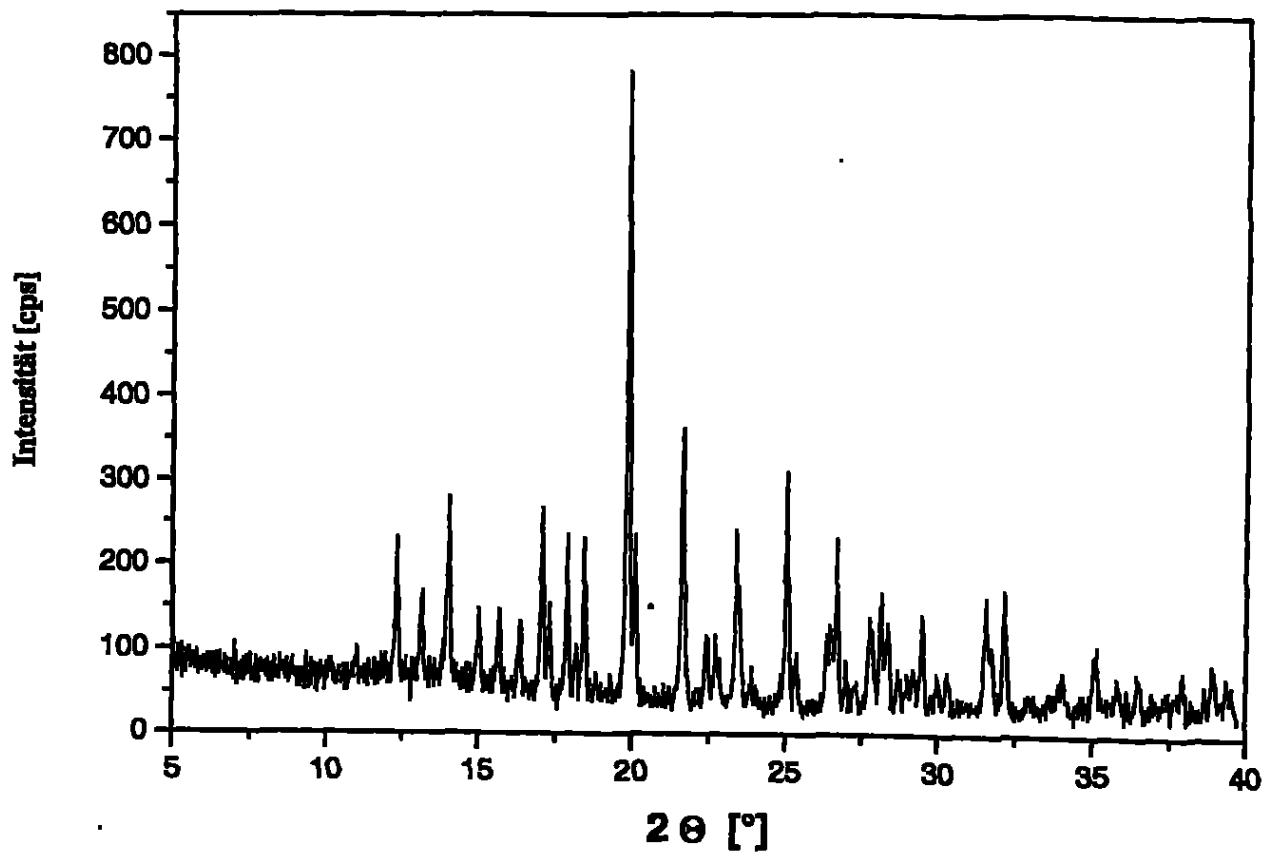
Figur 1: Röntgenpulverdiagramm von wasserfreiem Tiotropiumchlorid

5

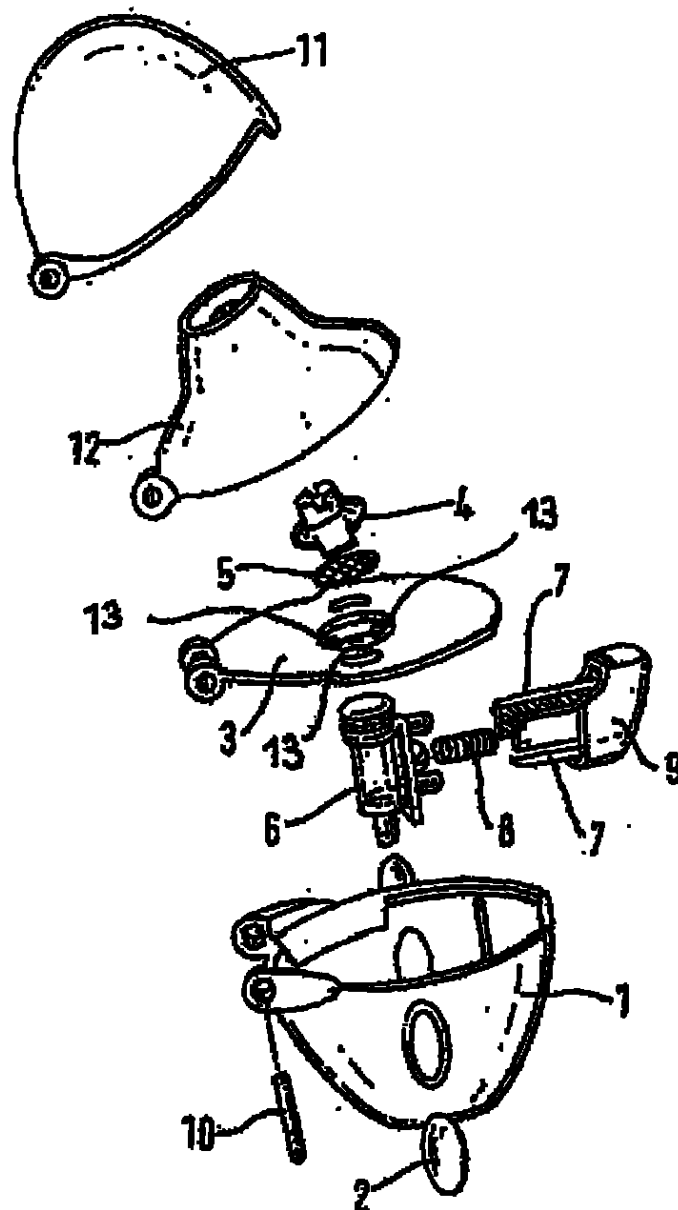


Figur 2: Röntgenpulverdiagramm von wasserfreiem Tiotropiumjodid

5



Figur 3:



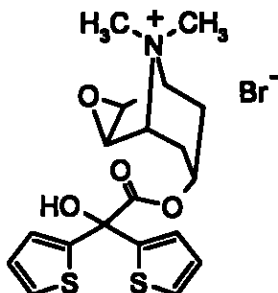
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE SALES DE TIOTROPIO, SALES DE TIOTROPIO, ASÍ COMO FORMULACIONES MEDICAMENTOSAS QUE LAS CONTIENEN

5 El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas sales de tiotropio, a estas nuevas sales de tiotropio como tales, a las formulaciones medicamentosas que las contienen, así como a su utilización para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías
10 respiratorias, especialmente para el tratamiento de COPD (chronic obstructive pulmonary disease = enfermedades pulmonares obstructivas crónicas) y asma.

Antecedentes del invento

15

El bromuro de tiotropio se conoce de la solicitud de patente europea EP 418 716 A1 y presenta la siguiente estructura química:



20 El bromuro de tiotropio representa un anticolinérgico de alta eficacia con un tiempo de acción de larga duración, que puede encontrar aplicación para la terapia de enfermedades de las vías respiratorias, especialmente de COPD (chronic obstructive pulmonary disease = enfermedades pulmonares crónicas
25 obstructivas) y asma. Bajo la denominación tiotropio hay que entender el catión amonio libre.

Otras sales de tiotropio que no sean el bromuro no se describieron hasta el momento de forma explícita en el estado actual de la técnica. En cuanto al método descrito en el
30 documento EP 418 716 (véase el esquema 1), los halogenuros, así

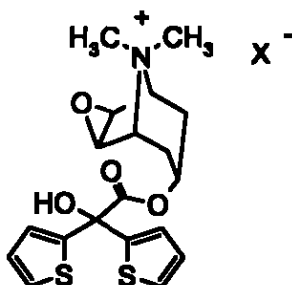
como los alquil- y aril-sulfonatos de tiotropio deberían ser accesibles igualmente de manera análoga. No obstante, otras sales de tiotropio no se pueden preparar mediante este método.

Es misión del presente invento poner a disposición un procedimiento alternativo de síntesis para la preparación de sales de tiotropio, el cual permita la síntesis de otras sales de tiotropio mediante un método sencillo, aplicable universalmente y cuidadoso.

10 Descripción detallada del invento

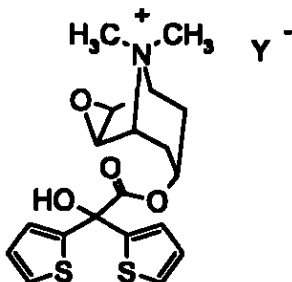
La misión citada al comienzo se soluciona por el procedimiento conforme al invento, descrito a continuación.

El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevas sales de tiotropio de la fórmula 1



15

en donde X^- significa un anión, caracterizado porque una sal de tiotropio de la fórmula 2



en donde

20 Y^- significa un anión diferente de X^- seleccionado del grupo constituido por halogenuro, alquil(C_1 - C_{10})sulfonato, alquil- (C_1 - C_{10})sulfato, aril(C_6 - C_{10})sulfonato, se hace reaccionar en un disolvente adecuado con una fuente de iones $Kat-X$, en la que Kat representa un catión, y X puede tener

los significados anteriormente citados.

En el procedimiento conforme al invento, como fuente de los aniones X^- se emplean los compuestos Kat-X. En este caso se trata de sales que, junto al anión X^- , contienen un catión (Kat). En principio, todas las sales Kat-X, en las que X puede tener los significados anteriormente citados, son utilizables para la reacción conforme al invento. Sin embargo, son preferidas las sales Kat-X, en las que Kat representa un catión seleccionado de la serie de los metales alcalinos o alcalino-térreos. Además de esto, conforme al invento preferentemente se pueden aplicar también las sales en las que Kat representa amonio (NH_4^+) o también tetraalquilamonio ($N(\text{alquilo}-C_1-C_3)_4^+$, preferentemente $N(\text{alquilo}-C_1-C_3)_4^+$). Particularmente preferidos son el procedimiento conforme al invento los compuestos Kat-X, en los que Kat representa cationes formados por litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, amonio o $N(\text{alquilo}-C_1-C_3)_4^+$. En el caso de cationes polivalentes, las sales formadas por ellos (tales como, por ejemplo, MgI_2) son abarcadas conforme al invento por la denominación "Kat-X", la cual, por lo tanto, no se debe considerar limitada a sales constituidas de forma estequiométrica.

De notable significado conforme al invento son las sales que se forman con sodio, potasio o amonio, preferentemente sodio, tetrabutylamonio o amonio, preferentemente sodio o amonio.

El procedimiento conforme al invento se lleva a cabo preferentemente en un disolvente polar. De modo particularmente preferido se aplican los disolventes en los cuales tanto el reactivo Kat-X empleado como también el producto secundario que se forma Kat-Y son solubles. Los disolventes adecuados de forma correspondiente son reconocibles por el experto en la materia a través de experimentos rutinarios. Los disolventes, en los cuales los productos de la fórmula 1 son menos solubles, por ejemplo a la temperatura ambiente (aprox. 20-25°C), que los componentes Kat-X y Kat-Y, son particularmente preferidos conforme al invento, puesto que simplifican particularmente la

elaboración de la reacción. Disolventes preferidos son los disolventes próticos tales como alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, isopropanol) y agua, preferentemente agua con pH 2-6, así como disolventes orgánicos polares seleccionados del grupo
5 constituido por alcoholes tales como, por ejemplo, etilenglicol y dietilenglicol, amidas tales como, por ejemplo, dimetilformamida y N-metil-pirrolidona, éteres tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetiléter y nitrilos tales como, por ejemplo, acetonitrilo. De modo particularmente preferido
10 conforme al invento se pueden emplear como disolventes agua, metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol, dietilenglicol, dimetilformamida, N-metil-pirrolidona, tetrahidrofurano, dioxano, dimetiléter o acetonitrilo, siendo particularmente preferido agua, especialmente las soluciones acuosas con un pH
15 de aproximadamente 2-6.

Para llevar a cabo el procedimiento conforme al invento son necesarias al menos cantidades estequiométricas del reactivo Kat-X, referidas al compuesto de partida 2 empleado. No obstante, conforme al invento el reactivo Kat-X se aplica
20 preferentemente en exceso. Preferentemente se emplean, referido al compuesto 2 empleado, al menos 2 equivalentes, preferentemente al menos 5 equivalentes, de modo particularmente preferido al menos 10 equivalentes y, además, de modo preferido al menos 50 equivalentes de Kat-X. Fundamentalmente, conforme al invento
25 son preferidas las reacciones en las cuales el exceso de Kat-X es lo mayor posible. En este caso, según se elija el disolvente a emplear, hay que tener en cuenta la solubilidad del reactivo Kat-X. Conforme al invento, de modo particularmente preferido se emplean soluciones saturadas del reactivo Kat-X.

30 La transformación conforme al invento tiene lugar preferentemente por la admisión del compuesto de la fórmula 2 en soluciones saturadas con Kat-X y la reacción a una temperatura de al menos 0°C hasta máximo la temperatura de ebullición del disolvente empleado. No obstante, la reacción se lleva a cabo
35 preferentemente a menos de 100°C, de modo particularmente preferido a menos de 80°C y, además, preferentemente a menos de 60°C.

De modo particularmente preferido, la reacción conforme al invento tiene lugar a una temperatura en el intervalo de 10-40°C, preferentemente a aproximadamente 20-30°C. En comparación con la reacción a temperaturas más elevadas, temperaturas en el intervalo de aproximadamente 10-40°C pueden llevar a tiempos de reacción más prolongados. Sin embargo, temperaturas de reacción en el intervalo de aproximadamente 10-40°C son preferidas conforme al invento en virtud de las cuidadosas condiciones de reacción. Para la preparación de la reacción, los compuestos de la fórmula 1 se separan por filtran y, en caso necesario, se recristalizan.

Las reacciones conformes al invento se pueden llevar a cabo igualmente utilizando intercambiadores iónicos conocidos en el estado actual de la técnica. En el caso de dichos intercambiadores iónicos se trata de materiales conocidos en el estado actual de la técnica. Para ello, se pueden utilizar, por ejemplo, materiales del grupo constituido por estireno, estireno-dibencilbenzol (estireno-DVB) o también poliacrilo. De modo particularmente preferido se utilizan las resinas que presentan grupos funcionales catiónicos y, por ello, puedan ser cargados por los aniones X⁻ anteriormente citados. Se pueden citar, por ejemplo, estireno-DVB con grupos funcionales seleccionados de -NMe₃⁺, -NMe₂(CH₂CH₂OH)⁺ o también -NH₃⁺. Estas resinas son conocidas en el estado actual de la técnica y se pueden adquirir comercialmente. Por la actuación de las soluciones que contienen Kat-X, estas resinas intercambiadoras de iones se pueden cargar con los iones X⁻. Conforme al invento, soluciones de los compuestos de partida de la fórmula 2 en uno de los disolventes antes citados se pueden poner en contacto con las resinas intercambiadoras de iones cargadas con X⁻. Después de separar el intercambiador de iones o después de atravesar columnas intercambiadoras de iones cargadas de forma correspondiente, las soluciones obtenidas contienen los compuestos de la fórmula 1. A partir de ella, estos compuestos se pueden obtener en forma muy pura.

Preferido conforme al invento es el procedimiento conforme

al invento, en el cual como productos de partida se utilizan los compuestos de la fórmula 2, en los cuales

- Y⁻ significa un anión diferente de X⁻ seleccionado del grupo constituido por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, alquil-
5 (C₁-C₄)sulfato, o
alquil(C₁-C₄)sulfonato, el cual en el radical alquilo puede estar sustituido eventualmente, una o más veces, con flúor,
o
fenilsulfonato, pudiendo estar el fenilsulfonato eventual-
10 mente sustituido en el anillo de fenilo, una o varias veces, con alquilo(C₁-C₄), preferentemente metilo.

Preferido conforme al invento es, además, el procedimiento anterior en el cual se emplean como productos de partida compuestos de la fórmula 2, en los cuales

- 15 Y⁻ significa un anión diferente de X⁻ seleccionado del grupo constituido por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, metilsulfato, etilsulfato, metanosulfonato, etanosulfonato, fluorometanosulfonato, difluorometanosulfonato, trifluorometanosulfonato, fenilsulfonato y toluenosulfonato.

- 20 Preferido es el procedimiento anterior, en el cual se emplean como productos de partida compuestos de la fórmula 2, en los cuales

- Y⁻ significa un anión diferente de X⁻ seleccionado del grupo constituido por cloruro, bromuro, yoduro, metilsulfato,
25 etilsulfato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y toluenosulfonato.

Particularmente preferido es el procedimiento anterior, en el cual como productos de partida se emplean compuestos de la fórmula 2, en los cuales

- 30 Y⁻ significa un anión diferente de X⁻ seleccionado del grupo constituido por bromuro, metilsulfato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y toluenosulfonato, preferentemente bromuro, metilsulfonato o metanosulfonato.

- De modo particularmente preferido, mediante el procedimiento
35 citado anteriormente se obtienen las sales 1, en las cuales

X⁻ significa un anión seleccionado del grupo constituido por

fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, alquil(C₁-C₄)sulfato, sulfato, hidrógenosulfato, fosfato, hidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, nitrato, maleato, acetato, trifluoroacetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato y benzoato, o

5 alquil(C₁-C₄)sulfonato, el cual en el radical alquilo puede estar eventualmente sustituido una, dos o tres veces con flúor, o
fenilsulfonato, pudiendo estar eventualmente sustituido el
10 fenilsulfonato en el anillo de fenilo, una o varias veces, con alquilo(C₁-C₄).

Además, de modo particularmente preferido, mediante el procedimiento citado anteriormente se obtienen las sales 1, en las cuales

15 X⁻ significa un anión seleccionado del grupo constituido por fluoruro, cloruro, yoduro, metilsulfato, etilsulfato, sulfato, hidrógenosulfato, fosfato, hidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, nitrato, maleato, acetato, trifluoroacetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato,
20 benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, fluorometanosulfonato, difluorometanosulfonato, trifluorometanosulfonato, fenilsulfonato y toluenosulfonato.

Preferentemente conforme al invento, mediante el procedimiento citado anteriormente se obtienen, además, las sales 1, en las cuales

25 X⁻ se selecciona a partir de fluoruro, cloruro, yoduro, nitrato, maleato, acetato, trifluoroacetato, benzoato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y toluenosulfonato, obteniéndose preferentemente conforme al procedimiento conforme al invento las sales 1, en las cuales X⁻ se
30 selecciona de cloruro, yoduro, acetato, trifluoroacetato y benzoato, preferentemente cloruro y yoduro.

El presente invento se refiere, además, a la utilización de los compuestos de la fórmula 2, en donde Y⁻ puede tener los
35 significados anteriormente citados, como compuesto de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula 1.

Como alquilo (C_1-C_{10}), siempre que no se indique de otro modo, se designan grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono. Se citan como ejemplo: metilo, etilo, propilo o butilo.

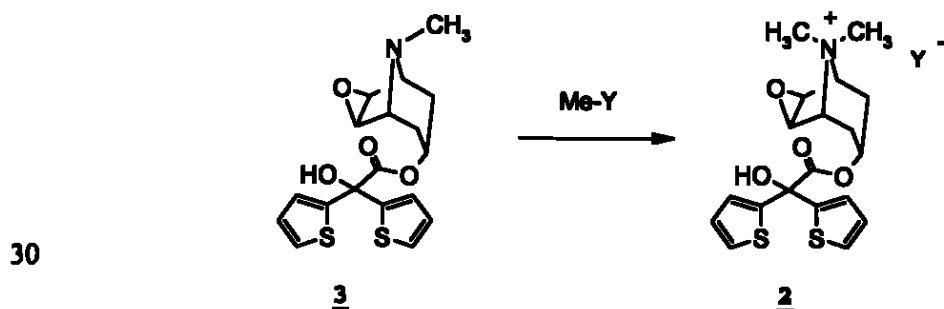
5 Para designar los grupos metilo, etilo, propilo o también butilo se utilizan también eventualmente las abreviaturas Me, Et, Prop, o Bu. Si no se describe de otra manera, las definiciones propilo y butilo abarcan todas las formas isómeras imaginables de los respectivos radicales. Así, por ejemplo, propilo abarca n-propilo e iso-propilo, butilo abarca iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo, etc.

Siempre que no se indique de otra manera, los radicales alquilo, también cuando son parte componente de otros radicales (por ejemplo, alquilsulfonato), pueden estar eventualmente
15 sustituidos, por ejemplo, con uno o varios radicales seleccionados del grupo constituido por flúor, cloro, bromo, CF_3 , hidroxilo o metoxi.

En el marco del presente invento, halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo.

20 La expresión arilo (C_6-C_{10}) representa un sistema anular aromático con 6 a 10 átomos de carbono. Radicales arilo preferidos son fenilo o naftilo. Estos pueden estar sustituidos eventualmente con, por ejemplo, uno o varios radicales seleccionados del grupo constituido por metilo, flúor, cloro, bromo,
25 hidroxilo, CF_3 o metoxi.

La preparación de los compuestos de partida de la fórmula 2 tiene lugar, por ejemplo, análogamente al método dado a conocer en el documento EP-A-418716. Este método se esquematiza en el esquema 1 siguiente.



Esquema 1:

Partiendo del éster del ácido escopinditienilglicólico 3 se pueden obtener los compuestos de partida 2 por reacción con el reactivo Me-Y.

5 Hasta el momento, en el estado actual de la técnica se ha descrito únicamente la síntesis del bromuro de tiotropio (según el esquema 1). Siempre que los compuestos de la fórmula 2, en los cuales Y⁻ tenga un significado distinto de bromuro, sean nuevos y se puedan emplear como el bromuro de tiotropio, como
10 compuestos de partida en la síntesis conforme al invento para la preparación de los compuestos de la fórmula 1, el presente invento se refiere, además, a los compuestos de partida de la fórmula 2 como aquellos, en los cuales Y⁻ puede tener todos los significados anteriormente citados, excepto bromuro, eventual-
15 mente en forma de sus solvatos o hidratos.

Por ejemplo, mediante esta forma de proceder se obtienen los siguientes compuestos de partida de la fórmula 2, no descritos todavía en el estado actual de la técnica, también preferidos conforme al invento:

- 20 - escopinéster del ácido di-(2-tienil)glicólico-metometano-sulfonato (metanosulfonato de tiotropio);
 - escopinéster del ácido di-(2-tienil)glicólico-metometil-sulfato (metilsulfato de tiotropio).

Siempre que estos nuevos compuestos se puedan emplear como
25 compuestos de partida en el procedimiento conforme al invento, el presente invento apunta, además, de manera particularmente preferida, a los dos compuestos anteriormente citados como tales, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos.

Los siguientes ejemplos sirven para una explicación más
30 extensa del presente invento, no obstante sin limitar la amplitud del invento a las siguientes formas de realización dadas como ejemplo.

A.I. Materiales de partida

35

A. I.1. Bromuro de tiotropio:

El bromuro de tiotropio se puede obtener, por ejemplo, conforme al modo de proceder descrito en la solicitud de patente europea EP 418 716.

5 A. I.2. Metanosulfonato de tiotropio:

75,5 g del escopinéster del ácido di-(2-tienil)glicólico se disuelven, bajo ligero calentamiento, en 750 ml de acetonitrilo. Tras la adición de 22 ml de metiléster del ácido metano-sulfónico se agita a 55°C. Finalizada la reacción, se separan
10 por destilación a presión reducida aproximadamente 350 ml de disolvente. El producto cristaliza y se separa por filtración. La purificación se efectúa por recristalización en metanol/-acetona.

Rendimiento: 83,35 g de cristales blancos (74,3%); punto de
15 fusión: 229-231°C (bajo descomposición).

A. I.3. metilsulfato de tiotropio:

Análogamente a la forma de proceder descrita en I.2, 75,5 g de esconopinéster del ácido di-(2-tienilglicólico en 750 ml de
20 acetonitrilo se hacen reaccionar con 20,9 ml de dimetilsulfonato. El producto bruto cristalizado se separa y para su purificación se recristaliza en metanol.

Rendimiento: 83,89 g de cristales blancos (77,5%); punto de
fusión: 183-184°C (bajo descomposición).

25

A. II. Ejemplos de síntesis conformes al invento

Ejemplo 1: cloruro de tiotropio

1,00 g de bromuro de tiotropio se suspende en 100 ml de
30 solución saturada de NaCl (35,8 g de NaCl/100 g de agua E (desalinizada)) y, durante 14 h, se agita a la temperatura ambiente. A continuación, se filtra y el producto así obtenido se suspende nuevamente durante 4 h en 100 ml de solución saturada de NaCl (35,8 g/100 g). El producto se aísla por
35 filtración, se seca y, a continuación, se recoge en 15 ml de metanol a la temperatura de ebullición. Se separa de la materia

insoluble por filtración en caliente y el filtrado se enfría hasta la temperatura ambiente, cristalizando el producto.

Rendimiento: 486,2 mg (53,7%); polvo cristalino incoloro; punto de fusión: 234°C (descomposición);

- 5 Determinación de aniones por vía HPLC: cloruro 7,99% (calculado 8,28%); el bromuro ya no es detectable.

Ejemplo 2: yoduro de tiotropio

- 10 5,00 g de bromuro de tiotropio se suspenden en 50 ml de solución saturada de yoduro de amonio (85 g de NH_4I /50 g de agua y durante 2 días se agitan a la temperatura ambiente. A continuación se filtra, el producto así obtenido se seca y, a continuación, se recoge en 85 ml de metanol a la temperatura de ebullición. Se separa de la materia insoluble por filtración en
- 15 caliente y el filtrado se enfría hasta la temperatura ambiente, cristalizando el producto.

Rendimiento: 4,41 g (80%); polvo cristalino incoloro; punto de fusión: 205°C;

- 20 Determinación de aniones por vía HPLC: yoduro 24,28% (calculado 24,43%); el bromuro ya no es detectable.

De manera análoga se obtienen los productos 1 obtenidos partiendo de metilsulfato de tiotropio o metanosulfonato de tiotropio.

- 25 A. III. Caracterización de los ejemplos de síntesis conformes al invento

- 30 Los compuestos obtenidos según los procedimientos anteriores se caracterizaron ampliamente con ayuda de la refracción del polvo por rayos X. Para tomar los diagramas del polvo por rayos X se procedió como sigue.

- 35 En el marco del presente invento, los diagramas del polvo por rayos X se obtuvieron mediante un difractómetro Bruker D8 Advanced, con un detector ORD (detector sensible a la orientación) (radiación CuK_α , $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, 30 kV, 40 mA).

Ejemplo 1: cloruro de tiotropio

El cloruro de tiotropio obtenido conforme al método anterior es altamente cristalino y se obtiene en forma anhidra. Se examinó de forma exhaustiva con ayuda de la refracción del polvo por rayos X.

El diagrama del polvo por rayos X obtenido para el cloruro de tiotropio anhidro se ha representado en la Fig. 1.

En la siguiente Tabla 1 se han representado de forma tabulada los picos característicos y las intensidades normalizadas.

Tabla 1:

2 θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
8,83	10,01	6
11,87	7,45	31
13,2	6,7	8
13,82	6,4	8
14,39	6,15	83
15,29	5,79	9
15,87	5,58	100
16,72	5,3	12
17,24	5,14	44
17,68	5,01	45
18,22	4,86	4
19,38	4,58	4
19,95	4,45	86
20,85	4,26	20
21,45	4,14	4
22,59	3,93	53
23,47	3,79	16
24,09	3,69	18
24,48	3,63	5
24,84	3,58	10
25,56	3,48	9

26,12	3,41	25
26,53	3,36	4
27,41	3,25	44
27,83	3,2	4
28,76	3,1	7
29,59	3,02	7
29,86	2,99	10
30,49	2,93	4

En la Tabla anterior, el valor " $2 \theta [^\circ]$ " representa el ángulo de refracción en grados y, el valor " $d_{hkl}[\text{\AA}]$ ", las distancias entre los planos de la red determinadas en $\text{\AA}$.

5 El cloruro de tiotropio obtenido conforme a los procedimientos de síntesis conformes al invento es altamente cristalino y, por ello, es particularmente adecuado para la preparación de formulaciones medicamentosas para administrar, por ejemplo, por vía inhalativa, tales como polvos para inhalación o también, por
10 ejemplo, de formulaciones aerosol que contienen gas propulsor.

Por consiguiente, el presente invento apunta, además, al cloruro de tiotropio como tal, especialmente al cloruro de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus hidratos o solvatos. En este caso, es particularmente preferido un cloruro
15 de tiotropio cristalino, caracterizado porque en el diagrama del polvo por rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 6,15 \text{ \AA}$, $5,58 \text{ \AA}$, $4,45 \text{ \AA}$ y $3,93 \text{ \AA}$.

El cloruro de tiotropio obtenible según el procedimiento anterior se puede transformar directamente en su correspondiente
20 hidrato por la acción dirigida de humedad (i.e. vapor de agua o similar). Por consiguiente, el presente invento se refiere, además, al cloruro de tiotropio anteriormente citado, en forma de su hidrato.

25 Ejemplo 2: yoduro de tiotropio

El yoduro de tiotropio obtenido conforme al método anterior es altamente cristalino y se obtiene en forma anhidra. Se

examinó de forma exhaustiva con ayuda de la refracción del polvo por rayos X.

El diagrama del polvo por rayos X obtenido para el yoduro de tiotropio anhidro se ha representado en la Fig. 2.

5 En la siguiente Tabla 2 se han representados de forma tabulada los picos característicos y las intensidades normalizadas.

Tabla 2:

10

2 θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
11,00	8,04	5
12,32	7,18	23
13,15	6,73	15
14,04	6,30	31
15,03	5,89	13
15,68	5,65	13
16,36	5,41	11
17,07	5,19	30
17,29	5,12	15
17,88	4,96	26
18,18	4,88	8
18,44	4,81	25
19,84	4,47	100
20,09	4,42	26
21,61	4,11	44
22,42	3,96	11
22,69	3,92	11
22,82	3,89	7
23,38	3,8	28
25,04	3,55	38
25,36	3,51	9
26,35	3,38	11
26,50	3,36	13
26,69	3,34	27

26,99	3,30	8
27,31	3,26	4
27,78	3,21	15
28,13	3,17	19
28,33	3,15	14
28,68	3,11	7
28,98	3,08	6
29,20	3,06	7
29,47	3,03	16
29,97	2,98	5
30,31	2,95	6
31,54	2,83	18
32,11	2,78	20

En la Tabla anterior, el valor " 2θ [$^{\circ}$]" representa el ángulo de refracción en grados y, el valor " d_{hkl} [$\text{\AA}$]", las distancias entre los planos de la red determinadas en $\text{\AA}$.

5 El yoduro de tiotropio obtenido conforme a los procedimientos de síntesis conformes al invento es altamente cristalino y, por ello, es particularmente adecuado para la preparación de formulaciones medicamentosas para administrar, por ejemplo, por vía inhalativa, tales como polvos para inhalación o también, por
10 ejemplo, de formulaciones aerosol que contienen gas propulsor.

Por consiguiente, el presente invento apunta, además, al yoduro de tiotropio como tal, especialmente al yoduro de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus hidratos o solvatos. En este caso, es particularmente preferido el yoduro
15 de tiotropio cristalino anhidro, caracterizado porque en el diagrama de polvo por rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 6,30 \text{ \AA}$, $5,19 \text{ \AA}$, $4,47 \text{ \AA}$, $4,11 \text{ \AA}$ y $3,55 \text{ \AA}$.

B. Formulaciones medicamentosas

20 El presente invento se refiere, además, a nuevas formulaciones medicamentosas, las cuales contienen las nuevas sales de tiotropio cloruro de tiotropio o bromuro de tiotropio. El cloru-

ro de tiotropio y yoduro de tiotropio se administran preferentemente por vía inhalativa. Para ello, entran en consideración formulaciones en forma de polvo, administrables por vía inhalativa, formulaciones aerosol que contienen gas propulsor o
5 soluciones para inhalación exentas de gas propulsor.

B.1. Polvos para inhalación

El presente invento se refiere, además, a polvos para inhalación que contienen 0,001 a 3% de tiotropio en forma del
10 cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio conforme al invento, mezclado con un coadyuvante fisiológicamente inocuo. Bajo tiotropio se debe entender en este caso el catión amonio.

Preferidos conforme al invento son los polvos para inhalación, los cuales contienen 0,01 a 2% de tiotropio. Polvos para
15 inhalación particularmente preferidos contienen tiotropio en una cantidad de aproximadamente 0,03 a 1%, preferentemente 0,05 a 0,6% y, de modo particularmente preferido, 0,06 a 0,3%.

De significado especial conforme al invento son finalmente polvos para inhalación, que contienen aproximadamente 0,08 a
20 0,22% de tiotropio.

Las proporciones de tiotropio anteriormente citadas se refieren a la cantidad de catión tiotropio contenida. Los polvos para inhalación conformes al invento contienen tiotropio en
25 forma del cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio conforme al invento.

Los coadyuvantes que se emplean en el sentido del presente invento se preparan por una moliendo y/o tamizado apropiados según procedimientos convencionales conocidos en el estado actual de la técnica. Eventualmente, en el caso de los
30 coadyuvante que se emplean conforme al invento, se trata también de mezclas de coadyuvantes, que se obtienen por mezcladura de fracciones de coadyuvantes con diferente tamaño medio de partículas.

Como coadyuvantes fisiológicamente inocuos que se emplean
35 para la preparación de los polvos para inhalación en el marco de las inhaletas conformes al invento se pueden citar, por ejemplo,

monosacáridos (por ejemplo glucosa, fructosa, arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa), oligosacáridos y polisacáridos (por ejemplo dextranos, dextrinas, maltodextrina, almidón, celulosa), polialcoholes (por ejemplo sorbita, manita, xilita), ciclodextrinas (por ejemplo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina), aminoácidos (por ejemplo arginina hidrocloreto) o también sales (por ejemplo cloruro de sodio, carbonato de calcio), o mezclas de ellos. Preferentemente se utilizan monosacáridos o disacáridos, siendo preferida la utilización de lactosa o glucosa, especialmente, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. De modo particularmente preferidos en el sentido del invento se utiliza como coadyuvante lactosa y, de modo muy preferido, monohidrato de lactosa.

Los coadyuvantes presentan en el marco de los polvos para inhalación conformes al invento un tamaño medio de partículas como máximo de hasta 250 μm , preferentemente entre 10 y 150 μm y, de modo particularmente preferido, entre 15 y 80 μm . Eventualmente, puede parecer razonable añadir a los coadyuvantes anteriormente citados fracciones más finas de coadyuvantes con un tamaño medio de partículas 1 a 9 μm . Los coadyuvantes más finos citados en último lugar se seleccionan igualmente de los grupos de coadyuvantes utilizables, citados anteriormente. La determinación del tamaño medio de partículas se puede llevar a cabo según procedimientos conocidos en el estado actual de la técnica (véase, por ejemplo, el documento WO 02/30389, secciones A y C). Finalmente, para la preparación de los polvos para inhalación conformes al invento se añade a la mezcla de coadyuvantes cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio micronizado, caracterizado preferentemente por un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm y, de modo particularmente preferido, de 1 a 5 μm . La determinación del tamaño medio de partículas se puede llevar a cabo según procedimientos conocidos en el estado actual de la técnica (véase, por ejemplo, el documento WO 02/30389, sección B). Procedimientos para la molienda y microni-

zación de principios activos son conocidos en el estado actual de la técnica.

Si como coadyuvante no se utiliza ninguna mezcla de coadyuvantes preparada específicamente, se utilizan de modo particularmente preferido los coadyuvantes que presenten un tamaño medio de partículas de 10-50 μm y un 10% de partes finas.

En este caso, por tamaño medio de partículas en el sentido aquí utilizado se entiende el valor del 50% de la distribución volumétrica medida con un difractómetro de láser según el método de la dispersión en seco. La determinación del tamaño medio de partículas se puede efectuar según procedimientos conocidos en el estado actual de la técnica (véase por ejemplo el documento WO 02/30389, secciones A y C). En el sentido aquí utilizado, lo mismo se ha de entender para el 10% de partes finas, como el valor del 10% de la distribución volumétrica medida con el difractómetro de láser. Con otras palabras, en el sentido del presente invento, el valor 10% de partes finas representa el tamaño de partículas por debajo del cual se encuentra el 10% de la cantidad de partículas (referido a la distribución volumétrica).

En el caso de los datos porcentuales citados en el marco del presente invento, se trata siempre de tantos por ciento en peso, siempre que no se indique específicamente lo contrario.

En polvos para inhalación particularmente preferidos, el coadyuvante se caracteriza por un tamaño medio de partículas de 12 a 35 μm y, de modo particularmente preferido, de 13 a 30 μm . Además, son especialmente preferidos en particular los polvos para inhalación en los que el 10% de partes finas es de aproximadamente 1 a 4 μm y, de modo preferido, aproximadamente 1,5 a 3 μm .

Los polvos para inhalación conformes al invento, de forma correspondiente al objeto en que se basa el presente invento, se caracterizan por una elevada medida de homogeneidad en el sentido de la exactitud de la dosificación individual. Ésta se sitúa en un intervalo de <8%, preferentemente <6% y, de modo particularmente preferido, <4%.

Después de pesar los materiales de partida tiene lugar la preparación del polvo para inhalación a partir del coadyuvante y el principio activo utilizando los procedimientos conocidos en el estado actual de la técnica. En este caso, se hace
5 referencia, por ejemplo, a la divulgación del documento WO 02/30390. Por consiguiente, los polvos para inhalación conformes al invento se pueden obtener, por ejemplo, conforme al modo de proceder descrito a continuación. En el procedimiento de prepa-
10 ración descrito a continuación, los componentes citados se emplean en las proporciones en peso como fueron empleadas en las composiciones de los polvos para inhalación descritos anterior-
mente.

Primeramente, los coadyuvantes y el principio activo se introducen en un recipiente de mezcladura adecuado. El principio
15 activo utilizado presenta un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm , preferentemente de 1 a 6 μm y, de modo particularmente preferido, de 2 a 5 μm . La adición del principio activo y del coadyuvante se efectúa preferentemente a través de un tamiz o de una granuladora con tamiz con una amplitud de malla de 0,1 a 2
20 mm, de modo particularmente preferido de 0,3 a 1 mm y, de modo muy preferido, 0,3 a 0,6 mm. Preferentemente, el coadyuvante se dispone previamente y, a continuación, se introduce el principio activo en el recipiente de mezcladura. En este procedimiento de mezcladura la adición de los dos componentes tiene lugar
25 preferentemente en porciones. Particularmente preferido es la incorporación por tamizado de los dos componentes, alternativamente en capas. El proceso de mezcladura del coadyuvante con el principio activo se puede efectuar ya durante la adición de los dos componentes. No obstante, se mezcla preferentemente
30 después de la incorporación por tamizado en capas de los dos componentes.

El presente invento se refiere, además, a la utilización de los polvos para inhalación conformes al invento para la prepara-
ción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de
35 las vías respiratorias, especialmente para el tratamiento de COPD y/o asma.

Los polvos para inhalación conformes al invento se pueden administrar, por ejemplo, mediante inhaladores, que dosifican una dosis individual a partir de una reserva mediante una cámara de medición (por ejemplo, conforme al documento US 4570630A) o a través de otros dispositivos (por ejemplo conforme al documento DE 36 25 685 A). No obstante, los polvos para inhalación conformes al invento se envasan preferentemente en cápsulas (las denominadas inhaletas), las cuales se utilizan en inhaladores como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 94/28958.

De modo particularmente preferido, las cápsulas que contienen el polvo para inhalación conforme al invento se administran con un aplicador, como el representado en la figura 3.

Este inhalador se caracteriza por una carcasa 1, que contiene dos ventanas 2, una tapa 3 en la que se encuentran aberturas para la entrada de aire y la cual está provista de un tamiz 5 fijado a una carcasa de tamiz 4, una cámara de inhalación 6 unida a la tapa 3, en la cual se ha previsto un pulsador 9, provisto con dos agujas 7 biseladas, desplazable contra un muelle 8, y una boquilla 12, abatible sobre un eje 10, comunicada con la carcasa 1, la tapa 3 y una caperuza 11, así como taladros de paso del aire 13 para establecer la resistencia al flujo.

El presente invento se refiere, además, a la utilización del polvo para inhalación conforme al invento para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, especialmente para el tratamiento de COPD y/o asma, caracterizada porque se utiliza el inhalador anteriormente descrito, representado en la figura 3.

Para la administración de los polvos para inhalación conformes al invento mediante cápsulas que contienen el polvo se utilizan, de modo particularmente preferido, aquellas cápsulas cuyo material se ha seleccionado del grupo de los materiales sintéticos, seleccionado de modo particularmente preferido del grupo constituido por polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno y poli(tereftalato de etileno). Como materiales sintéticos son preferidos de modo particular polietileno,

policarbonato o poli(tereftalato de etileno). Si se utiliza polietileno como uno de los materiales de la cápsula particularmente preferidos conforme al invento, se utiliza preferentemente polietileno con una densidad comprendida entre 5 900 y 1000 kg/m³, preferentemente 940-980 kg/m³ y, de modo particularmente preferido, de aproximadamente 960-970 kg/m³ (polietileno de alta densidad).

Los materiales sintéticos en el sentido del invento se pueden elaborar de muchas maneras mediante los procedimientos de 10 preparación conocidos en el estado actual de la técnica. En el sentido del invento se prefiere la elaboración de los materiales sintéticos por técnicas de fundición inyectada. Preferida de modo especial es la técnica de la fundición inyectada renunciando a la utilización de agentes de separación del molde. Este 15 procedimiento de producción está bien definido y se caracteriza por una reproducibilidad particularmente buena.

Otro aspecto del presente invento se refiere a las cápsulas anteriormente citadas, las cuales contienen el polvo para inhalación conforme al invento, anteriormente citado. Estas 20 cápsulas pueden contener aproximadamente 1 a 20 mg, de preferencia aproximadamente 3 a 15 mg y, de modo particularmente preferido, aproximadamente 4 a 12 mg de polvo para inhalación. Las formulaciones preferidas conforme al invento contienen 4 a 6 mg de polvo para inhalación. De significado de igual rango 25 conforme al invento son las cápsulas para inhalación que contienen las formulaciones conformes al invento en una cantidad de 8 a 12 mg.

Además, el presente invento se refiere a un estuche para inhalación, constituido por una o varias de las cápsulas ante- 30 riormente descritas, caracterizadas por un contenido en polvo para inhalación conforme al invento, en combinación con el inhalador conforme a la figura 3.

El presente invento se refiere, además, a la utilización de las cápsulas citadas anteriormente, caracterizadas por un conte- 35 nido en polvo para inhalación conforme al invento, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enferme-

dades de las vías respiratorias, especialmente para el tratamiento de COPD y/o asma.

La preparación de cápsulas llenas, que contienen los polvos para inhalación conformes al invento, tiene lugar por procedimientos conocidos en el estado actual de la técnica rellenando las cápsulas vacías con los polvos para inhalación conformes al invento.

B.1.1. Ejemplos de los polvos para inhalación conformes al invento

Los siguientes ejemplos sirven para una explicación más extensa del presente invento, sin limitar, no obstante, la amplitud del invento a las formas de realización siguientes, dadas como ejemplos.

15

B.1.1.1. Materiales de partida

Principio activo

Para la preparación de los polvos para inhalación conformes al invento se utiliza el cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio conforme al invento. La micronización de estos principios activos tiene lugar análogamente a procedimientos conocidos en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, el documento WO 03/078429 A1).

25

Coadyuvante:

En los siguientes ejemplos se utiliza como coadyuvante lactosa monohidrato. Ésta se puede adquirir, por ejemplo, de la razón social Borculo Domo Ingredients, Borculo/NL bajo la referencia del producto Lactochem Extra Fine Powder. Esta calidad de lactosa cumple las especificaciones para el tamaño de partículas conformes al invento.

B.1.1.2. Preparación de las formulaciones del polvo conformes al invento:

35

I) Aparatos

Para la preparación de los polvos para inhalación se pueden utilizar, por ejemplo, las siguientes máquinas y aparatos:

- 5 **Depósito para mezcladura o, respectivamente, mezcladora de polvos:** mezcladora turbulenta 2 L, tipo 2C; fabricante Willy A. Bachofen AG, CH-4500 Basilea.

Tamiz manual: 0,135 mm de amplitud de malla.

- 10 El llenado de las cápsulas para inhalación vacías mediante polvos para inhalación que contienen tiotropio, puede tener lugar manualmente o por máquina. Se pueden utilizar los siguientes aparatos.

- 15 **Máquina para el llenado de cápsulas:**

MG2, tipo G100, fabricante: MG2 S.r.l, I-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO), Italia.

Ejemplo de formulación 1:

20

Mezcla de polvos:

- Para la preparación de la mezcla de polvos se emplean 299,39 g de coadyuvante y 0,61 g de cloruro de tiotropio (o yoduro de tiotropio) micronizado. En los 300 g de polvo para inhalación obtenidos a partir de ello, la proporción de principio activo referido al tiotropio es 0,19% en el caso del cloruro de tiotropio, y 0,15% en el caso del yoduro de tiotropio.
- 25

- A través de un tamiz manual con una amplitud de malla de 0,315 mm se disponen en un recipiente de mezcladura adecuado aproximadamente 40-45 g de coadyuvante. A continuación, se introducen por tamizado alternativamente, en capas, cloruro de tiotropio (o yoduro de tiotropio) en porciones de aproximadamente 90-110 mg y coadyuvante en porciones de aproximadamente 40-45 g. La adición del coadyuvante y del principio activo tiene lugar en 7 o, respectivamente, 6 capas.
- 30
- 35

Los componentes incorporados por tamizado se mezclan a continuación (mezclar: 900 revoluciones). La mezcla final se pasa dos veces más a través de un tamiz manual y, a continuación, se mezcla en cada caso (mezclar: 900 revoluciones).

5 Conforme al modo de proceder descrito en el Ejemplo 1 se pueden obtener polvos para inhalación que, tras el llenado de las correspondientes cápsulas de material sintético, conducen por ejemplo a las siguientes cápsulas para inhalación:

10 Ejemplo de formulación 2:

Cloruro de tiotropio:	0,0113 mg
Lactosa monohidrato:	5,4887 mg
<u>Cápsulas de polietileno</u>	<u>100,0 mg</u>
Total:	105,5 mg

15

Ejemplo de formulación 3:

Cloruro de tiotropio:	0,0113 mg
Lactosa monohidrato ^{*)} :	5,4887 mg
<u>Cápsulas de polietileno</u>	<u>100,0 mg</u>
Total:	105,5 mg

20

^{*)} la lactosa contiene 5% de partes finas de lactosa monohidrato micronizado con un tamaño medio de partículas de aproximadamente 4 µm, añadidas específicamente.

25 Ejemplo de formulación 4:

Yoduro de tiotropio:	0,0113 mg
Lactosa monohidrato:	5,4887 mg
<u>Cápsulas de polietileno</u>	<u>100,0 mg</u>
Total:	105,5 mg

30

Ejemplo de formulación 5:

Yoduro de tiotropio:	0,0225 mg
Lactosa monohidrato:	5,4775 mg
<u>Cápsulas de polietileno</u>	<u>100,0 mg</u>
Total:	105,5 mg

35

Ejemplo de formulación 6:

	Cloruro de tiotropio:	0,0056 mg
	Lactosa monohidrato:	5,4944 mg
	<u>Cápsulas de polietileno</u>	<u>100,0 mg</u>
5	Total:	105,5 mg

Ejemplo de formulación 7:

	Cloruro de tiotropio:	0,0056 mg
	Lactosa monohidrato ^{*)} :	5,4944 mg
10	<u>Cápsulas de polietileno</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

*) la lactosa contiene 5% de partes finas de lactosa monohidrato micronizada con un tamaño medio de partículas de aproximadamente 4 µm, añadidas específicamente.

15

Ejemplo de formulación 8:

	Yoduro de tiotropio:	0,0113 mg
	Lactosa monohidrato ^{*)} :	9,9887 mg
	<u>Cápsulas de polietileno</u>	<u>100,0 mg</u>
20	Total:	110,0 mg

*) la lactosa contiene 5% de partes finas de lactosa monohidrato micronizada con un tamaño medio de partículas de aproximadamente 4 µm, añadidas específicamente.

25

Ejemplo de formulación 9:

	Yoduro de tiotropio:	0,0225 mg
	Lactosa monohidrato ^{*)} :	9,9775 mg
	<u>Cápsulas de polietileno</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	110,0 mg

30

*) la lactosa contiene 5% de partes finas de lactosa monohidrato micronizada con un tamaño medio de partículas de aproximadamente 4 µm, añadidas específicamente.

Aerosoles para inhalación que contienen gas propulsor

35

Las nuevas sales de tiotropio cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio se pueden administrar también eventualmente en

forma de aerosoles para inhalación que contienen gas propulsor. Para ello, se pueden emplear formulaciones de soluciones aerosol o formulaciones de suspensiones aerosol.

5 **B.2.1. Formulaciones de soluciones aerosol**

La denominación formulación de solución aerosol significa, en este caso, formulaciones farmacéuticas en las cuales el cloruro o yoduro de tiotropio, así como los coadyuvantes que se emplean eventualmente, están totalmente disueltos.

10 El presente invento pone a disposición formulaciones aerosol que contienen cloruro o yoduro de tiotropio, las cuales junto a una de las sales de tiotropio anteriores contienen un agente propulsor HFA, un cosolvente y un ácido inorgánico u
15 orgánico y las cuales, además, se caracterizan porque la concentración del ácido se mide de tal modo que en solución acuosa corresponda a un pH en el intervalo de rango 2,5 - 4,5.

Las formulaciones de soluciones aerosol citadas anteriormente se caracterizan por una estabilidad particularmente elevada.

20 Las formulaciones de soluciones aerosol preferidas se caracterizan porque la concentración de ácido se mide de tal modo que, en solución acuosa, corresponde a un pH en el intervalo de rango 3,0 a 4,3, de modo particularmente preferido 3,5-4,0.

25 Eventualmente, las formulaciones de soluciones aerosol conformes al invento pueden contener, además, una pequeña cantidad de agua (preferentemente hasta 5%, de modo particularmente preferido hasta 3%, además preferentemente hasta 2%).

Las formulaciones de soluciones aerosol conformes al
30 invento contienen preferentemente una cantidad tal de cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio, que la proporción de catión tiotropio está comprendida entre 0,00008 y 0,4%, preferentemente entre 0,0004 y 0,16% y, de modo particularmente preferido, entre 0,0008 y 0,8%.

35 En el marco de las formulaciones de soluciones aerosol son adecuados como agentes de propulsión HFA aquellos que con los

cosolventes utilizados forman una formulación homogénea de agente propulsor, en la cual se pueda disolver una cantidad terapéuticamente eficaz de cloruro o yoduro de tiotropio. Conforme al invento, como agentes propulsores HFA se utilizan
5 agentes propulsores seleccionados del grupo constituido por 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134(a)), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA-227), HFA-32 (difluorometano), HFA-143 (a) (1,1,1-trifluoroetano), HFA-134 (1,1,2,2-tetrafluoroetano) y HFA-152a (1,1-difluoroetano. HFA-134(a) y HFA-227 son particu-
10 larmente preferidos conforme al invento, teniendo HFA-134(a) conforme al invento una importancia especial. Junto a los agentes propulsores HFA citados anteriormente se pueden utilizar también gases propulsores no halogenados, solos o mezclados con uno o varios de los agentes propulsores HFA anteriormente
15 citados. Ejemplos de estos agentes propulsores no halogenados son hidrocarburos saturados tales como, por ejemplo, n-propano, n-butano o isobutano, o también éteres tales como dietiléter.

Como ácidos se pueden emplear conforme al invento ácidos orgánicos o inorgánicos. En el marco del presente invento los
20 ácidos inorgánicos se seleccionan, por ejemplo, del grupo constituido por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, siendo particularmente preferido el empleo de ácido clorhídrico o sulfúrico, particularmente el de ácido clorhídrico. En el marco del presente invento los ácidos
25 orgánicos se seleccionan preferentemente, por ejemplo del grupo constituido por ácido ascórbico, ácido cinámico, ácido láctico, ácido maleico, ácido benzoico o ácido tartárico, siendo particularmente preferidos conforme al invento el ácido ascórbico y el ácido cinámico.

30 Las formulaciones de soluciones aerosol conformes al invento se pueden obtener análogamente a procedimientos conocidos en el estado actual de la técnica.

Eventualmente, en las formulaciones de soluciones aerosol conformes al invento puede haber contenidos coadyuvantes farma-
35 céuticamente tolerables. Por ejemplo, se pueden emplear agentes tensioactivos y lubricantes solubles. Como ejemplo de tales

agentes tensioactivos y lubricantes solubles se citan trioleato de sorbitano, lecitina o también miristato de isopropilo. Además de esto, como coadyuvantes puede haber contenidos antioxidantes (por ejemplo ácido ascórbico o tocoferol) agentes enmascarantes
5 de sabores (por ejemplo mentol, edulcorantes y aromatizantes sintéticos o naturales).

Ejemplos de cosolventes que se pueden emplear conforme al invento son alcoholes (por ejemplo etanol, isopropanol y alcohol bencílico), glicoles (por ejemplo propilenglicol, polietilenglicoles, polipropilenglicol, glicoléter, copolímeros de bloque del
10 oxietileno y oxipropileno) o también otras sustancias tales como, por ejemplo, glicerol, alcoholes polioxietilénicos, ésteres de ácido graso y polioxietileno y glicofuroles (tales como, por ejemplo, glicofurol 75). Un cosolvente preferido conforme al
15 invento es etanol.

La cantidad de cosolventes empleables en las formulaciones conformes al invento se sitúa preferentemente en el intervalo de 5-50%, preferentemente 10-40% y, de modo particularmente preferido, 15-30% referido al conjunto de la formulación.

20 Siempre que no se indique lo contrario, los datos porcentuales en el marco del presente invento se han de entender como porcentajes en peso.

Las formulaciones conformes al invento pueden contener pequeñas cantidades de agua, tal como ya se ha indicado antes.
25 Un aspecto preferido del presente invento se refiere a formulaciones en las cuales la proporción de agua se sitúa en hasta el 5%, de modo particularmente preferido hasta el 3% y, además, preferentemente hasta el 2%.

Otro aspecto del presente invento se refiere a formulaciones de soluciones aerosol que no contienen agua. En estas
30 formulaciones, la cantidad de cosolventes se sitúa preferentemente en el intervalo de 20-50%, preferentemente en el intervalo de 30-40%.

Las formulaciones conformes al invento se pueden administrar mediante inhaladores conocidos en el estado actual de la
35 técnica (pMDIs = "pressurized metered dose inhalers" inhaladores

dosificadores presurizados con gas).

El presente invento se refiere, además, a la utilización de las formulaciones de soluciones aerosol citadas anteriormente, caracterizadas por un contenido en cloruro o yoduro de tiotropio
5 conforme al invento, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, especialmente para el tratamiento de COPD y/o asma.

Los siguientes ejemplos sirven para una explicación más extensa del presente invento, sin limitar, no obstante, la
10 amplitud del invento a las formas de realización siguientes, dadas como ejemplos.

B.2.1.1. Ejemplos de formulaciones de soluciones aerosol

15 **Ejemplo de formulación 10:**

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,01
Etanol (absoluto)	30,0
Agua	1,0
Ácido ascórbico	0,005
HFA-134a	68,985

20 **Ejemplo de formulación 11:**

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,01
Etanol (absoluto)	40,0
Ácido cítrico	0,004
HFA-227	59,986

Ejemplo de formulación 12:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,02
Etanol (absoluto)	25,0
Agua	1,0
Ácido cítrico	0,003
HFA-134a	73,977

5 **Ejemplo de formulación 13:**

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,02
Etanol (absoluto)	20,0
HCl (acuoso) 0,01 mol/l	2,0
HFA-134a	77,98

Ejemplo de formulación 14:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,01
Etanol (absoluto)	15,0
Agua	2,0
Ácido cítrico	0,004
HFA-227a	82,986

10

Ejemplo de formulación 15:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,01
Etanol (absoluto)	30,0
Agua	1,0
Ácido ascórbico	0,005
HFA-134a	68,985

100

Ejemplo de formulación 16:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,01
Etanol (absoluto)	40,0
Ácido cítrico	0,004
HFA-227	59,986

Ejemplo de formulación 17:

5

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,02
Etanol (absoluto)	25,0
Agua	1,0
Ácido cítrico	0,003
HFA-134a	73,977

Ejemplo de formulación 18:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,02
Etanol (absoluto)	20,0
HCl (acuoso) 0,01 mol/l	2,0
HFA-134a	77,98

10 **Ejemplo de formulación 19:**

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,01
Etanol (absoluto)	15,0
Agua	2,0
Ácido cítrico	0,004
HFA-227a	82,986

B.2.2. Formulaciones de suspensiones aerosol

El presente invento se refiere, además, a suspensiones de las sales de tiotropio cloruro de tiotropio y yoduro de tiotropio conformes al invento en los gases propulsores HFA 227 y/o HFA 134a, eventualmente mezclados con uno o varios gases más, propulsores, seleccionados preferentemente del grupo constituido por propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano.

Suspensiones preferidas conforme al invento son aquellas que como gas propulsor contienen sólo HFA 227, una mezcla de HFA 227 y HFA 134a o sólo HFA 134a.

Si en las formulaciones de suspensiones aerosol conformes al invento se emplea una mezcla de los gases propulsores HFA 227 y HFA 134a, entonces las proporciones en peso en las cuales se pueden emplear los dos componentes del gas propulsor son libremente variables.

Si en las formulaciones de suspensiones aerosol conformes al invento junto a los gases propulsores HFA 227 y/o HFA 134a se emplea uno o varios gases más, propulsores, seleccionados del grupo constituido por propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano, entonces la proporción de estos otros componentes del gas propulsor se sitúa preferentemente por debajo del 50%, preferentemente por debajo del 40% y, de modo particularmente preferido, por debajo del 30%.

Las suspensiones conformes al invento contienen preferentemente una cantidad tal de cloruro o yoduro de tiotropio, que la proporción de catión tiotropio se encuentra entre 0,001 y 0,8%, conforme al invento preferentemente entre 0,08 y 0,5% y, de modo particularmente preferido, entre 0,2 y 0,4%.

En el caso de los datos porcentuales citados en el marco del presente invento, siempre que no se indique lo contrario se trata siempre de porcentajes en peso.

Eventualmente, en el marco del presente invento en lugar de la expresión suspensión se utiliza también la expresión formulación de la suspensión. En el marco del presente invento las

dos expresiones se han de entender como de igual significado.

Los aerosoles para inhalación o, respectivamente, formulaciones de suspensiones que contienen gas propulsor conformes al invento pueden contener, además, otros componentes tales como
5 agentes tensioactivos (tenside, surfactants), coadyuvantes, antioxidantes o agentes saborizantes.

Los agentes tensioactivos (tenside, surfactants) eventualmente contenidos en las suspensiones conformes al invento se seleccionan preferentemente del grupo constituido por Poli-
10 sorbato 20, Polisorbato 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, poli-etilenglicol, Brij, oleato de etilo, trioleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monorricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico,
15 alcohol estérilico, cloruro de cetilpiridinio, polímeros de bloque, aceite natural, etanol e isopropanol. De los coadyuvantes de suspensión anteriormente citados se aplican preferentemente Polisorbato 20, Polisorbato 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 o miristato de isopropilo. De modo particularmente
20 preferido se aplican Myvacet 9-45 o miristato de isopropilo.

Siempre que en las suspensiones conformes al invento haya contenidos agentes tensioactivos, éstos se emplean ventajosamente en una proporción de 0,0005-1% y, de modo particularmente preferido, de 0,005-0,5%.

25 Los coadyuvantes eventualmente contenidos en las suspensiones conformes al invento se seleccionan preferentemente del grupo constituido por alanina, albúmina, ácido ascórbico, aspartamo, betaína, cisteína, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido cítrico. De modo
30 particularmente preferido se aplican en este caso ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido cítrico y, de modo particularmente preferido, ácido clorhídrico o ácido cítrico.

Siempre que en las suspensiones conformes al invento haya
35 contenidos coadyuvantes, éstos se emplean preferentemente en una proporción de 0,0001-1,0%, preferentemente 0,0005-0,1% y, de

modo particularmente, 0,001-0,01%, siendo de particular importancia una proporción de 0,001-0,005%.

Los antioxidantes eventualmente contenidos en las suspensiones conformes al invento se seleccionan preferentemente del grupo constituido por ácido ascórbico, ácido cítrico, edetato de sodio, ácido editínico, tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y palmitato de ascorbilo, empleándose preferentemente tocoferoles, butilhidroxitolueno butilhidroxianisol y palmitato de ascorbilo.

Los agentes saborizantes eventualmente contenidos en las suspensiones conformes al invento se seleccionan preferentemente del grupo constituido por menta, sacarina, dentomint, aspartamo y aceites etéricos (por ejemplo canela, anís, mentol, alcanfor), siendo particularmente preferidos, por ejemplo, menta o Dentomint®.

En referencia a la administración inhalativa, es necesario que los principios activos se pongan a disposición en forma finamente dividida. Para ello, las sales cloruro y yoduro de tiotropio conformes al invento se muelen (micronizan) o se preparan en forma finamente dividida a través de otros procedimientos técnicos en principio conocidos en el estado actual de la técnica (por ejemplo precipitación, secado por pulverización). Procedimientos para la micronización de principios activos son conocidos en el estado actual de la técnica. Preferentemente, el principio activo después de la micronización presenta un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm , preferentemente de 1 a 6 μm y, de modo particularmente preferido, de 1,5 a 5 μm . Preferentemente, al menos el 50%, preferentemente al menos el 60% y, de modo particularmente preferido, al menos el 70%, de las partículas de principio activo presentan un tamaño de partículas que se encuentra dentro de los intervalos de tamaños anteriormente citados. De modo particularmente preferido, al menos el 80% y, de modo muy preferido, al menos el 90% de las partículas de principio activo se encuentran con su tamaño de partículas dentro de los intervalos anteriormente citados.

Otro aspecto del presente invento apunta a las suspensiones, que contienen únicamente uno de los dos principios activos conformes al invento, sin más aditivos.

5 Para la preparación se las suspensiones conformes al invento se puede proceder según procedimientos conocidos en el estado actual de la técnica. Para ello, los componentes de la formulación se mezclan con el o los gases propulsores (eventualmente a temperaturas bajas) y se envasan en recipientes adecuados.

10 Las suspensiones que contienen gas propulsor conformes al invento, anteriormente citadas, se pueden administrar mediante inhaladores conocidos en el estado actual de la técnica (pMDIs =
15 pressurized metered dose inhalers). Por consiguiente, un aspecto más del presente invento se refiere a medicamentos en forma de suspensiones como las anteriormente descritas, en combinación con uno o varios inhaladores adecuados para la administración de estas suspensiones. El presente invento se refiere, además, a inhaladores, caracterizados porque contienen las suspensiones con contenido en gas propulsor conformes al invento,
20 anteriormente descritas.

El presente invento se refiere, además, a depósitos (cartuchos), los cuales equipados con una válvula adecuada se pueden aplicar en un inhalador adecuado, y contienen una de las suspensiones con contenido en gas propulsor anteriormente cita-
25 das. Los depósitos adecuados (cartuchos) y procedimientos para llenar estos cartuchos con las suspensiones que contienen gas propulsor conformes al invento son conocidos en el estado actual de la técnica.

En virtud de la eficacia farmacéutica del tiotropio, el
30 presente invento se refiere, además, a la utilización de las suspensiones conformes al invento para la preparación de un medicamento administrable por vía inhalativa o nasal, preferentemente para la preparación de un medicamento para el trata-
35 miento inhalativo o nasal de enfermedades en las cuales los agentes anticolinérgicos pueden desplegar una utilidad terapéutica.

De modo particularmente preferido, el presente invento se refiere, además, a la utilización de las suspensiones conformes al invento para la preparación de un medicamento para el tratamiento inhalativo de enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente de asma o COPD.

Los siguientes ejemplos sirven a modo de ejemplo para la ilustración más extensa del presente invento, sin limitar éste a su contenido.

10 **B.2.1.2 Ejemplos de formulaciones de suspensiones aerosol**

Suspensiones que, junto a principio activo y gas propulsor, contienen otros componentes:

15 **Ejemplo de formulación 20:**

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,02
Miristato de isopropilo	0,30
HFA-227	20,0
HFA-134a	79,68

20 **Ejemplo de formulación 21:**

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,04
Ácido oleico	0,005
HFA-227	99,955

Ejemplo de formulación 22

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,02
Ácido oleico	0,01
HFA-227	60,00
HFA-134a	39,97

5 **Ejemplo de formulación 23:**

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,02
Miristato de isopropilo	1,00
HFA-227	98,98

10 **Ejemplo de formulación 24:**

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,02
Myvacet 9-45	0,3
HFA-227	99,68

15 **Ejemplo de formulación 25:**

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,02
Myvacet 9-45	0,1
HFA-227	60,00
HFA-134a	39,88

Ejemplo de formulación 26:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,04
Polisorbato 80	0,04
HFA-227	99,92

5

Ejemplo de formulación 27:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,01
Polisorbato 20	0,20
HFA-227	99,78

10

Ejemplo de formulación 28:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,04
Myvacet 9-08	01,00
HFA-227	98,96

15

Suspensiones que únicamente contienen principio activo y gas propulsor:

Ejemplo de formulación 29:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,04
HFA-227	80,00
HFA-134a	19,96

Ejemplo de formulación 30:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,02
HFA-227	60,00
HFA-134a	39,98

5

Ejemplo de formulación 31:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,02
HFA-227	99,98

10

Ejemplo de formulación 32:

Componentes	Concentración [% p/p]
Yoduro de tiotropio	0,02
HFA-134a	99,98

Ejemplo de formulación 33:

15

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,02
HFA-227	99,98

Ejemplo de formulación 34:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,02
HFA-134a	99,98

Ejemplo de formulación 35:

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,02
HFA-227	20,00
HFA-134a	79,98

Ejemplo de formulación 36:

5

Componentes	Concentración [% p/p]
Cloruro de tiotropio	0,04
HFA-227	40,00
HFA-134a	59,96

B.3. Aerosoles para inhalación exentos de gas propulsor

10 Las nuevas sales de tiotropio cloruro de tiotropio o yoduro
de tiotropio se pueden administrar también eventualmente en
forma de aerosoles para inhalación exentos de gas propulsor.
Para la administración de estos aerosoles exentos de gas
propulsor, las nuevas sales de tiotropio cloruro de tiotropio o
yoduro de tiotropio se preparan en forma de soluciones
15 medicamentosas.

En este caso, el disolvente puede ser exclusivamente agua,
o es una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de
etanol frente a agua no está limitada, sin embargo el límite
máximo se sitúa preferentemente en hasta 70 por ciento en
20 volumen, especialmente hasta 60 por ciento en volumen y, de modo
particularmente preferido, hasta 30 por ciento en volumen. Los
porcentajes en volumen restantes se completan con agua. El
disolvente preferido es agua sin adición etanólica.

La concentración de las nuevas sales de tiotropio cloruro
25 de tiotropio o yoduro de tiotropio conformes al invento,
referida a la proporción de tiotropio en el preparado medicamen-
toso, acabado, depende del efecto terapéutico pretendido. Para
la mayoría de las enfermedades que responden al tiotropio, la

concentración de tiotropio se sitúa entre 0,0005 y 5% en peso, preferentemente entre 0,001 y 3% en peso.

El valor del pH de la formulación conforme al invento se sitúa entre 2,0 y 4,5, preferentemente entre 2,5 y 3,5 y, de modo más preferido entre 2,7 y 3,3 y, de modo particularmente preferido entre 2,7 y 3,2. Preferidos al máximo son valores del pH con un límite superior de 3,1.

El valor del pH se ajusta por adición de ácidos farmacológicamente tolerables. Ejemplos de los ácidos inorgánicos preferidos en este sentido son: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos particularmente adecuados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Los ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. Se pueden utilizar también los ácidos que con el principio activo forman ya una sal por adición de ácido.

Entre los ácidos orgánicos son preferidos el ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico, siendo preferido al máximo ácido cítrico. Eventualmente, se pueden emplear también mezclas de los citados ácidos, especialmente en el caso de ácidos que, junto a sus propiedades acidificantes, poseen también otras propiedades, por ejemplo como sustancias saborizantes o antioxidantes tales como, por ejemplo, el ácido cítrico o el ácido ascórbico.

Como ácidos inorgánicos se cita expresamente el ácido clorhídrico.

Eventualmente, para la exacta titulación del valor del pH se pueden emplear también bases farmacológicamente tolerables. Como bases son adecuadas, por ejemplo, hidróxidos alcalinos y carbonatos alcalinos. El ión alcalino preferido es sodio. Si se utilizan tales bases, hay que tener cuidado de que también las sales resultantes de ellas, las cuales están contenidas después en la formulación medicamentosa acabada, sean farmacológicamente aceptables con el ácido citado anteriormente.

Conforme al invento, en la presenta formulación se puede renunciar a la adición de ácido editínico (EDTA) o de una de sus sales conocidas, edetato de sodio, como estabilizante o formador de complejos.

5 Otra forma de realización contiene ácido editínico y/o las citadas sales de éste.

En una forma de realización preferida de este tipo, el contenido, referido a edetato de sodio, se sitúa por debajo de 10 mg/100 ml. En este caso, se encuentra un intervalo preferido
10 entre 5 mg/100 ml y menos de 10 mg/100 ml, u otro comprendido entre mayor a 0 y 5 mg/100 ml.

En otra forma de realización, el contenido en edetato de sodio es 10 hasta 30 mg/100 ml, como máximo es 25 mg/100 ml.

En una forma de realización preferida se renuncia total-
15 ente a esta adición.

Lo mismo que se ha expuesto ya para el edetato de sodio, vale también para otros aditivos comparables que presenten propiedades de formadores de complejos y que se puedan utilizar en lugar de aquel como, por ejemplo, ácido nitrilotriacético y
20 sus sales.

En el marco del presente invento, por formadores de complejos se entienden preferentemente moléculas que están en situación de formar uniones complejas. Mediante estos compuestos se deben complejar preferentemente cationes y, de modo parti-
25 cularmente preferido, cationes metálicos.

A las formulaciones conformes al invento, junto a etanol se les pueden añadir también otros cosolventes y/u otros coadyu-
vantes.

Cosolventes preferidos son aquellos que contienen grupos
30 hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - espe-
cialmente alcohol isopropílico, glicoles - especialmente propi-
lenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter,
glicerol, alcoholes polioxietilénicos y ésteres de ácidos grasos
y polioxietileno, siempre que no sean ya el disolvente o el
35 agente de suspensión.

A este respecto, por sustancias coadyuvantes y aditivos se

entiende cualquier sustancia farmacológicamente tolerable y razonablemente terapéutica, que no sea ningún principio activo pero que pueda ser formulada junto con el principio activo en el disolvente farmacológico adecuado, para mejorar las propiedades cualitativas de la formulación del principio activo. Estas sustancias no despliegan preferentemente ningún efecto digno de mención o, en el contexto con la terapia pretendida, al menos ningún efecto farmacológico no deseado. A los coadyuvantes y aditivos pertenecen, por ejemplo, sustancias tensioactivas tales como, por ejemplo, lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitano tales como trioleato de sorbitano, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes, los cuales prolongan el tiempo de utilización de la formulación medicamentosa acabada, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en el estado actual de la técnica. A los aditivos pertenecen también sales farmacológicamente inocuas tales como, por ejemplo, cloruro de sodio.

A los coadyuvantes preferidos pertenecen los antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, siempre que no se utilice ya para ajustar el valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas parecidas que se presentan en el organismo humano.

Se pueden emplear conservantes para proteger la formulación de la contaminación con gérmenes patógenos. Como conservantes son adecuados los conocidos en el estado actual de la técnica, especialmente cloruro de benzalconio o ácido benzoico o, respectivamente, los benzoatos tales como benzoato de sodio, en la concentración conocida en el estado actual de la técnica.

Las formulaciones preferidas contienen, además del disolvente, agua y una de las nuevas sales de tiotropio cloruro de tiotropio o yoduro de tiotropio, ya sólo cloruro de benzalconio y edetato de sodio.

En otra forma de realización preferida se renuncia al edetato de sodio.

Las soluciones conformes al invento se administran

preferentemente mediante el inhalador Respimat®. Una forma de realización más desarrollada de este inhalador se da a conocer en el documento WO 97/12687 y en sus figuras 6.

5 **B.3.1. Ejemplos de aerosoles para inhalación exentas de gas propulsor**

Los ejemplos siguientes sirven como ilustración más desarrollada a modo de ejemplo del presente invento, sin que éstos se limitan a su contenido.

10

Ejemplo de formulación 37:

Componentes	Cantidad
Cloruro de tiotropio	0,03 g
Cloruro de benzalconio	10 mg
Edetato de sodio	10 mg
IN HCl (acuoso)	hasta pH 2,9
Agua	hasta 100 g

15

Ejemplo de formulación 38:

Componentes	Cantidad
Cloruro de tiotropio	0,10 g
Cloruro de benzalconio	10 mg
Edetato de sodio	25 mg
IN HCl (acuoso)	hasta pH 3
Agua	hasta 100 g

20

Ejemplo de formulación 39:

Componentes	Cantidad
Yoduro de tiotropio	0,05 g
Cloruro de benzalconio	10 mg
Edetato de sodio	10 mg
IN HCl (acuoso)	hasta pH 2,9
Agua	hasta 100 g

Ejemplo de formulación 40:

5

Componentes	Cantidad
Yoduro de tiotropio	0,03 g
Cloruro de benzalconio	10 mg
Edetato de sodio	10 mg
IN HCl (acuoso)	hasta pH 2,9
Agua	hasta 100 g

Ejemplo de formulación 41:

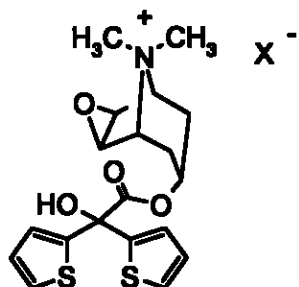
Componentes	Cantidad
Yoduro de tiotropio	0,10 g
Cloruro de benzalconio	10 mg
Edetato de sodio	25 mg
IN HCl (acuoso)	hasta pH 3
Agua	hasta 100 g

10 **Ejemplo de formulación 42:**

Componentes	Cantidad
Cloruro de tiotropio	0,04 g
Cloruro de benzalconio	10 mg
Edetato de sodio	10 mg
IN HCl (acuoso)	hasta pH 2,9
Agua	hasta 100 g

Reivindicaciones

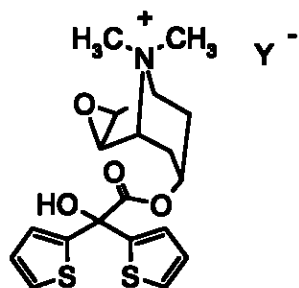
1. Procedimiento para la preparación de nuevas sales de tiotropio de la fórmula 1



5

1

en donde X⁻ significa un anión,
caracterizado porque una sal de tiotropio de la fórmula 2

2

en donde

10 Y⁻ significa un anión diferente a X⁻ seleccionado del grupo
constituido por halogenuro, alquil(C₁-C₁₀)sulfonato, alquil-
(C₁- C₁₀) sulfato, aril(C₆-C₁₀)sulfonato,
se hace reaccionar en un disolvente adecuado con una fuente de
iones Kat-X, en la que Kat representa un catión y X puede tener
15 los significados anteriormente citados.

2. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, caracte-
rizado porque como fuente de iones Kat-X se emplean los
compuestos en los cuales el catión Kat se selecciona de la serie
20 de los metales alcalinos o alcalinotérreos, o en los cuales Kat
representa amonio(NH₄) o también tetraalquilamonio (N(alquilo(C₁-
C₄))₄), preferentemente N(alquilo(C₁-C₄))₄'.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracte-

rizado porque el disolvente se selecciona del grupo constituido por agua, alcoholes, amidas, éteres y nitrilos.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque el reactivo Kat-X se emplea en exceso referido al compuesto de partida de la fórmula 2 empleado.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque como productos de partida se emplean los compuestos de la fórmula 2, en los cuales

Y⁻ significa un anión diferente de X⁻ seleccionado del grupo constituido por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, alquil-(C₁-C₄)sulfato, o alquil(C₁-C₄)sulfonato, el cual en el radical alquilo puede estar sustituido una o más veces con flúor, o fenilsulfonato, pudiendo estar el fenilsulfonato eventualmente sustituido en el anillo de fenilo, una o varias veces, con alquilo(C₁-C₄), preferentemente metilo.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de compuestos de la fórmula 1, en los cuales

X⁻ significa un anión seleccionado del grupo constituido por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, alquil(C₁-C₄)sulfato, sulfato, hidrógenosulfato, fosfato, hidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, nitrato, maleato, acetato, trifluoroacetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato y benzoato, o alquil(C₁-C₄)sulfonato, el cual en el radical alquilo puede estar sustituido eventualmente una, dos o tres veces con flúor, o fenilsulfonato, pudiendo estar eventualmente sustituido el fenilsulfonato en el anillo de fenilo, una o varias veces, con alquilo(C₁-C₄).

7. Uso de los compuestos de la fórmula 2, en donde Y⁻ puede tener los significados citados en las reivindicaciones 1 a 6,

como compuesto de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula 1.

8. Compuestos de partida de la fórmula 2, en donde Y⁻ puede
5 tener los significados citados en las reivindicaciones 1 a 6, excepto bromuro, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos.

9. Compuestos de partida de la fórmula 2 según la
10 reivindicación 8, en los cuales Y⁻ significa metanosulfonato o metilsulfato, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos.

10. Compuestos de la fórmula 1, en donde X⁻ puede tener los
15 significados citados en las reivindicaciones 1 a 6, excepto bromuro, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos.

11. Compuestos de la fórmula 1 según la reivindicación 10,
en donde X⁻ significa cloruro o yoduro, eventualmente en forma
de sus solvatos o hidratos.

20

12. Cloruro de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos.

13. Cloruro de tiotropio cristalino según la reivindicación
25 12, caracterizado porque en el diagrama del polvo por rayos X presenta, entre otros, los valores característicos d = 6,15 Å, 5,58 Å, 4,45 Å y 3,93 Å.

14. Yoduro de tiotropio cristalino, eventualmente en forma
30 de sus solvatos o hidratos.

15. Yoduro de tiotropio cristalino según la reivindicación
14, caracterizado porque en el diagrama del polvo por rayos X
35 presenta, entre otros, los valores característicos d = 6,30 Å, 5,19 Å, 4,47 Å, 4,11 Å y 3,55 Å.

16. Uso de una sal de tiotropio según una de las reivindicaciones 10-15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, especialmente para el tratamiento de COPD (chronic obstructive pulmonary disease = enfermedad pulmonar crónica obstructiva) y asma.

17. Medicamento, caracterizado porque contiene una sal de tiotropio según una de las reivindicaciones 10-15.

10

18. Medicamento según la reivindicación 17, caracterizado porque se presenta en una forma de administración adecuada para la inhalación.

19. Medicamento según la reivindicación 18, caracterizado porque se trata de una forma de administración seleccionada del grupo polvo para inhalación, aerosoles de dosificación que contienen gas propulsor y soluciones o suspensiones para inhalación exentas de gas propulsor.

20

20. Medicamento según la reivindicación 19, caracterizado porque es un polvo para inhalación, el cual junto a la sal de tiotropio contiene uno o más coadyuvantes fisiológicamente inocuos adecuados, seleccionados del grupo de los monosacáridos o disacáridos, oligosacáridos o polisacáridos, polialcoholes, ciclodextrinas, aminoácidos o también de las sales o mezclas de estos coadyuvantes entre sí.

21. Medicamento según la reivindicación 20, caracterizado porque el coadyuvante se selecciona del grupo constituido por glucosa, fructosa, arabinosa, lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa, dextranos, dextrinas, maltodextrina, almidón, celulosa, sorbita, manita, xilita, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, arginina hidrocloreuro, cloruro sódico o carbonato cálcico, o mezclas de ellos.

35

22. Medicamento según la reivindicación 20 o 21, caracterizado porque contiene entre 0,01 y 2% de tiotropio.

23. Cápsulas caracterizadas por un contenido en polvo para inhalación según una de las reivindicaciones 20 a 22.

24. Medicamento según la reivindicación 19, caracterizado porque se trata de un aerosol para inhalación que contiene gas propulsor, el cual contiene la sal de tiotropio en forma disuelta o dispersa.

25. Medicamento según la reivindicación 19, caracterizado porque se trata de una solución o suspensión exenta de gas propulsor, la cual contiene como disolvente agua, etanol o una mezcla de agua y etanol.

20

25

30

35

Figura 1 : Diagrama por rayos X de polvo de cloruro de tiotropio anhidro

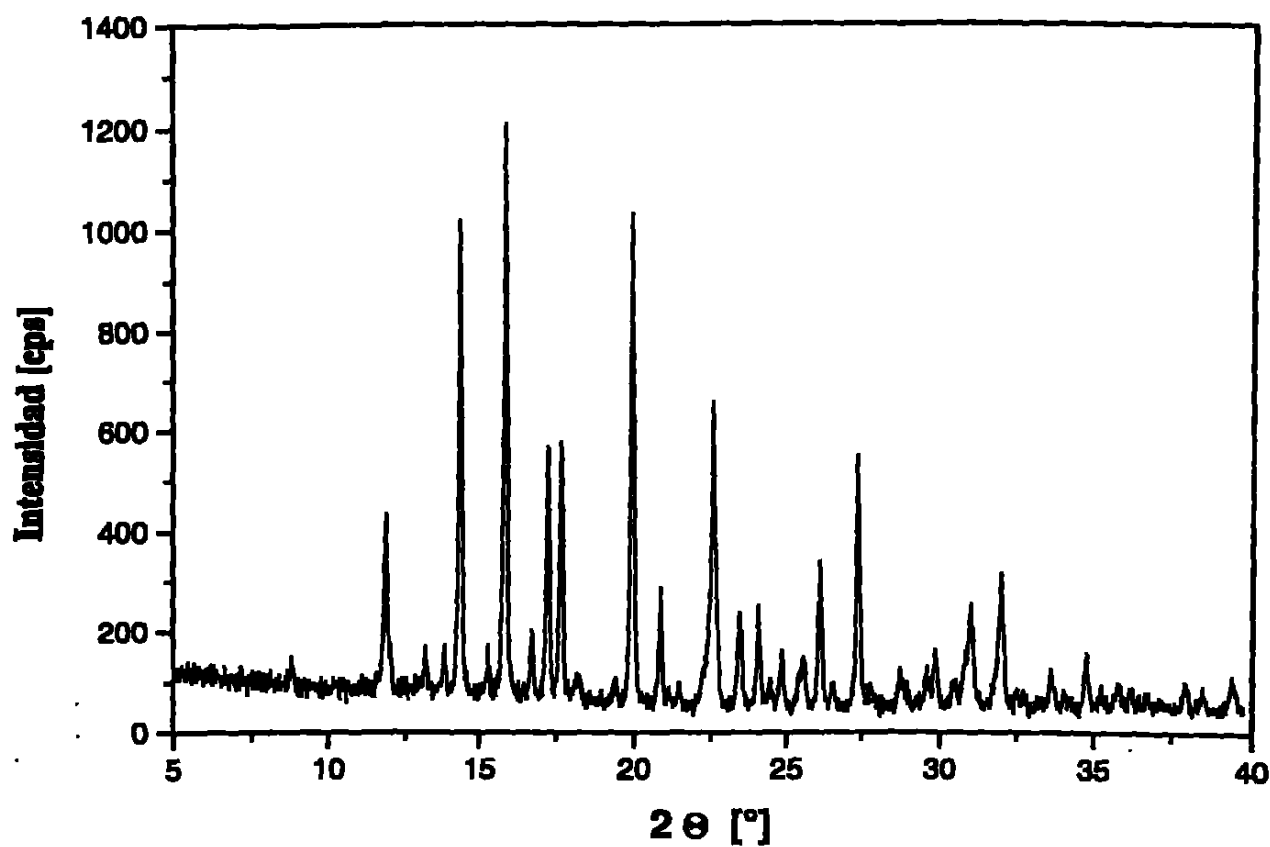


Figura 2: Diagrama por rayos X de polvo de yoduro de ti tropio anhidro

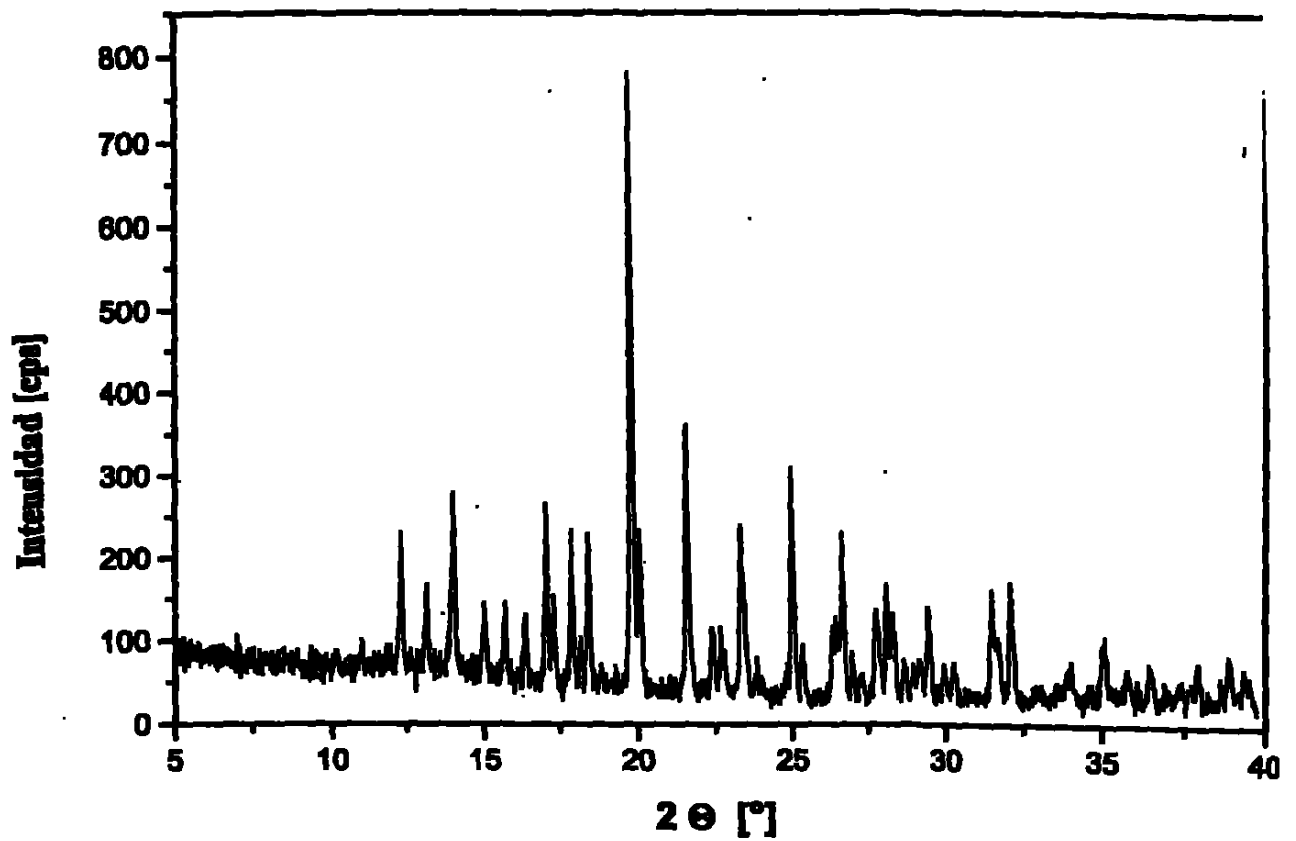
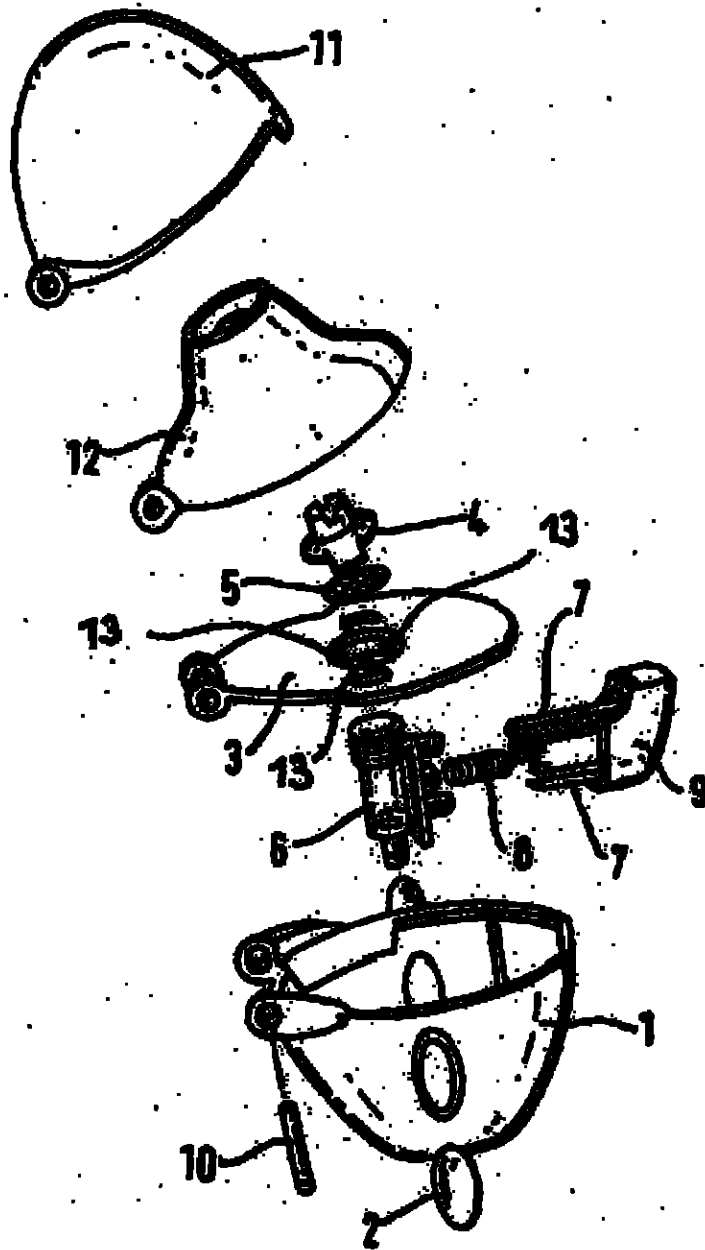


Figura 3:



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ; BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27 March 1991 (1991-03-27) cited in the application	1-7, 12-15
X	claim 1	8-11, 16-25
Y	DE 101 11 843 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 19 September 2002 (2002-09-19)	1-7, 12-15
X	page 2, line 59 - line 63; claim 1	8-11, 16-25
Y	WO 02/36104 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; NIKLAUS HUMKE BARBARA (DE); BARTH PETRA)	1-7, 12-15
X	10 May 2002 (2002-05-10) page 4, paragraph 1; claim 2	8-11, 16-25
	-/-	

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 December 2004

Date of mailing of the international search report

21/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patenthuis 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 661 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012268

124

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/38154 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; NAGEL JUERGEN (DE); SCHMELZER CHRISTEL () 16 May 2002 (2002-05-16)	1-7, 12-15
X	page 3, line 15 - line 21; claim 3	8-11, 16-25
A	WO 02/051840 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; BAHNOLZER ROLF (DE); LUETTKE SVEN (DE);) 4 July 2002 (2002-07-04) the whole document	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012268

125

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0418716	A	27-03-1991	DE 3931041 A1	28-03-1991
			AT 103914 T	15-04-1994
			AU 642913 B2	04-11-1993
			AU 6431890 A	18-04-1991
			BG 61295 B2	30-04-1997
			CA 2066248 A1	17-03-1991
			CZ 9004523 A3	11-11-1998
			DD 297647 A5	16-01-1992
			DE 10299026 I1	07-11-2002
			DE 59005250 D1	11-05-1994
			DK 418716 T3	02-05-1994
			WO 9104252 A1	04-04-1991
			EP 0418716 A1	27-03-1991
			ES 2052125 T3	01-07-1994
			FI 114395 B1	15-10-2004
			HR 940723 A1	30-06-1997
			HU 60740 A2	28-10-1992
			HU 210612 B3	29-05-1995
			IE 903342 A1	10-04-1991
			IL 95691 A	23-07-1996
			JP 7030074 B	05-04-1995
			JP 5502438 T	28-04-1993
			KR 168432 B1	15-01-1999
			LU 90949 A9	30-10-2002
			MX 9203150 A1	01-07-1992
			NL 300084 I1	01-05-2002
			NO 921002 A	13-03-1992
			NZ 235306 A	24-06-1997
			PL 286900 A1	02-12-1991
			PT 95312 A ,B	22-05-1991
			SI 9011744 A ,B	31-10-1997
			SK 452390 A3	04-11-1998
			RU 2073677 C1	20-02-1997
			US 5610163 A	11-03-1997
			ZA 9007338 A	26-08-1992
DE 10111843	A	19-09-2002	DE 10111843 A1	19-09-2002
			CA 2440699 A1	19-09-2002
			WO 02072095 A2	19-09-2002
			EP 1385519 A2	04-02-2004
			JP 2004528305 T	16-09-2004
			MX PA03008223 A	29-01-2004
			US 2002193394 A1	19-12-2002
			US 2004039011 A1	26-02-2004
WO 0236104	A	10-05-2002	AU 2173802 A	15-05-2002
			BR 0115076 A	29-07-2003
			CA 2426074 A1	10-05-2002
			CN 1473038 T	04-02-2004
			CZ 20031486 A3	13-08-2003
			DE 10152521 A1	11-07-2002
			EE 200300203 A	15-10-2003
			WO 0236104 A2	10-05-2002
			EP 1333819 A2	13-08-2003
			HU 0301378 A2	28-10-2003
			JP 2004512357 T	22-04-2004
			NO 20031911 A	29-04-2003
			PL 360405 A1	06-09-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/012268

126

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0236104	A		SK 5272003 A3	07-10-2003
			US 2004132761 A1	08-07-2004
			US 2002111363 A1	15-08-2002
			ZA 200302922 A	22-04-2004
WO 0238154	A	16-05-2002	DE 10056104 A1	23-05-2002
			AU 2791002 A	21-05-2002
			BG 107781 A	30-06-2004
			BR 0115226 A	07-10-2003
			CA 2429012 A1	16-05-2002
			CZ 20031444 A3	13-08-2003
			EE 200300228 A	15-10-2003
			WO 0238154 A1	16-05-2002
			EP 1335728 A1	20-08-2003
			HU 0301447 A2	28-10-2003
			JP 2004513146 T	30-04-2004
			NO 20032111 A	08-07-2003
			SK 7412003 A3	07-10-2003
			US 2002193392 A1	19-12-2002
			ZA 200302921 A	19-04-2004
WO 02051840	A	04-07-2002	DE 10064816 A1	27-06-2002
			AT 266661 T	15-05-2004
			BG 107910 A	27-02-2004
			BR 0116444 A	23-12-2003
			CA 2433518 A1	04-07-2002
			CN 1481383 T	10-03-2004
			CZ 20031685 A3	15-10-2003
			DE 50102299 D1	17-06-2004
			DK 1345936 T3	19-07-2004
			EE 200300309 A	15-10-2003
			WO 02051840 A1	04-07-2002
			EP 1345936 A1	24-09-2003
			EP 1426373 A1	09-06-2004
			HU 0301457 A2	28-10-2003
			JP 2004525099 T	19-08-2004
			NO 20032827 A	20-06-2003
			PT 1345936 T	30-09-2004
			SI 1345936 T1	31-08-2004
			SK 9352003 A3	07-10-2003
			TR 200401127 T4	21-07-2004
			US 2002133010 A1	19-09-2002
			ZA 200304707 A	20-04-2004

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P11/00

Nach der internationalen Patentsklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der EPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ; BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27. März 1991 (1991-03-27) in der Anmeldung erwähnt	1-7, 12-15
X	Anspruch 1	8-11, 16-25
Y	DE 101 11 843 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 19. September 2002 (2002-09-19)	1-7, 12-15
X	Seite 2, Zeile 59 - Zeile 63; Anspruch 1	8-11, 16-25
Y	WO 02/36104 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; NIKLAUS HUMKE BARBARA (DE); BARTH PETRA) 10. Mai 2002 (2002-05-10)	1-7, 12-15
X	Seite 4, Absatz 1; Anspruch 2	8-11, 16-25
	----- -/-	

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

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Dezember 2004

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

21/02/2005

Name und Postenachricht der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 6016 Palatinen 2
NL - 3200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 951 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Baston, E

C.(Fortsetzung) ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02/38154 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; NAGEL JUERGEN (DE); SCHMELZER CHRISTEL () 16. Mai 2002 (2002-05-16)	1-7, 12-15
X	Seite 3, Zeile 15 - Zeile 21; Anspruch 3	8-11, 16-25
A	WO 02/051840 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; BAHNOLZER ROLF (DE); LUETTKE SVEN (DE);) 4. Juli 2002 (2002-07-04) das ganze Dokument	1-25

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0418716 A	27-03-1991	DE 3931041 A1	28-03-1991
		AT 103914 T	15-04-1994
		AU 642913 B2	04-11-1993
		AU 6431890 A	18-04-1991
		BG 61295 B2	30-04-1997
		CA 2066248 A1	17-03-1991
		CZ 9004523 A3	11-11-1998
		DD 297647 A5	16-01-1992
		DE 10299026 I1	07-11-2002
		DE 59005250 D1	11-05-1994
		DK 418716 T3	02-05-1994
		WO 9104252 A1	04-04-1991
		EP 0418716 A1	27-03-1991
		ES 2052125 T3	01-07-1994
		FI 114395 B1	15-10-2004
		HR 940723 A1	30-06-1997
		HU 60740 A2	28-10-1992
		HU 210612 B3	29-05-1995
		IE 903342 A1	10-04-1991
		IL 95691 A	23-07-1996
		JP 7030074 B	05-04-1995
		JP 5502438 T	28-04-1993
		KR 168432 B1	15-01-1999
		LU 90949 A9	30-10-2002
		MX 9203150 A1	01-07-1992
		NL 300084 I1	01-05-2002
		NO 921002 A	13-03-1992
		NZ 235306 A	24-06-1997
		PL 286900 A1	02-12-1991
		PT 95312 A ,B	22-05-1991
		SI 9011744 A ,B	31-10-1997
		SK 452390 A3	04-11-1998
		RU 2073677 C1	20-02-1997
		US 5610163 A	11-03-1997
		ZA 9007338 A	26-08-1992
DE 10111843 A	19-09-2002	DE 10111843 A1	19-09-2002
		CA 2440699 A1	19-09-2002
		WO 02072095 A2	19-09-2002
		EP 1385519 A2	04-02-2004
		JP 2004528305 T	16-09-2004
		MX PA03008223 A	29-01-2004
		US 2002193394 A1	19-12-2002
		US 2004039011 A1	26-02-2004
WO 0236104 A	10-05-2002	AU 2173802 A	15-05-2002
		BR 0115076 A	29-07-2003
		CA 2426074 A1	10-05-2002
		CN 1473038 T	04-02-2004
		CZ 20031486 A3	13-08-2003
		DE 10152521 A1	11-07-2002
		EE 200300203 A	15-10-2003
		WO 0236104 A2	10-05-2002
		EP 1333819 A2	13-08-2003
		HU 0301378 A2	28-10-2003
		JP 2004512357 T	22-04-2004
		NO 20031911 A	29-04-2003
		PL 360405 A1	06-09-2004

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0236104 A		SK 5272003 A3 US 2004132761 A1 US 2002111363 A1 ZA 200302922 A	07-10-2003 08-07-2004 15-08-2002 22-04-2004
WO 0238154 A	16-05-2002	DE 10056104 A1 AU 2791002 A BG 107781 A BR 0115226 A CA 2429012 A1 CZ 20031444 A3 EE 200300228 A WO 0238154 A1 EP 1335728 A1 HU 0301447 A2 JP 2004513146 T NO 20032111 A SK 7412003 A3 US 2002193392 A1 ZA 200302921 A	23-05-2002 21-05-2002 30-06-2004 07-10-2003 16-05-2002 13-08-2003 15-10-2003 16-05-2002 20-08-2003 28-10-2003 30-04-2004 08-07-2003 07-10-2003 19-12-2002 19-04-2004
WO 02051840 A	04-07-2002	DE 10064816 A1 AT 266661 T BG 107910 A BR 0116444 A CA 2433518 A1 CN 1481383 T CZ 20031685 A3 DE 50102299 D1 DK 1345936 T3 EE 200300309 A WO 02051840 A1 EP 1345936 A1 EP 1426373 A1 HU 0301457 A2 JP 2004525099 T NO 20032827 A PT 1345936 T SI 1345936 T1 SK 9352003 A3 TR 200401127 T4 US 2002133010 A1 ZA 200304707 A	27-06-2002 15-05-2004 27-02-2004 23-12-2003 04-07-2002 10-03-2004 15-10-2003 17-06-2004 19-07-2004 15-10-2003 04-07-2002 24-09-2003 09-06-2004 28-10-2003 19-08-2004 20-06-2003 30-09-2004 31-08-2004 07-10-2003 21-07-2004 19-09-2002 20-04-2004

08. Feb. 2006

PATENT COOPERATION TREATY

131

SB	gesehen	erledigt
WA		
WA		PCT

**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH**
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
Germany

Date of mailing (day/month/year) 01 February 2006 (01.02.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1-1577-PCT	
International application No. PCT/EP2004/012288	International filing date (day/month/year) 29 October 2004 (29.10.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

PFRENGLE, Waldemar
Stresemannstrasse 56
88400 Biberach
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

PFRENGLE, Waldemar
Wittlingerweg 14
88400 Biberach
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) 338.70.80

Authorized officer

Eric SANSON

Telephone No. (41-22) 338 8237



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Instituto Registral y Catastral S. 1994

132

Expediente No		06-04171	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA X	1	✓
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

CONTIENE ANTE-FINMAL

64
133

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rol: 05-041171--00000-0000 Fec: 2006-05-02 16:25:54
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYI Bra 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio: 134

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 30,908
FECHA : ABRIL 24 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54929894	24/04/2006	29,322,500.00

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

GON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 09266-841-039-2

134 135



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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: Mayo 02 de 2006.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

135

Folio 136

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	06 41171
	Solicitud internacional	EP2004/012268
	Fecha inicio fase nacional	03/06/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	1039
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

4-160. 2006

ALIX CARMENZA GONZALEZ DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpal