



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 INVENCIÓN

06-41173

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

NUEVO ANHIDRATO CRISTALINO CON ACCION ANTICOLINERGICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

COD 45/10, AB1431/48, AB14/00,
11/06.

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
 Rad: 08-041173- 0000-0000 Fax: 2005-05-02 18:28:32
 DEP. 2020 NUESTRAS ACCIONES
 TTE 11 PATENTE/IV 274 379 FASE NACIONAL
 ARI 411 PRESENTACION Folio: 76

ión

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. 72-36**
 Teléfono: **347 36 11**
 Fax: **211 86 50**
 E-mail: **clientes@camyo.com**
 Domicilio: **Bogotá, Colombia.**

IDENTIFICACIÓN

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

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

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

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

5**PCT (86)**Solicitud Internacional No. **PCT/EP2004/012269**Fecha: **29 de octubre de 2004**Publicación Internacional No. **WO 2005/042527 A1**Fecha: **12 de mayo de 2005****6****Título (54)****NUEVO ANHIDRATO CRISTALINO CON ACCION ANTICOLINERGICA****7**Clasificación Internacional (51) **C07D 451/10, A61K 31/44, A61P 11/00, 11/06.****8****Prioridad**Si ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

3 de noviembre de 2003

(31) Número de Solicitud

03025077.3**9**Comprobante de pago No.: **08-30.907**Fecha: **24 de abril de 2006**

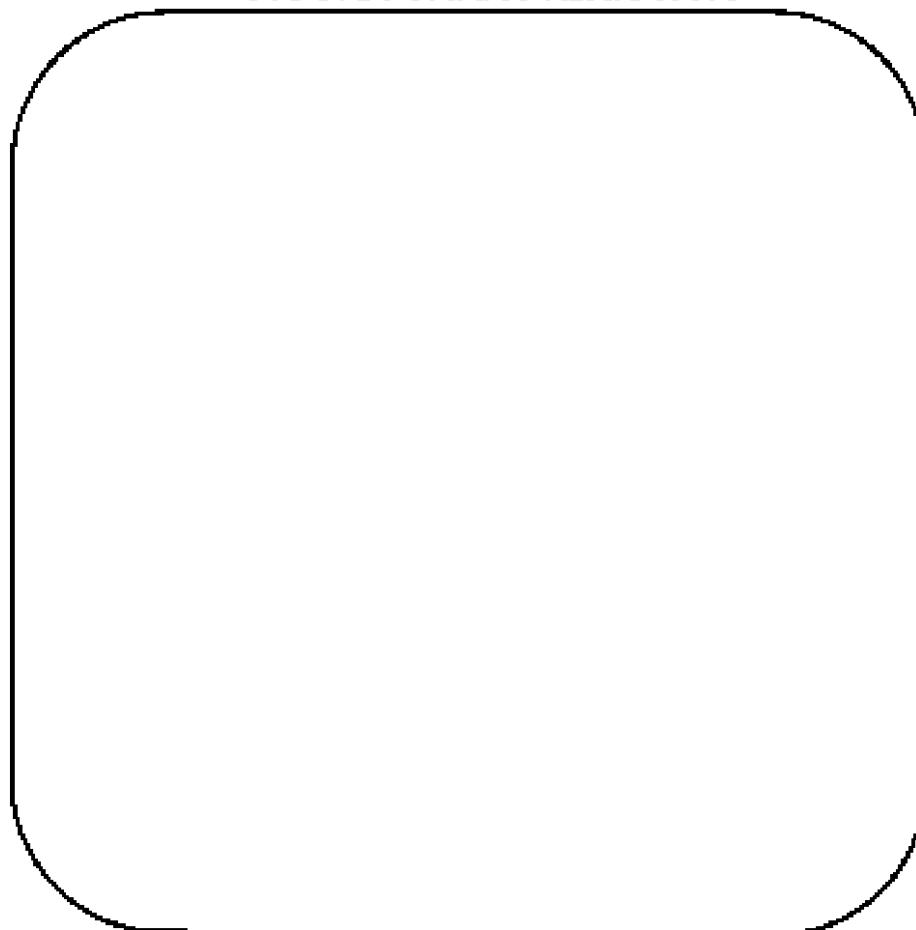
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredite 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

Solicita la concesión de la patente.

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2005/042627 A1**
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
3. ☒ **Extracto de publicación.**
4. ☒ **Forma PCT/IB/306**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES
EN FASE INTERNACIONAL**

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hans 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 LUDWIG Y Dr. GERHARD HUBER

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

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

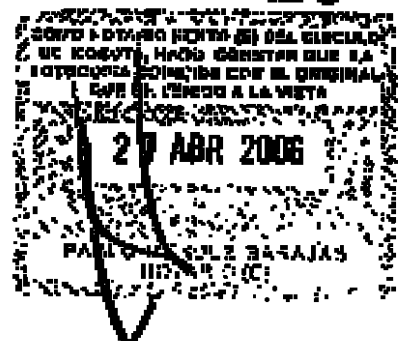
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



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

PAGADO



[illegible]

SET OF EQUALIZATIONS
LIFE OF BRODA OF

44-38861-1A

~~5PDX:10:00CL T&I~~

NOTES

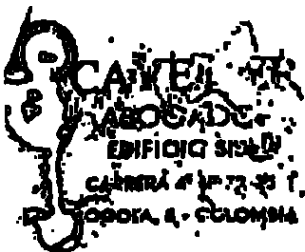
DR 2006

CEE UR JAS

CEUM

2006

1-645133-402



REPRESENTACION Y PODER

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.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

9255

0569

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (a)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

at / domiciliado (a) en **D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY**

por el presente nominamos a **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 91929; 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, al primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestras) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo u 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 arbitraje, 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 estos 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, transmitir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 91929; and **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn cases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

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

Given and signed this / Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

In/en

INTERNATIONAL GMBH

ppa.

ppa.

Dr. Dieter Laudien

Dr. Gerhard Huber

Signature

Firma

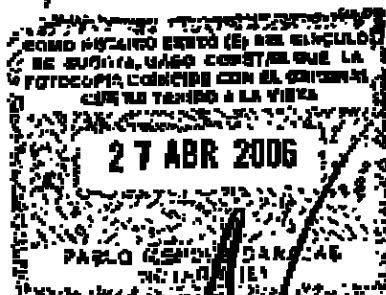
Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado somenlar 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 daria. A este efecto las solicitudes que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certification of 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).



Vorseltige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

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

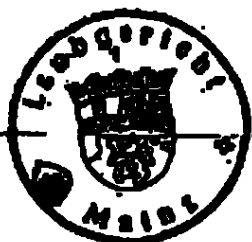
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

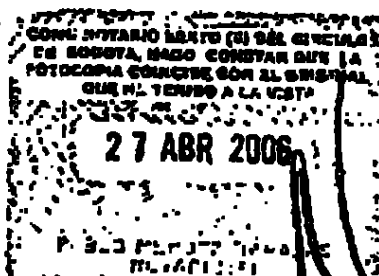
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und 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 I -



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

von

Wert DM 5.000,-

VKostO. v. 26.7.1967

GBI. I S. 881

13.12.1995

13.12.1995

13.12.1995



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts


(Dr. Hans Paul Ritzberg)

7

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 presenta.--

(A continuacion del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; BONZALO 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:)

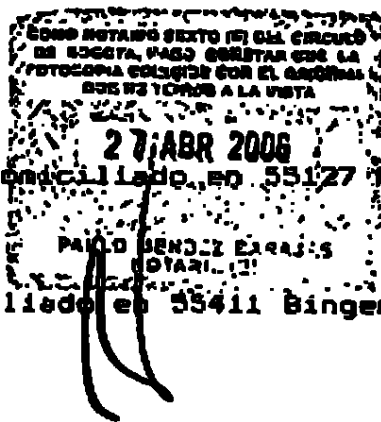
Legalización

Protocolo notarial No. 2459/95 V

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

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

a quienes conozco en persona.



Iguualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Doebringen 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 oblas roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

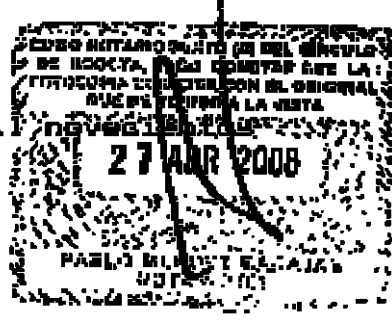
Prof. Dr. Weirich

(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 lo del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil noventa y cinco



El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanna Paul Tüttenberg)

Costas

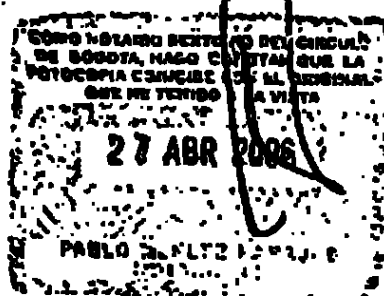
Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,-)
JVKostÜ del 26 de julio 1957 ;
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas anteriores por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. de 10 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de
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 ANNAUA DE MERMEN
RABUCIOA I INIUCIE QHJAM
550

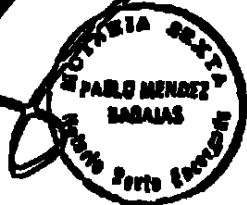


OTRO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

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

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ACEPTA
REGISTRACION DEL TITULO
09 ENE 10 A 11:33
JEFE DE REGISTRACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ANOTACIONES DE LAS ACCIONES
ENTRADA 3

NOTA: EL PRESENTE NO DEL CIRCULO
DE REGISTRO HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONFORMA CON EL ORIGINAL
QUE SE LE PRESENTO A LA VISTA
27 ABR 2006
PABLO

TELÉFONO: 1571 111 0000
TELÉFONO: 1571 111 0000
1571 111 0000 CAVELIER

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO 618KI
CARRERA 49, No. 72-33
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

COMUNICACIONES MUNDIAL - CAVELIER
TELÉFONO: 1571 111 210100
CAVELIER CAVELIER

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

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-85.

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 86 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

CAVELIER ABOGADOS INT. 848.041.347-3

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C. 11 ENE 1996

Ante MI, PABLO MENDEZ DARAJAS S.
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

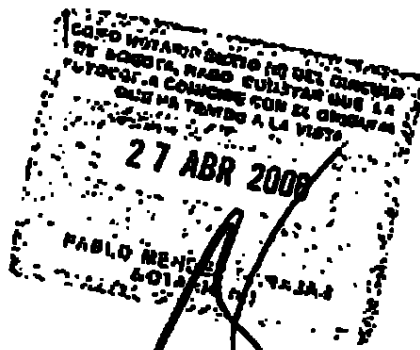
Compareció(eron)

quien(es) exhibió(ron) la(s) id. C.

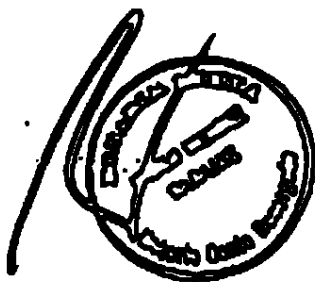
y la(s) Libreta(s) Militares)

domiciliado(s) en Bogotá y declararon 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 certidumbre de firma esta Diligencia.

[Signature]



[Signature]



CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-34
BOGOTÁ, E - COLOMBIA

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)
1. Waldemar PFRENGLE
2. Peter SIEGER

Domicilio(s)
en

1. Wittlingerweg 14, 88400 Biberach, Alemania
2. Klingenecker 7, 88441 Mittelbiberach, Alemania

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

"Novel crystalline anhydride with anticholinergic effect"

declaramos así mismo que cedramos y transferiremos, sin
limitación, a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim International GmbH
constituida y existente de conformidad con las leyes de
Alemania

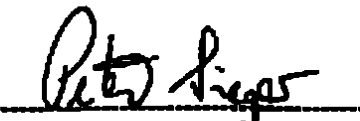
domiciliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,**
Alemania

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in

Firma/Signature


Waldemar PFRENGLE


Peter SIEGER

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned
1. Waldemar PFRENGLE
2. Peter SIEGER

of

1. Wittlingerweg 14, 88400 Biberach, Germany
2. Klingenecker 7, 88441 Mittelbiberach, Germany

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

"Novel crystalline anhydride with anticholinergic effect"

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

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

_____ compareció/(even) personalmente _____

a quién(rs) 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
the 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 _____ of the _____
7. by _____
8. No. _____
9. Seal/stamp
10. Signature

.....



Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

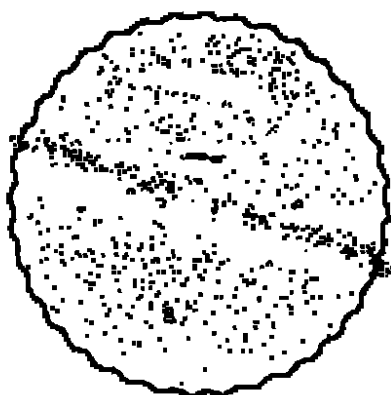
1. Herrn Dr. Waldemar Pfrengle, geb. am 23.12.1959
wohnhaft in Wittlingerweg 14, 88400 Biberach,
-ausgewiesen durch Personalausweis-,
2. Herrn Dr. Peter Sieger, geb. am 09.09.1963,
wohnhaft in Klingenäcker 7, 88441 Mittlbiberach,
-ausgewiesen durch Reisepass-,

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	Notarverwalter Groß
3. in seiner Eigenschaft als	öffentlicher Notar
4. ist versehen mit dem Siegel/Stampel des	Notariats Biberach

5. In Ravensburg	6. am 27.03.06
7. durch den Präsidenten des Landgerichts	
8. unter Nr. PT0 R - 156/06	
9. Staatsnotar	10. Unterschrift
	Dr. Steinle



TRADUCCION OFICIAL No. 11292

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. Waldemar PFRENGLE
2. Peter SIEGER

domiciliados en

1. Wittlingerweg 14, 88400 Biberach, Alemania
2. Klingenaecker 7, 88441 Mittelbiberach, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

"Nuevo anhidrato cristalino con acción anticolinérgica"

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 cinco firmas ilegibles de los señores
mencionados.

Protocolo notarial 1 UR 125 / 2006

1 UZ 137/2006

Notaria 1 Biberach a.d. R. Tel 07351/180310 • Fax 07351/180380

Certificación notarial

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

1. Dr. Waldemar Pfrengle, nacido el 23.12.1959
domiciliado en Wittlingerweg 14, 88400 Biberach,
-Identificado con su cédula de ciudadanía-,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No 599 Margueda

2. Dr. Peter Sieger, nacido el 09.09.1963,
domiciliado en Klingeräcker 7, 88441 Mittelbiberach
- identificado con su pasaporte -

NOTARIAT
Mittelbiberach
1027
11.03.2006

Biberach a.d. Riß, 22.03.2006

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

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

NOTARIAT
Mittelbiberach
11.03.2006

Certificado

5. en Ravensburg
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No. 156/06
9. Sello
Tribunal Regional de Ravensburg
(sello redondo en tinta)

6. el 27.03.2006

10. Firma
Fdo.: ilegible
Dr. Steinle

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

Bogotá, 12 de abril de 2006.

C. 1935

LUZ ARRIAGA DE HERBEN
TRADUCTORA e INTERPRETE OFICIAL
Registro No 549 M.D. 1998

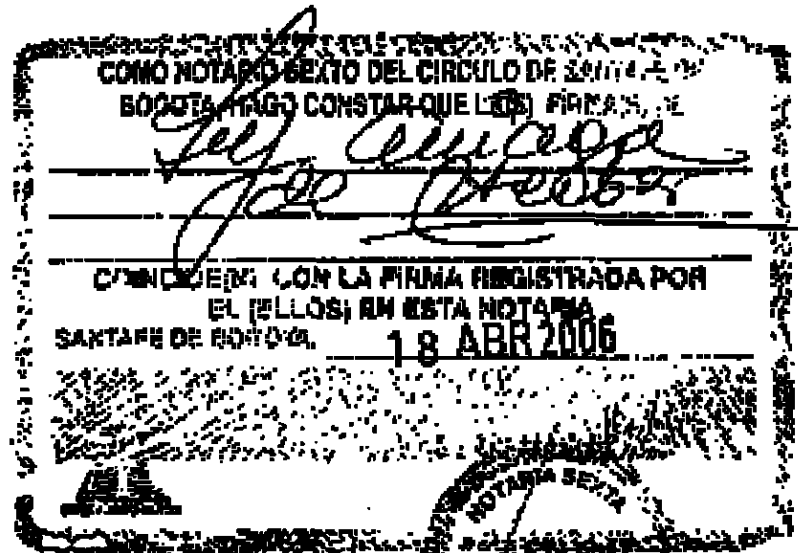
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1108
18 ABR 18 P 12:16

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

435851
San Francisco
CUIA PINA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



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

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/042527 A1

(51) Internationale Patentschreibweise: C07D 431/10
A61K 31/45, A61P 11/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/012369

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

(25) Erfindungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
03025077.3 3. November 2003 (03.11.2003) EP

(71) Anmelder (für alle Bezeichnungen außer Ausnahme von (A2, A6)) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE/CH); 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

(73) Erfinder/Amelder (nur für US) FORTNICLE, Walter
Jr.; (DE/CH); Stresemannstraße 36, 82400 München
(DE). SIEGER, Peter (DE/DE); Klingensicker 7, 89441
Mirkblausack (DE).

(74) Bevollmächtigter Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Straße 173, 55216 Ingelheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AB, AC, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EC, EG, FI, FR, GB, GD, GE, GR, GU, HK, HU, IL, IN, JP, KR, KP, KS, KZ, LC, LG, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RD, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SV, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UK, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, CH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ozeanisches (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, IL, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TH, TR, UK, US, CY, CZ, GM, GR, GN, OG, OW, ML, MR, NE, SN, TL, TG).

Veröffentlichung:
mit internationalem Rechenzeichenbericht

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



WO 2005/042527 A1

(54) Titel: NOVEL CRYSTALLINE ANHYDRIDE WITH ANTICHOLINERGIC EFFECT

(54) Bezeichnung: NEUES KRISTALLINES ANHYDRAT MIT ANTICHOLINERGISCHE WIRKSAMKEIT

(57) Abstract: The invention provides a novel crystalline anhydride of tiotropium bromide, a method for producing said anhydride 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 neues, kristallines Anhydrid des Tiotropiumbromids, Verfahren zu dessen Herstellung sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegverengungen, insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma.

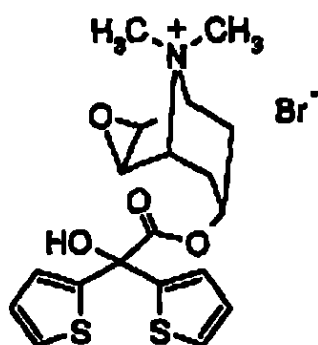
NEUES KRISTALLINES ANHYDRAT MIT ANTICHOLINERGER WIRKSAMKEIT

Die Erfindung betrifft ein neues, kristallines Anhydrat des Tiotropiumbromids, Verfahren
5 zu dessen Herstellung sowie dessen 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 Tiotropiumbromid stellt ein hoch wirksames Anticholinergikum mit langanhaltender
Wirkdauer dar, welches zur Therapie von Atemwegserkrankungen, insbesondere von
COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
und Asthma Verwendung finden kann. Unter Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu
verstehen.

20

Die Applikation von Tiotropiumbromid erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege.
Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhalatoren) abgefüllt
mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen.
Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter
25 Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch pulverförmige Inhalationsaerosole, die
beispielsweise HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten.

- Die richtige Herstellung der vorgenannten, zur inhalativen Verabreichung eines Arzneiwirkstoffes verwendbaren Zusammensetzungen stützt sich auf verschiedene Parameter, die mit der Beschaffenheit des Arzneiwirkstoffes selbst verbunden sind. Bei Arzneimitteln, die wie Tiotropiumbromid in Form von Inhalationspulvern oder Inhalationsaerosolen zur Anwendung gelangen, wird der kristalline Wirkstoff in gemahlener (mikronisierter) Form zur Herstellung der Formulierung verwendet. Da für die pharmazeutische Qualität einer Arzneimittelformulierung stets dieselbe kristalline Modifikation des Wirkstoffs gewährleistet sein muß, sind vor diesem Hintergrund an die Stabilität und Eigenschaften des kristallinen Wirkstoffes erhöhte Anforderungen zu stellen.
- Es ist besonders wünschenswert, den Wirkstoff in Form einer einheitlichen und klar definierten Kristallmodifikation bereitzustellen. Es ist ferner besonders wünschenswert, den Wirkstoff in einer kristallinen Form bereitzustellen, die auch bei längerer Lagerung durch ein hohes Maß an Stabilität gekennzeichnet ist. Je geringer eine Kristallmodifikation beispielsweise zur Aufnahme von Feuchtigkeit neigt, desto größer ist die physikalische Stabilität ihrer Kristallstruktur.

- Die Aufgabe der Erfindung besteht somit in der Bereitstellung einer neuen, stabilen Kristallform der Verbindung Tiotropiumbromid, die den vorstehend genannten hohen Anforderungen, die an einen Arzneimittelwirkstoff zu richten sind, genügen. Es ist insbesondere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Kristallmodifikation des Tiotropiumbromids bereitzustellen, die nur ein geringes hygroskopisches Verhalten aufweist.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

- Es wurde gefunden, daß Tiotropiumbromid je nach Wahl der Bedingungen, die bei der Reinigung des nach der technischen Herstellung erhaltenen Rohprodukts angewendet werden können, in unterschiedlichen kristallinen Modifikationen anfällt.

- Es wurde gefunden, daß diese unterschiedlichen Modifikationen maßgeblich durch Wahl der zur Kristallisation eingesetzten Lösemittel sowie durch Wahl der beim Kristallisationsprozess gewählten Verfahrensbedingungen gezielt erhalten werden können.

- Es wurde überraschenderweise festgestellt, daß ausgehend vom Monohydrat des Tiotropiumbromids, welches durch die Wahl spezifischer Reaktionsbedingungen in kristalliner Form erhalten werden kann und in der WO 02/30928 erstmals im Stand der

Technik beschrieben wurde, eine wasserfreie Kristallmodifikation des Tiotropiumbromids erhalten werden kann, die den eingangs genannten hohen Anforderungen genügt und somit die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabe löst. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung dieses kristalline, wasserfreie Tiotropiumbromid. Eine im
5 Rahmen der vorliegenden Erfindung gegebenenfalls erfolgende Bezugnahme auf die Bezeichnung Tiotropiumbromid-anhydrat ist als Bezugnahme auf das erfindungsgemäße kristalline, wasserfreie Tiotropiumbromid anzusehen.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Herstellverfahren der neuen
10 kristallinen Form des wasserfreien Tiotropiumbromids, welches in beispielhafter Form im nachstehenden experimentellen Teil erläutert wird.

Das erfindungsgemäße wasserfreie Tiotropiumbromid zeichnet sich insbesondere durch ein geringes hygroskopisches Verhalten aus, welches ein hohes Maß an Stabilität der
15 Kristallmodifikation gewährleistet. Das erfindungsgemäße kristalline Tiotropiumbromid-anhydrat ist hoch kristallin und eignet sich deshalb besonders gut zur Darstellung von inhalativ zu applizierenden Arzneimittelformulierungen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung des erfindungsgemäßen
20 kristallinen Tiotropiumbromid-anhydrats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma.

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

A. I. Ausgangsmaterialien

30 Tiotropiumbromidmonohydrat:
Tiotropiumbromid, welches beispielsweise gemäß der in der europäischen Patentanmeldung EP 418 716 beschriebenen Vorgehensweise erhalten wurde, wurde entsprechend der Offenbarung der WO 02/30928 in kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat überführt. Dieses dient als Ausgangsverbindung zur Darstellung des
35 erfindungsgemäßen Tiotropiumbromid-anhydrats.

A. II. erfindungsgemäße Synthesbeispiele

Beispiel 1:

- 5 10,0g Tiotropiumbromidmonohydrat wurden in 100 ml Wasser aufgenommen und bei Siedetemperatur gelöst. Anschließend erfolgte die Zugabe von 80,0g Ammoniumfluorid. Nach 18 Stunden Rühren bei etwa 20-25°C wird das auskristallisierte Produkt isoliert und bei 70°C getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird in 25 ml Methanol bei Siedetemperatur gelöst, heiß filtriert und auf Raumtemperatur (ca. 20-25°C) abgekühlt.
- 10 Das nach Ankratzen der Kolbenwand (mittels Glasstab) sofort kristallisierende Produkt wird isoliert und bei 50°C getrocknet.
- Ausbeute: 7,35 g Tiotropiumbromid-anhydrat, weißer Feststoff.

Beispiel 2:

- 15 4,39g Tiotropiumbromidmonohydrat wurden in 25 ml Methanol aufgenommen und bei Siedetemperatur gelöst. Die erhaltene klare Lösung wird mit wenigen Kristallen des nach Beispiel 1 erhaltenen kristallinen Tiotropiumbromid-anhydrats angeimpft. Dabei kristallisiert das Produkt bereits in der Wärme aus. Nach langsamem Abkühlen auf Raumtemperatur (ca. 20-25°C) wird der erhaltene Niederschlag abfiltriert und bei 50°C
- 20 getrocknet. Ausbeute: 3,47 g Tiotropiumbromid-anhydrat, weißer Feststoff.

A. III. Charakterisierung des erfindungsgemäßen Tiotropiumbromidanhydrats

- Das gemäß vorstehender Methodik erhaltene Tiotropiumbromid-anhydrat ist hochkristallin. Es wurde mit Hilfe der Röntgenpulverbeugung weitergehend untersucht.
- 25 Zur Aufnahme des nachstehend aufgeführten Röntgenpulverdiagramms wurde wie folgt verfahren.

- Das Röntgenpulverdiagramm wurde im Rahmen der vorliegenden Erfindung aufgenommen mittels eines Bruker D8 Advanced mit einem OED (= ortsempfindlicher
- 30 Detektor) (CuK_{α} - Strahlung, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$, 30 kV, 40 mA).

Das für das erfindungsgemäße Tiotropiumbromid-anhydrat 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 [%]
8,39	10,53	4
11,33	7,80	27
13,50	6,55	53
14,13	6,26	65
14,70	6,02	73
15,28	5,79	31
15,72	5,63	7
15,98	5,54	33
16,32	5,43	11
16,95	5,23	45
17,90	4,95	76
18,55	4,78	100
19,07	4,65	62
19,46	4,56	36
20,32	4,37	10
20,40	4,35	12
21,75	4,08	23
22,60	3,93	77
22,83	3,89	20
23,21	3,83	86
24,01	3,70	17
24,40	3,64	13
24,93	3,57	8
25,27	3,52	60
25,55	3,48	28
25,95	3,43	7
26,21	3,40	30

26,38	3,38	18
27,26	3,27	24
27,60	3,23	8
28,07	3,18	44
28,38	3,14	67
28,58	3,12	35
29,93	2,98	19
30,18	2,96	21
30,52	2,93	10
30,91	2,89	17
31,82	2,81	46
32,32	2,77	13
32,94	2,72	7
33,49	2,67	13
34,80	2,58	31

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 Die vorliegende Erfindung betrifft dementsprechend kristallines Tiotropiumbromid-Anhydrat, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 6,02 \text{ \AA}$; $4,95 \text{ \AA}$; $4,78 \text{ \AA}$; ; $3,93 \text{ \AA}$ und $3,83 \text{ \AA}$ aufweist.
- 10 **B. Formulierungen enthaltend das erfindungsgemäße Tiotropiumbromid-anhydrat**
Das erfindungsgemäße kristalline Tiotropiumbromid-anhydrat ist hoch kristallin und eignet sich deshalb besonders gut zur Darstellung von beispielsweise inhalativ zu applizierenden Arzneimittelformulierungen wie Inhalationspulvern oder beispielsweise auch treibgashaltigen Aerosolformulierungen, insbesondere Inhalationspulvern und
- 15 treibgashaltigen Aerosolsuspensionsformulierungen.

B.1. Inhalationspulver

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Inhalationspulver enthaltend 0,001 bis 3 % Tiotropium in Form des erfindungsgemäßen kristallinen Tiotropiumbromid-anhydrats 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 Bedenung sind schließlich Inhalationspulver, die etwa 0,08 bis 0,22 % Tiotropium enthalten.

Vorstehend genannte Anteile an Tiotropium sind bezogen auf die Menge enthaltenen Tiotropiumkations.

10

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 zum Einsatz gelangenden Hilfsstoffen auch um Hilfsstoffgemische, die durch Mischen von
15 Hilfsstofffraktionen unterschiedlicher mittlerer Teilchengröße erhalten werden.

Als physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe, die zur Darstellung der im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationen zur Anwendung gelangenden Inhalationspulver 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), 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 zur Anwendung.

30

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250 μ m, bevorzugt zwischen 10 und 150 μ m, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80 μ m auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer
35 mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 μ m 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
- 5 mikronisiertes kristallines Tiotropiumbromid-anhydrat, welches vorzugsweise durch eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10 µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5 µm gekennzeichnet ist, der Hilfsstoffmischung beigemischt. (siehe beispielsweise WO 02/30389, Abschnitt B). Verfahren zum Mahlen und Mikronisieren von Wirkstoffen sind im Stand der Technik bekannt.
- 10 Wird als Hilfsstoff keine spezifisch hergestellte Hilfsstoffmischung verwendet, gelangen besonders bevorzugt solche Hilfsstoffe zur Anwendung, die eine mittlere Teilchengröße von 10 - 50 µm, einen 10 %-Feinanteil von 0,5 bis 6 µm aufweisen. Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im hier verwendeten Sinne der 50 % - Wert
- 15 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 02/30389, Abschnitte A und B). Analog ist unter dem 10 %-Feinanteil im hier verwendeten Sinne der 10 % - Wert aus der mit einem Laserdiffraktometer gemessenen
- 20 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).
- Bei den im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten prozentualen Angaben, handelt es sich stets um Gewichtsprozent, soweit nichts Gegenteiliges spezifisch hervorgehoben
- 25 wird.
- In besonders bevorzugten Inhalationspulvern ist der Hilfsstoff durch eine mittlere Teilchengröße von 12 bis 35 µm, besonders bevorzugt von 13 bis 30 µm gekennzeichnet.
- 30 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 der nachfolgend beschriebenen Vorgehensweise erhältlich. Bei den nachstehend beschriebenen Herstellverfahren werden die genannten Komponenten in den
10 Gewichtsanteilen eingesetzt, wie sie in den zuvor beschriebenen Zusammensetzungen der Inhalationspulver beschrieben wurden.

Zunächst werden der Hilfsstoff und der Wirkstoff in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Der verwendete Wirkstoff weist eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10
15 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 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
20 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 beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.

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

30 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 25 685 A) dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver allerdings in Kapseln abgefüllt (zu so genannten Inhaloten), die in Inhalatoren wie
35 beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Besonders bevorzugt werden die das erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltenden Kapseln mit einem Inhalator appliziert, wie er in Figur 2 dargestellt ist. Dieser Inhalator ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlassöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 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 das erfindungsgemäße kristalline Tiotropiumbromid-anhydrat enthaltenden 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 2 dargestellte Inhalator zur Anwendung gelangt.

Für die Anwendung der das erfindungsgemäße kristalline Tiotropiumbromid-anhydrat enthaltenden 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 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/m^3 , bevorzugt von $940 - 980 \text{ kg/m}^3$, besonders bevorzugt von etwa $960 - 970 \text{ kg/m}^3$ (high-density Polyethylen) zur Anwendung. 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 gute Reproduzierbarkeit gekennzeichnet.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Kapseln, die vorstehend genanntes 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
5 Inhalationspulver. Von erfindungsgemäß gleichrangiger Bedeutung sind Inhalationskapseln, die die erfindungsgemäßen Formulierungen in einer Menge von 8 bis 12 mg enthalten.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Inhalationskit, bestehend aus einer oder mehreren der vorstehend beschriebenen, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßigem
10 Inhalationspulver gekennzeichneten Kapseln in Verbindung mit dem Inhalator gemäß Figur 2.

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

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

B.1.1. Beispiele für erfindungsgemäße Inhalationspulver

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

B.1.1.1. Ausgangsmaterialien

Wirkstoff

30 Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver wird das erfindungsgemäße kristalline Tiotropiumbromid-anhydrat verwendet. Die Mikronisierung dieses Wirkstoffs erfolgt in Analogie zu im Stand der Technik bekannten Verfahren (siehe beispielsweise WO 03/078429 A1). Sofern im Rahmen der vorliegenden Erfindung auf die mittlere Teilchengröße des erfindungsgemäßen kristallinen Tiotropiumbromid-anhydrats Bezug

genommen wird, erfolgt die Bestimmung derselben nach im Stand der Technik bekannten Meßmethoden (siehe beispielsweise WO 03/078429 A1, Abschnitt D.2).

Hilfsstoff:

- 3 In den nachfolgenden Beispielen wird als Hilfsstoff Lactosemonohydrat verwendet. Dieser kann beispielsweise von der Firma Bortulo Domo Ingredients, Bortulo/NL, unter der Produktbezeichnung *Lactochem Extra Fine Powder* bezogen werden. Die erfindungsgemäßen Spezifikationen für die Teilchengröße werden von dieser Lactosequalität erfüllt. Beispielsweise wurden in den nachfolgenden Beispielen
- 10 Lactosechargen verwendet, die die folgenden Spezifikationen aufwiesen:

B.1.1.2. Darstellung der erfindungsgemäßen Pulverformulierungen:

D. Apparative

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

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

20

Handsieb: 0,135 mm Maschenweite

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

25

Kapselfüllmaschine:

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

- 30 Formulierungsbeispiel 1:

Pulvermischung:

Zur Herstellung der Pulvermischung werden 299,39 g Hilfsstoff und 0,61 g mikronisiertes, kristallines Tiotropiumbromid-anhydrat eingesetzt.

Über ein Handsieb mit einer Maschenweite von 0,315 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 40-45 g Hilfsstoff vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd kristallines Tiotropiumbromid-anhydrat in Portionen von ca. 90-110 mg und Hilfsstoff in Portionen von etwa 40-45 g schichtweise eingesiebt. Die Zugabe des Hilfsstoffs und des 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).

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

Formulierungsbeispiel 2:

Tiotropiumbromid-anhydrat:	0,0113 mg
Lactose Monohydrat:	5,4887 mg
<u>Kapsel:</u>	<u>100,0 mg</u>
Total:	105,5 mg

Formulierungsbeispiel 3:

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

Formulierungsbeispiel 4:

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

Formulierungsbeispiel 5:

Tiotropiumbromid-anhydrat:	0,0113 mg
Lactose Monohydrat:*	5,4887 mg

Kapsel: 100,0 mg

Total: 105,5 mg

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

5

Formulierungsbeispiel 6:

Tiotropiumbromid-anhydrit: 0,0225 mg

Lactose Monohydrat:* 5,4775 mg

Polyethylen-Kapseln: 100,0 mg

10 Total: 105,5 mg

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

Formulierungsbeispiel 7:

15 Tiotropiumbromid-anhydrit: 0,0056 mg

Lactose Monohydrat:* 5,4944 mg

Polyethylen-Kapseln: 100,0 mg

Total: 105,5 mg

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

B.2. Treibgashaltige Aerosolsuspensionsaerosole enthaltend kristallines Tiotropiumbromid-anhydrit

25 Das erfindungsgemäße kristalline Tiotropiumbromid-anhydrit kann gegebenenfalls auch in Form von treibgashaltigen Inhalationsaerosolen appliziert werden. Hierzu kommen insbesondere Aerosolsuspensionsformulierungen in Betracht.

30 Die vorliegende Erfindung betrifft daher ferner Suspensionen des erfindungsgemäßen kristallinen Tiotropiumbromid-anhydrits in den Treibgasen HFA 227 und/oder HFA 134a, gegebenenfalls in Mischung mit einem oder mehreren weiteren Treibgasen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Propan, Butan, Pentan, Dimethylether, CHClF_2 , CH_3F , CF_3CH_3 , 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 Tiotropiumbromid-anhydrat, 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, Glyceryltriololeat, Glycerylmonolaurat, Glycerylmonooleat, Glycerylmonosterat, Glycerylmonocleoleate, Cetylalcohol, Sterylalcohol, Cetylpyridiniumchlorid,
35 Blockpolymere, natürliches Öl, Ethanol und Isopropanol. Von den vorstehend genannten

Suspensionshilfsstoffen 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, Saccharin, 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. Das erfindungsgemäße kristalline Tiotropiumbromid-anhydrat wird 35 dazu nach im Stand der Technik bekannten Verfahren 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.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Suspensionen kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren vorgegangen werden. Hierzu werden die Bestandteile der

- 15 Formulierung mit dem oder den Treibgasen (ggf. bei niedrigen Temperaturen) gemischt und in geeignete Behälter abgefüllt.

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Suspensionen können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (pMDIs = pressurized metered dose

- 20 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 gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige
- 25 Suspensionen enthalten.

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

30 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

- 35 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.

- 5 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.

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

B.2.1 Beispiele für Aerosolsuspensionsformulierungen

Suspensionen enthaltend neben Wirkstoff und Treibgas weitere Bestandteile:

15 Formulierungsbeispiel 8:

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

Formulierungsbeispiel 9:

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

20

Formulierungsbeispiel 10:

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

Formulierungsbeispiel 11:

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

5 **Formulierungsbeispiel 12:**

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

Formulierungsbeispiel 13:

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

10

Formulierungsbeispiel 14:

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

Formulierungsbeispiel 15:

15

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumbromid-anhydrat	0,04

Myvacet 9-08	01,00
HFA-227	98,96

Formulierungsbeispiel 16:

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

- 5 Suspensionen enthaltend lediglich Wirkstoff und Treibgas:

Formulierungsbeispiel 17:

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

- 10 **Formulierungsbeispiel 18:**

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

Formulierungsbeispiel 19:

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

- 15

Formulierungsbeispiel 20:

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

Formulierungsbeispiel 21:

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

5 Formulierungsbeispiel 22:

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

Formulierungsbeispiel 23:

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

10

Formulierungsbeispiel 24:

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

15

Patentansprüche

- 1) Wasserfreies, kristallines Tiotropiumbromid, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 6,02 \text{ \AA}$;
5 $4,95 \text{ \AA}$; $4,78 \text{ \AA}$; $3,93 \text{ \AA}$ und $3,83 \text{ \AA}$ aufweist.
- 2) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid nach Anspruch 1.
- 10 3) Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Inhalationspulver handelt.
- 4) Arzneimittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches neben dem wasserfreien, kristallinen Tiotropiumbromid einen oder mehrere
15 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.
- 20 5) Arzneimittel nach Anspruch 4, 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 -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin, Argininhydrochlorid, Natriumchlorid oder
25 Calciumcarbonat, oder Mischungen davon.
- 6) Arzneimittel nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß es zwischen 0,01 bis 2 % Tiotropium enthält.
- 30 7) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 3 bis 6.
- 8) Arzneimittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgas haltige Aerosolsuspensionsformulierung handelt.

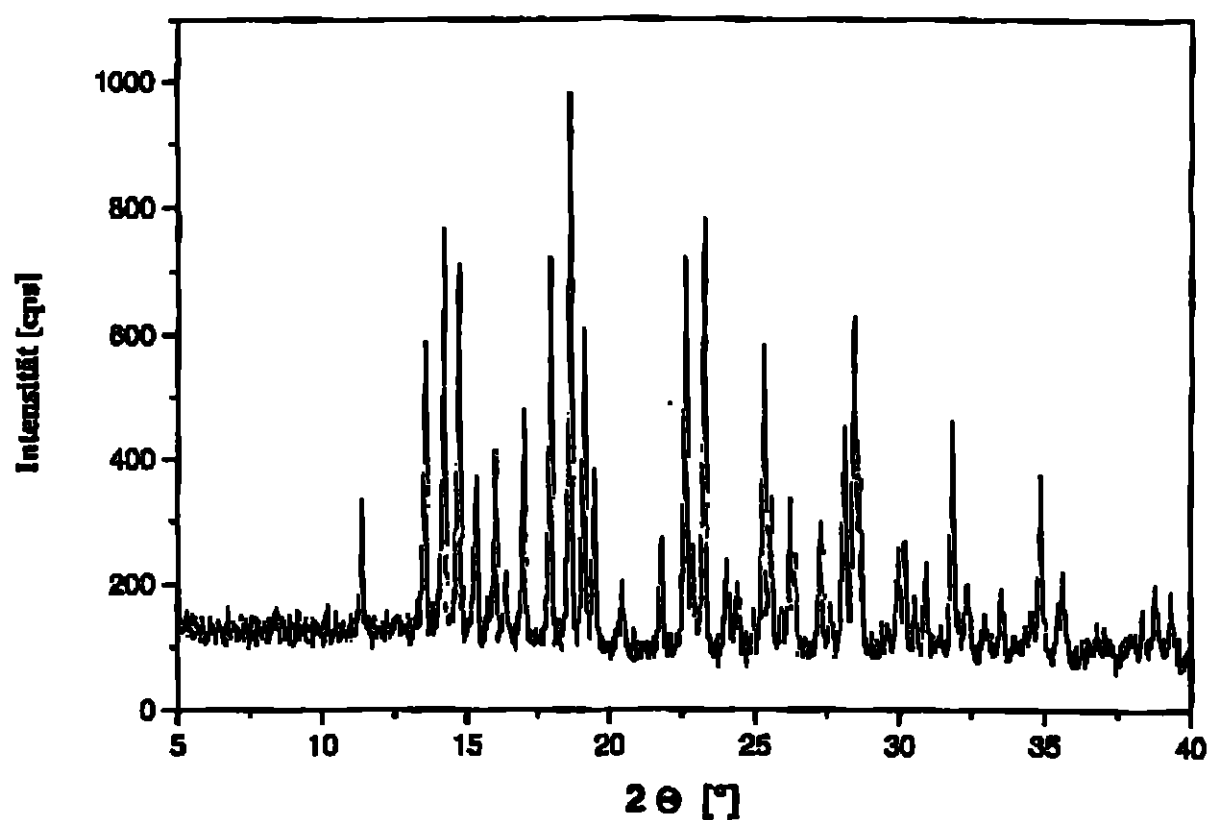
35

- 9) Verwendung von kristallinem, wasserfreiem Tiotropiumbromid nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
- 10) Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den
- 5 Atemwegserkrankungen um Asthma oder COPD handelt.

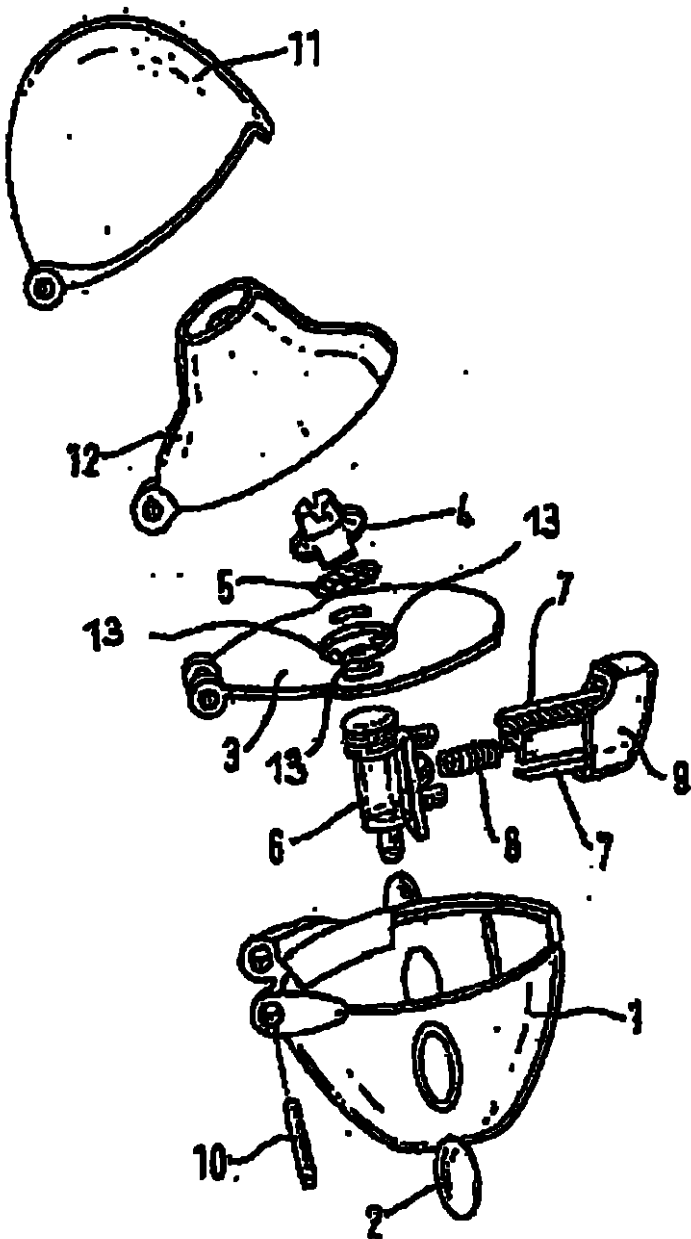
1/2

Figur 1: Röntgenpulverdiagramm von wasserfreiem, kristallinem Tiotropiumbromid

5



Figur 2:

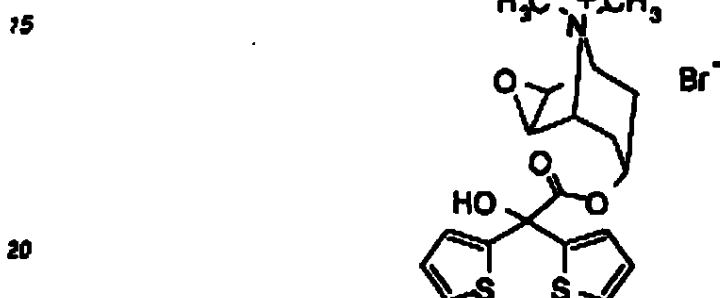


NUEVO ANHIDRATO CRISTALINO CON ACCION ANTICOLINERGICA

La invención se refiere a un nuevo anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio,
 a procedimientos para su preparación, y a su uso para preparar un medicamento para
 5 tratar enfermedades de las vías respiratorias, en especial para tratar la enfermedad
 pulmonar obstructiva crónica (siglas inglesas COPD = chronic obstructive pulmonary
 disease) y el asma.

Antecedentes de la invención

El compuesto bromuro de tiotropio es conocido a partir de la solicitud de paten-
 te europea EP 418 718 A1, y tiene la siguiente estructura química:



El bromuro de tiotropio constituye un anticolinérgico muy eficaz, con prolonga-
 da duración de acción, que puede encontrar aplicación en la terapia de enfermedades
 25 de las vías respiratorias, en especial de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 (siglas inglesas COPD = chronic obstructive pulmonary disease) y en el asma. Se
 entiende por tiotropio el catión amonio libre.

La administración del bromuro de tiotropio se realiza preferentemente por in-
 halación. En este caso pueden emplearse polvos inhalables apropiados que,
 30 contenidos en cápsulas apropiadas (denominadas "inhaletas") son aplicados por
 medio de inhaladores de polvos correspondientes. De manera alternativa se puede
 efectuar también una administración por inhalación mediante la aplicación de
 aerosoles inhalables adecuados. Entre éstos se cuentan también aerosoles para
 inhalación en forma de polvo, que contienen como gas portador, por ejemplo,
 35 HFA134a, HFA227, o mezclas de los mismos.

La adecuada preparación de las composiciones antes mencionadas, utilizables

para la administración por inhalación de una sustancia activa farmacéutica se funda en diversos parámetros que están asociados a la naturaleza misma de la sustancia activa farmacéutica. En el caso de medicamentos que, como ocurre con el bromuro de tiotropio, son utilizados en forma de polvos inhalables o aerosoles inhalables, para preparar la formulación se emplea la sustancia activa cristalina en forma molida (micronizada). Puesto que para conseguir la calidad farmacéutica de una formulación de un medicamento debe estar asegurada siempre la misma modificación cristalina de la sustancia activa, se establecen por ello estrictos requisitos para la estabilidad y propiedades de la sustancia activa cristalina. Es especialmente deseable preparar la sustancia activa en forma de una modificación cristalina uniforme y claramente definida. Es deseable, además, preparar la sustancia activa en una forma cristalina que se caracterice por un elevado grado de estabilidad incluso tras un almacenamiento prolongado. Por ejemplo, cuanto menor sea la tendencia de una modificación cristalina a absorber humedad, mayor será la estabilidad física de su estructura cristalina.

La misión de la invención consiste por lo tanto en poner a disposición una nueva forma cristalina estable del compuesto bromuro de tiotropio, que satisfaga los elevados requisitos, anteriormente mencionados, establecidos para una sustancia activa farmacéutica. Es misión de la presente invención, en especial, poner a disposición una modificación cristalina del bromuro de tiotropio que presente un comportamiento sólo escasamente higroscópico.

Descripción detallada de la invención

Se ha hallado que, dependiendo de la elección de las condiciones que se pueden aplicar en la purificación del producto bruto obtenido tras la preparación técnica, el bromuro de tiotropio puede presentarse en distintas modificaciones cristalinas.

Se ha hallado que se pueden conseguir a voluntad estas distintas modificaciones eligiendo los disolventes empleados en la cristalización y eligiendo las condiciones de procedimiento durante el proceso de cristalización.

Sorprendentemente, se ha comprobado que partiendo del monohidrato del bromuro de tiotropio, que puede obtenerse en forma cristalina eligiendo condiciones de reacción específicas, y que ha sido descrito por primera vez en el estado de la técnica en el documento WO 02/30298, se puede obtener una modificación cristalina anhidra del bromuro de tiotropio que satisface los elevados requisitos mencionados al principio y, por tanto, resuelve la misión en la cual se basa la presente invención. Por consiguiente, la presente invención se refiere a este bromuro de tiotropio cristalino

GA
A4

anhidro. Cualquier referencia que eventualmente se haga en el marco de la presente invención a la denominación anhídrido de bromuro de tiotropio debe considerarse como una referencia al bromuro de tiotropio cristalino anhidro de acuerdo con la invención.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de la nueva forma cristalina del bromuro de tiotropio anhidro, procedimiento que será explicado a modo de ejemplo en la parte experimental que viene a continuación.

El bromuro de tiotropio anhidro de acuerdo con la invención se caracteriza especialmente por un comportamiento escasamente higroscópico, que garantiza un
10 elevado grado de estabilidad de la modificación cristalina. El anhídrido cristalino de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención tiene un alto grado de cristalinidad, y es especialmente adecuado, por tanto, para obtener formulaciones farmacéuticas para administración por inhalación.

La presente invención se refiere además al empleo del anhídrido cristalino de
15 bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención, para preparar un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, especialmente para el tratamiento de la COPD y/o del asma.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar de manera amplia la presente invención, sin limitar en ningún caso el alcance de la invención a las formas de
20 realización ilustrativas que se refieren a continuación.

A. I. Materiales de partida

Monohidrato de bromuro de tiotropio:

25 De acuerdo con lo descrito en el documento WO 02/30928 se transformó bromuro de tiotropio, que había sido obtenido, por ejemplo, según el procedimiento descrito en la solicitud de patente europea EP 418 716, en monohidrato cristalino de bromuro de tiotropio. Este sirve como compuesto de partida para obtener el anhídrido de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención.

30

A. II. Ejemplos de síntesis de acuerdo con la invención

Ejemplo 1:

35 Se dispusieron 10,0 g de monohidrato de bromuro de tiotropio en 100 ml de agua, y se disolvieron a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 80,0 g de fluoruro amónico. Tras agitar durante 18 horas a una temperatura de aproximadamen-

te 20-25°C se aísla el producto cristalizado, y se seca a 70°C. Se disuelve el producto
bruto obtenido en 25 ml de metanol a la temperatura de ebullición, se filtra en caliente,
y se enfría hasta la temperatura ambiente (aproximadamente 20-25°C). El producto
cristaliza inmediatamente después de raspar la pared del matraz (por medio de una
5 varilla de vidrio), se aísla y se seca a 50°C.

Rendimiento: 7,35 g de anhídrido de bromuro de tiotropio, sólido blanco.

Ejemplo 2:

Se dispusieron 4,39 g de monohidrato de bromuro de tiotropio en 25 ml de
10 metanol, y se disolvieron a la temperatura de ebullición. Se sembró la solución
transparente obtenida con algunos cristales del anhídrido cristalino de bromuro de
tiotropio obtenido según el Ejemplo 1. El producto cristaliza así ya en caliente. Tras
enfriar lentamente hasta la temperatura ambiente (aproximadamente 20-25°C) se
separa por filtración el precipitado obtenido, y se seca a 50°C.

15 Rendimiento: 3,47 g de anhídrido de bromuro de tiotropio, sólido blanco.

A. III. Caracterización del anhídrido de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención

20

El anhídrido de bromuro de tiotropio obtenido según la metodología precedente
tiene un alto grado de cristalinidad. Se ha investigado extensivamente con ayuda de la
difracción de Rayos X en polvo. Para registrar el diagrama de difracción de rayos X en
polvo que se indica a continuación se procedió de la manera siguiente.

25

El diagrama de difracción de rayos X en polvo se registró en el marco de la
presente invención por medio de un aparato Bruker D8 Advanced, con un detector
OED (sensible a la posición) (radiación CuK_{α} , $\lambda = 1,5418$, 30 kV , 40 mA).

El diagrama de difracción de rayos X en polvo obtenido para el anhídrido de
bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención está representado en la Figura 1.

30

En la siguiente Tabla 1 se enumeran los picos característicos y sus intensida-
des normalizadas.

35

Tabla 1:

2θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
8,39	10,53	4
11,33	7,80	27
13,50	6,55	53
14,13	6,26	65
14,70	6,02	73
15,28	5,79	31
15,72	5,63	7
15,98	5,54	33
16,32	5,43	11
16,95	5,23	45
17,90	4,95	76
18,55	4,78	100
19,07	4,65	62
19,46	4,56	36
20,32	4,37	10
20,40	4,35	12
21,75	4,08	23
22,60	3,93	77
22,83	3,89	20
23,21	3,83	88
24,01	3,70	17
24,40	3,64	13
24,93	3,57	8
25,27	3,52	60
25,55	3,48	28
25,95	3,43	7
26,21	3,40	30
26,38	3,38	18
27,26	3,27	24
27,60	3,23	8
28,07	3,18	44
28,38	3,14	67

28,58	3,12	35
29,93	2,98	19
30,18	2,96	21
30,52	2,93	10
30,81	2,89	17
31,82	2,81	46
32,32	2,77	13
32,94	2,72	7
33,49	2,67	13
34,80	2,58	31

En la tabla precedente, el valor " 2θ [°]" representa el ángulo de difracción en grados, y el valor " d_{hkl} [Å]" representa la distancia entre planos reticulares determinada en Å.

5 La presente invención se refiere, por tanto, al anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio que está caracterizado porque en el diagrama de difracción de rayos X en polvo presenta entre otros los valores característicos $d = 6,02$ Å; $4,95$ Å; $4,78$ Å; $3,93$ Å y $3,83$ Å.

10 B. Formulaciones que contienen el anhidrato de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención

El anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio tiene un alto grado de cristalinidad, y por tanto es especialmente adecuado para preparar, por ejemplo, 15 formulaciones farmacéuticas para administrar por inhalación, tales como polvos inhalables, o por ejemplo también formulaciones en aerosol que contienen gas propulsor, en especial polvos inhalables y formulaciones de suspensiones en aerosol que contienen gas propulsor.

20 B. 1. Polvos inhalables

La presente invención se refiere además a polvos inhalables que contienen de 0,001 a 3% de tiotropio en forma del anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención, mezclado con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua. 25 Aquí se entenderá por tiotropio el catión amonio.

Se prefieren, de acuerdo con la invención, polvos inhalables que contienen de 0,01 a 2% de tiotropio. De manera especialmente preferida, los polvos inhalables contienen tiotropio en una cantidad de aproximadamente 0,03 a 1%, preferentemente 0,05 a 0,6%, y de manera especialmente preferente 0,06 a 0,3%.

5 Finalmente, tienen especial importancia de acuerdo con la invención polvos inhalables que contienen aproximadamente 0,08 a 0,22% de tiotropio.

Las proporciones de tiotropio antes mencionadas están referidas a la cantidad de catión tiotropio contenida.

10 Las sustancias auxiliares que se emplean en el sentido de la presente invención son preparadas mediante molienda y/o tamizado adecuados, según procedimientos corrientes, conocidos en el estado de la técnica. Eventualmente, las sustancias auxiliares que se emplean de acuerdo con la invención son también mezclas de sustancias auxiliares, que se obtienen mezclando fracciones de sustancias auxiliares con distinto tamaño medio de partícula.

15 Como sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas, que puedan utilizarse para obtener polvos inhalables que puedan aplicarse para preparar las "inhalettes" de acuerdo con la invención, se mencionarán por ejemplo monosacáridos (por ejemplo glucosa, fructosa, arabinosa), disacáridos (por ejemplo lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa), oligo- y polisacáridos (por ejemplo dextrano, dextrina, maltodextrina, 20 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 hidrocloreto de arginina) o también sales (por ejemplo cloruro sódico, carbonato cálcico), o mezclas de los mismos. Se emplean preferentemente mono- o disacáridos, prefiriéndose el empleo de 25 lactosa o glucosa, en especial, aunque no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Se emplea de manera especialmente preferente como sustancia auxiliar en el sentido de la invención la lactosa, muy preferentemente el monohidrato de lactosa.

En el marco de los polvos inhalables de acuerdo con la invención, las sustancias auxiliares tienen un tamaño medio de partícula máximo de hasta 250 μm , 30 preferentemente entre 10 y 150 μm , y de manera especialmente preferente entre 15 y 80 μm . Eventualmente puede resultar conveniente añadir y mezclar a las sustancias auxiliares antes mencionadas fracciones de sustancias auxiliares más finas, con un tamaño medio de partícula de 1 a 9 μm . Las sustancias auxiliares más finas ahora mencionadas están seleccionadas así mismo del grupo antes mencionado de 35 sustancias auxiliares utilizables. La determinación del tamaño medio de partícula puede efectuarse mediante procedimientos conocidos en el estado de la técnica

(véase, por ejemplo, el documento WO 02/30389, secciones A y C). Por último, para preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención se añade a la mezcla de sustancias auxiliares anhídrido de bromuro de tioropio cristalino micronizado, que está caracterizado por un tamaño medio de partícula de 0,5 a 10 μm , de manera especialmente preferente 1 a 5 μm (véase por ejemplo el documento WO 02/30389, sección B). En el estado de la técnica se conocen procedimientos para la molienda y la micronización de sustancias activas.

Si no se utiliza como sustancia auxiliar ninguna mezcla de sustancias auxiliares específicamente preparada, se emplean de manera especialmente preferente aquellas sustancias auxiliares que tengan un tamaño medio de partícula de 10 - 50 μm , y una fracción de 10% de finos de 0,5 a 6 μm . Se entenderá aquí por tamaño medio de partícula en el sentido empleado en la presente memoria el valor de 50% de la distribución en volumen, medida con un difractómetro láser, según el método de dispersión en seco. La determinación del tamaño medio de partícula puede efectuarse según procedimientos conocidos en el estado de la técnica (véase por ejemplo el documento WO 02/30389, secciones A y B). De manera análoga, se entenderá como fracción de 10% de finos, en el sentido utilizado en la presente memoria, el valor de 10% de la distribución en volumen, medida con un difractómetro láser. En otras palabras, el valor de la fracción de 10% de finos representa, en el sentido de la presente invención, el tamaño de partícula por debajo del cual se sitúa el 10% de las partículas (referido a la distribución en volumen).

En cuanto a los datos porcentuales que se indican en el marco de la presente invención, se trata siempre de porcentaje en peso, en tanto que no se indique específicamente otra cosa.

En polvos inhalables especialmente preferidos, la sustancia auxiliar está caracterizada por un tamaño medio de partícula de 12 a 35 μm , de manera especialmente preferente 13 a 30 μm .

Son preferidos, además, aquellos polvos inhalables en los cuales la fracción de 10% de finos asciende a aproximadamente 1 a 4 μm , con preferencia aproximadamente 1,5 a 3 μm .

En concordancia con la misión en la cual se basa la presente invención, los polvos inhalables de acuerdo con la invención se caracterizan por un elevado grado de homogeneidad, en el sentido de exactitud de la dosis unitaria. Esta se sitúa en un intervalo de <8%, preferentemente <6%, y de manera especialmente preferente <4%.

Una vez pesados los materiales de partida, se lleva a cabo la preparación de los polvos inhalables a partir de la sustancia auxiliar y de la sustancia activa,

empleando procedimientos conocidos en el estado de la técnica. Se remite en este punto, por ejemplo, a la descripción del documento WO 02/30390. De acuerdo con esto, los polvos inhalables de acuerdo con la invención se pueden obtener por ejemplo según el modo de proceder que se describe a continuación. En los procedimientos de
6 preparación que se describen de aquí en adelante, se emplean los componentes indicados en partes en peso, del mismo modo que se ha descrito en las composiciones de los polvos inhalables antes indicadas.

Primariamente se introducen la sustancia auxiliar y la sustancia activa en un recipiente mezclador adecuado. La sustancia activa utilizada tiene un tamaño medio
10 de partícula de 0,5 a 10 µm, preferentemente de 1 a 5 µm, de manera especialmente preferentemente de 2 a 5 µm. La adición de la sustancia activa y de la sustancia auxiliar se efectúa preferentemente a través de un tamiz o una granuladora tamizadora, con una anchura de malla de 0,1 a 2 mm, de manera especialmente preferente 0,3 a 1 mm, y de manera muy especialmente preferente 0,3 a 0,6 mm.
15 Preferentemente se dispone previamente la sustancia auxiliar, y a continuación se incorpora al recipiente mezclador la sustancia activa. Preferentemente, en este proceso de mezcla, la adición de ambos componentes se efectúa en porciones. Es especialmente preferida la adición alternativa de ambos componentes, en capas, y tamizados. Se puede realizar el proceso de mezcla de la sustancia auxiliar con la
20 sustancia activa ya durante la adición de los dos componentes. No obstante, preferentemente se inicia la mezcla sólo tras la adición en capas, y tamizados, de los dos componentes.

La presente invención se refiere además al empleo de los polvos inhalables de acuerdo con la invención para preparar un medicamento para tratar enfermedades
25 respiratorias, en especial para tratar la COPD y/o el asma.

Los polvos inhalables de acuerdo con la invención pueden ser administrados, por ejemplo, por medio de inhaladores que suministran una dosis individual desde un depósito, por medio de una cámara medidora (por ejemplo de acuerdo con el documento US 4570630A) u otros dispositivos o aparatos (por ejemplo de acuerdo con
30 el documento DE 36 25 885 A). Sobre todo, los polvos inhalables de acuerdo con la invención son introducidos preferentemente en cápsulas (denominadas "Inhalettes") que se utilizan en inhaladores tales como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 94/28958.

De manera especialmente preferente, las cápsulas que contienen los polvos
35 inhalables de acuerdo con la invención son administradas con un inhalador tal como el representado en la Figura 2. Este inhalador está caracterizado por una carcasa 1, que

contiene dos ventanas 2, una tapa 3, en la que se encuentran aberturas de entrada de aire, y que está provisto de un tamiz 5 sujeto por un alojamiento de tamiz 4, una cámara de inhalación 6 conectada con la tapa 3, en la que está provisto un pulsador 9 que se puede mover contra un muelle 8, y que está provisto de dos agujas afiladas 7, que se puede cerrar en torno a un eje 10 con la carcasa 1, una placa bucal 12 conectada a la tapa 3 y a la caponiza 11, así como orificios de ventilación para ajustar la resistencia a la corriente.

La presente invención se refiere además al empleo de los polvos inhalables que contienen el anhídrido cristalino de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención, para preparar un medicamento para tratar enfermedades respiratorias, en especial para tratar la COPD y/o el asma, caracterizado porque se emplea el inhalador que se ha descrito en el párrafo precedente, y que está representado en la Figura 2.

Para administrar los polvos inhalables que contienen el anhídrido de bromuro de tiotropio cristalino de acuerdo con la invención, por medio de cápsulas que contienen los polvos, se utilizan preferentemente cápsulas constituidas por material seleccionado del grupo de sustancias artificiales sintéticas, de manera especialmente preferente seleccionadas del grupo compuesto por polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno y poli(tereftalato de etileno). Son especialmente preferidos como materiales artificiales sintéticos el polietileno, el policarbonato o el poli(tereftalato de etileno). Si se utiliza polietileno como uno de los materiales de cápsula especialmente preferidos de acuerdo con la invención, se emplea preferentemente polietileno con una densidad entre 900 y 1000 kg/m³, preferentemente 940 - 980 kg/m³, de manera especialmente preferente en torno a 960 - 970 kg/m³ (polietileno de alta densidad). Los materiales artificiales sintéticos en el sentido de la invención pueden ser elaborados de diversas maneras por medio de procedimientos de elaboración conocidos en el estado de la técnica. Se prefiere, en el sentido de la invención, la elaboración de los materiales sintéticos por la técnica de fundición inyectada. Se prefiere especialmente la técnica de fundición inyectada sin utilizar agentes desmoldeadores. Este procedimiento de fabricación está perfectamente definido, y se caracteriza por una reproducibilidad especialmente buena.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a cápsulas mencionadas en lo que antecede, que contienen polvos inhalables mencionados con anterioridad. Estas cápsulas pueden contener aproximadamente 1 a 20 mg, con preferencia aproximadamente 3 a 15 mg, y de manera especialmente preferente aproximadamente 4 a 12 mg de polvos inhalables. Las formulaciones preferidas de acuerdo con la invención contienen 4 a 6 mg de polvos inhalables. Son de importancia análoga de acuerdo con

la invención cápsulas para inhalación que contienen las formulaciones de acuerdo con la invención en una cantidad de 8 a 12 mg.

La invención se refiere además a un conjunto para inhalación, compuesto por una o varias de las cápsulas antes descritas, caracterizadas por su contenido en
5 polvos inhalables de acuerdo con la invención, en combinación con el inhalador según la Figura 2.

La presente invención se refiere además al empleo de las cápsulas antes mencionadas, caracterizadas por su contenido en polvos inhalables de acuerdo con la invención, para preparar un medicamento para tratar enfermedades de las vías
10 respiratorias, en especial para tratar la COPD y/o el asma.

La confección de cápsulas llenas, que contienen los polvos inhalables de acuerdo con la invención, se efectúa según procedimientos conocidos en el estado de la técnica, llenando las cápsulas vacías con los polvos inhalables de acuerdo con la invención.

15

B.1.1. Ejemplos de polvos inhalables de acuerdo con la invención

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar de manera amplia la presente invención, sin limitar en ningún caso el alcance de la invención a las formas de
20 realización ilustrativas que se refieren a continuación.

B.1.1.1. Materiales de partida

Sustancia activa

Para preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención se utiliza el
25 anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención. La micronización de esta sustancia activa se efectúa de manera análoga a procedimientos conocidos en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, el documento WO 03/078429 A1). Cuando en el marco de la presente invención se haga referencia al
30 tamaño medio de partícula del anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención, la determinación del mismo se efectúa según métodos de medida conocidos en el estado de la técnica (véase por ejemplo el documento WO 03/078429 A1, sección D.2).

Sustancia auxiliar

En los siguientes ejemplos se utiliza monohidrato de lactosa como sustancia

auxiliar. Esta se puede conseguir, por ejemplo, de la razón social Boreculo Domo
 Ingrediente, Boreculo/NL, con la denominación de producto *Lactocham Extra Fine
 Powder*. Esta calidad de lactosa cumple las especificaciones de acuerdo con la
 invención en cuanto al tamaño de partícula. Por ejemplo, en los siguientes ejemplos se
 5 han utilizado partidas de lactosa que tenían las siguientes especificaciones:

B.1.1.2. preparación de la formulaciones de polvos de acuerdo con la invención

1) Equipo

10 Para preparar los polvos inhalables se pueden emplear por ejemplo las
 siguientes máquinas y aparatos:

Recipiente mezclador o mezcladora para polvos: mezcladora Turbula de 2 litros, tipo
 2C; fabricante Willy A. Bachofen AG, CH-4500 Basilea

15 Tamiz manual: con anchura de malla 0,135 mm

El llenado de las cápsulas para inhalación vacías con polvos inhalables que
 contienen tiotropio puede realizarse a mano o a máquina. Se pueden emplear los
 siguientes aparatos.

20 Máquina llenadora de cápsulas:

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

25 Ejemplo de formulación 1:

Mezcla de polvos:

Para preparar la mezcla de polvos se utilizan 299,39 g de sustancia auxiliar y
 0,61 g de anhídrido cristalino de bromuro de tiotropio, micronizado.

30 A través de un tamiz manual de 0,315 mm se introducen en un recipiente
 mezclador adecuado aproximadamente 40-45 g de sustancia auxiliar. Después se
 incorporan en capas, de manera alternativa y tamizándolos, anhídrido cristalino de
 bromuro de tiotropio en porciones de aproximadamente 90-110 mg, y sustancia
 auxiliar en porciones de aproximadamente 40-45 g. La adición de la sustancia auxiliar
 35 y de la sustancia activa se realiza en 7 ó 8 capas.

Ato seguido se mezclan los componentes que se han introducido a través del

laminar (mezcladura: 900 revoluciones). Se hace pasar nuevamente a través de un tamiz manual la mezcla final, por dos veces, y cada vez se mezcla nuevamente (mezcladura: 900 revoluciones) después de ello.

Según la metodología descrita en el Ejemplo 1 se pueden obtener polvos inhalables que, tras llenar con ellos las cápsulas de material sintético correspondientes, conducen, por ejemplo, a las siguientes cápsulas para inhalación:

Ejemplo de formulación 2:

16	Anhidrato de bromuro de tiotropio:	0,0113 mg
	Monohidrato de lactosa:	5,4887 mg
	<u>Cápsula:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

18 **Ejemplo de formulación 3:**

	Anhidrato de bromuro de tiotropio:	0,0226 mg
	Monohidrato de lactosa:	5,4775 mg
	<u>Cápsula de polietileno:</u>	<u>100,0 mg</u>
20	Total:	105,5 mg

Ejemplo de formulación 4:

	Anhidrato de bromuro de tiotropio:	0,0056 mg
25	Monohidrato de lactosa:	5,4944 mg
	<u>Cápsula de polietileno:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

Ejemplo de formulación 5:

30	Anhidrato de bromuro de tiotropio:	0,0113 mg
	Monohidrato de lactosa:*	5,4887 mg
	<u>Cápsula:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

32

*) la lactosa contiene 5% de porción fina de monohidrato de lactosa micronizado,

específicamente añadida, con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 4 µm.

Ejemplo de formulación 6:

5

Anhidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
Monohidrato de lactosa:*	5,4775 mg
<u>Cápsula de polietileno:</u>	<u>100,0 mg</u>
Total:	105,5 mg

10

*) la lactosa contiene 5% de porción fina de monohidrato de lactosa micronizado, específicamente añadida, con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 4 µm.

15

Ejemplo de formulación 7:

Anhidrato de bromuro de tiotropio:	0,0056 mg
Monohidrato de lactosa:*	5,4844 mg
<u>Cápsula de polietileno:</u>	<u>100,0 mg</u>
Total:	105,5 mg

20

*) la lactosa contiene 5% de porción fina de monohidrato de lactosa micronizado, específicamente añadida, con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 4 µm.

25

B.2. Suspensiones con gas propulsor para aerosoles, que contienen anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio

Eventualmente, el anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención puede ser administrado también en forma de aerosoles con gas propulsor, para inhalación. Para ello entran en consideración, en particular, formulaciones en suspensión para aerosoles.

30

Por tanto, la presente invención se refiere además a suspensiones del anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención en los gases propulsores HFA 227 y/o HFA 134a, eventualmente mezclados con uno o varios gases propulsores adicionales, preferentemente seleccionados del grupo compuesto por

35

propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano.

De acuerdo con la invención, se prefieren las suspensiones que contienen como gas portador sólo HFA 227, una mezcla de HFA 227 y HFA 134a, o bien sólo
5 HFA 134a. Si en las formulaciones en suspensión de acuerdo con la invención se emplea una mezcla de los gases portadores HFA 227 y HFA 134a, las proporciones en peso en las cuales pueden llegar a emplearse ambos componentes del gas portador, son libremente variables.

Si en las formulaciones en suspensión de acuerdo con la invención se
10 emplean, además de los gases portadores HFA 227 y/o HFA 134a, uno o varios gases portadores adicionales seleccionados del grupo de propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano, la proporción de estos componentes adicionales del gas portador se sitúa preferentemente por debajo de 50 %, más preferentemente por debajo de 40%, y de manera especialmente
15 preferente por debajo de 30%.

Las suspensiones de acuerdo con la invención contienen preferentemente una cantidad de anhidrato de bromuro de tiotropio que corresponde a una proporción de catión tiotropio entre 0,001 y 0,8%, preferentemente, de acuerdo con la invención, entre 0,08 y 0,5%, de manera especialmente preferente entre 0,2 y 0,4%.

20 En cuanto a los datos porcentuales que se indican en el marco de la presente invención, se trata siempre de porcentaje en peso, en tanto que no se indique específicamente otra cosa.

Eventualmente, en el marco de la presente invención, en lugar del término "suspensión", se emplea también la expresión "formulación en suspensión". Se debe
25 considerar que ambos términos tienen en el marco de la presente invención el mismo significado.

Los aerosoles para inhalación o las formulaciones en suspensión que contienen gas propulsor, de acuerdo con la invención, pueden contener además otros componentes tales como agentes tensioactivos, coadyuvantes, antioxidantes o
30 agentes saborizantes.

Los agentes tensioactivos eventualmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención están seleccionados preferentemente del grupo compuesto por Polysorbat 20, Polysorbat 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, polietilenglicol, Brij, oleato de etilo, trioleato de glicerilo,
35 monolaurato de glicerilo, mono-oleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monorricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cloruro de cetilpiridinio, polímeros de bloques, aceite natural, etanol e isopropanol. De las sustancias

auxiliares para suspensiones antes mencionadas se emplean preferentemente Polysorbat 20, Polysorbat 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 o miristato de isopropilo. De manera especialmente preferente se emplean Myvacet 9-45 o miristato de isopropilo.

5 Si las suspensiones de acuerdo con la invención contienen agentes tensioactivos, éstos se emplean preferentemente en una proporción de 0,0005 - 1 %, de manera especialmente preferente 0,005 - 0,5 %.

Los coadyuvantes eventualmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención están seleccionados preferentemente del grupo compuesto por alanina, albúmina, ácido ascórbico, aspartamo, betaína, cisteína, ácido fosfórico, ácido
10 nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido cítrico. De ellos se emplean de manera especialmente preferente el ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido cítrico, de manera especialmente preferente ácido clorhídrico o ácido cítrico.

Si las suspensiones de acuerdo con la invención contienen coadyuvantes, éstos se emplean preferentemente en una proporción de 0,0001-1,0 %, preferentemente
15 0,0005-0,1 %, de manera especialmente preferente 0,001-0,01 %, teniendo una especial importancia de acuerdo con la invención una proporción de 0,001-0,005 %.

Los antioxidantes eventualmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención están seleccionados preferentemente del grupo compuesto por ácido ascórbico, ácido cítrico, edetato sódico, ácido edético, tocoferoles, butilhidroxitolueno,
20 butilhidroxianisol y palmitato de ascorbilo, empleándose preferentemente tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o palmitato de ascorbilo.

Los agentes saborizantes eventualmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención están seleccionados preferentemente del grupo compuesto por menta, sacarina, Dentomint, aspartamo y aceites esenciales (por ejemplo de
25 canela, de anís, mentol, alcanfor), siendo especialmente preferidos, por ejemplo, menta o Dentomint®.

Con vistas a la administración por inhalación es necesario preparar la sustancia activa en forma finamente dividida. Para ello, el anhidrato cristalino de bromuro de tiotropio de acuerdo con la invención es obtenido en forma finamente dividida por
30 medio de procedimientos conocidos en el estado de la técnica. En el estado de la técnica son conocidos procedimientos para micronizar sustancias activas. Tras la micronización, la sustancia activa tiene preferentemente un tamaño medio de partícula de 0,5 a 10 µm, más preferentemente de 1 a 6 µm, de manera especialmente preferente 1,5 a 5 µm. Preferentemente al menos 50% de las partículas de sustancia
35 activa, más preferentemente al menos 60% de las partículas de sustancia activa, y de manera especialmente preferente al menos 70% de las partículas de sustancia activa,

tienen un tamaño de partícula que se sitúa dentro del intervalo de tamaños antes mencionado. De manera especialmente preferente al menos 80%, y muy preferentemente al menos 90% de las partículas de sustancia activa tienen su tamaño de partícula dentro de los intervalos antes mencionados.

- 5 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a suspensiones que contienen exclusivamente una de las dos sustancias activas de acuerdo con la invención, sin otros aditivos.

Para preparar las suspensiones de acuerdo con la invención se pueda proceder según procedimientos conocidos en el estado de la técnica. Para ello se mezclan
10 los componentes de la formulación con el gas propulsor o los gases propulsores (eventualmente a bajas temperaturas) y se envasan en recipientes apropiados.

Las suspensiones que contienen gas propulsor, de acuerdo con la invención, antes mencionadas, pueden ser administradas mediante inhaladores conocidos en el estado de la técnica (inhaladores dosificadores a presión, siglas inglesas pMDIs =
15 = pressurized metered dose inhalers). Por tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a medicamentos en forma de suspensiones como las antes descritas, junto con uno o varios inhaladores adecuados para administrar estas suspensiones. La presente invención se refiere, además, a inhaladores caracterizados porque contienen suspensiones que contienen gas propulsor, de acuerdo con la
20 invención, descritas en lo que antecede.

La presente invención se refiere además a recipientes (cartuchos) que, provistos de una válvula apropiada, pueden ser empleados en un inhalador adecuado, y que contienen una de las suspensiones que contienen gas propulsor, de acuerdo con la invención, descritas en lo que antecede. En el estado de la técnica se conocen
25 recipientes (cartuchos) adecuados, y procedimientos para llenar estos cartuchos con las suspensiones que contienen gas propulsor, de acuerdo con la invención.

En virtud de la actividad farmacéutica del tiotropio, la presente invención se refiere, además, al empleo de las suspensiones de acuerdo con la invención para preparar un medicamento administrable por inhalación o por vía nasal, preferentemente
30 te para preparar un medicamento destinado al tratamiento por inhalación o por vía nasal de enfermedades en las cuales los anticolinérgicos puedan desarrollar una utilidad terapéutica.

De manera especialmente preferente, la presente invención se refiere además al empleo de las suspensiones de acuerdo con la invención para preparar un
35 medicamento destinado al tratamiento por inhalación de enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente asma ó COPD.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar de manera amplia y ejemplar la presente invención, sin limitarla al contenido de los mismos.

B.2.1. Ejemplos de formulaciones en suspensión para aerosol

5

Suspensiones que contienen otros componentes además de sustancia activa y gas propulsor.

Ejemplo de formulación 8:

10

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

Ejemplo de formulación 9:

Componentes	Concentración [% p/p]
Anhidrato de bromuro de tiotropio	0,02
Ácido oleico	0,01
HFA-227	80,00
HFA-134a	39,97

15

Ejemplo de formulación 10:

Componentes	Concentración [% p/p]
Anhidrato de bromuro de tiotropio	0,02
Myristato de isopropilo	1,00
HFA-227	98,98

Ejemplo de formulación 11:

20

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

Ejemplo de formulación 12:

Componentes	Concentración [% p/p]
Anhidrato de bromuro de tiotropio	0,02
Myvacet 9-45	0,1
HFA-227	80,00
HFA-134a	39,88

5 **Ejemplo de formulación 13:**

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

Ejemplo de formulación 14:

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

20

Ejemplo de formulación 15:

Componentes	Concentración [% p/p]
Anhidrato de bromuro de tiotropio	0,04
Myvacet 8-08	01,00
HFA-227	98,96

Ejemplo de formulación 16:

Componentes	Concentración [% p/p]
Anhidrato de bromuro de tiotropio	0,02
Miristato de isopropilo	0,80
HFA-227	20,00
HFA-134a	78,68

Suspensiones que contienen exclusivamente sustancia activa y gas propulsor:

Ejemplo de formulación 17:

5

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

Ejemplo de formulación 18:

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

10 Ejemplo de formulación 19:

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

Ejemplo de formulación 20:

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

15

Ejemplo de formulación 21:

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

Ejemplo de formulación 22:

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

5 Ejemplo de formulación 23:

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

Ejemplo de formulación 24:

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

REIVINDICACIONES

1. Bromuro de tiotropio anhidro cristalino, que está caracterizado porque en el
5 diagrama de difracción de rayos X en polvo presenta entre otros los valores
característicos $d = 6,02 \text{ \AA}$; $4,95 \text{ \AA}$; $4,78 \text{ \AA}$; $3,93 \text{ \AA}$ y $3,83 \text{ \AA}$.

2. Medicamento, caracterizado por un contenido de bromuro de tiotropio an-
hidro cristalino según la reivindicación 1.

10

3. Medicamento según la reivindicación 2, caracterizado porque se trata de un
polvo inhalable.

4. Medicamento según la reivindicación 3, caracterizado porque es un polvo
15 inhalable que contiene, junto a bromuro de tiotropio anhidro cristalino, una o varias
sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas, adecuadas, seleccionadas del grupo de
los monosacáridos, los disacáridos, los oligosacáridos y los polisacáridos, los
polialcoholes, las ciclodextrinas, los aminoácidos, o también las sales o mezclas de
estas sustancias auxiliares entre sí.

20

5. Medicamento según la reivindicación 4, caracterizado porque la sustancia
auxiliar está seleccionada del grupo compuesto por glucosa, fructosa, arabinosa,
lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa, dextrano, dextrina, maltodextrina, almidón,
celulosa, sorbita, manita, xilita, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, metil- β -
25 ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidrocloreto de arginina, cloruro sódico o
carbonato cálcico, o mezclas de los mismos.

6. Medicamento según la reivindicación 4 ó 5, caracterizado porque contiene
entre 0,01 y 2% de tiotropio.

30

7. Cápsulas, caracterizadas por un contenido de polvos inhalables según una
de las reivindicaciones 3 a 6.

8. Medicamento según la reivindicación 2, caracterizado porque se trata de una
35 formulación en suspensión para aerosol, que contiene un gas propulsor.

9. Uso de bromuro de tiotropio cristalino anhidro según la reivindicación 1 para preparar un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

- 5 10. Uso según la reivindicación 9, caracterizado porque las enfermedades de las vías respiratorias son el asma o la COPD.

Figura 1: Diagrama de difracción de rayos X en polvo de bromuro de litropio anhidro cristalino

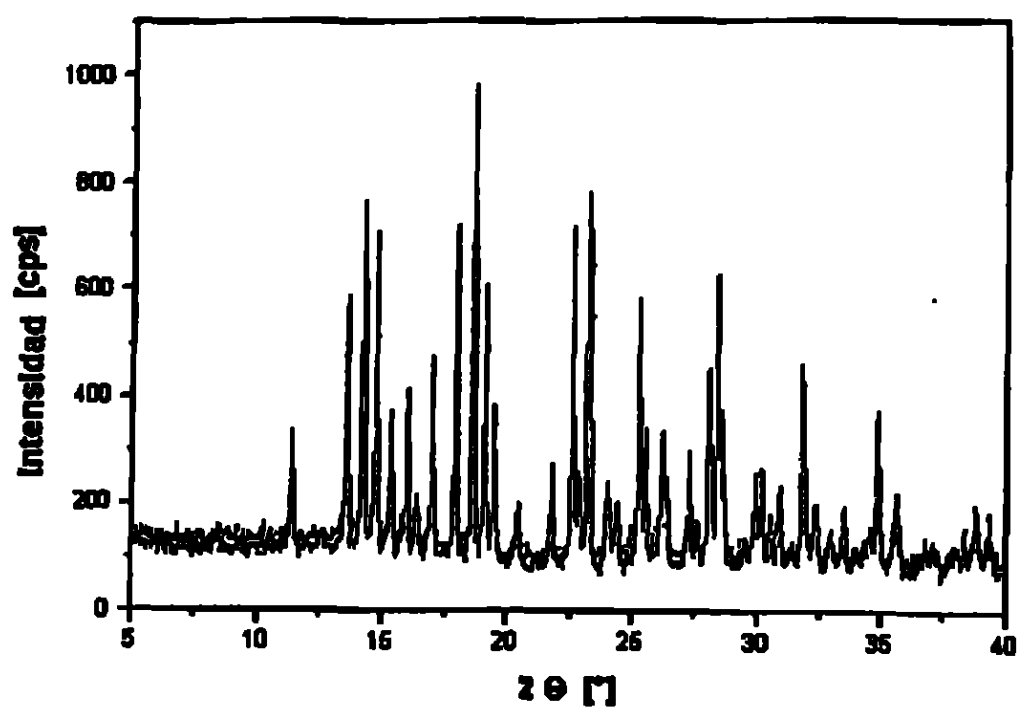
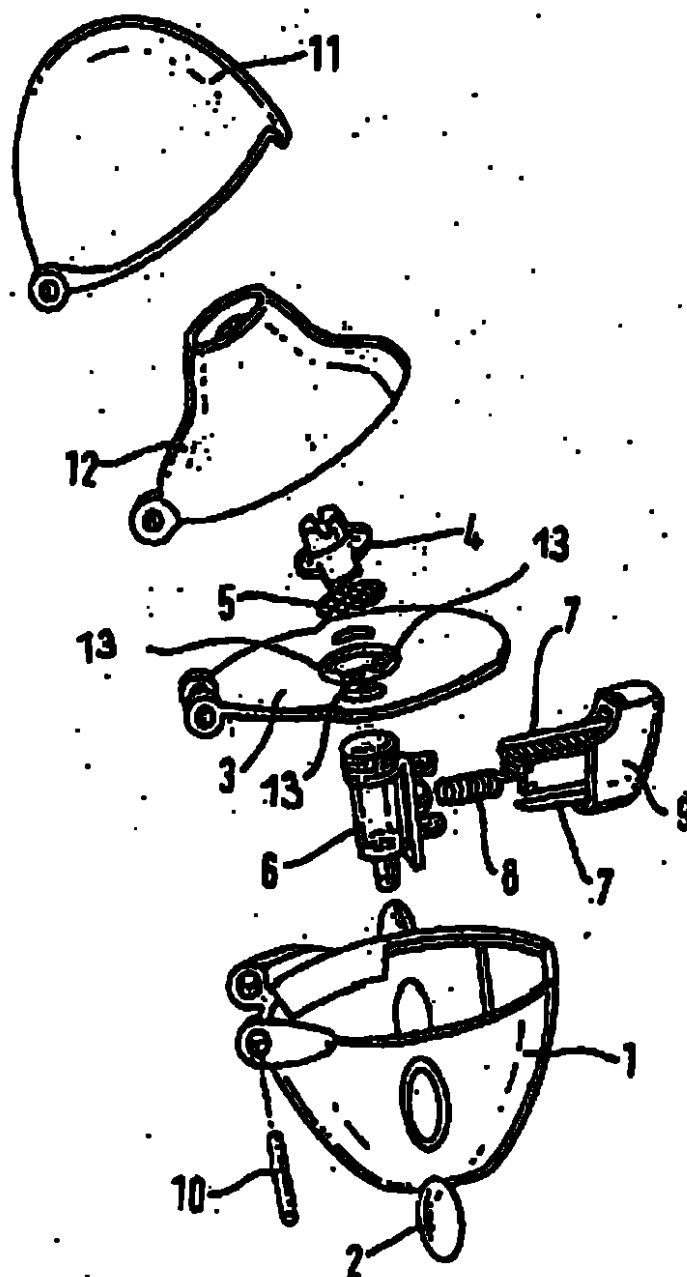


Figura 2:



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

Magnetic documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

Electronic data base consulted during the international search phase of data base and, where practical, search terms used

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Check of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reference 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 claim 1	1-10
Y	WO 02/30928 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; KULINNA CHRISTIAN (DE); TRUNK MICHAEL (D) 18 April 2002 (2002-04-18) cited in the application claim 1	1-10
Y	STAHL, P.H.; WERMUTH, C.G.: "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use" 2002, WILEY-VCH, WEINHEIM-NEW YORK, XP002268934 page 98	1-10

-/-

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

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claims or which is used to establish the publication date of another document or other special reason (as specified)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *T* 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 can not be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each 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

14 December 2004

Date of mailing of the international search report

17/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5316 Protection 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8010

Authorized officer

Baston, E

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DISSE, B. ET AL.: "Tiotropium (SpirivaTM) Mechanistical Considerations and Clinical Profile in Obstructive Lung Disease" LIFE SCIENCES, vol. 64, no. 6, 1999, XP002268933 the whole document	1-10

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
			BE 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
WO 0230928	A	18-04-2002	AT 276253 T	15-10-2004
			AU 1499602 A	22-04-2002
			BE 107687 A	30-09-2003
			BR 0114584 A	26-08-2003
			CA 2425539 A1	11-04-2003
			CN 1469877 T	21-01-2004
			DE 50103666 D1	21-10-2004
			EA 4381 B1	29-04-2004
			EE 200300171 A	16-06-2003
			WO 0230928 A1	18-04-2002
			EP 1326862 A1	16-07-2003
			EP 1468998 A1	20-10-2004
			HU 0301022 A2	28-10-2003
			JP 2004526668 T	02-09-2004
			MA 25842 A1	01-07-2003
			NO 20031694 A	11-04-2003
			SK 4362003 A3	05-08-2003
			US 2003171586 A1	11-09-2003
			US 2004087793 A1	06-05-2004
			US 2002169321 A1	14-11-2002
			ZA 200302500 A	22-04-2004

A. KLASSEFIERUNG DES ANMELDUNGSOBJEKTES

IPK 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P11/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Rechnerischer Mindestprüfwert (Mindestwertsystem und Klassifikationsysteme)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfwert gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Seit. 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 Anspruch 1	1-10
Y	WO 02/30928 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; KULINNA CHRISTIAN (DE); TRUNK MICHAEL (D) 18. April 2002 (2002-04-18) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1-10
Y	STAHL, P.H.; WERMUTH, C.G.: "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use" 2002, WILEY-VCH, WEINHEIM-NEW YORK, XP002268934 Seite 98	1-10
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu
erschließen

Siehe Anhang Patentblätter

*** Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :**

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik darstellt, zwar nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *C* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *I* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zu unterstützen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum klar zu stellen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angegeben)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine öffentliche Offenkundigkeit, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *T* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beschriebenen Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

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

N Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

V Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger 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

A Veröffentlichung, die Mitglied innerhalb Prioritätsdatum ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Dezember 2004

Abschließendes internationale Rechercheberichte

17/02/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchebehörde
Europäisches Patentamt, P.O. Box 1218 Patentamt 3
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2243, Tk 23 681 epo nl,
Fax (+31-70) 340-2216

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

Baston, E

C/(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
Y	DISSE, B. ET AL.: "Tiotropium (SpirivaTM) Mechanical Considerations and Clinical Profile in Obstructive Lung Disease" LIFE SCIENCES, Bd. 64, Nr. 6, 1999, XP002268933 das ganze Dokument	1-10

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
WO 0230928	A	18-04-2002	AT 276253 T 15-10-2004
			AU 1499602 A 22-04-2002
			BG 107687 A 30-09-2003
			BR 0114584 A 26-08-2003
			CA 2425539 A1 11-04-2003
			CN 1469877 T 21-01-2004
			DE 50103666 D1 21-10-2004
			EA 4381 B1 29-04-2004
			EE 200300171 A 16-06-2003
			WO 0230928 A1 18-04-2002
			EP 1326862 A1 16-07-2003
			EP 1468998 A1 20-10-2004
			HU 0301022 A2 28-10-2003
			JP 2004526668 T 02-09-2004
			MA 25842 A1 01-07-2003
			NO 20031694 A 11-04-2003
			SK 4362003 A3 05-08-2003
			US 2003171586 A1 11-09-2003
			US 2004087793 A1 06-05-2004
			US 2002169321 A1 14-11-2002
			ZA 200302500 A 22-04-2004

08. Feb. 2006

PATENT COOPERATION TREATY

73

SB	gesehen	erledigt
		PCT

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH
Binger Strasse 173
65216 Ingelheim
Germany

Date of mailing (day/month/year)
01 February 2006 (01.02.2006)

Applicant's or agent's file reference
1-1580-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2004/012269

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

Brigitte WYSS

Telephone No. (41-22) 338.8308

75
74

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 860176089-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 04 - 30,907
FECHA : ABRIL 24 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-041173- 00000-0000 Fec: 2006-05-02 16:20:22
Dep. 2080 INVECCIONES
Tiz II PATENTEYE Dep. 379 FABRINACIONAL
AS1411 PRESENTACION Folios: 75

81031 CONSIGNACION 81031

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Am. PAGO	FECHA PGO	Gr. PAGO
CABELIER ANDROSCH	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	090-00110-1	54925814	24/04/2006	29,322,500.00

10314 C O N C E P T O 81031

CANT. REPARTITIVO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL 1	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Co 09255-841037-6



Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA

76
 75

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 ()

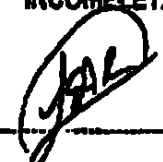
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de 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 de 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

76

Folio 22

2020
Bogotá D.C.,

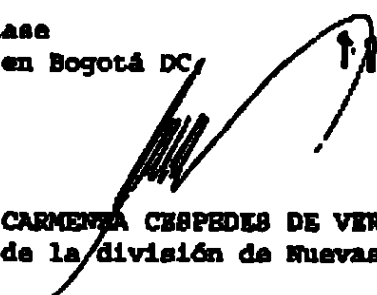
Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	06 41173
	Solicitud internacional	EP2004/012269
	Fecha inicio fase nacional	03/06/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	1052
	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

17 AGO. 2006


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa1