



Industria y Comercio

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

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

06-41175

54 TÍTULO

nuevas sales de tiotropio, procedimientos para su
preparación, así como formulaciones medicamentosas
que las contienen.

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D451/10, A61K31/46, A61P11/00

71 SOLICITANTE

Boehringer Ingelheim International GmbH

DOMICILIO

Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania

74 APODERADO

Emilio Ferrero

c.c. 438.019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D. C.,

OU

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad 05-041176 -00000-0000 Fec 2005-05-02 16.30 13
Dep 2020 NUECREACIONES

Trá 11 PATENTEYI Ene 378 FASENACIONALI

Act 411 PRESENTACION Folios 132

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
AlemaniaDirección **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
APODERADO**Nombre **EMILIO FERRERO**
Dirección **Carrera 4ª No 72-35**
Teléfono **347 36 11**
Fax **211 86 50**
E-mail **clientes@camvp.com.**
Domicilio **Bogotá, Colombia****IDENTIFICACIÓN**C C ☒ NIT ☐
C E ☐ Otro ☐
Cual _____
Número **438 019 T P 31 929****4****INVENTOR (ES)
(72)****1 Rolf BANHOLZER**
Pfullinger Strasse 55,
Stuttgart 70597
República Federal de Alemania**2 Waldemar PFRENGLE**
Wittlingerweg 14,
Biberach 88400
República Federal de Alemania**3 Peter SIEGER**
Klingenäcker 7
Mittelbiberach 88441
República Federal de Alemania**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No **PCT/EP2004/012270**Fecha **29 de octubre de 2004**Publicación Internacional No **WO 2005/042528 A1**Fecha **12 de mayo de 2005****6****Título (54)****NUEVAS SALES DE TIOTROPIO, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACION,
ASI COMO FORMULACIONES MEDICAMENTOSAS QUE LAS CONTIENEN****7****Clasificación Internacional (51)** **C07D 451/10**, A61K 31/46, A61P 11/00**8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

3 de noviembre de 2003

(31) Número de Solicitud

03025076 5**9****Comprobante de pago No** **06-30.906****Fecha** **24 de abril de 2006**

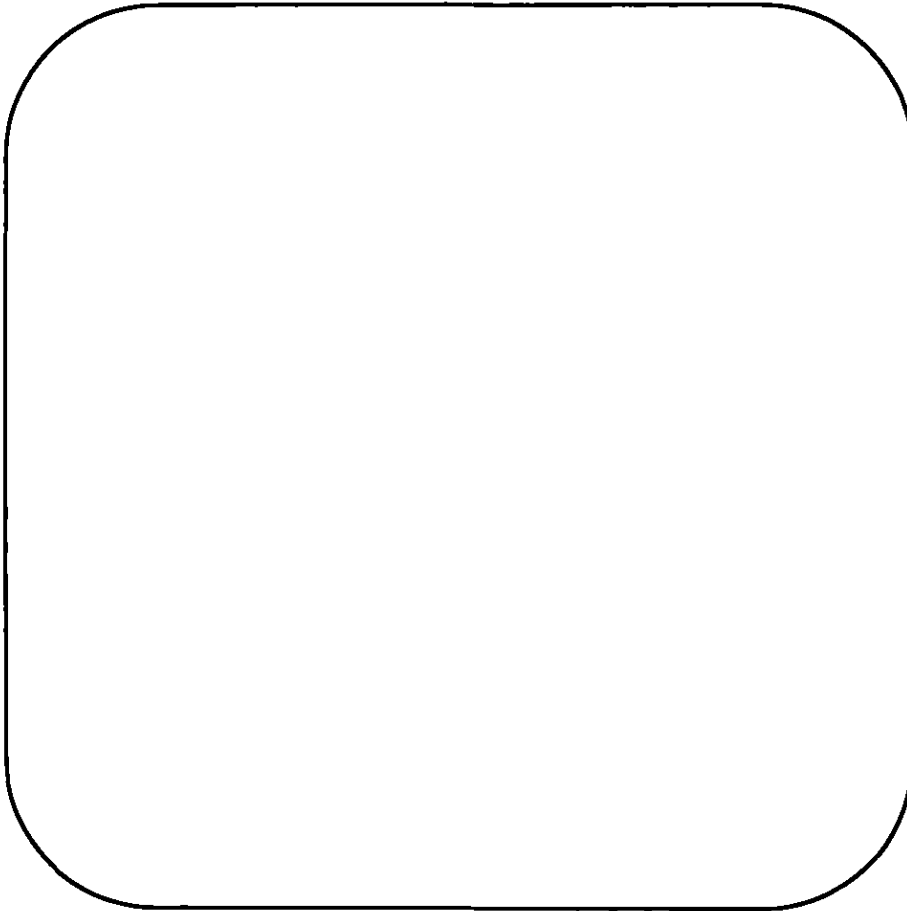
10

An x s

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463 000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA

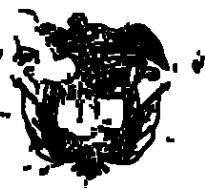
C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

- 1 ☒ Publicación Internacional WO 2005/042528 A1
- 2 ☒ Forma PCT/ISA/210 Informe de Búsqueda Internacional
- 3 ☒ Forma PCT/IB/306
- 4 ☒ Extracto de publicación

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES
EN FASE INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

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

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

Que los señores Dr. DIETER LAUDON Y Dr. GERNARD 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

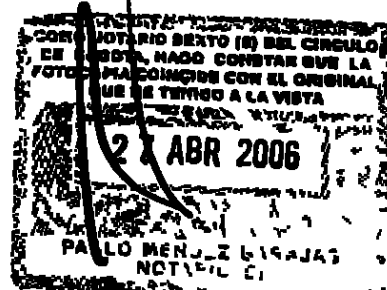
Munich, 18 de Diciembre de 1995


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





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

27 ABR 2006

PABLO MENDEZ BARRERA
NOTARIO (B)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Signature]

UCCU - 411105
75504.1/FS INDIC 706

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

ENE - 4 A 11 44

DE LEGALIZACIONES
MIAFE DE BOGOTÁ D.C.

LUZ A. R.
1045133 *[Signature]*

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SIVIA
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, COLOMBIA

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 (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
of/domiciliado (s) en **D-55216 Ingelheim am Rhein,**
GERMANY

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

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

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

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy
BOEHRINGER INGELHEIM
In/en **INTERNATIONAL GMBH**

Dr. Dieter Laudien
Signature

Dr. Gerhard Huber
Firma

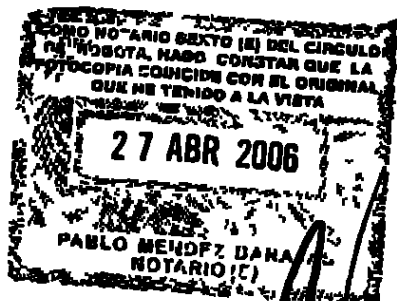
INGEHEIM AM RHEIN
12.12.1995
PABLO MELNICKI JARAJA
NOTARIO (S)

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* on 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).



Vorseerzige vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren

1 Dr Dieter L a u d i e n, Dipl -Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz

2 Dr Gerhard H u b e r Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen

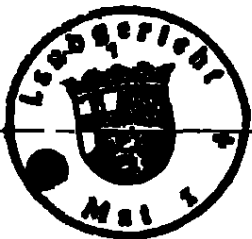
- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit

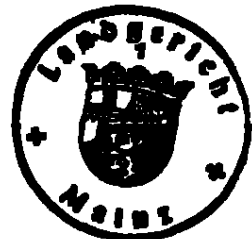
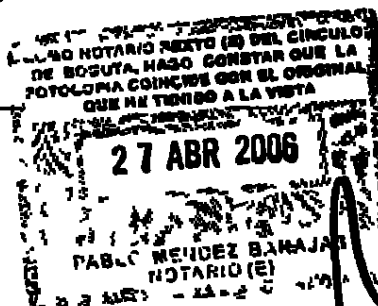
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einzelbetrachtung in das Handelsregi-
ster des Amtsgerichts Bingen daß die Firma Boehringer Ingelheim International
GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen
unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr Laudien und Dr Huber als
Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind

Ingelheim am Rhein den 12. Dezember 1995/hün


Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



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

Kostenberechnung

Gebühr für Legalisa-

tion 500,-

Wert DM

JVKostO v 28.7.1987

BGBI I S. 881

JM - 30,-

Mainz, den 11. DEZ. 1995



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig

Der Präsident des Landgerichts


(Dr. Harris Paul Tullberg)

TRADUCCION OFICIAL No 5133

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

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

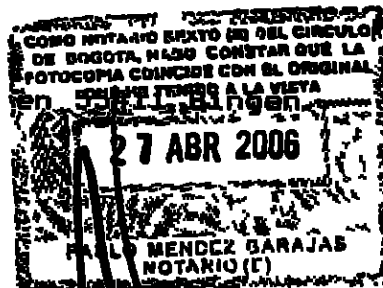
Legalización

Protocolo notarial No 2659/93 y

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

- 1 Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim , domiciliado en 55127 Mainz,
- 2 Dr Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55117 Ingelheim

a quienes conozco en persona



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
TRADUCCION OFICIAL
No 5133
Bogotá, Colombia

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

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hun

Fdo : firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieves)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

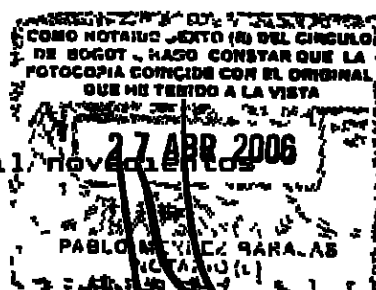
Prof Dr Weirich

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

910 E 1

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

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



COPIA DE LA ORIGINAL
TRADUCIDA AL ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No. 599 Minutiles

12 18, 1100A07A7M3 01X12 01RATON 0M12
3 17 1 110 RAT2M03 000H A10008 34
El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo - firma ilegible.

(Dr Hanns Paul Tutterberg)

Costas

Derechos de legalización
(Valor:DM 5 000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo : firma ilegible
Inspector

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

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

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996

LUZ ARRIAGA DE MÉRICA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Cédula No. 599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEÑTO (N DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONIG DU CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 ABR 2006
PABLO MENDEL HATAJAS
NOTAR O (E)

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

[Signature]

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

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



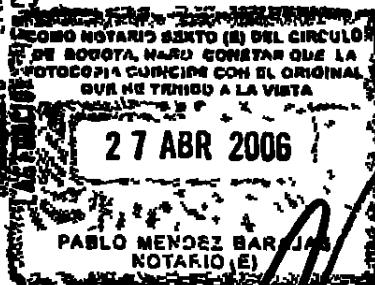
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL VOTO

1496 ENE 10 A 11 33

JEFE DE EJECUCIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

PROTESTA DE EJECUCIONES
EXTERNA

[Signature]
CUYA FUNDACION
PROTESTA



TELEFAX (57) (1) 3121850
TELEX 45479 CAVE CO
(2317407375 CAVE UC

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 49 No 72 35
BOGOTA 8 COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVEEYES

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

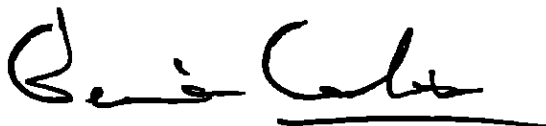
Poderdante BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el 12-12-95

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No 31 929, con todas las facultades que me fueron conferidas

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

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T P A No 832

C C No 2 877 924 de Bogota

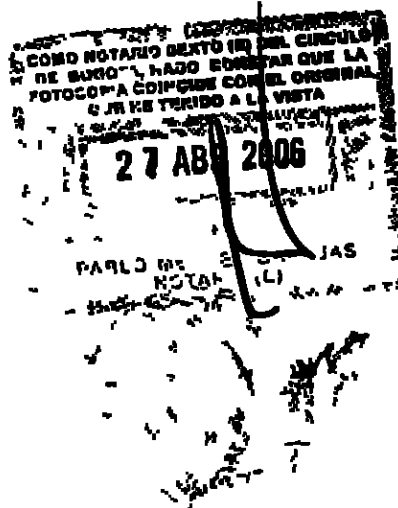
Acepto



EMILIO FERRERO

T P A No 31 929

C C No 438 019 de Usaquén



-2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante MI, PABLO MENDEZ BATAJAS

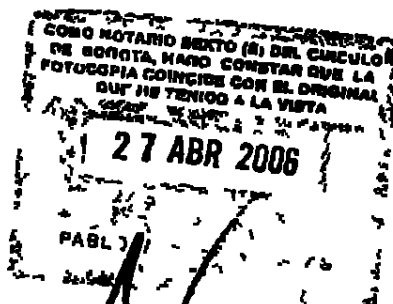
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron)

quien(es) exhibió, arrojó, etc.) y

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 constancia se firma esta Diligencia.



CAVELIER**374**

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo (nosotros) abajo firmado (s)

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

Domiciliado(s)

en

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

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
 inventor(es) de la invención *Novas Sales de Tiotropio,*

arrendamientos para su preparación, así como
~~preparaciones medicamentosas que las contienen~~

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

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

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

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

ASSIGNMENT

I (we) the undersigned

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

of

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

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

**"Novel tiotropium salts, methods for the production
 thereof and pharmaceutical formulations containing
 the same"**

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

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Germany

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

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

March 14, 2006

en/in

Ingelheim, Germany

Firma/Signature

Rolf Banholzer
 Rolf BANHOLZER

Waldemar PFRENGLE

Peter SIEGER

CAVELIER ABOGADOS

WPPODE01 374

UR Nr 419/2006

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

compareció(eron) personalmente _____

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

NOTARIO PUBLICO-NOTARY PUBLIC

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

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

personally appeared Mr Rolf Banholzer-----

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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2 ist unterschrieben von Alfred Fuchs

3 in seiner Eigenschaft als Notar

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

Kostenrechnung

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

Wert 20 000,00 €

JVKostO v 26 7 1957

I V m § 45 KostO

Gebühr 18,00 €

Mainz, 20 03 08


Justizsekretärin

Bestätigt

5 in Mainz 6 am 20 03 2008

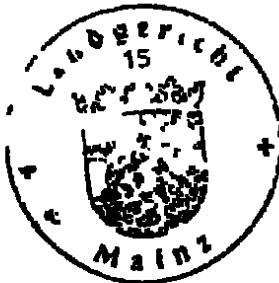
7 durch den Präsidenten des Landgerichts

8 unter Nr 362/2008

9 Stempel

10 Unterschrift


(Willi Kestel)



TRADUCCION OFICIAL No 11294

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

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

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

domiciliados en

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

declaran bajo juramento ser unicos y verdaderos inventores de la invención

**"Nuevas sales de tiotropio, procedimientos para su preparación, así como
formulaciones medicamentosas que las contienen"**

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

Sigue certificación notarial (individuo) en ingles de la firma del señor Bahnholzer,
firmada el 14 de marzo 2006 por el notano de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs,
bajo el No 419/2006

Hilo y oblea notarial

Luz Amaga de Herber
Traductora Oficial
[Firma]
Resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978

14

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 País República Federal de Alemania
- Este documento publico
- 2 Ha sido firmado por Alfred Fuchs
- 3 Actuando en calidad de notario de Ingelheim am Rhein,
- 4 Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs

Certificado

- 5 en Mainz
- 7 por el Presidente del Tribunal Regional
- 8 bajo el No 362/2006
- 9 Sello
- Tribunal Regional de Mainz
- (sello redondo No 15)

6 el 20 03 2006

- 10 Firma
- Fdo ilegible
- (Dr Willi Kestel)

Notario
Ingelheim am Rhein
20.03.2006
Dr. Alfred Fuchs
Notarischer Stellvertreter
Dr. Willi Kestel

Costas

- Derechos de legalización
- Valor 20 000,00 €
- JVKostO del 26 7 1957 en
- combinación con Art. 45 KostO
- Derechos 18 00 €
- Mainz, 20 03 06
- Fdo firma ilegible
- Secretaria judicial z.A

30.03.2006
p. 18.00 €
JVKostO
26.7.1957
Art. 45 KostO
in Verbindung mit

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 1888

LUZ ARRIAGA DE HENBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Henber
Resolución No 546 del 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 ABR 18 P 12:15

WCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

435849

Py *Portagat*
APARECE EN EL
C.O. 14 O DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEPTO DEL CIRCUITO DE
BOGOTA HAGO CONSTAR QUE

Señor *Quirica*
Peribor

COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA 18 ABR 2006



AB GADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA 8 - COLOMBIA

CESION

Yo (nosotros) abajo firmado (s)

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

Domiciliado(s)

en

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

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención Novel salts of tiotropium,

procedimientos PARA su preparación, y
como formulaciones farmacéuticas que
las contienen.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Alemania

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

ASSIGNMENT

I (we) the undersigned

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

of

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

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

"Novel tiotropium salts, methods for the production thereof and pharmaceutical formulations containing the same"

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

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

domiciled in Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Germany

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Firma/Signature

Rolf BANHOLZER

Waldemar PFRENGLE

Peter SIEGER

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

compareció(eron) personalmente _____

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

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

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

personally appeared _____

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

NOTARIO PUBLICO-NOTARY PUBLIC

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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



Urkundenrolle 1 UR 127 / 2006

Notariat 1 Biberach a.d. Riß Tel 07351/180310 Fax 07351/180360

1 UZ 139 / 2006

Notarielle Beglaubigung

Vorstehende, vor mir vollzogene Unterschriften von

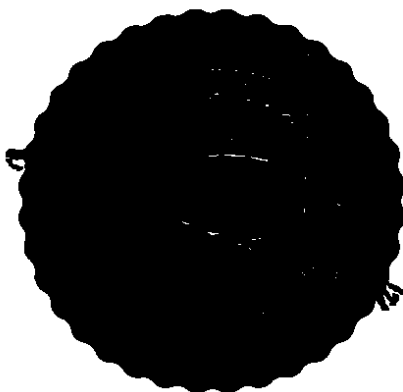
- 1 Herrn Dr. Waldemar Pfrengle, geb. am 23.12.1959
wohnhaft in Wittlingerweg 14, 88400 Biberach,
-ausgewiesen durch Personalausweis-,
- 2 Herrn Dr. Peter Sieger, geb. am 09.09.1963,
wohnhaft in Klingenacker 7, 88441 Mittelbiberach,
-ausgewiesen durch Reisepass-,

beglaubige ich hiermit öffentlich

Biberach a.d. Riß, den 22.03.2006

Amtsverwalter

(Groß)



Apostille (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1 Land Bundesrepublik Deutschland	
2 Diese öffentliche Urkunde	
3 ist unterschrieben von	Notarrentier, Groß
4 in seiner Eigenschaft als	öffentlicher Notar
5 sie ist versehen mit dem Siegel/	Notariat Biberach
Bestätigt	
6 In Ravensburg	6 am 27.03.06
7 durch den Präsidenten des Landgerichts	
8 unter Nr. 810 a - 156/06	
9 Siegel/Stempel	10 Unterschrift
	Dr. Steinle



TRADUCCION OFICIAL No 11293

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

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

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

domiciliados en

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

declaran bajo juramento ser unicos y verdaderos inventores de la invención

**"Nuevas sales de tiotropio, procedimientos para su preparación, así como
formulaciones medicamentosas que las contienen"**

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

Protocolo notarial 1 UR 127 / 2006

1 UZ 139/2006

Notaría 1 Biberach a d R/B *Tel 07351/180310 * Fax 07351/180360

Certificación notarial

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

LUZ AMAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No 599 IV

- 1 Dr Waldemar Pfrengle, nacido el 23 12 1959
domiciliado en Wittlingerweg 14, 88400 Biberach,
-identificado con su cédula de ciudadanía-,
- 2 Dr Peter Sieger, nacido el 09 09 1963,
domiciliado en Klingeräcker 7, 88441 Mittelbiberach
- identificado con su pasaporte -

Biberach a d Riß, 22 03 2006

Notano 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 publico
- 2 Ha sido firmado por el notano suplente Groß
- 3 Actuando en calidad de notano publico
- 4 Lleva el sello oficial de la notaría de Biberach

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 2050

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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

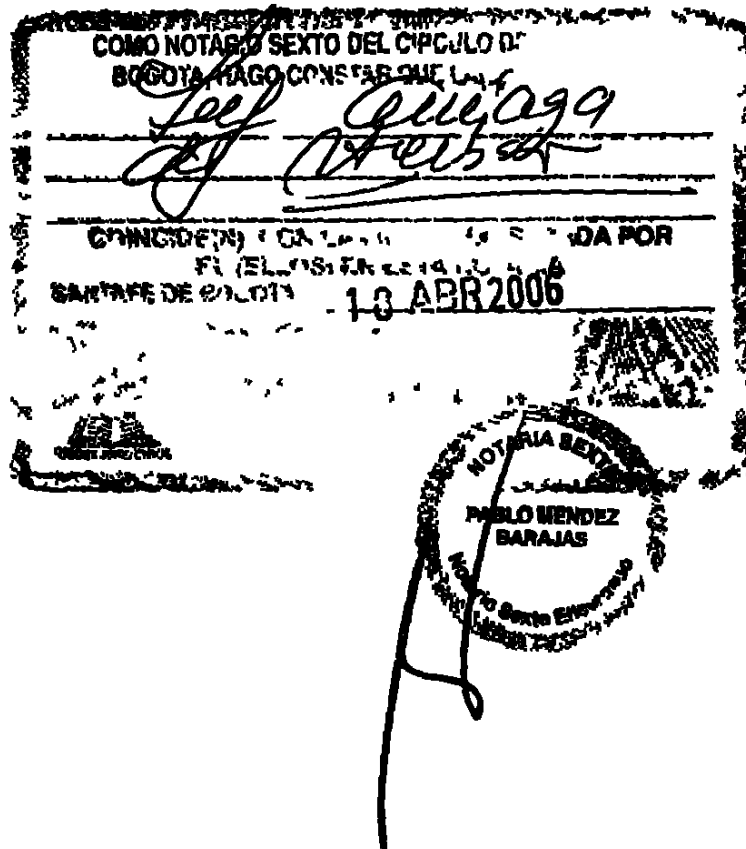
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

435850

2006 APR 18 P 12 15

Luz Arriaga
CIERTIFICA APARECER EN EL
DOCUMENTO DESEMPENANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

Luz
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



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

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/042528 A1

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

56, 88400 Biberach (DE), SIEGER, Peter⁸ [DE/DE]
Klingenlicker 7 88441 Mittelbiberach (DE).

(21) Internationales Aktienzeichen PCT/EP2004/012270

(74) Gemeinsamer Vertreter BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH Binger Strasse 173
55216 Ingelheim (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum
29 Oktober 2004 (29.10.2004)

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

(25) Einreichungssprache Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache Deutsch

(30) Angaben zur Priorität
03025076.5 3 November 2003 (03.11.2003) EP

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BE, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY,
CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW) BOEHRINGER
INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]
Binger Strasse 173 55216 Ingelheim (DE).

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

Veröffentlicht

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(72) Erfinder, und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) BAHNOLZER, Rolf⁹
[DE/DE] Pfullinger Strasse 55, 70597 Stuttgart (DE).
PFRENGLE, Waldemar, [DE/DE] Strossmannerstrasse

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

WO 2005/042528 A1

(54) Title. NOVEL TIOTROPIUM SALTS METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF AND PHARMACEUTICAL FOR-
MULATIONS CONTAINING THE SAME

(54) Bezeichnung. NEUE TIOTROPIUMSALZE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DIESE ENTHALTENDE
ARZNEIMITTELFÖRMULIERUNGEN

(57) Abstract The invention relates to novel tiotropium salts, methods for the production thereof pharmaceutical formulations
containing the same, and the use thereof for producing a medicament that is used for the treatment of respiratory diseases, especially
COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma.

(57) Zusammenfassung. Die Erfindung betrifft neue Tiotropiumsalze, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arznei-
mittelformulierungen sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen
insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease) bzw. chronisch obstruktive Lungenerkran-
kung) und Asthma

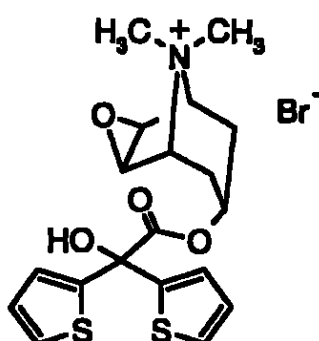
NEUE TIOTROPIUMSALZE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTELFORMULIERUNGEN

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

10

Hintergrund der Erfindung

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



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

20

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

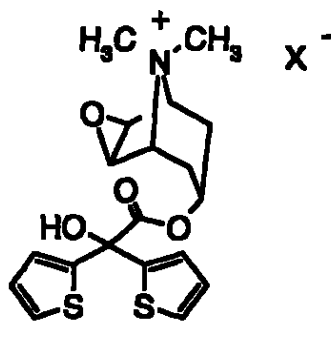
Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Tiotropiums Salze sowie ein alternatives
Syntheseverfahren zu deren Darstellung bereitzustellen, welches die Synthese neuer

Tiotropiumsalze mittels einer einfachen, universell anwendbaren und schonenden Methodik erlaubt.

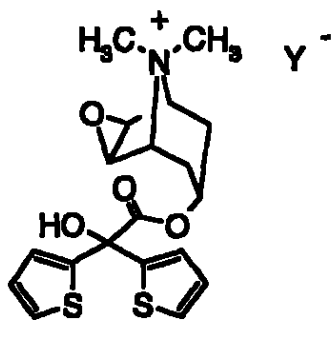
Detaillierte Beschreibung der Erfindung

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

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



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



worin

- Y^- ein von X^- verschiedenes Anion ausgewählt aus der Gruppe der Halogenide
15 bedeutet,
mit einem Salz AgX , in dem X die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, in einem geeigneten Lösemittel umgesetzt wird

- Im erfindungsgemäßen Verfahren werden als Quelle für die Anionen X^- Silbersalze AgX
20 eingesetzt. Prinzipiell ist das Verfahren zur Herstellung all der Verbindungen der Formel 1 geeignet, deren Anion X^- mit Silber lösliche Silbersalze bildet.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird bevorzugt in einem polaren Lösemittel ausgeführt. Besonders bevorzugt gelangen solche Lösemittel zur Anwendung, in denen die Silbersalze AgX löslich, die entstehenden Silbersalze AgY dagegen unlöslich sind. Bevorzugte Lösemittel sind aprotische polare Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe der Amide, wie
5 beispielsweise Dimethylformamid und N-Methyl-pyrrolidinon, der Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylether und der Nitrile, wie beispielsweise Acetonitril. Besonders bevorzugt gelangen als Lösemittel Dimethylformamid, N-Methyl-pyrrolidinon, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylether oder Acetonitril zur Anwendung, wobei Acetonitril erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind.

10

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sind, bezogen auf eingesetzte Ausgangsverbindung 2, stöchiometrische Mengen des Silbersalzes AgX erforderlich. Gegebenenfalls kann das Silbersalz aber auch im Überschuß (beispielsweise 1,1 Äquivalente bezogen auf 2) eingesetzt werden.

15

Die erfindungsgemäße Umsetzung erfolgt bevorzugt durch Aufnahme der Verbindung der Formel 2 sowie des Silbersalzes AgX in einem der vorstehend genannten Lösemittel und Reaktion bei einer Temperatur von wenigstens 0°C bis maximal der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels. Bevorzugt wird die Reaktion allerdings bei weniger als 100°C,
20 besonders bevorzugt bei weniger als 80°C, ferner bevorzugt bei weniger als 60°C durchgeführt. Besonders bevorzugt erfolgt die erfindungsgemäße Umsetzung bei einer Temperatur im Bereich von 10-40°C, bevorzugt bei etwa 20-30°C. Im Vergleich zur Umsetzung bei höheren Temperaturen, können Temperaturen im Bereich von etwa 10-40°C zu verlängerten Reaktionszeiten führen. Dennoch sind Reaktionstemperaturen im
25 Bereich von etwa 10-40°C aufgrund der schonenden Reaktionsbedingungen erfindungsgemäß bevorzugt.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist das erfindungsgemäße Verfahren, in dem solche Verbindungen der Formel 2 als Ausgangsprodukt zum Einsatz gelangen, bei denen
30 Y⁻ ein von X⁻ verschiedenes Halogenid ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid und Jodid darstellt, wobei Chlorid, Bromid und Jodid, bevorzugt Bromid und Jodid, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind.

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

- X⁻** ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Jodid, C₁-C₄-Alkylsulfat, Sulfat, Hydrogensulfat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Nitrat, Maleat, Acetat, Trifluoracetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Saccharat, und Benzoat, oder
- 5 C₁-C₄-Alkylsulfonat, welches am Alkylrest gegebenenfalls ein-, zwei oder dreifach durch Fluor substituiert sein kann, oder
- Phenylsulfonat, wobei das Phenylsulfonat am Phenylring gegebenenfalls ein- oder
- 10 mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet.
- Besonders bevorzugt werden mittels des vorstehend genannten Verfahrens ferner solche Salze 1 erhalten, in denen
- X⁻** ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methylsulfat, Ethylsulfat, Sulfat, Hydrogensulfat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Nitrat, Maleat, Acetat, Trifluoracetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat, Methansulfonat, Ethansulfonat, Saccharat, Fluormethansulfonat, Difluormethansulfonat, Trifluormethansulfonat, Phenylsulfonat und Toluolsulfonat
- 15 bedeutet.
- Erfindungsgemäß bevorzugt werden mittels des vorstehend genannten Verfahrens ferner solche Salze 1 erhalten, in denen
- X⁻** ausgewählt ist aus Nitrat, Maleat, Acetat, Saccharat, Trifluoracetat, Benzoat, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat und Toluolsulfonat, wobei bevorzugt
- 25 solche Salze 1 gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten werden, in denen **X⁻** ausgewählt ist aus Acetat, Methansulfonat, Saccharat, Toluolsulfonat, Trifluoracetat und Benzoat, besonders bevorzugt Methansulfonat, Saccharat, Toluolsulfonat und Benzoat,
- 30 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel 2 worin Y die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, als Ausgangsverbindung zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1
- Als C₁-C₁₀Alkyl werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte
- 35 Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

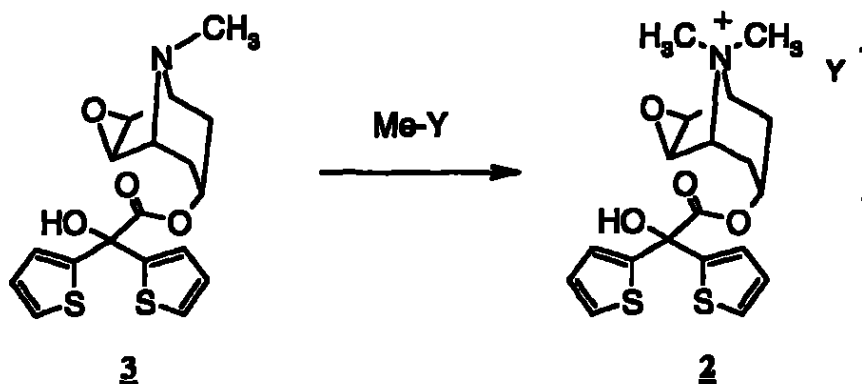
bezeichnet. Beispielsweise werden genannt Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propyl n-Propyl und iso-Propyl, Butyl umfasst iso-Butyl, sec Butyl und tert.-Butyl etc.

Sofern nicht anders angegeben können Alkylreste auch sofern sie Bestandteil anderer Reste sind (z.B. Alkylsulfonat) gegebenenfalls substituiert sein, beispielsweise durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, CF_3 , Hydroxy oder Methoxy.

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

Der Begriff $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl oder Naphthyl. Diese können gegebenenfalls substituiert sein, beispielsweise durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend Methyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, CF_3 oder Methoxy.

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



25

Schema 1

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

Im Stand der Technik wurde bisher lediglich die Synthese des Tiotropiumbromids (nach Schema 1) explizit beschrieben. Insofern diejenigen Verbindungen der Formel 2, in denen Y eine von Bromid verschiedene Bedeutung hat, neu sind und wie das Tiotropiumbromid als Ausgangsverbindungen in die erfindungsgemäße Synthese zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1 eingesetzt werden können, betrifft die vorliegende Erfindung ferner die Ausgangsverbindungen der Formel 2 als solche, in denen Y bis auf Bromid sämtliche der vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate

10

Beispielsweise wird mittels dieser Vorgehensweise die nachstehende, noch nicht im Stand der Technik beschriebenen erfindungsgemäß ferner bevorzugten Ausgangsverbindungen der Formel 2 erhalten Di-(2-thienyl)glykolsäurescopinester-methojodid (Tiotropiumjodid)

15 Insofern diese neue Verbindung als Ausgangsverbindungen im erfindungsgemäßen Verfahren zum Einsatz gelangen kann, zielt die vorliegende Erfindung besonders bevorzugt ferner auf das vorstehend genannte Tiotropiumjodid als solches, gegebenenfalls in Form seiner Solvate oder Hydrate.

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

A. I. Ausgangsmaterialien

25

A. I.1. Tiotropiumbromid

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

A. I.2. Tiotropiumjodid

30 124,57 g Di-(2-thienyl)glykolsäurescopinester werden in 650 ml Dichlormethan und 1300 ml Acetonitril unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 51,52 g Methyjodid zugegeben. Nach vollständiger Umsetzung bei Raumtemperatur werden die ausgefallenen Kristalle abgetrennt, und mit kaltem Acetonitril gewaschen. Die Mutterlauge wird konzentriert und stehen gelassen. Das aus der

35

Mutterlange kristallisierende Produkt wird isoliert und gemeinsam mit der ersten Kristallfraktion aus Methanol umkristallisiert
Ausbeute 111,33 g weiße Kristalle, Schmp 202-203°C (unter Zersetzung)

5 **A II. erfindungsgemäße Synthesebeispiele**

Beispiel 1. Tiotropiumbenzoat

4,00g Tiotropiumbromid und 1,958 g Silberbenzoat werden in 100ml Acetonitril suspendiert und für 2h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Celite zugesetzt, weitere 30
10 Minuten gerührt, filtriert und im Vakuum auf ein Restvolumen von ca. 30 ml eingedampft. Dabei kristallisiert das Produkt aus. Filtration und Trocknen im bei 40°C ergeben 3,61 g der Titelverbindung. Schmp 169°C, Struktur und Stöchiometrie des Produkts wurden spektroskopisch bestätigt

15 **Beispiel 2. Tiotropiumsaccharat**

In Analogie zur Vorschrift nach Beispiel 1 wurde ausgehend von Tiotropiumbromid mittels Silbersaccharat die Titelverbindung erhalten. Schmp 192°C (aus Acetonitril), Struktur und Stöchiometrie des Produkts wurden spektroskopisch bestätigt

20 **Beispiel 3. Tiotropiumparatoluolsulfonat**

In Analogie zur Vorschrift nach Beispiel 1 wurde ausgehend von Tiotropiumbromid mittels Silberparatoluolsulfonat die Titelverbindung erhalten. Schmp 153°C (aus Acetonitril/Diethylether), Struktur und Stöchiometrie des Produkts wurden spektroskopisch bestätigt

25

Beispiel 4. Tiotropiummethansulfonat

In Analogie zur Vorschrift nach Beispiel 1 wurde ausgehend von Tiotropiumbromid mittels Silbermethansulfonat die Titelverbindung erhalten. Schmp 231°C (aus Methanol), Struktur und Stöchiometrie des Produkts wurden spektroskopisch bestätigt.

30

In analoger Art und Weise werden die erhaltenen Produkte 1 ausgehend von Tiotropiumjodid erhalten.

A III. Charakterisierung der erfindungsgemäßen Synthesubstanzen

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

Die Röntgenpulverdiagramme wurden im Rahmen der vorliegenden Erfindung aufgenommen mittels eines Bruker D8 Advanced mit einem OED (= ortsempfindlicher Detektor) (CuK α - Strahlung, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, 30 kV, 40 mA)

10

Beispiel 1. Tiotropiumbenzoat

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

15

Das für das wasserfreie Tiotropiumbenzoat erhaltene Röntgenpulverdiagramm ist in Figur 1 dargestellt

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

20

Tabelle 1

2θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensität [%]
6,59	13,41	28
8,17	10,81	37
8,51	10,38	41
12,2	7,25	10
12,58	7,03	17
12,78	6,92	5
13,22	6,69	5
14,13	6,27	10
14,87	5,95	3
15,54	5,7	2
16,38	5,41	100

17,1	5,18	11
17,56	5,05	47
18,08	4,9	9
18,71	4,74	23
19,73	4,5	11
19,92	4,45	10
20,83	4,26	4
21,4	4,15	9
21,69	4,09	40
22,35	3,98	10
23,18	3,83	11
23,47	3,79	17
24,14	3,68	11
24,56	3,62	13
24,72	3,6	13
24,98	3,56	13
26,41	3,37	8
27,19	3,28	4
28,09	3,17	7
28,74	3,1	3
29,72	3	4
30,64	2,92	6
31,47	2,84	4
36,18	2,48	4
38	2,37	4

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

- 5 Das nach dem erfindungsgemäßen Syntheseverfahren erhaltene Tiotropiumbenzoat ist hoch kristallin und eignet sich deshalb besonders gut zur Darstellung von beispielsweise

inhalativ zu applizierenden Arzneimittelformulierungen wie Inhalationspulvern oder beispielsweise auch treibgashaltigen Aerosolformulierungen

- 5 Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung ferner auf Tiotropiumbenzoat als solches, insbesondere auf kristallines Tiotropiumbenzoat, gegebenenfalls in Form seiner Hydrate oder Solvate. Besonders bevorzugt ist dabei ein kristallines Tiotropiumbenzoat, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 10,38 \text{ \AA}$, $5,41 \text{ \AA}$, $5,05 \text{ \AA}$ und $4,9 \text{ \AA}$ aufweist.

- 10 Das nach vorstehendem Verfahren erhältliche Tiotropiumbenzoat kann durch gezieltes Einwirken von Feuchtigkeit (i.e. Wasserdampf o.ä.) direkt in sein entsprechendes Hydrat überführt werden. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung ferner vorstehend genanntes Tiotropiumbenzoat in Form seines Hydrats

15 Beispiel 2. Tiotropiumsaccharat

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

- 20 Das für das wasserfreie Tiotropiumsaccharat erhaltene Röntgenpulverdiagramm ist in Figur 2 dargestellt.

In nachstehender Tabelle 2 sind die charakteristischen Peaks und normierten Intensitäten aufgelistet.

25

Tabelle 2

$2 \theta [^\circ]$	$d_{hkl} [\text{\AA}]$	Intensität [%]
6,13	14,42	100
9,34	9,46	2
10,38	8,52	14
12,29	7,19	13
13,15	6,73	6
13,52	6,55	10
14,34	6,17	3

15,19	5,83	7
15,78	5,61	98
16,43	5,39	28
17,20	5,15	2
18,17	4,88	8
18,49	4,79	57
18,81	4,71	9
19,13	4,64	5
19,54	4,54	9
20,05	4,43	19
20,74	4,28	12
21,00	4,23	17
21,94	4,05	21
22,19	4,00	18
22,33	3,98	17
22,55	3,94	15
23,27	3,82	12
23,86	3,73	2
24,77	3,59	32
25,21	3,53	5
25,95	3,43	12
26,61	3,35	11
27,73	3,22	9
28,20	3,16	3
29,89	2,99	2
30,78	2,90	5

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

- 5 Das nach dem erfindungsgemäßen Syntheseverfahren erhaltene Tiotropiumsaccharat ist hoch kristallin und eignet sich deshalb besonders gut zur Darstellung von beispielsweise

inhalativ zu applizierenden Arzneimittelformulierungen wie Inhalationspulvern oder beispielsweise auch treibgashaltigen Aerosolformulierungen

Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung ferner auf Tiotropiumsaccharat als
 5 solches, insbesondere auf kristallines Tiotropiumsaccharat, gegebenenfalls in Form seiner Hydrate oder Solvate. Besonders bevorzugt ist dabei das erfindungsgemäße wasserfreie kristalline Tiotropiumsaccharat, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 14,42 \text{ \AA}$, $5,61 \text{ \AA}$, $4,79 \text{ \AA}$ und $3,59 \text{ \AA}$ aufweist.

10

Beispiel 3. Tiotropiumparatoluolsulfonat

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

15

Das für das wasserfreie Tiotropiumtoluolsulfonat erhaltene Röntgenpulverdiagramm ist in Figur 3 dargestellt.

20 In nachstehender Tabelle 3 sind die charakteristischen Peaks und normierten Intensitäten aufgelistet.

Tabelle 3

$2\theta [^\circ]$	$d_{\text{hm}} [\text{\AA}]$	Intensität [%]
4,70	18,77	5
5,61	15,73	100
7,49	11,80	3
8,93	9,90	2
11,27	7,84	6
13,51	6,55	2
14,26	6,20	2
15,05	5,88	2
15,52	5,71	6
15,71	5,64	6
15,94	5,56	7

16,34	5,42	38
16,96	5,22	11
18,42	4,81	2
19,31	4,59	22
19,92	4,45	9
21,17	4,19	11
22,10	4,02	8
22,69	3,92	4
23,63	3,76	2
26,70	3,34	5
25,62	3,47	2
29,42	3,03	2
30,36	2,94	1

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

- 5 Das nach dem erfindungsgemäßen Syntheseverfahren erhaltene Tiotropiumtoluolsulfonat ist hoch kristallin und eignet sich deshalb besonders gut zur Darstellung von beispielsweise inhalativ zu applizierenden Arzneimittelformulierungen wie Inhalationspulvern oder beispielsweise auch treibgashaltigen Aerosolformulierungen
- 10 Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung ferner auf Tiotropiumtoluolsulfonat als solches, insbesondere auf kristallines Tiotropiumtoluolsulfonat, gegebenenfalls in Form seiner Hydrate oder Solvate. Besonders bevorzugt ist dabei das erfindungsgemäße wasserfreie kristalline Tiotropiumtoluolsulfonat, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 15,73 \text{ \AA}$,
- 15 $5,42 \text{ \AA}$ und $4,59 \text{ \AA}$ aufweist

Beispiel 4. Tiotropiummethansulfonat

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

Das für das wasserfreie Tiotropiummethansulfonat erhaltene Röntgenpulverdiagramm ist in Figur 4 dargestellt

In nachstehender Tabelle 4 sind die charakteristischen Peaks und normierten Intensitäten
5 aufgelistet

Tabelle 4

2θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensität [%]
9,97	8,86	13
10,73	8,24	10
12,08	7,32	39
13,86	6,38	12
14,75	6,00	12
15,45	5,73	20
15,99	5,54	15
16,6	5,34	36
16,94	5,23	14
17,63	5,03	28
17,97	4,93	49
18,65	4,75	5
19,51	4,55	100
19,88	4,46	34
21,17	4,19	37
21,59	4,11	4
22,29	3,98	14
22,9	3,88	19
23,35	3,81	14
24,62	3,61	13
24,87	3,58	13
25,66	3,47	8
25,96	3,43	10
26,25	3,39	7

26,57	3,35	9
27,14	3,28	8
27,56	3,23	12
27,94	3,19	10
28,32	3,15	8
28,83	3,09	12
29,22	3,05	3
30,06	2,97	11

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

- 5 Das nach dem erfindungsgemäßen Syntheseverfahren erhaltene Tiotropiummethansulfonat ist hoch kristallin und eignet sich deshalb besonders gut zur Darstellung von beispielsweise inhalativ zu applizierenden Arzneimittelformulierungen wie Inhalationspulvern oder beispielsweise auch treibgashaltigen Aerosolformulierungen
- 10 Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung ferner auf Tiotropiummethansulfonat als solches, insbesondere auf kristallines Tiotropiummethansulfonat, gegebenenfalls in Form seiner Hydrate oder Solvate. Besonders bevorzugt ist dabei das erfindungsgemäße wasserfreie kristalline Tiotropiummethansulfonat, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 7,32 \text{ \AA}$,
- 15 $5,34 \text{ \AA}$, $4,93 \text{ \AA}$, $4,55 \text{ \AA}$ und $4,19 \text{ \AA}$ aufweist.

B. Arzneimittelformulierungen

- Die vorliegende Erfindung betrifft ferner neue Arzneimittelformulierungen, die die vorstehend genannten neuen Tiotropiumsalze Tiotropiumbenzoat, Tiotropiumsaccharat,
- 20 Tiotropiumtoluolsulfonat oder Tiotropiummethansulfonat enthalten. Die Bezeichnung Tiotropiumsalz ist im nachstehenden Teil der Beschreibung als Bezugnahme auf alle vier der vorstehend genannten neuen Tiotropiumsalze zu verstehen, sofern nicht eine explizite Nennung nur eines oder mehrerer der genannten Salze erfolgt. Die neuen Tiotropiumsalze werden bevorzugt inhalativ appliziert. Hierzu kommen inhalativ applizierbare
- 25 Pulverformulierungen, treibgashaltige Aerosolformulierungen oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.

B.1. Inhalationspulver

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Inhalationspulver enthaltend 0,001 bis 3 % Tiotropium in Form eines der erfindungsgemäßen neuen Tiotropiumsalze im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff. Unter Tiotropium ist dabei das

5 Ammoniumkation zu verstehen.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Inhalationspulver, die 0,01 bis 2 % Tiotropium enthalten. Besonders bevorzugte Inhalationspulver enthalten Tiotropium in einer Menge von etwa 0,03 bis 1 %, bevorzugt 0,05 bis 0,6 %, besonders bevorzugt 0,06 bis 0,3 %.

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

Vorstehend genannte Anteile an Tiotropium sind bezogen auf die Menge enthaltenen Tiotropiumkations. Die sich aus dieser Menge ergebende absolute Menge der neuen Tiotropiumsalze, die in die jeweiligen Formulierungen eingesetzt werden, ist für den Fachmann ohne große Schwierigkeiten errechenbar.

15

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

20

Als physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe, die zur Darstellung der im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhaletten 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, Dextrose, Maltodextrin, Stärke, Cellulose),

25

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,

30

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.

35

Die Hilfstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250 µm, bevorzugt zwischen 10 und 150 µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80 µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfstoffen feinere Hilfstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 µm beizumischen. Die Bestimmung der mittleren Teilchengröße kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen (siehe beispielsweise WO 02/30389, Abschnitte A und C). Letztgenannte feinere Hilfstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisiertes Tiotropiumsalz, welches vorzugsweise durch eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10 µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5 µm gekennzeichnet ist, der Hilfstoffmischung beigemischt. Die Bestimmung der mittleren Teilchengröße kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen (siehe beispielsweise WO 02/30389, Abschnitt B). Verfahren zum Mahlen und Mikronisieren von Wirkstoffen sind im Stand der Technik bekannt.

Wird als Hilfstoff keine spezifisch hergestellte Hilfstoffmischung verwendet, gelangen besonders bevorzugt solche Hilfstoffe zur Anwendung, die eine mittlere Teilchengröße von 10 - 50 µm und einen 10 %-Feinanteil von 0,5 bis 6 µm aufweisen. Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im hier verwendeten Sinne der 50 %-Wert aus der Volumenverteilung gemessen mit einem Laserdiffraktometer nach der Trockendispersionsmethode verstanden (siehe beispielsweise WO 02/30389, Abschnitte A und C). Analog ist unter dem 10 %-Feinanteil im hier verwendeten Sinne der 10 %-Wert aus der mit einem Laserdiffraktometer gemessenen Volumenverteilung zu verstehen. Mit anderen Worten steht im Sinne der vorliegenden Erfindung der 10 %-Feinanteil-Wert für die Teilchengröße, unterhalb derer 10% der Teilchenmenge liegt (bezogen auf Volumenverteilung).

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

In besonders bevorzugten Inhalationspulvern ist der Hilfstoff durch eine mittlere Teilchengröße von 12 bis 35 µm, besonders bevorzugt von 13 bis 30 µm gekennzeichnet.

Ferner sind insbesondere solche Inhalationspulver besonders bevorzugt, in denen der 10 %-Feinanteil etwa 1 bis 4 μm , bevorzugt etwa 1,5 bis 3 μm beträgt.

- Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind entsprechend der der vorliegenden
- 5 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 %

- Nach Einwaage der Ausgangsmaterialien erfolgt die Herstellung der Inhalationspulver aus dem Hilfsstoff und dem Wirkstoff unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 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 gemacht.

- 30 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.

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

Besonders bevorzugt werden die das erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltenden Kapseln mit einem Inhalator appliziert, wie er in Figur 5 dargestellt ist.
10 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
15 Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12, sowie Luftdurchlasslöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstandes.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
20 Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma, dadurch gekennzeichnet, dass der vorstehend beschriebene, in Figur 5 dargestellte Inhalator zur Anwendung gelangt.

Für die Anwendung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mittels pulverhaltiger
25 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
30 Polyethylen als eines der erfindungsgemäß besonders bevorzugten Kapselmaterialien verwendet, gelangt vorzugsweise Polyethylen mit einer Dichte zwischen 900 und 1000 kg/m³, bevorzugt von 940 - 980 kg/m³, besonders bevorzugt von etwa 960 - 970 kg/m³ (high-density Polyethylen) zur Anwendung.

Die synthetischen Kunststoffe im Sinne der Erfindung können vielseitig mittels dem im
35 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.

5

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Kapseln, die vorstehend genanntes erfindungsgemäßes Inhalationspulver enthalten. Diese Kapseln können etwa 1 bis 20 mg, bevorzugt etwa 3 bis 15 mg, besonders bevorzugt etwa 4 bis 12 mg Inhalationspulver enthalten. Erfindungsgemäß bevorzugte Formulierungen enthalten 10 4 bis 6 mg 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 15 mehreren der vorstehend beschriebenen, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßigem Inhalationspulver gekennzeichneten Kapseln in Verbindung mit dem Inhalator gemäß Figur 5.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der vorstehend genannten, durch 20 einen Gehalt an erfindungsgemäßigem Inhalationspulver gekennzeichneten Kapseln, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma.

Die Darstellung von befüllten Kapseln, die die erfindungsgemäßen Inhalationspulver 25 enthalten, erfolgt nach im Stand der Technik bekannten Verfahren durch Befüllung der leeren Kapseln mit den erfindungsgemäßen Inhalationspulvern.

B 1 1 Beispiele für erfindungsgemäße Inhalationspulver

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden 30 Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

B.1.1.1 Ausgangsmaterialien

Wirkstoff

- Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver werden die
- 5 erfindungsgemäßen neuen kristallinen Tiotropiumsalze verwendet. Die Mikromisierung dieser Wirkstoffe erfolgt in Analogie zu im Stand der Technik bekannten Verfahren (siehe beispielsweise WO 03/078429 A1)

Hilfsstoff.

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

15

B.1.1.2. Darstellung der erfindungsgemäßen Pulverformulierungen.

D Apparatives

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

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

- 25 Handsieb: 0,135 mm Maschenweite

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

30

Kapselfüllmaschine.

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

Formulierungsbeispiel 1**Pulvermischung.**

Zur Herstellung der Pulvermischung werden 299,39 g Hilfsstoff und 0,61 g mikronisiertes
 5 Tiotropiumsalz eingesetzt. In den daraus erhaltenen 300 g Inhalationspulver beträgt der
 Wirkstoffanteil bezogen auf Tiotropium 0,16 % im Falle des Tiotropiumbenzoats oder des
 Tiotropiummethansulfonats und 0,14 % im Falle des Tiotropiumsaccharats oder
 Tiotropiumtoluolsulfonats

10 Über ein Handsieb mit einer Maschenweite von 0,315 mm werden in einen geeigneten
 Mischbehälter ca. 40-45 g Hilfsstoff vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd das
 Tiotropiumsalz in Portionen von ca. 90-110 mg und Hilfsstoff in Portionen von etwa 40-45
 g schichtweise eingegeben. Die Zugabe des Hilfsstoffs und des Wirkstoffs erfolgt in 7 bzw
 6 Schichten

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

20 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.

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

Formulierungsbeispiel 3.

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

35

Formulierungsbeispiel 4

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

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

Formulierungsbeispiel 5

10	Tiotropiummethansulfonat	0,0113 mg
	Lactose Monohydrat.	5,4887 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total	105,5 mg

Formulierungsbeispiel 6.

15	Tiotropiumtoluolsulfonat	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat	5,4775 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln.</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total	105,5 mg

20

Formulierungsbeispiel 7:

	Tiotropiumbenzoat.	0,0056 mg
	Lactose Monohydrat	5,4944 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln.</u>	<u>100,0 mg</u>
25	Total	105,5 mg

Formulierungsbeispiel 8:

	Tiotropiummethansulfonat.	0,0056 mg
	Lactose Monohydrat	5,4944 mg
30	<u>Polyethylen-Kapseln.</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total	105,5 mg

Formulierungsbeispiel 9.

	Tiotropiummethansulfonat	0,0056 mg
	Lactose Monohydrat ^{*)}	9,9944 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln</u>	<u>100,0 mg</u>
5	Total	110,0 mg

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

Formulierungsbeispiel 10.

10	Tiotropiumtoluolsulfonat	0,0113 mg
	Lactose Monohydrat ^{*)}	9,9887 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total	110,0 mg

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

Formulierungsbeispiel 11

	Tiotropiumtoluolsulfonat	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat	9,9775 mg
20	<u>Polyethylen-Kapseln</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total	110,0 mg

B.2. Treibgas haltige Inhalationsaerosole

Die neuen Tiotropiumsalze können gegebenenfalls auch in Form von treibgas haltigen Inhalationsaerosolen appliziert werden. Hierzu können Aerosollösungsformulierungen oder Aerosolsuspensionsformulierungen zum Einsatz gelangen.

B.2.1 Aerosol-lösungsformulierungen

Die Bezeichnung Aerosollösungsformulierung steht dabei für pharmazeutische Formulierungen in denen das Tiotropiumsalz sowie gegebenenfalls zum Einsatz gelangende Hilfsstoffe vollständig gelöst sind.

Die vorliegende Erfindung stellt die neuen Tiotropiumsalze enthaltende Aerosolformulierungen bereit, die neben einem der vorstehenden Tiotropiumsalze ein HFA Treibmittel, ein Cosolvens und eine anorganische oder organische Säure enthalten und die

ferner dadurch gekennzeichnet sind, dass die Konzentration der Säure so bemessen ist, dass sie in wässriger Lösung einem pH im Bereich range von 2.5 - 4.5 entspricht.

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

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

10

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

15 Die erfindungsgemäßen Aerosollösungsformulierungen enthalten vorzugsweise eine solche Menge an neuem Tiotropiumsalz, dass der Anteil an enthaltenem Tiotropium-kation zwischen 0,00008 und 0,4 %, bevorzugt zwischen 0,0004 und 0,16 %, besonders bevorzugt zwischen 0,0008 und 0,08 % beträgt.

20 Geeignet als HFA-Treibmittel sind im Rahmen der Aerosollösungsformulierungen solche, die mit den verwendeten Co-solventien eine homogene Treibmittelformulierung bilden, in der eine therapeutisch wirksame Menge des Tiotropiumsalzes gelöst werden kann. Erfindungsgemäß bevorzugt gelangen als HFA-Treibmittel Treibmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1,1,1,2-Tetrafluoroethan (HFA-134(a)), 1,1,1,2,3,3,3-
25 Heptafluoropropan (HFA-227), HFA-32 (Difluoromethan), HFA-143(a) (1,1,1-Trifluoroethan), HFA-134 (1,1,2,2-tetrafluoroethane) und HFA-152a (1,1-Difluoroethan zur Anwendung. HFA-134(a) und HFA-227 sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt, wobei HFA-134(a) erfindungsgemäß besondere Bedeutung zukommt. Neben den vorstehend genannten HFA-Treibmitteln können auch nicht-halogemerte Treibgase allein
30 oder im Gemisch mit einem oder mehreren der vorstehend genannten HFA-Treibmittel zum Einsatz gelangen. Beispiele für solche nicht-halogemerten Treibmittel sind gesättigte Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise n-Propan, n-Butan oder Isobutane, oder auch Ether wie beispielsweise Diethylether

- Als Säuren können erfindungsgemäß organische oder anorganische Säuren eingesetzt werden. Anorganische Säuren sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, wobei erfindungsgemäß der Einsatz von Salz- oder Schwefelsäure, besonders der von Salzsäure bevorzugt ist. Organische Säuren sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Maleinsäure, Benzoesäure oder Weinsäure, wobei Ascorbinsäure und Zitronensäure erfindungsgemäß bevorzugt sind.
- Die erfindungsgemäßen Aerosollösungsformulierungen können in analogie zu im Stand der Technik bekannten Verfahren erhalten werden.
- Gegebenenfalls können pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe in den erfindungsgemäßen Aerosollösungsformulierungen enthalten sein. Beispielsweise können lösliche oberflächenaktive Mittel und Schmiermittel zum Einsatz gelangen. Als Beispiele für solche löslichen oberflächenaktiven Mittel und Schmiermittel seien genannt Sorbitantrioläthyl, Lecithin oder auch Isopropylmyristat. Als Hilfsstoffe können darüberhinaus Antioxidantien (beispielsweise Ascorbinsäure oder Tocopherol), geschmacksmaskierende Agentien (beispielsweise Menthol, Süßungsmittel und künstliche oder natürliche Aromastoffe) enthalten sein.
- Beispiele für erfindungsgemäß einsetzbare Cosolventien sind Alkohole (beispielsweise Ethanol, Isopropanol und Benzylalkohol), Glykole (beispielsweise Propylenglykol, Polyethylenglykole, Polypropylenglykol, Glykolether, Blockcopolymere des Oxyethylens und Oxypropylens) oder auch weitere Substanzen wie beispielsweise Glycerol, Polyoxyethylenalkohole, Polyoxetethylenfettalkylester und Glykofurol (wie beispielsweise Glykofurol 75). Ein erfindungsgemäß bevorzugtes Cosolvens ist Ethanol.
- Die Menge an in die erfindungsgemäßen Formulierungen einsetzbarem Cosolvens liegt vorzugsweise im Bereich von 5-50 %, bevorzugt 10 - 40 %, besonders bevorzugt 15 - 30 % bezogen auf die Gesamtformulierung.
- Sofern nicht gegenteilig angegeben, sind prozentuale Angaben im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Gewichtsprozent zu verstehen.

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

5

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

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

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der vorstehend genannten, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßem neuen Tiotropiumsalz gekennzeichneten

- 15 Aerosollösungsformulierungen 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 Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden

- 20 beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

B.2.1.1 Beispiele für Aerosollösungsformulierungen

Formulierungsbeispiel 12:

25

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

Formulierungsbeispiel 13:

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

Formulierungsbeispiel 14:

5

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

Formulierungsbeispiel 15:

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

10

Formulierungsbeispiel 16:

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

Formulierungsbeispiel 17

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

5 Formulierungsbeispiel 18.

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

Formulierungsbeispiel 19

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

Formulierungsbeispiel 20

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

5 Formulierungsbeispiel 21.

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

B.2.2. Aerosolsuspensionsformulierungen

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Suspensionen der erfindungsgemäßen neuen

- 10 Tiotropiumsalze 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_2F_2 , CF_3CH_3 , Isobutan, Isopentan und Neopentan

- 15 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 beiden Treibgaskomponenten zum Einsatz gelangen können, frei variabel

- 20 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

Treibgaskomponente vorzugsweise unter 50 %, bevorzugt unter 40% besonders bevorzugt unter 30%

- Die erfindungsgemäßen Suspensionen enthalten vorzugsweise eine solche Menge an neuem Tiotropiumsalz, dass der Anteil an Tiotropiumkation zwischen 0,001 bis 0,8%,
5 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.

10

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

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

- 20 Die in den erfindungsgemäßen Suspensionen gegebenenfalls enthaltenen 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, Glycerylmyristat, Glycerylmonolaurat, Glycerylmonooleat, Glycerylmonosterat,
25 Glycerylmonocinoleat, Cetylalcohol, Sterylalcohol, Cetylpyridiniumchlorid, 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.

30

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.

- 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,
- 5 Phosphorsäure, Salzsäure oder Zitronensäure, besonders bevorzugt Salzsäure oder Zitronensäure

- 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
- 10 bevorzugt 0,001-0,01 % eingesetzt, wobei ein Anteil von 0,001-0,005 % erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung ist.

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

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

- 25 Im Hinblick auf die inhalative Applikation ist es erforderlich, die Wirkstoffe in feinteiliger Form bereitzustellen. Die erfindungsgemäßen neuen Tiotropiumsalze werden dazu entweder gemahlen (mikronisiert) oder über andere technische, im Stand der Technik prinzipiell bekannte Verfahren (beispielsweise Präzipitation, Sprühtrocknung) in feinteiliger Form gewonnen. Verfahren zur Mikronisierung von Wirkstoffen sind im Stand
- 30 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

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung zielt auf Suspensionen, die lediglich einer
5 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 Formulierung mit dem oder den Treibgasen (ggf. bei niedrigen Temperaturen) gemischt
10 und in geeignete Behälter abgefüllt.

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Suspensionen können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (pMDIs = pressurized metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden
15 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 Suspensionen enthalten.

20

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

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

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

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

B.2.1.2 Beispiele für Aerosolsuspensionsformulierungen

- 10 Suspensionen enthaltend neben Wirkstoff und Treibgas weitere Bestandteile

Formulierungsbeispiel 22.

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

- 15 **Formulierungsbeispiel 23:**

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

Formulierungsbeispiel 24.

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

Formulierungsbeispiel 25

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

Formulierungsbeispiel 26.

5

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

Formulierungsbeispiel 27

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

10 **Formulierungsbeispiel 28**

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

Formulierungsbeispiel 29.

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

Formulierungsbeispiel 30

5

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

Suspensionen enthaltend lediglich Wirkstoff und Treibgas

Formulierungsbeispiel 31

10

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

Formulierungsbeispiel 32.

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

Formulierungsbeispiel 33

15

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

Formulierungsbeispiel 34

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

Formulierungsbeispiel 35.

5

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

Formulierungsbeispiel 36

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

10 **Formulierungsbeispiel 37**

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

Formulierungsbeispiel 38.

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

15

B.3 Treibgasfreie Inhalationsaerosole

Die neuen Tiotropiumsalze können gegebenenfalls auch in Form von treibgasfreien Inhalationsaerosolen appliziert werden. Zur Applikation dieser treibgasfreien Inhalationsaerosole werden die neuen Tiotropiumsalze in Form von Arzneimittellösungen
5 bereitgestellt.

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

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

Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Formulierung liegt zwischen 2,0 und 4,5, bevorzugt zwischen 2,5 und 3,5 und stärker bevorzugt zwischen 2,7 und 3,3 und besonders bevorzugt zwischen 2,7 und 3,2. Am stärksten bevorzugt sind pH-Werte mit einer oberen Grenze von
20 3,1

Der pH-Wert wird durch Zugabe von pharmakologisch verträglichen Säuren eingestellt. Beispiele für diesbezüglich bevorzugte anorganische Säuren sind: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure,
25 Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit dem Wirkstoff ein Säureadditionssalz bilden.

Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt, wobei Zitronensäure am stärksten bevorzugt ist. Gegebenenfalls können auch
30 Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die

neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmacksstoffe oder Antioxidantien besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Als anorganische Säuren wird ausdrücklich Salzsäure genannt.

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

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

- 15 Eine andere Ausführungsform beinhaltet Edtinsäure und/oder die genannten Salze davon

- In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 10 mg / 100 ml. In diesem Fall findet sich ein bevorzugter Bereich zwischen 5 mg/
20 100 ml und kleiner 10 mg/100 ml oder ein anderer zwischen größer 0 und 5 mg/100ml

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

- 25 In einer bevorzugten Ausführungsform wird auf diesen Zusatz gänzlich verzichtet

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

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

35

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

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

10 Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche und therapeutisch sinnvolle Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem Wirkstoff in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt enthalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten
15 Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Sorbitantrioleat, Polyvinylpyrrolidon, sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung verlängern, Geschmacksstoffe,
20 Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid

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

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

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und einem der
35 neuen Tiotropamsalze nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

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

B.3.1 Beispiele für treibgasfreie Inhalationsaerosole

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

Formulierungsbeispiel 39:

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

Formulierungsbeispiel 40

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

Formulierungsbeispiel 41:

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

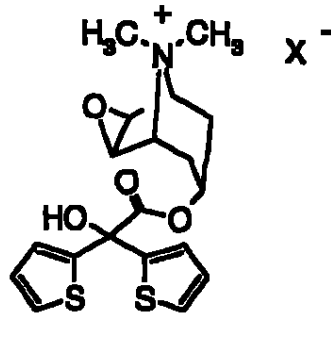
Formulierungsbeispiel 42

5

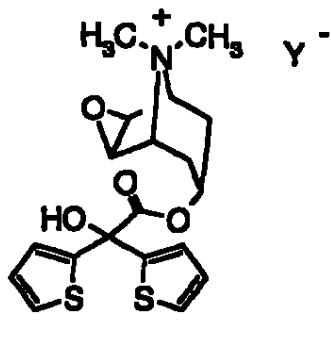
Bestandteile	Menge
Tiotropiummethansulfonat	0,04 g
Benzalkoniumchlorid	10 mg
Natriumedetat	10 mg
1N HCl (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100 g

Patentansprüche

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



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



wenn

- 10 Y^- ein von X^- verschiedenes Anion ausgewählt aus der Gruppe der Halogenide
bedeutet,
mit einem Salz AgX , in dem X die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, in
einem geeigneten Lösemittel umgesetzt wird

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

- 3) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösemittel
Acetonitril verwendet wird.

- 4) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass solche Verbindungen der Formel 2 als Ausgangsprodukt zum Einsatz gelangen, bei denen Y^- ein von X^- verschiedenes Halogenid ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid und Jodid bedeutet.
- 5) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, in denen X^- ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Jodid, C_1 - C_4 -Alkylsulfat, Sulfat, Hydrogensulfat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Nitrat, Maleat, Acetat, Trifluoracetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Saccharat, und Benzoeat, oder C_1 - C_4 -Alkylsulfonat, welches am Alkylrest gegebenenfalls ein-, zwei oder dreifach durch Fluor substituiert sein kann, oder Phenylsulfonat, wobei das Phenylsulfonat am Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein kann, bedeutet
- 6) Verwendung der Verbindungen der Formel 2 worin Y^- die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben kann, als Ausgangsverbindung zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1
- 7) Ausgangsverbindungen der Formel 2 worin Y^- bis auf Bromid die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben kann, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate.
- 8) Ausgangsverbindung der Formel 2 nach Anspruch 7, in denen Y^- Iodid bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate
- 9) Verbindungen der Formel 1 worin X^- bis auf Bromid die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben kann, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate.
- 10) Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 9, in denen X^- Benzoeat, Saccharat, Toluolsulfonat oder Methansulfonat bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate

- 11) Kristallines Tiotropiumbenzoat, gegebenenfalls in Form seiner Solvate oder Hydrate
- 5 12) Kristallines Tiotropiumbenzoat nach Anspruch 11, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 10,38 \text{ \AA}$, $5,41 \text{ \AA}$, $5,05 \text{ \AA}$ und $4,9 \text{ \AA}$ aufweist.
- 13) Kristallines Tiotropiumsaccharat, gegebenenfalls in Form seiner Solvate oder Hydrate
- 10 14) Kristallines Tiotropiumsaccharat nach Anspruch 13, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 14,42 \text{ \AA}$, $5,61 \text{ \AA}$, $4,79 \text{ \AA}$ und $3,59 \text{ \AA}$ aufweist.
- 15 15) Kristallines Tiotropiumtoluolsulfonat, gegebenenfalls in Form seiner Solvate oder Hydrate
- 16) Kristallines Tiotropiumtoluolsulfonat nach Anspruch 15, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 15,73 \text{ \AA}$, $5,42 \text{ \AA}$ und $4,59 \text{ \AA}$ aufweist.
- 20 17) Kristallines Tiotropiummethansulfonat, gegebenenfalls in Form seiner Solvate oder Hydrate.
- 25 18) Kristallines Tiotropiummethansulfonat nach Anspruch 17, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 7,32 \text{ \AA}$, $5,34 \text{ \AA}$, $4,93 \text{ \AA}$, $4,55 \text{ \AA}$ und $4,19 \text{ \AA}$ aufweist.
- 30 19) Verwendung eines Tiotropiumsalzes nach einem der Ansprüche 9 bis 18 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma.

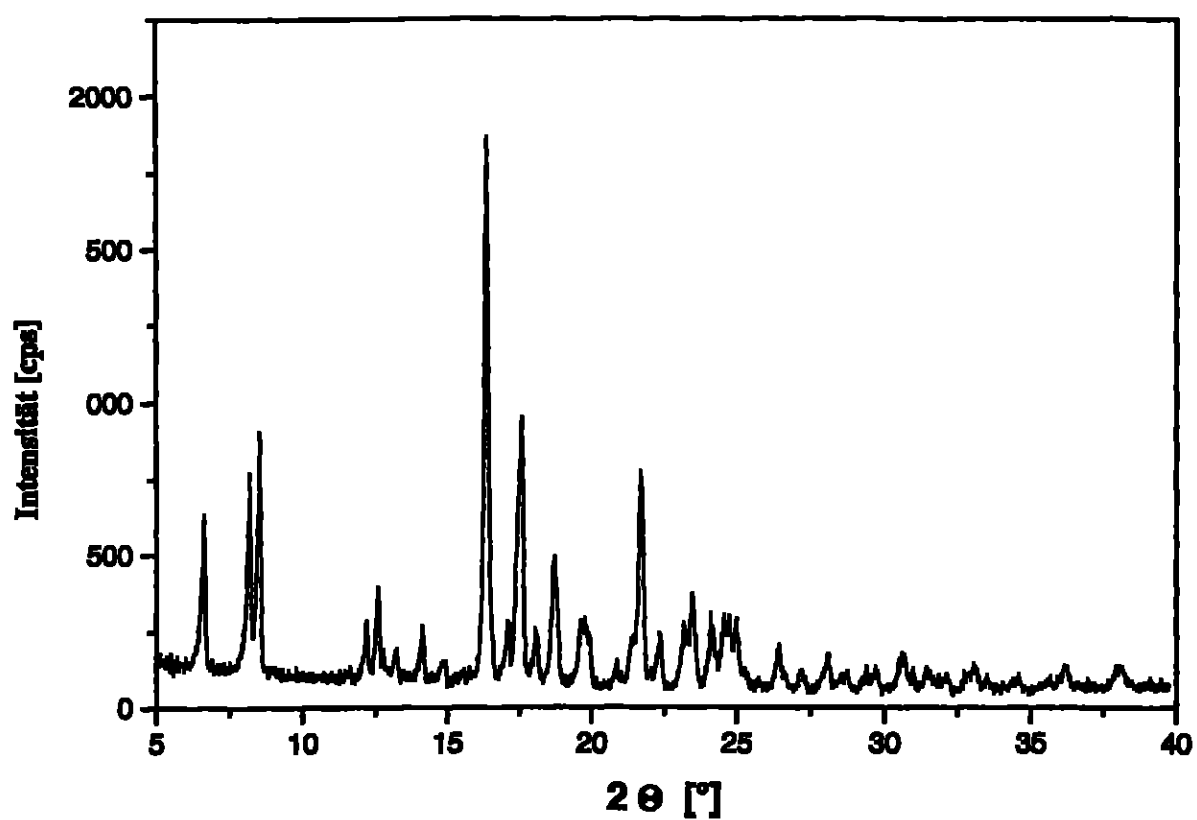
- 20) Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet dass es ein Tiotropiumsalz nach einem der Ansprüche 9 bis 18 enthält.
- 21) Arzneimittel nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für
5 die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 22) Arzneimittel nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige Doneraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder -suspensionen handelt.
- 10 23) Arzneimittel nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches neben dem Tiotropiumsalz einen oder mehrere geeignete physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe ausgewählt aus der Gruppe der Monosaccharide, der Disaccharide, der Oligo- und Polysaccharide, der Polyalkohole, der Cyclodextrine, der
15 Aminocolluren oder auch der Salze oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander enthält
- 24) Arzneimittel nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass der Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Glucose, Fructose, Arabinose, Lactose, Saccharose, Maltose, Trehalose, Dextrane, Dextrine, Maltodextrin, Stärke, Cellulose,
20 Sorbit, Mannit, Xylit, α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin, γ -Cyclodextrin, Methyl- β -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin, Argininhydrochlorid, Natriumchlorid oder Calciumcarbonat, oder Mischungen davon
- 25) Arzneimittel nach Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, daß es zwischen
25 0,01 bis 2 % Tiotropium enthält.
- 26) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 23 bis 25
- 30 27) Arzneimittel nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches das Tiotropiumsalz in gelöster oder dispergierter Form enthält.

28) Arzneimittel nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung oder -suspension handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält

1/5

Figur 1 Röntgenpulverdiagramm von wasserfreiem Tiotropiumbenzoat

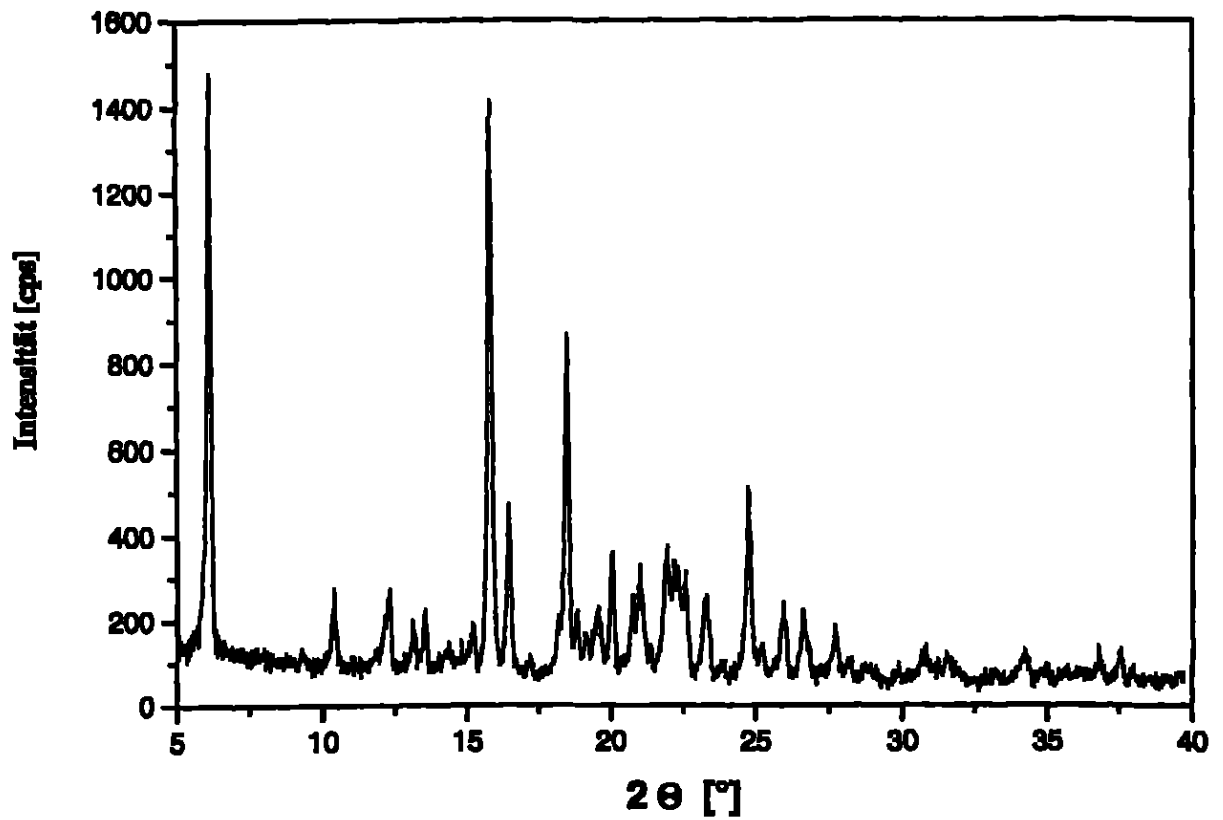
5



2/5

Figur 2 Röntgenpulverdiagramm von wasserfreiem Tiotropiumsaccharat

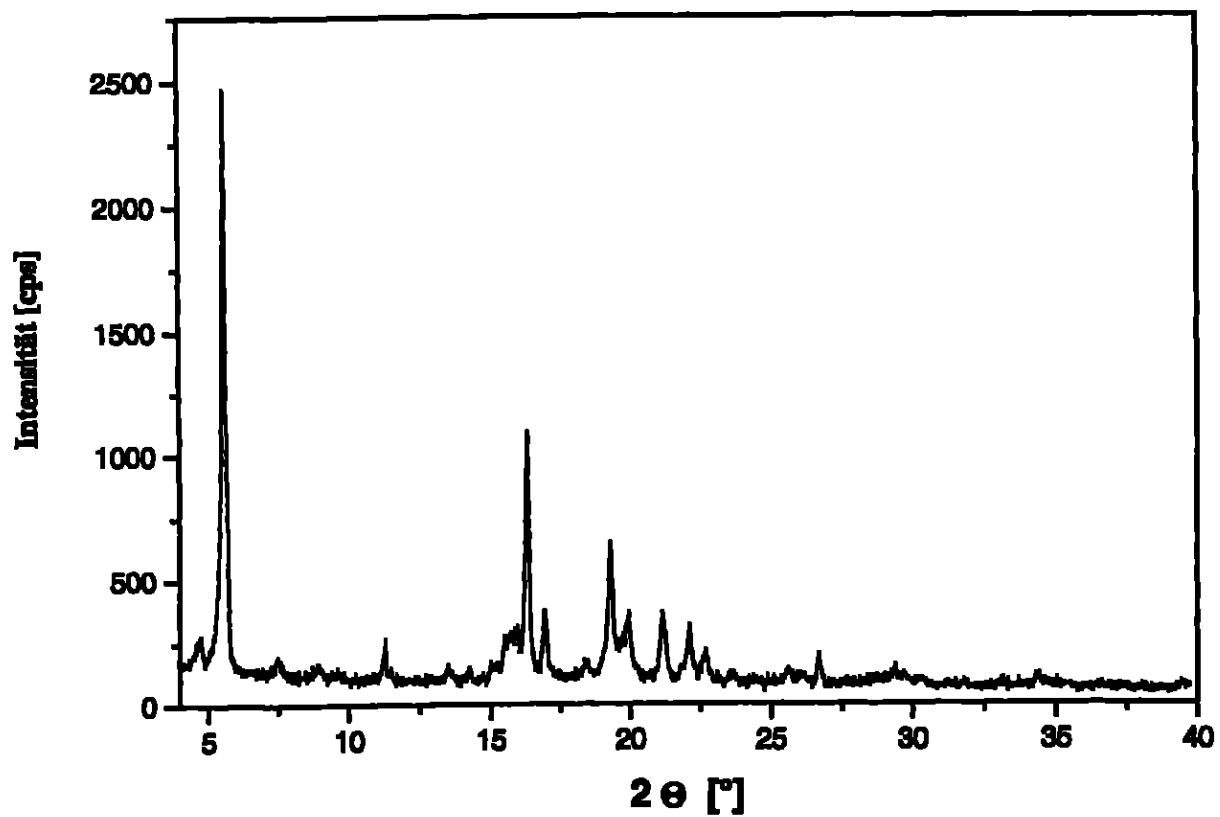
5



3/5

Figur 3 Röntgenpulverdiagramm von wasserfreiem Tiotropiumtoluolsulfonat

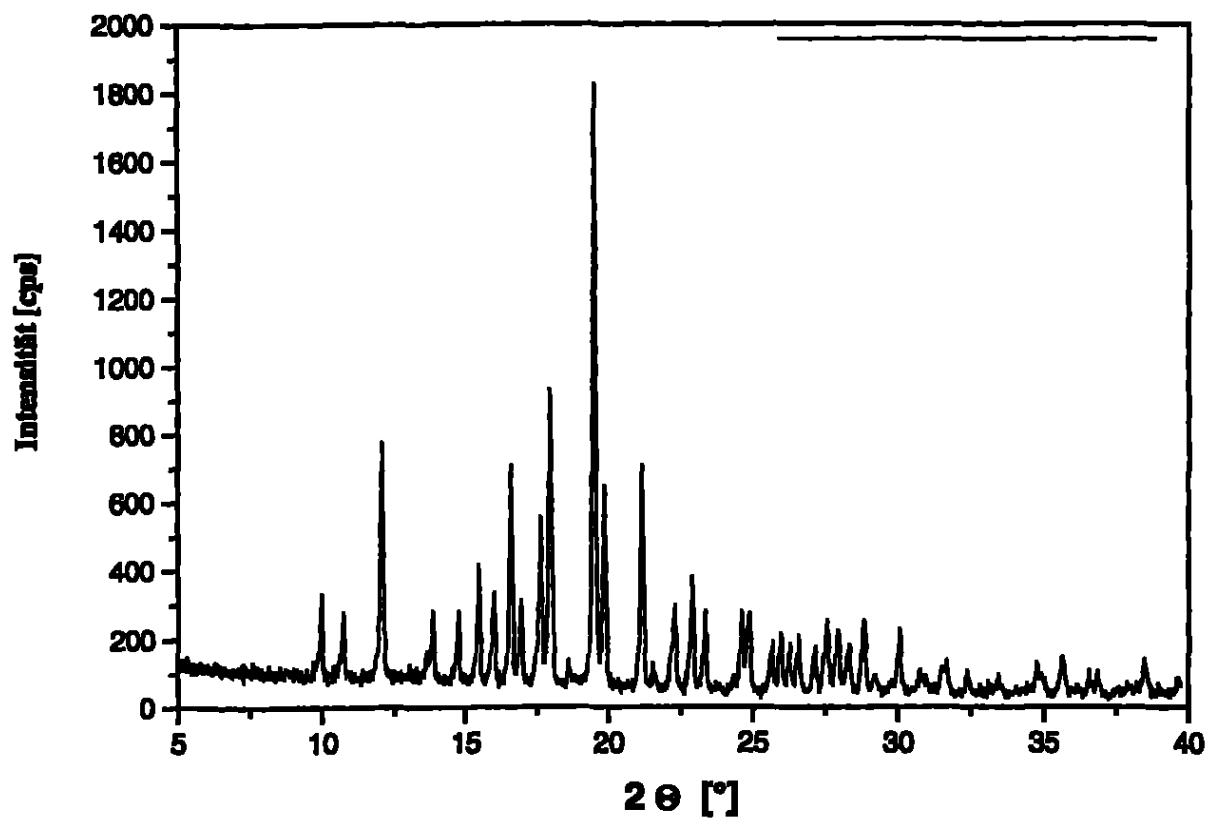
5



4/5

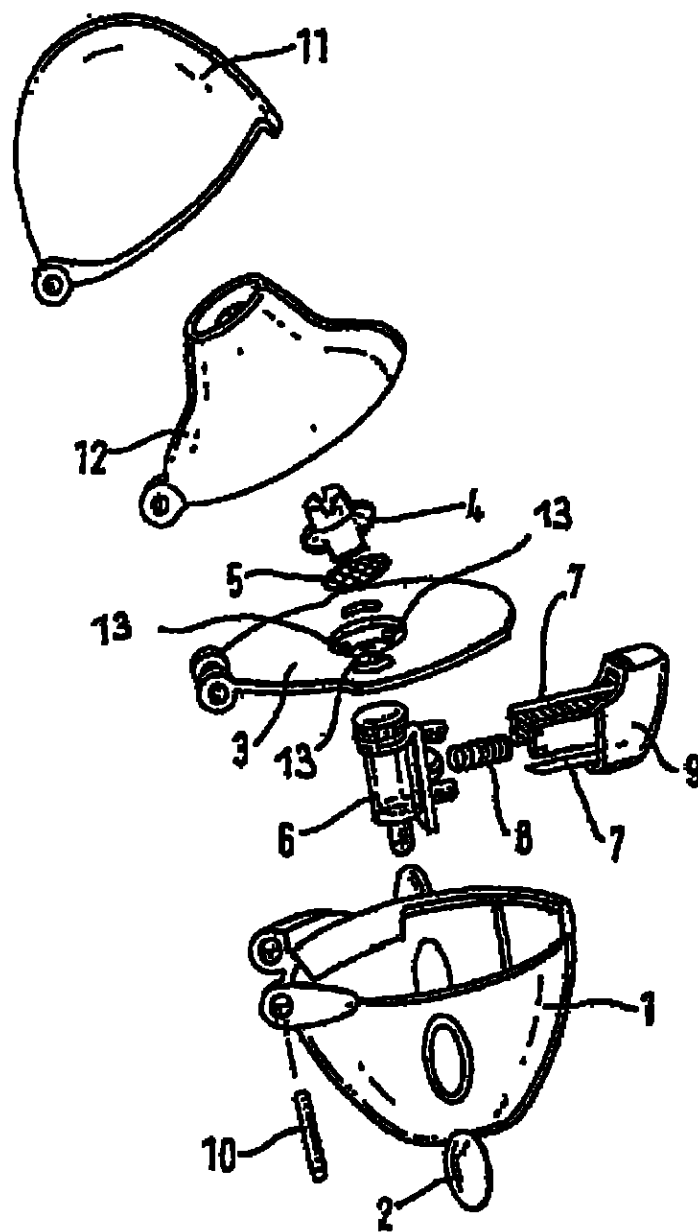
Figur 4 Röntgenpulverdiagramm von wasserfreiem Tiotropiummethansulfonat

5



5/5

Figur 5

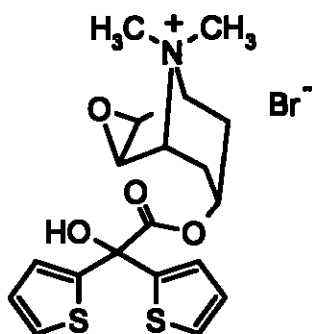


**NUEVAS SALES DE TIOTRÓPIO, PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN,
ASÍ COMO FORMULACIONES MEDICAMENTOSAS QUE LAS CONTIENEN**

La invención se refiere a nuevas sales de tiotropio, a procedimientos para su
5 preparación a formulaciones medicamentosas que las contienen, así como a su uso
para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respi-
ratorias, en especial para el tratamiento de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva
crónica) y asma

10 **Antecedentes de la invención**

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



15 El bromuro de tiotropio representa un anticolinérgico altamente eficaz de acción
prolongada, que puede ser utilizado para la terapia de enfermedades de las vías respi-
ratorias, en especial de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma. Por
el término tiotropio se entiende el catión de amonio libre

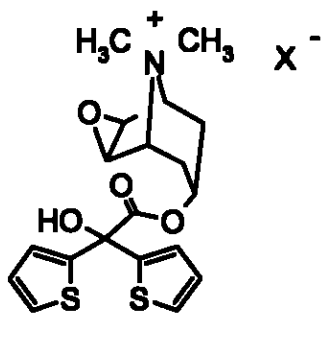
Hasta ahora no se han descrito explícitamente en el estado de la técnica otras
20 sales del tiotropio que el bromuro. Por medio de la metodología descrita en el docu-
mento EP 418 716 (compárese el esquema 1) se debería poder acceder asimismo de
forma análoga a los halogenuros, así como los alquil- y aril-sulfonatos del tiotropio.
Sin embargo, mediante esta metodología no se pueden obtener otras sales del tiotro-
pio

25 Es misión de la presente invención poner a disposición nuevas sales de tiotro-
pio, así como un procedimiento de síntesis alternativo para su preparación, que permi-
ta la síntesis de nuevas sales de tiotropio por medio de una metodología simple, de
uso universal y cuidadosa

Descripción detallada de la invención

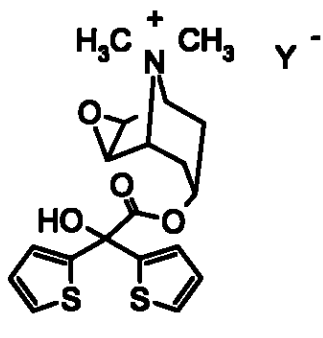
El problema mencionado al principio se resuelve por medio del procedimiento conforme a la invención, descrito a continuación

La invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevas sales de tiotropio de la fórmula 1



en la cual X^- significa un anión,

caracterizado porque se hace reaccionar una sal de tiotropio de la fórmula 2



10 en la cual

Y^- significa un anión distinto de X^- , seleccionado del grupo de los halogenuros, con una sal AgX , en la cual X puede tener los significados indicados con anterioridad en un disolvente apropiado

15 En el procedimiento según la invención se emplean como fuente para los aniones X^- sales de plata AgX . En principio, el procedimiento es adecuado para preparar todos los compuestos de la fórmula 1, cuyo anión X^- forma con plata sales de plata solubles

20 El procedimiento según la invención se lleva a cabo preferentemente en un disolvente polar. Con preferencia especial se utilizan aquellos disolventes, en los cuales las sales de plata AgX son solubles, mientras que, por el contrario, las sales de plata AgY resultantes son insolubles. Disolventes preferidos son disolventes polares apróticos seleccionados del grupo de las amidas tales como, por ejemplo, dimetilformamida

y N-metil-pirrolidinona de los éteres tales como, por ejemplo, tetrahydrofurano, dioxano, éter dimetílico y de los nitrilos tales como, por ejemplo, acetonitrilo. Con preferencia especial se utilizan como disolventes dimetilformamida, N-metil-pirrolidinona, tetrahydrofurano, dioxano, éter dimetílico o acetonitrilo, prefinéndose especialmente según la invención el acetonitrilo

Para llevar a cabo el procedimiento según la invención, referido al compuesto de partida 2 empleado, se requieren cantidades estequiométricas de la sal de plata AgX. Pero, eventualmente, la sal de plata también puede emplearse en exceso (por ejemplo, 1,1 equivalentes refendo a 2)

La reacción según la invención se lleva a cabo preferentemente por incorporación del compuesto de la fórmula 2, así como la sal de plata AgX en uno de los disolventes previamente mencionados y por reacción a una temperatura de al menos 0°C hasta a lo sumo la temperatura de ebullición del disolvente empleado. Sin embargo, la reacción se lleva a cabo preferentemente a menos de 100°C, con preferencia especial a menos de 80°C, con mayor preferencia a menos de 60°C. Con preferencia especial la reacción según la invención se realiza a una temperatura en el intervalo de 10–40°C con preferencia a aproximadamente 20–30°C. En comparación con la reacción a mayores temperaturas las temperaturas en el intervalo de aproximadamente 10–40°C pueden conducir a tiempos más largos de reacción. No obstante, según la invención, se prefieren temperaturas de reacción en el intervalo de aproximadamente 10–40°C debido a las cuidadosas condiciones de reacción

Se prefiere según la invención el procedimiento conforme a la invención, en el cual se emplean aquellos compuestos de la fórmula 2 como producto de partida, en los cuales

Y⁻ representa un halogenuro distinto de X⁻, seleccionado del grupo compuesto por fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro, en donde son especialmente importantes según la invención el cloruro, el bromuro y el yoduro, preferentemente el bromuro y el yoduro

Con preferencia especial, por medio del procedimiento mencionado con anterioridad se obtienen aquellas sales 1, en las cuales

X⁻ es un anión seleccionado del grupo compuesto por fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, alquil C₁–C₄-sulfato, sulfato, hidrógeno-sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, dihidrógeno-fosfato, nitrato, maleato, acetato, trifluoroacetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, sacarato y benzoato, o

alquilo C_1-C_4 -sulfonato, que puede estar eventualmente mono-, di- o tri-sustituido con flúor en el radical alquilo, o

fenilsulfonato, en donde el fenilsulfonato puede estar eventualmente mono- o poli-sustituido en el anillo fenilo con alquilo C_1-C_4 .

5 Con preferencia especial también se obtienen, por medio del procedimiento mencionado con anterioridad, aquellas sales 1, en las cuales

X^- es un anión seleccionado del grupo compuesto por metilsulfato, etilsulfato sulfato, hidrógeno-sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, dihidrógeno-fosfato, nitrato, maleato, acetato, trifluoroacetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, 10 benzoato, metanosulfonato etanosulfonato, sacarato fluorometanosulfonato, difluorometanosulfonato, trifluorometanosulfonato, fenilsulfonato y toluenosulfonato

Segun la invención, también se obtienen preferentemente por medio del procedimiento mencionado con anterioridad aquellas sales 1, en las cuales

15 X^- se selecciona de nitrato, maleato acetato sacarato, trifluoroacetato, benzoato, metanosulfonato trifluorometanosulfonato y toluenosulfonato en donde se obtienen preferentemente aquellas sales 1 según el procedimiento conforme a la invención, en las cuales X^- se selecciona de acetato, metanosulfonato sacarato toluenosulfonato, trifluoroacetato y benzoato, con preferencia especial de 20 metanosulfonato, sacarato, toluenosulfonato y benzoato

Además, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula 2, en la cual Y^- puede tener los significados indicados con anterioridad como compuesto de partida para preparar los compuestos de la fórmula 1

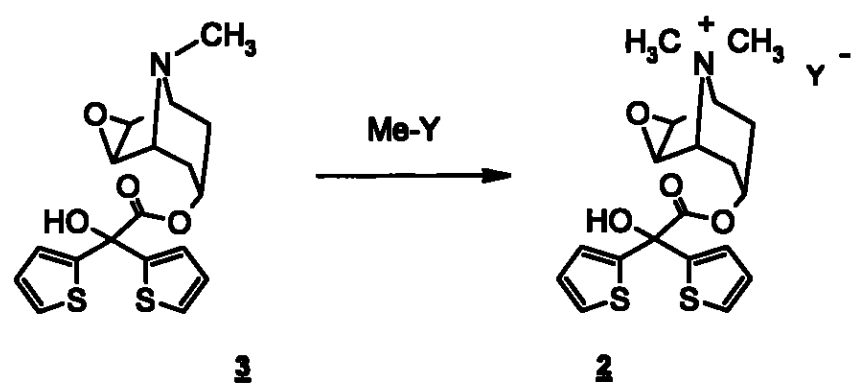
Como alquilo C_1-C_{10} se designan, siempre que no se indique otra cosa, grupos 25 alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionan metilo, etilo, propilo o butilo. Para designar los grupos metilo, etilo, propilo o también butilo, también se utilizan eventualmente las abreviaturas Me, Et, Prop o Bu. Siempre que no se describa de otra forma, las definiciones de propilo y butilo abarcan todas las formas isómeras imaginables de los correspondientes radicales. De esta manera, propilo abarca, por ejemplo, 30 n-propilo e iso-propilo, butilo abarca iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo, etc.

Siempre que no se indique otra cosa, los radicales alquilo también pueden estar eventualmente sustituidos en tanto sean componentes de otros radicales (por ejemplo alquilsulfonato), por ejemplo con uno o varios radicales seleccionados del 35 grupo compuesto por flúor, cloro, bromo CF_3 , hidroxilo o metoxi

Halógeno es, en el marco de la presente invención, flúor, cloro, bromo o yodo

El término arilo C_6-C_{10} representa un sistema de anillos aromáticos con 6 a 10 átomos de carbono. Radicales arilo preferidos son fenilo o naftilo. Éstos pueden estar eventualmente sustituidos, por ejemplo con uno o varios radicales seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF_3 o metoxi

La preparación de los compuestos de partida de la fórmula 2 se lleva a cabo por ejemplo, por analogía a la metodología descrita en el documento EP-A-418716. Ésta está representada en el Esquema 1 que figura a continuación



Esquema 1

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

En el estado de la técnica, únicamente se describió hasta ahora de manera explícita la síntesis del bromuro de tiotropio (según el Esquema 1). En tanto los compuestos de la fórmula 2, en los cuales Y^- tiene un significado distinto de bromuro, sean nuevos y puedan emplearse como el bromuro de tiotropio como compuestos de partida en la síntesis según la invención para preparar los compuestos de la fórmula 1, la presente invención también se refiere a los compuestos de partida de la fórmula 2 como aquellos en los que Y^- puede tener todos los significados mencionados con anterioridad a excepción de bromuro, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos

A modo de ejemplo, por medio de este modo de proceder se obtienen los compuestos de partida de la fórmula 2 que figuran a continuación, aún no descritos en el estado de la técnica, también preferidos según la invención: escopinéster-metoyoduro del ácido di-(2-tienil)glicólico (yoduro de tiotropio)

Siempre que este nuevo compuesto pueda emplearse en el procedimiento según la invención como compuesto de partida, la presente invención también se dirige con especial preferencia al yoduro de tiotropio mencionado con anterioridad como tal, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos

Los siguientes ejemplos sirven para brindar una mayor explicación de la presente invención sin limitar, no obstante, el alcance de la invención a las formas de realización ilustrativas que figuran a continuación

5 **A I Materiales de partida**

A I 1 Bromuro de tiotropio

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

10

A I 2 Yoduro de tiotropio

Se disuelven 124,57 g de éster escopolínico de ácido di-(2-tienil)glicólico en 650 ml de diclorometano y 1300 ml de acetonitrilo calentando ligeramente. Tras enfriar a temperatura ambiente se añaden 51,52 g de yoduro de metilo. Una vez completada la
15 reacción a temperatura ambiente, se separan los cristales producidos y se lavan con acetonitrilo frío. Las aguas madre se concentran y se dejan reposar. El producto que cristaliza en las aguas madre se aísla y se recrystaliza junto con la primera fracción de cristales en metanol.

20 Rendimiento 111,33 g de cristales blancos, punto de fusión 202–203°C (con descomposición)

A II Ejemplos de síntesis según la invención

Ejemplo 1 Benzoato de tiotropio

25 Se suspenden 4,00 g de bromuro de tiotropio y 1,958 g de benzoato de plata en 100 ml de acetonitrilo y se agita durante 2 h a la temperatura ambiente. Se añade Celite, se agita durante otros 30 minutos, se filtra y se evapora al vacío hasta un volumen residual de aproximadamente 30 ml. En este caso cristaliza el producto. La filtración y el secado a 40°C proporcionan 3,61 g del compuesto del título. Punto de fusión
30 169°C la estructura y la estequiometría del producto se confirmaron por espectroscopia.

Ejemplo 2 Sacarato de tiotropio

35 Por analogía a la prescripción según el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, partiendo de bromuro de tiotropio por medio de sacarato de plata. Punto de fu-

sión 192°C (a partir de acetonitrilo), la estructura y la estequiometría del producto se confirmaron por espectroscopia

Ejemplo 3. Paratoluenosulfonato de tiotropio

5 Por analogía a la prescripción según el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título, partiendo de bromuro de tiotropio, por medio de toluenosulfonato de plata Punto de fusión 153°C (a partir de acetonitrilo/éter dietílico), la estructura y la estequiometría del producto se confirmaron por espectroscopia

10 **Ejemplo 4. Metanosulfonato de tiotropio**

Por analogía a la prescripción según el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título partiendo de bromuro de tiotropio, por medio de metanosulfonato de plata Punto de fusión 231°C (a partir de metanol), la estructura y la estequiometría del producto se confirmaron por espectroscopia

15 De manera análoga se obtienen los productos 1 obtenidos, partiendo de yoduro de tiotropio

A. III Caracterización de los ejemplos de síntesis según la invención

20 Los compuestos que se obtienen según el procedimiento anterior se siguieron caracterizando con ayuda de la difracción de polvo de rayos X Para registrar los siguientes diagramas de polvo de rayos X mencionados se procedió de la siguiente manera

25 Los diagramas de polvo de rayos X se registraron en el marco de la presente invención por medio de un equipo Bruker D8 Advanced con un detector DSL (= detector sensible al lugar) (radiación CuK α , λ = 1 5418 Å, 30 kV, 40 mA)

Ejemplo 1 Benzoato de tiotropio

30 El benzoato de tiotropio obtenido según la metodología anterior es altamente cristalino y se obtiene en forma anhidra Se siguió ensayando con ayuda de la difracción de polvo de rayos X

El diagrama de polvo de rayos X obtenido para el benzoato de tiotropio anhidro está representado en la Figura 1

En la Tabla 1 que figura a continuación se enumeran los picos característicos y las intensidades normadas

35

Tabla 1

2 θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
6,59	13,41	28
8,17	10,81	37
8,51	10,38	41
12,2	7,25	10
12,58	7,03	17
12,78	6,92	5
13,22	6,69	5
14 13	6,27	10
14,87	5,95	3
15,54	5,7	2
16,38	5,41	100
17,1	5,18	11
17 56	5,05	47
18,08	4,9	9
18,71	4,74	23
19,73	4,5	11
19,92	4,45	10
20,83	4,26	4
21 4	4,15	9
21,69	4,09	40
22,35	3,98	10
23,18	3 83	11
23,47	3,79	17
24,14	3,68	11

24,56	3,62	13
24,72	3,6	13
24,98	3,56	13
26 41	3,37	8
27,19	3,28	4
28,09	3,17	7
28,74	3,1	3
29,72	3	4
30,64	2,92	6
31,47	2,84	4
36,18	2 48	4
38	2,37	4

En la tabla anterior, el valor "2 θ [°]" representa el ángulo de difracción en grados y el valor " d_{hkl} [Å]" representa el espaciado en el plano reticular determinado en Å.

5 El benzoato de tiotropio obtenido según el procedimiento de síntesis de acuerdo con la invención es altamente cristalino y, por ello, es especialmente apropiado para preparar, por ejemplo formulaciones medicamentosas que deben ser aplicadas por inhalación, tales como polvos para inhalación o, por ejemplo, también formulaciones en aerosol con contenido en gas propelente

10 Conforme a ello, la presente invención también se refiere al benzoato de tiotropio como tal en especial al benzoato de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus hidratos o solvatos. En este caso se prefiere especialmente un benzoato de tiotropio cristalino el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, por ejemplo los valores característicos $d = 10,38 \text{ Å}$, $5,41 \text{ Å}$, $5,05 \text{ Å}$ y $4,9 \text{ Å}$

15 El benzoato de tiotropio que se puede obtener según el procedimiento anterior puede convertirse directamente en su correspondiente hidrato por acción dirigida de la humedad (es decir vapor de agua o similares). Conforme a ello, la presente invención también se refiere al benzoato de tiotropio previamente mencionado en forma de su hidrato

Ejemplo 2 Sacarato de tiotropio

El sacarato de tiotropio obtenido de acuerdo con la metodología anterior es altamente cristalino y se obtiene en forma anhidra. Se siguió ensayando con ayuda de la difracción de polvo de rayos X.

5 El diagrama de polvo de rayos X obtenido para el sacarato de tiotropio anhidro está representado en la Figura 2.

En la siguiente Tabla 2 se enumeran los picos característicos y las intensidades normadas.

10 Tabla 2

2 θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
6,13	14,42	100
9,34	9,46	2
10,38	8,52	14
12,29	7,19	13
13,15	6,73	6
13,52	6,55	10
14,34	6,17	3
15,19	5,83	7
15,78	5,61	98
16,43	5,39	28
17,20	5,15	2
18,17	4,88	8
18,49	4,79	57
18,81	4,71	9
19,13	4,64	5
19,54	4,54	9
20,05	4,43	19

20,74	4,28	12
21,00	4,23	17
21,94	4,05	21
22,19	4,00	18
22,33	3,98	17
22,55	3,94	15
23,27	3,82	12
23,86	3 73	2
24 77	3 59	32
25,21	3 53	5
25,95	3 43	12
26,61	3,35	11
27 73	3,22	9
28,20	3,16	3
29,89	2,99	2
30,78	2,90	5

En la tabla anterior, el valor "2 θ [°]" representa el ángulo de difracción en grados y el valor " d_{hkl} [Å]" representa el espaciado en el plano reticular determinado en Å

5 El sacarato de tiotropio obtenido de acuerdo con el procedimiento de síntesis según la invención es altamente cristalino y, por ello, es especialmente apropiado para preparar por ejemplo, formulaciones medicamentosas que deben ser aplicadas por inhalación, tales como polvos para inhalación o, por ejemplo, también formulaciones en aerosol con contenido en gas propelente

10 Conforme a ello la presente invención también se refiere al sacarato de tiotropio como tal, en especial al sacarato de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus hidratos o solvatos En este caso se prefiere especialmente el sacarato de tiotropio cristalino anhidro según la invención, el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, por ejemplo, los valores característicos $d = 14,42 \text{ Å}$, $5,61 \text{ Å}$, $4,79 \text{ Å}$ y $3,59 \text{ Å}$

Ejemplo 3 Paratoluenosulfonato de tiotropio

El toluenosulfonato de tiotropio obtenido según la metodología anterior es altamente cristalino y se obtiene en forma anhidra. Se siguió ensayando con ayuda de la difracción de polvo de rayos X.

5 El diagrama de polvo de rayos X obtenido para el toluenosulfonato de tiotropio anhidro está representado en la Figura 3.

En la siguiente tabla 3 se enumeran los picos característicos y las intensidades normadas.

10 **Tabla 3**

2 θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
4,70	18,77	5
5,61	15,73	100
7,49	11,80	3
8,93	9,90	2
11,27	7,84	6
13,51	6,55	2
14,26	6,20	2
15,05	5,88	2
15,52	5,71	6
15,71	5,64	6
15,94	5,56	7
16,34	5,42	38
16,96	5,22	11
18,42	4,81	2
19,31	4,59	22
19,92	4,45	9
21,17	4,19	11

22 10	4,02	8
22,69	3,92	4
23,63	3,76	2
26,70	3,34	5
25 62	3,47	2
29,42	3,03	2
30,36	2,94	1

En la tabla anterior el valor "2 θ [°]" representa el ángulo de difracción en grados y el valor "d_{hkl} [Å]" representa el espaciado en el plano reticular determinado en Å

5 El toluenosulfonato de tiotropio obtenido de acuerdo con el procedimiento de síntesis según la invención es altamente cristalino y, por ello, es especialmente apropiado para preparar por ejemplo, formulaciones medicamentosas que deben ser aplicadas por inhalación, tales como polvos para inhalación o, por ejemplo, también formulaciones en aerosol con contenido en gas propelente

10 Conforme a ello, la presente invención también se refiere al toluenosulfonato de tiotropio como tal, en especial al toluenosulfonato de tiotropio cristalino eventualmente en forma de sus hidratos o solvatos. En este caso se prefiere especialmente el toluenosulfonato de tiotropio cristalino anhidro según la invención el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta por ejemplo los valores característicos d = 15,73 Å, 5,42 Å y 4 59 Å

15

Ejemplo 4 Metanosulfonato de tiotropio

El metanosulfonato de tiotropio obtenido según la metodología anterior es altamente cristalino y se obtiene en forma anhidra. Se siguió ensayando con ayuda de la difracción de polvo de rayos X

20

El diagrama de polvo de rayos X obtenido para el metanosulfonato de tiotropio anhidro está representado en la Figura 4

En la siguiente Tabla 4 se enumeran los picos característicos y las intensidades normadas

25

Tabla 4

2 θ [°]	d_{hkl} [Å]	Intensidad [%]
9,97	8,86	13
10 73	8,24	10
12 08	7,32	39
13,86	6,38	12
14 75	6 00	12
15,45	5,73	20
15,99	5,54	15
16 6	5 34	36
16,94	5,23	14
17,63	5,03	28
17,97	4,93	49
18,65	4,75	5
19,51	4,55	100
19,88	4 46	34
21,17	4,19	37
21,59	4,11	4
22,29	3,98	14
22 9	3,88	19
23 35	3,81	14
24,62	3 61	13
24,87	3,58	13
25,66	3,47	8
25,96	3,43	10
26,25	3,39	7

26,57	3,35	9
27,14	3,28	8
27,56	3,23	12
27,94	3,19	10
28,32	3 15	8
28,83	3,09	12
29 22	3,05	3
30,06	2,97	11

En la tabla anterior, el valor " $2\theta [^\circ]$ " representa el ángulo de difracción en grados y el valor " $d_{hkl} [\text{\AA}]$ " representa el espaciado en el plano reticular determinado en $\text{\AA}$.

El metanosulfonato de tiotropio obtenido de acuerdo con el procedimiento de síntesis según la invención es altamente cristalino y, por ello es especialmente apropiado para preparar, por ejemplo, formulaciones medicamentosas que deben ser aplicadas por inhalación, tales como polvos para inhalación o, por ejemplo, también formulaciones en aerosol con contenido en gas propelente

Conforme a ello, la presente invención también se refiere al metanosulfonato de tiotropio como tal, en especial al metanosulfonato de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus hidratos o solvatos. En este caso se prefiere especialmente el metanosulfonato de tiotropio cristalino anhidro según la invención, el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, por ejemplo, los valores característicos $d = 7,32 \text{ \AA}$, $5,34 \text{ \AA}$, $4,93 \text{ \AA}$, $4,55 \text{ \AA}$ y $4,19 \text{ \AA}$.

B. Formulaciones medicamentosas

La presente invención se refiere, además a nuevas formulaciones medicamentosas las cuales contienen las nuevas sales de tiotropio antes mencionadas: benzoato de tiotropio, sacarato de tiotropio, toluenosulfonato de tiotropio o metanosulfonato de tiotropio. La denominación sal de tiotropio en la parte de la descripción que figura a continuación debe entenderse como referencia a las cuatro nuevas sales de tiotropio antes mencionadas, en tanto no se cite de forma explícita una sola o varias de las sales mencionadas. Las nuevas sales de tiotropio se aplican preferentemente por inhalación. Aquí entran en consideración formulaciones en polvo que se aplican por inhala-

ción, formulaciones en aerosol que contienen gases propelentes o soluciones para inhalación que no contienen gases propelentes

B 1 Polvos para Inhalación

- 5 La presente invención se refiere, además a polvos para inhalación que contienen 0,001 a 3% de tiotropio en forma de una de las nuevas sales de tiotropio de acuerdo con la invención mezclados con un coadyuvante fisiológicamente inocuo. Por tiotropio debe entenderse, en este caso, el catión de amonio.
- De acuerdo con la invención se prefieren polvos para inhalación que contienen
- 10 0,01 a 2% de tiotropio. Polvos para inhalación especialmente preferidos contienen tiotropio en una cantidad de aproximadamente 0,03 a 1% preferentemente de 0,05 a 0,6%, con preferencia especial de 0,06 a 0,3%. De acuerdo con la invención finalmente tienen singular importancia polvos para inhalación que contienen aproximadamente 0,08 a 0,22% de tiotropio.
- 15 Las porciones de tiotropio antes mencionadas están referidas a la cantidad de catión de tiotropio contenida. La cantidad absoluta de las nuevas sales de tiotropio que resulta de esta cantidad, que se usará en las formulaciones correspondientes, puede ser calculada por el experto sin grandes dificultades.
- Los coadyuvantes, que se usan en el sentido de la presente invención, se pre-
- 20 paran por medio de molienda y/o tamizado adecuado según procedimientos usuales conocidos en el estado de la técnica. En el caso de los coadyuvantes que se usan de acuerdo con la invención, se trata eventualmente también de mezclas de coadyuvantes las cuales se obtienen mezclando fracciones de coadyuvantes de diferente tamaño de partícula medio.
- 25 Como coadyuvantes fisiológicamente inocuos, que se pueden usar para preparar los polvos para inhalación en el marco de las "inhaletas" de acuerdo con la invención, se pueden mencionar, por ejemplo, los monosacáridos (por ejemplo, glucosa, fructosa, arabinosa), los disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa), los oligosacáridos y polisacáridos (por ejemplo, dextrano, dextrina, maltodextrina,
- 30 almidón, celulosa), los polialcoholes (por ejemplo, sorbita, manita, xilita), las ciclodextrinas (por ejemplo, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, metil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina), los aminoácidos (por ejemplo, hidrocloreto de arginina) o también las sales (por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de calcio), o mezclas de los mismos. Preferentemente se usan los monosacáridos o disacáridos,
- 35 preferiéndose usar lactosa o glucosa, en especial, pero no exclusivamente en forma de

sus hidratos. De acuerdo con la invención se prefiere especialmente como coadyuvante la lactosa, lo más preferentemente la lactosa monohidrato.

Los coadyuvantes presentan en el marco de los polvos para inhalación de acuerdo con la presente invención, un tamaño de partícula medio máximo de hasta 250 μm , preferentemente entre 10 y 150 μm con preferencia especial entre 15 y 80 μm . Puede ser conveniente, eventualmente, añadir a los coadyuvantes precedentemente mencionados fracciones de coadyuvantes más finas con un tamaño de partícula medio de 1 a 9 μm . La determinación del tamaño de partícula medio puede realizarse según métodos conocidos en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, el documento WO 02/30389, secciones A y C). Los coadyuvantes más finos mencionados en último término se seleccionan también del grupo de coadyuvantes antes mencionados que se pueden usar. Finalmente, para la preparación de los polvos para inhalación de acuerdo con la invención se añade a la mezcla de coadyuvantes sal de tiotropio micronizada, que está caracterizada preferentemente por un tamaño de partícula medio de 0.5 a 10 μm , con preferencia especial de 1 a 5 μm . La determinación del tamaño de partícula medio puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, el documento WO 02/30389, sección B). Procedimientos para moler y micronizar principios activos son conocidos en el estado de la técnica.

Si como coadyuvante no se usa una mezcla de coadyuvantes preparada específicamente, se usan con especial preferencia aquellos coadyuvantes que tienen un tamaño de partícula medio de 10 – 50 μm y una porción de partículas finas de 10% de 0.5 a 6 μm .

En este caso por tamaño de partículas medio se entiende, en el sentido aquí aplicado, el valor de 50% de la distribución de volumen medido con un difractómetro láser según el método de dispersión en seco (véase, por ejemplo, el documento WO 02/30389 secciones A y C). Análogamente, por parte de partículas finas de 10% se entiende aquí el valor de 10% de la distribución de volumen medida con un difractómetro láser. En otras palabras, en el sentido de la presente invención el valor de la porción de partículas finas de 10% representa el tamaño de partículas, por debajo del cual se encuentra el 10% de la cantidad de partículas (referido a la distribución de volumen).

En el caso de los datos porcentuales mencionados en el marco de la presente invención, se trata siempre de porcentajes en peso, en tanto no se indique específicamente lo contrario.

En polvos para inhalación especialmente preferidos, el coadyuvante está caracterizado por un tamaño de partícula medio de 12 a 35 μm , con preferencia especial de 13 a 30 μm

Se prefieren además, especialmente aquellos polvos para inhalación en los cuales la parte de partículas finas de 10% es de aproximadamente 1 a 4 μm , con preferencia de aproximadamente 1,5 a 3 μm

Los polvos para inhalación de acuerdo con la invención están caracterizados de acuerdo con el objeto de la presente invención por una gran homogeneidad en el sentido de la exactitud de la dosificación individual. Ésta se encuentra en un intervalo de < 8%, con preferencia < 6%, con especial preferencia < 4%

Después de pesar los materiales de partida la preparación de los polvos para inhalación se realiza a partir de los coadyuvantes y el principio activo, utilizando procedimientos conocidos en el estado de la técnica. Se hace referencia aquí, por ejemplo a la divulgación del documento WO 02/30390. Los polvos para inhalación de acuerdo con la invención se pueden obtener, por ejemplo, según el modo de proceder descrito a continuación. En los procedimientos de preparación descritos a continuación se usan los componentes mencionados en las proporciones en peso, tal como se describieron en las composiciones descritas anteriormente de los polvos para inhalación.

Primero se incorporan el coadyuvante y el principio activo en un recipiente de mezclado adecuado. El principio activo usado presenta un tamaño de partículas medio de 0,5 a 10 μm , preferentemente de 1 a 6 μm , con preferencia especial de 2 a 5 μm . La adición del principio activo y del coadyuvante se realiza preferentemente a través de un tamiz o un granulador de tamiz con un tamaño de malla de 0,1 a 2 mm, con preferencia especial de 0,3 a 1 mm, con máxima preferencia de 0,3 a 0,6 mm. Preferentemente se incorpora en el recipiente de mezclado el coadyuvante y luego el principio activo. Con preferencia, la adición de ambos componentes en este procedimiento de mezclado se realiza en porciones. Se prefiere especialmente el tamizado de ambos componentes de forma alternada, por capas. El procedimiento de mezclado del coadyuvante con el principio activo puede realizarse ya durante la adición de ambos componentes. No obstante, con preferencia, el mezclado se realiza sólo después del tamizado por capas de ambos componentes.

La presente invención se refiere, además, al uso de los polvos para inhalación de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias especialmente para el tratamiento de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y/o asma.

Los polvos para inhalación de acuerdo con la invención pueden ser aplicados, por ejemplo por medio de inhaladoras los cuales dosifican una sola dosis de una reserva por medio de una cámara dosificadora (por ejemplo, según el documento US 4570630A) o a través de otros dispositivos (por ejemplo según el documento DE 36 25 685 A) Preferentemente, los polvos para inhalación de acuerdo con la invención se llenan en cápsulas (las así llamadas "inhaletas"), que se usan en inhaladores tal como se describen, por ejemplo, en el documento WO 94/28958

Las cápsulas que contienen el polvo para inhalación según la invención se aplican, con preferencia especial, con un inhalador como el que se representa en la
10 Figura 5

Este inhalador está caracterizado por una carcasa 1 que contiene dos ventanas 2, una cubierta 3, en la cual se encuentran aberturas para el ingreso de aire y que está provista de un tamiz 5 fijado a través de una carcasa de tamiz 4 una cámara de inhalación 6 unida a la cubierta 3, en la que está previsto un pulsador 9 que se mueve hacia un resorte 8 provisto de dos agujas biseladas 7, una boquilla 12 unida a través de un eje 10 de forma rebatible con la carcasa 1, la cubierta 3 y una tapa 11, así como también agujeros que dejan pasar el aire 13 para ajustar la resistencia a la co-
15 mente

La presente invención se refiere además al uso de los polvos para inhalación de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, especialmente para el tratamiento de la EPOC y/o asma, caracterizado porque se emplea el inhalador representado en la Figura 5, descrito precedentemente

Para usar los polvos para inhalación de acuerdo con la invención por medio de cápsulas que contienen el polvo se utilizan preferentemente aquellas cápsulas cuyo material se selecciona del grupo de materiales sintéticos, con preferencia especial seleccionado del grupo compuesto por polietileno, policarbonato, poliéster, polipropileno y poli(tereftalato de etileno) Se prefieren especialmente como materiales sintéticos polietileno, policarbonato o poli(tereftalato de etileno) Si se usa polietileno como uno de los materiales para cápsulas preferidos especialmente de acuerdo con la invención, se usa preferentemente polietileno con una densidad entre 900 y 1000 kg/m³, preferentemente de 940 - 980 kg/m³, con preferencia especial de aproximadamente 960 - 970 kg/m³ (polietileno de alta densidad)

Los materiales sintéticos en el sentido de la invención pueden ser procesados de diversas maneras por medio del procedimiento conocido en el estado de la técnica
35

En el sentido de la invención, se prefiere el procesamiento de los materiales plásticos con la técnica de la colada por inyección. Se prefiere especialmente la técnica de moldeado por inyección prescindiendo del uso de desmoldantes. Este procedimiento de preparación está bien definido y se caracteriza porque puede ser especialmente bien re-

5 producido

Otro aspecto de la presente invención se refiere a las cápsulas precedentemente mencionadas, que contienen el polvo para inhalación de acuerdo con la invención precedentemente mencionado. Estas cápsulas pueden contener aproximadamente 1 a 20 mg, con preferencia aproximadamente 3 a 15 mg, con preferencia especial

10 aproximadamente 4 a 12 mg de polvo para inhalación. Las formulaciones preferidas de acuerdo con la invención contienen 4 a 6 mg de polvo para inhalación. Igualmente relevantes de acuerdo con la invención son las cápsulas de inhalación que contienen las formulaciones de acuerdo con la invención en una cantidad de 8 a 12 mg.

Además, la presente invención se refiere a un kit de inhalación, compuesto por una o más de las cápsulas precedentemente descritas, caracterizadas por un contenido en polvo para inhalación de acuerdo con la invención en combinación con el inhalador según la Figura 5.

15

La presente invención se refiere, además, al uso de las cápsulas precedentemente mencionadas, caracterizadas por un contenido en polvo para inhalación de acuerdo con la invención, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias, especialmente para el tratamiento de la EPOC y/o asma.

20

La preparación de cápsulas rellenas, que contienen los polvos para inhalación de acuerdo con la invención, se realiza según procedimientos conocidos en el estado de la técnica mediante el llenado de las cápsulas vacías con los polvos para inhalación de acuerdo con la invención.

25

B 1 1 Ejemplos de polvos para inhalación de acuerdo con la invención

Los siguientes ejemplos sirven para una mayor explicación de la presente invención, pero sin limitar el alcance de la invención a las formas de realización ilustrativas siguientes.

30

B 1 1 1 Materiales de partida

Principio activo

35

Para preparar los polvos para inhalación según la invención se usan las nuevas sales de tiotropio cristalino conformes a la invención. La micronización de estos principios activos se realiza por analogía a los procedimientos conocidos en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, el documento WO 03/078429 A1).

5

Coadyuvante

En los siguientes ejemplos se usa lactosa monohidrato como coadyuvante. Éste puede adquirirse, por ejemplo, de la empresa Borculo Domo Ingredients Borculo/NL bajo el nombre de producto *Lactochem Extra Fine Powder*. Las especificaciones según la invención para el tamaño de partícula son satisfechas por la calidad de esta lactosa.

10

B 1 1 2 Preparación de las formulaciones en polvo de acuerdo con la invención

1) Equipo

Para preparar los polvos para inhalación pueden emplearse, por ejemplo, las siguientes máquinas y aparatos:

15

Recipiente para mezcla o mezcladora de polvos, Turbulamischer 2 L tipo 2C fabricante Willy A. Bachofen AG, CH-4500 Basilea

20

Tamiz manual, anchura de malla 0,135 mm

El llenado de las cápsulas de inhalación vacías puede realizarse manual o mecánicamente por medio de polvos para inhalación con contenido en tiotropio. Se pueden emplear los siguientes equipos:

25

Máquina encapsuladora

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

Ejemplo de formulación 1

30

Mezcla de polvo

Para preparar la mezcla de polvo se emplean 299,39 g de coadyuvante y 0,61 g de sal de tiotropio micronizada. En los 300 g de polvos para inhalación obtenidos de ella, la proporción en principio activo refendiendo al tiotropio es de 0,16% en el caso del

benzoato de tiotropio o del metanosulfonato de tiotropio, y de 0.14% en el caso del sacarato de tiotropio o del toluenosulfonato de tiotropio

A través de un tamiz manual con una anchura de malla de 0,315 mm se disponen en un recipiente para mezcla apropiado aproximadamente 40–45 g de coadyuvante. A continuación se tamizan de forma alternada, por capas, la sal de tiotropio en porciones de aproximadamente 90–110 mg y coadyuvante en porciones de aproximadamente 40–45 g. La adición del coadyuvante y del principio activo se realiza en 7 ó 6 capas.

Los componentes tamizados se mezclan luego (mezcladura 900 revoluciones). La mezcla final se añade otras dos veces a través de un tamiz manual y, a continuación, se mezcla (mezcladura 900 revoluciones).

Según el modo de proceder descrito en el Ejemplo 1, pueden obtenerse polvos para inhalación de este tipo los cuales llevan, después de llenar las correspondientes cápsulas de material sintético, por ejemplo a las siguientes cápsulas de inhalación:

15

Ejemplo de formulación 2

	Benzoato de tiotropio	0,0113 mg
	Lactosa monohidrato	5,4887 mg
	<u>Cápsulas de polietileno.</u>	<u>100,0 mg</u>
20	Total	105,5 mg

Ejemplo de formulación 3

	Sacarato de tiotropio	0.0113 mg
	Lactosa monohidrato	5.4887 mg
25	<u>Cápsulas de polietileno.</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total	105,5 mg

Ejemplo de formulación 4

	Sacarato de tiotropio	0,0113 mg
30	Lactosa monohidrato*)	5,4887 mg
	<u>Cápsulas de polietileno</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total	105,5 mg

*) La lactosa contiene 5% de partículas finas añadidas específicamente de lactosa monohidrato micronizada con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 4

35 µm

Ejemplo de formulación 5

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

Ejemplo de formulación 6

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

Ejemplo de formulación 7

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

Ejemplo de formulación 8.

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

Ejemplo de formulación 9.

25	Metanosulfonato de tiotropio	0,0056 mg
	Lactosa monohidrato*)	9,9944 mg
	<u>Cápsulas de polietileno</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total	110,0 mg

30 *) La lactosa contiene 5% de partículas finas añadidas específicamente de lactosa monohidrato micronizada con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 4 µm

Ejemplo de formulación 10

35	Toluenosulfonato de tiotropio	0 0113 mg
----	-------------------------------	-----------

Lactosa monohidrato*)	9,9887 mg
<u>Cápsulas de polietileno</u>	<u>100,0 mg</u>
Total	110,0 mg

*) La lactosa contiene 5% de partículas finas añadidas específicamente de lactosa monohidrato micronizada con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 4 µm

Ejemplo de formulación 11

	Toluenosulfonato de tiotropio	0,0225 mg
10	Lactosa monohidrato	9,9775 mg
	<u>Cápsulas de polietileno</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total	110,0 mg

B 2. Aerosoles para inhalación que contienen gas propelente

15 Las nuevas sales de tiotropio pueden ser aplicadas eventualmente también en forma de aerosoles para inhalación que contienen gas propelente. Para ello, se pueden usar formulaciones en solución para aerosol o formulaciones en suspensión para aerosol.

20 **B 2.1 Formulaciones en solución para aerosol**

La denominación formulación en solución para aerosol se refiere en este caso a formulaciones farmacéuticas, en las cuales la sal de tiotropio, así como también los coadyuvantes que se usan eventualmente, están disueltos por completo.

25 La presente invención pone a disposición las nuevas formulaciones para aerosol que contienen las sales de tiotropio, las cuales, además de una de las sales de tiotropio precedentemente mencionadas, contienen un agente propelente HFA, un co-disolvente y un ácido inorgánico u orgánico, y que están caracterizadas además porque la concentración del ácido está medida de modo que, en solución acuosa, corresponde a un pH que varía en el intervalo de 2,5 - 4,5.

30 Las formulaciones en solución para aerosol precedentemente mencionadas están caracterizadas por una estabilidad particularmente alta.

Las formulaciones en solución para aerosol preferidas están caracterizadas porque la concentración del ácido está medida de modo que, en solución acuosa, corresponde a un pH que varía en el intervalo de 3,0 - 4,3, con preferencia especial de 3,5 - 4,0.

Las formulaciones en solución para aerosol conformes a la invención también pueden contener eventualmente una pequeña cantidad de agua (preferentemente hasta 5%, más preferentemente hasta 3% más preferentemente aún hasta 2 %)

5 Las formulaciones en solución para aerosol de acuerdo con la invención contienen preferentemente una cantidad tal de la nueva sal de tiotropio, que la porción de catión de tiotropio contenido se encuentra entre 0,00008 y 0,4%, preferentemente entre 0,0004 y 0,16%, con preferencia especial entre 0 0008 y 0,08%

10 Como agentes propelentes HFA en el marco de las formulaciones en solución para aerosol son adecuados aquellos que forman una formulación de propelente homogénea con los codisolventes utilizados, en la cual se puede disolver una cantidad terapéuticamente activa de la sal de tiotropio. De acuerdo con la invención, se prefiere usar como propelente HFA, propelentes seleccionados del grupo compuesto por 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134(a)), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA-227), HFA-32 (difluorometano), HFA-143(a) (1,1 1-trifluoroetano), HFA-134 (1,1,2,2-
15 tetrafluoroetano) y HFA-152a (1,1-difluoroetano). Se prefieren especialmente de acuerdo con la invención HFA-134(a) y HFA-227, siendo el HFA-134(a) especialmente relevante de acuerdo con la invención. Junto a los propelentes HFA precedentemente mencionados, se pueden usar también gases propelentes no halogenados solos o mezclados con uno o más de los propelentes HFA precedentemente menciona-
20 dos. Ejemplos de tales propelentes no halogenados son hidrocarburos saturados tales como por ejemplo, n-propano, n-butano o isobutanos, o también éteres como, por ejemplo éter dietílico.

Como ácidos se pueden usar de acuerdo con la invención ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ácidos inorgánicos se seleccionan en el marco de la presente invención del grupo compuesto por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido
25 fosfórico, prefiriéndose de acuerdo con la invención el uso de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, especialmente de ácido clorhídrico. Los ácidos orgánicos se seleccionan en el marco de la presente invención, por ejemplo, del grupo compuesto por ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido benzóico o ácido tartárico. Prefiriéndose de acuerdo con la invención ácido ascórbico y ácido cítrico.
30

Las formulaciones en solución para aerosol de acuerdo con la invención pueden obtenerse de forma análoga a los procedimientos conocidos en el estado de la técnica.

35 Eventualmente pueden estar contenidos en las formulaciones en solución para aerosol de acuerdo con la invención coadyuvantes farmacéuticamente aceptables. Por

ejemplo, pueden usarse agentes tensioactivos y lubricantes solubles. Como ejemplo de tales agentes tensioactivos y lubricantes solubles se pueden mencionar trioleato de sorbitano, lecitina o también miristato de isopropilo. Como coadyuvantes pueden incluirse, además, antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico o tocoferol), agentes enmascaradores del sabor (por ejemplo mentol, edulcorantes y aromatizantes artificiales o naturales)

Ejemplos de codisolventes que se pueden usar de acuerdo con la invención son alcoholes (por ejemplo, etanol, isopropanol y alcohol bencílico), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicoles, polipropilenglicol, glicoléter, copolímeros de bloques de oxietileno y oxipropileno) o también otras sustancias tales como, por ejemplo glicerol, alcoholes de polioxetileno, ésteres de ácidos grasos de polioxetileno y glicofuroles (tales como, por ejemplo Glykofurol 75). Un codisolvente preferido de acuerdo con la invención es etanol.

La cantidad de codisolvente que se puede usar en las formulaciones de acuerdo con la invención se encuentra preferentemente en el intervalo de 5 – 50%, preferentemente de 10 – 40%, con preferencia especial de 15 – 30%, referido a la formulación total.

En tanto no se indique lo contrario, los datos porcentuales en el marco de la presente invención deben entenderse como porcentajes en peso.

Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden contener, como ya se mencionó precedentemente, pequeñas cantidades de agua. Un aspecto preferido de la presente invención se refiere a formulaciones en las cuales la parte de agua es de hasta 5% con preferencia especial de hasta 3%, con mayor preferencia de hasta 2%.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones en solución para aerosol, que no contienen agua. En estas formulaciones, la cantidad de codisolvente se encuentra preferentemente en el intervalo de 20 – 50%, preferentemente en el intervalo de 30 – 40%.

Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden ser aplicadas por medio de inhaladores conocidos en el estado de la técnica (pMDIs = "pressurized metered dose inhalers").

La presente invención se refiere, además, al uso de las formulaciones en solución para aerosol antes mencionadas, caracterizadas por un contenido en la nueva sal de tiotropio de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, especialmente para el tratamiento de la EPOC y/o asma.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar con mayor detalle la presente invención, pero sin limitar el alcance de la invención a las siguientes formas de realización ilustrativas

5 **B 2 1 1 Ejemplos de formulaciones en solución para aerosol**

Ejemplo de formulación 12

Componentes	Concentración [% p/p]
benzoato de tiotropio	0,02
etanol (absoluto)	25,0
agua	1 0
ácido cítrico	0,003
HFA-134a	73 977

10 **Ejemplo de formulación 13**

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

Ejemplo de formulación 14

Componentes	Concentración [% p/p]
sacarato de tiotropio	0,01
etanol (absoluto)	15,0
agua	2,0
ácido cítrico	0,004
HFA-227	82,986

15

Ejemplo de formulación 15

Componentes	Concentración [% p/p]
toluenosulfonato de tiotropio	0,01
etanol (absoluto)	30,0
agua	1,0
ácido ascórbico	0,005
HFA-134a	68,985

Ejemplo de formulación 16

Componentes	Concentración [% p/p]
metanosulfonato de tiotropio	0,01
etanol (absoluto)	40 0
ácido cítrico	0,004
HFA-227	59 986

5 **Ejemplo de formulación 17**

Componentes	Concentración [% p/p]
metanosulfonato de tiotropio	0,02
etanol (absoluto)	25,0
agua	1,0
ácido cítrico	0,003
HFA-134a	73,977

Ejemplo de formulación 18

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

Ejemplo de formulación 19

Componentes	Concentración [% p/p]
sacarato de tiotropio	0,01
etanol (absoluto)	15,0
agua	2,0
ácido cítrico	0 004
HFA-227	82 986

Ejemplo de formulación 20

Componentes	Concentración [% p/p]
benzoato de tiotropio	0 01
etanol (absoluto)	30 0
agua	1,0
ácido ascórbico	0,005
HFA-134a	68,985

5 **Ejemplo de formulación 21**

Componentes	Concentración [% p/p]
metanosulfonato de tiotropio	0,01
etanol (absoluto)	40,0
ácido cítrico	0,004
HFA-227	59,986

B 2 2 Formulaciones en suspensión para aerosol

La presente invención se refiere, además, a suspensiones de las nuevas sales de tiotropio según la invención en los gases propelentes HFA 227 y/o HFA 134a, eventualmente en mezcla con uno o varios otros gases propelentes preferentemente seleccionados del grupo compuesto por propano butano, pentano, éter dimetílico, CHClF₂, CH₂F₂, CF₃CH₃, Isobutano, Isopentano y neopentano

Se prefieren según la invención aquellas suspensiones que contienen como gas propelente únicamente HFA 227, una mezcla de HFA 227 y HFA 134a o sólo HFA 134a

Si en las formulaciones en suspensión de acuerdo con la invención se emplea una mezcla de los gases propelentes HFA 227 y HFA 134a, las relaciones en peso, en las cuales pueden emplearse estos dos componentes de gas propelente, se pueden variar libremente

- 5 Si en las formulaciones en suspensión de acuerdo con la invención se emplean, además de los gases propelentes HFA 227 y/o HFA 134a, uno o varios otros gases propelentes, seleccionados del grupo compuesto por propano, butano, pentano, éter dimetilico, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano, la parte de este otro componente de gas propelente preferentemente es inferior a 50%, con
10 preferencia es inferior a 40%, con preferencia especial es inferior a 30%

Las suspensiones según la invención contienen preferentemente una cantidad tal de nueva sal de tiotropio, que la parte de catión de tiotropio oscila entre 0,001 y 0,8% preferentemente según la invención entre 0,08 y 0,5%, con preferencia especial entre 0,2 y 0,4%

- 15 En el caso de los datos porcentuales mencionados en el marco de la presente invención se trata siempre de porcentaje en peso siempre que no se indique lo contrario

- Eventualmente se usa en el marco de la presente invención, en lugar del término suspensión, también el término formulación en suspensión. Ambos términos deben
20 considerarse equivalentes en el marco de la presente invención

Los aerosoles para inhalación o las formulaciones en suspensión con contenido en gas propelente según la invención también pueden contener otros componentes, tales como agentes tensioactivos (surfactantes), coadyuvantes, antioxidantes o saborizantes

- 25 Los agentes tensioactivos (surfactantes) eventualmente contenidos en las suspensiones de acuerdo con la invención se seleccionan preferentemente del grupo compuesto por polisorbato 20, polisorbato 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, polietilenglicol, Brij, oleato de etilo, trioleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoesterato de glicerilo, monoricinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cloruro de cetilpiridinio, polímeros de bloques, aceite natural, etanol e isopropanol. De los coadyuvantes de suspensión precedentemente mencionados se emplean preferentemente polisorbato 20, polisorbato 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 o miristato de isopropilo. Se emplean con especial preferencia Myvacet 9-45 o miristato de isopropilo
30

Siempre que haya contenidos agentes tensioactivos en las suspensiones de acuerdo con la invención, éstos se emplean preferentemente en una proporción de 0,0005 – 1%, con preferencia especial de 0,005 – 0,5%

Los coadyuvantes eventualmente contenidos en las suspensiones según la invención se seleccionan preferentemente del grupo compuesto por alanina, albúmina, ácido ascórbico, aspartamo, betaína, cisteína, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido cítrico. Con preferencia especial, en este caso se emplean ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido cítrico con preferencia especial ácido clorhídrico o ácido cítrico.

Siempre que en las suspensiones según la invención estén contenidos coadyuvantes, éstos se emplean preferentemente en una proporción de 0,0001–1,0%, preferentemente de 0,0005–0,1%, con especial preferencia de 0,001–0,01%, en siendo especialmente significativa de acuerdo con la invención una proporción de 0,001–0,005%.

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

Los saborizantes eventualmente contenidos en las suspensiones según la invención se seleccionan preferentemente del grupo compuesto por menta piperita, sacarina, Dentomint, aspartamo y aceites esenciales (por ejemplo canela, anís, mentol, alcanfor) siendo de especial preferencia, por ejemplo, menta piperita o Dentomint®.

En cuanto a la aplicación por inhalación, es necesario poner a disposición los principios activos en forma de partículas finas. Las nuevas sales de tiotropio de acuerdo con la invención se trituran (micronizan) a tal fin o bien se obtienen en forma de partículas finas a través de otros procedimientos técnicos, en principio conocidos en el estado de la técnica (por ejemplo precipitación, secado por pulverización). Los procedimientos para la micronización de principios activos son conocidos en el estado de la técnica. Con preferencia, el principio activo presenta después de la micronización un tamaño de partícula medio de 0,5 a 10 µm, preferentemente de 1 a 6 µm, con preferencia especial de 1,5 a 5 µm. Preferentemente, al menos el 50%, con preferencia al menos el 60%, con preferencia especial al menos el 70% de las partículas de principios activos presentan un tamaño de partícula que está dentro de los intervalos de tamaño previamente mencionados. Con preferencia especial, al menos el 80%, con

máxima preferencia al menos el 90% de las partículas de principio activo están con su tamaño de partícula dentro de los intervalos antes mencionados

Otro aspecto de la presente invención se refiere a suspensiones que únicamente contienen uno de los dos principios activos según la invención sin otros aditivos

5 Para preparar las suspensiones según la invención puede hacerse uso de los procedimientos conocidos en el estado de la técnica. Para ello se mezclan los componentes de la formulación con el o con los gases propelentes (eventualmente a bajas temperaturas) y se envasan en recipientes apropiados.

10 Las suspensiones que contienen gas propelente según la invención, mencionados precedentemente, pueden aplicarse por medio de inhaladores conocidos en el estado de la técnica (pMDIs = pressurized metered dose inhalers). Conforme a ello, otro aspecto de la presente invención se refiere a medicamentos en forma de suspensiones descritas como precedentemente en combinación con uno o varios de estos inhaladores apropiados para administrar estas suspensiones. Además, la presente invención se refiere a inhaladores, caracterizados porque contienen suspensiones con contenido en gas propelente de acuerdo con la invención, como se describieron precedentemente.

20 La presente invención se refiere también a recipientes (cartuchos), que pueden emplearse equipados con una válvula apropiada en un inhalador adecuado y que contienen una de las suspensiones con contenido en gas propelente mencionadas precedentemente, conformes a la invención. Recipientes apropiados (cartuchos) y procedimientos para llenar estos cartuchos con las suspensiones que contienen el gas propelente se conocen del estado de la técnica.

25 Debido a la eficacia farmacéutica del tiotropio, la presente invención se refiere también al uso de las suspensiones de acuerdo con la invención para preparar un medicamento que puede aplicarse por inhalación o por vía nasal, preferentemente para preparar un medicamento para el tratamiento por inhalación o por vía nasal de enfermedades en las que los anticolinérgicos pueden producir un beneficio terapéutico.

30 Con especial preferencia la presente invención se refiere, además, a las suspensiones de acuerdo con la invención para preparar un medicamento para el tratamiento por inhalación de enfermedades de las vías respiratorias, preferentemente de asma o EPOC.

35 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención sin limitarla a su contenido.

B 2 1 2 Ejemplos de formulaciones en suspensión para aerosol

Suspensiones que contienen además de principio activo y gas propalente, otros componentes

5 **Ejemplo de formulación 22**

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

Ejemplo de formulación 23

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

10

Ejemplo de formulación 24.

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

Ejemplo de formulación 25.

15

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

Ejemplo de formulación 26

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

Ejemplo de formulación 27

5

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

Ejemplo de formulación 28

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

10 **Ejemplo de formulación 29**

Componentes	Concentración [% p/p]
metanosulfonato de tiotropio	0,02
minstato de isopropilo	0,30
HFA-227	20,00
HFA-134a	79,68

Ejemplo de formulación 30

15

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

Suspensiones que contienen únicamente principio activo y gas propelente

Ejemplo de formulación 31

5

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

Ejemplo de formulación 32

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

10

Ejemplo de formulación 33

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

Ejemplo de formulación 34

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

15

Ejemplo de formulación 35

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

Ejemplo de formulación 36

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

5 **Ejemplo de formulación 37**

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

Ejemplo de formulación 38

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

10

B 3 Aerosoles para Inhalación sin gas propelente

Eventualmente, las nuevas sales de tiotropio pueden aplicarse también en forma de aerosoles para inhalación sin gas propelente. Para aplicar estos aerosoles para inhalación sin gas propelente se ponen a disposición las nuevas sales de tiotropio en forma de soluciones medicamentosas.

15

En este caso, el disolvente puede ser exclusivamente agua, o bien es una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa en etanol respecto del agua no está restringida, pero preferentemente el límite máximo es de hasta 70 por ciento en volu-

men en especial de hasta 60 por ciento en volumen y con preferencia especial de hasta 30 por ciento en volumen. Los demás porcentajes en volumen se completan con agua. El disolvente preferido es el agua sin adición de etanol.

La concentración de las nuevas sales de tiotropio de acuerdo con la invención, referida a la proporción de tiotropio en la preparación medicamentosa terminada depende del efecto terapéutico deseado. Para la mayoría de las enfermedades que responden al tiotropio la concentración de tiotropio varía entre 0,0005 y 5% en peso, preferentemente entre 0,001 y 3% en peso.

El valor del pH de la formulación según la invención oscila entre 2,0 y 4,5, preferentemente entre 2,5 y 3,5 y con mayor preferencia, entre 2,7 y 3,3 y con preferencia especial entre 2,7 y 3,2. Máxima preferencia tienen los valores del pH con un límite superior de 3,1.

El valor del pH se ajusta por medio de la adición de ácidos farmacológicamente tolerables.

Ejemplos de ácidos inorgánicos preferidos al respecto son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico.

Ejemplos de ácidos orgánicos especialmente apropiados son ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico. También se pueden utilizar los ácidos que ya forman una sal por adición de ácidos con el principio activo.

Entre los ácidos orgánicos se prefieren ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico, gozando de máxima preferencia el ácido cítrico. Eventualmente, también se pueden utilizar mezclas de los ácidos mencionados, en especial en el caso de ácidos que, además de sus propiedades acidulantes, también poseen otras propiedades, por ejemplo como saborizantes o antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico.

Como ácidos inorgánicos se menciona expresamente el ácido clorhídrico.

Eventualmente también se pueden emplear bases farmacológicamente tolerables para la titulación precisa del valor del pH. Como bases son apropiados, por ejemplo, hidróxidos alcalinos y carbonatos alcalinos. El ion alcalino preferido es sodio. Si se utilizan bases de este tipo, debe tenerse en cuenta que también las sales resultantes, que luego están contenidas en la formulación medicamentosa terminada, sean farmacológicamente aceptables con el ácido antes mencionado.

Conforme a la invención, en la presente formulación se puede prescindir de la adición de ácido edético (EDTA) o una de sus sales conocidas, como estabilizante o formador de complejos

Otra forma de realización contiene ácido edético y/o las sales mencionados del mismo

En una forma de realización preferida de este tipo, el contenido referido a edetato sódico es inferior a 10 mg / 100 ml. En este caso, un intervalo preferido está entre 5 mg / 100 ml y menos de 10 mg / 100 ml u otro entre más de 0 y 5 mg / 100 ml

En otra forma de realización, el contenido en edetato sódico es de 10 a 30 mg / 100 ml preferentemente a lo sumo de 25 mg / 100 ml

En una forma de realización preferida, se prescinde de esta adición por completo

Lo ya detallado para el edetato sódico rige análogamente para otros aditivos comparables que presentan propiedades formadoras de complejos y que pueden utilizarse en su lugar como, por ejemplo, ácido nitrilotriacético y sus sales

Por formadores de complejos se entienden en el marco de la presente invención preferentemente moléculas que están en condiciones de formar enlaces de complejos. Con preferencia, por medio de estos compuestos deben complejizarse cationes, con preferencia especial cationes metálicos

A la formulación según la invención pueden añadirse, además de etanol, también otros codisolventes y/u otros coadyuvantes

Codisolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes —en especial alcohol isopropílico, glicoles—, en especial propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter glicerol, alcoholes de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, siempre que no sean ya el disolvente o el agente de suspensión

Por coadyuvantes y aditivos se entiende en este contexto toda sustancia farmacológicamente tolerable y terapéuticamente conveniente, que no es un principio activo pero que, junto con el principio activo, puede formularse en el disolvente farmacológicamente apropiado a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de principios activos. Con preferencia, estas sustancias no producen un efecto farmacológico o, en el contexto con la terapia deseada, no produce ningún efecto digno de mención o al menos ningún efecto farmacológico no deseado. Entre los coadyuvantes y aditivos se cuentan, por ejemplo, sustancias tensioactivas tales como, por ejemplo, lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitano tal como trioleato de sorbitano, pol-

vinilpirrolidona otros estabilizantes formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes, que prolongan la duración de la formulación farmacológica terminada, saborizantes vitaminas y/u otros aditivos conocidos en el estado de la técnica A los aditivos pertenecen también sales farmacológicamente inocuas tales como, por ejemplo, cloruro de sodio

Entre los coadyuvantes preferidos se cuentan antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, siempre que no se usen ya para regular el valor del pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y similares vitaminas o provitaminas que aparecen en el organismo humano

Pueden aplicarse conservantes para proteger a la formulación de la contaminación con gérmenes patógenos Como conservantes son apropiados los conocidos según el estado de la técnica, en especial cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos tales como benzoato de sodio, en la concentración conocida en el estado de la técnica

Formulaciones preferidas contienen, además del disolvente agua y una de las nuevas sales de tiotropio, solamente cloruro de benzalconio y edetato sódico

En otra forma de realización preferida se prescinde de edetato sódico

Las soluciones de acuerdo con la invención se aplican por medio del inhalador Respimat® Otra forma de realización más desarrollada de este inhalador se describe en el documento WO 97/12687 y su Figura 6

B 3 1 Ejemplos de aerosoles para inhalación sin gas propelente

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar más la presente invención, sin restringirla a su contenido

Ejemplo de formulación 39

Componentes	Cantidad
toluenosulfonato de tiotropio	0,05 g
cloruro de benzalconio	10 mg
edetato sódico	10 mg
HCl 1 N (ac)	hasta pH 2,9
agua	hasta 100 g

Ejemplo de formulación 40

Componentes	Cantidad
benzoato de tiotropio	0,03 g
cloruro de benzalconio	10 mg
edetato sódico	10 mg
HCl 1 N (ac)	hasta pH 2,9
agua	hasta 100 g

Ejemplo de formulación 41.

Componentes	Cantidad
sacarato de tiotropio	0 10 g
cloruro de benzalconio	10 mg
edetato sódico	25 mg
HCl 1 N (ac)	hasta pH 3
agua	hasta 100 g

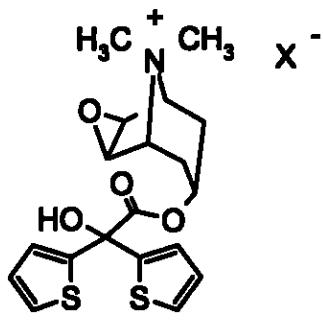
5

Ejemplo de formulación 42

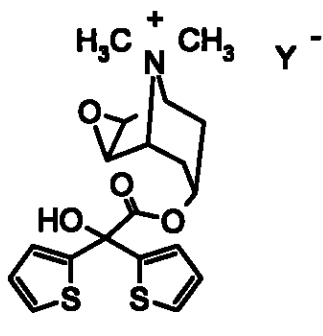
Componentes	Cantidad
metanosulfonato de tiotropio	0 04 g
cloruro de benzalconio	10 mg
edetato sódico	10 mg
HCl 1 N (ac)	hasta pH 2 9
agua	hasta 100 g

REVINDICACIONES

1) Procedimiento para preparar nuevas sales de tiotropio de la fórmula 1



5 en la cual X^- significa un anión, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de tiotropio de la fórmula **2**



en donde

1.0 **Y⁻ significa un anión distinto de X⁻ seleccionado del grupo de los halogenuros, con una sal AgX, en la cual X puede tener los significados indicados con anterioridad, en un disolvente apropiado**

2) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente se selecciona del grupo compuesto por amidas, éteres y nitrilos

3) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque como disolvente se usa acetonitrilo

4) Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se emplean aquellos compuestos de la fórmula 2 como producto de partida en los cuales

Y^- significa un halogenuro distinto de X^- , seleccionado del grupo compuesto por fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro

5) Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, para preparar compuestos de la fórmula 1, en los cuales

X^- significa un anión seleccionado del grupo compuesto por fluoruro cloruro bromuro, yoduro, alquil C_1-C_4 -sulfato, sulfato, hidrógeno-sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, dihidrógeno-fosfato, nitrato, maleato, acetato trifluoroacetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato succinato sacarato y benzoato, o alquil C_1-C_4 -sulfonato el cual puede estar eventualmente mono-, di- o trisustituido en el radical alquilo con flúor, o fenilsulfonato, en donde el fenilsulfonato puede estar eventualmente mono- o polisustituido en el anillo fenilo con alquilo C_1-C_4

6) Uso de los compuestos de la fórmula 2, en la cual Y^- puede tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 5, como compuesto de partida para preparar los compuestos de la fórmula 1

7) Compuestos de partida de la fórmula 2 en la cual Y^- puede tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 5, a excepción de bromuro, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos

8) Compuestos de partida de la fórmula 2 de acuerdo con la reivindicación 7, en los cuales Y^- significa yoduro, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos

9) Compuestos de la fórmula 1, en la cual X^- puede tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 5, a excepción de bromuro, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos

10) Compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 9, en los cuales X^- es benzoato, sacarato, toluenosulfonato o metanosulfonato, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos

11) Benzoato de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos

12) Benzoato de tiotropio cristalino de acuerdo con la reivindicación 11, el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, entre otros, los valores característicos $d = 10,38 \text{ \AA}$, $5,41 \text{ \AA}$, $5,05 \text{ \AA}$ y $4,9 \text{ \AA}$

5 13) Sacarato de tiotropio cristalino, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos

14) Sacarato de tiotropio cristalino de acuerdo con la reivindicación 13, el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, entre otros,
10 los valores característicos $d = 14,42 \text{ \AA}$, $5,61 \text{ \AA}$, $4,79 \text{ \AA}$ y $3,59 \text{ \AA}$

15 15) Toluenosulfonato de tiotropio cristalino eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos

16) Toluenosulfonato de tiotropio cristalino de acuerdo con la reivindicación 15, el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta, entre otros los valores característicos $d = 15,73 \text{ \AA}$, $5,42 \text{ \AA}$ y $4,59 \text{ \AA}$

17) Metanosulfonato de tiotropio cristalino eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos
20

18) Metanosulfonato de tiotropio cristalino de acuerdo con la reivindicación 17, el cual se caracteriza porque en el diagrama de polvo de rayos X presenta entre otros los valores característicos $d = 7,32 \text{ \AA}$, $5,34 \text{ \AA}$, $4,93 \text{ \AA}$, $4,55 \text{ \AA}$ y $4,19 \text{ \AA}$
25

19) Uso de una sal de tiotropio de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 18 para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, en especial para el tratamiento de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma
30

20) Medicamento, caracterizado porque contiene una sal de tiotropio de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 18

21) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque
35 existe como una forma de administración apropiada para inhalación

22) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado porque se trata de una forma de administración seleccionada del grupo de polvos para inhalación, aerosoles dosificables con gas propelente y soluciones o suspensiones para inhalación sin gas propelente

5

23) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque es un polvo para inhalar, el cual contiene, además de la sal de tiotropio, uno o varios coadyuvantes fisiológicamente inocuos apropiados seleccionados del grupo de los monosacáridos de los disacáridos, de los oligosacáridos y polisacáridos, de los polialcoholes de las ciclodextrinas, de los aminoácidos o también de las sales o mezclas de estos coadyuvantes entre sí

10

24) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque el coadyuvante se selecciona 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 -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidrocloreto de arginina, cloruro de sodio o carbonato de calcio o mezclas de ellos

15

25) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 23 ó 24, caracterizado porque contiene entre 0,01 y 2% de tiotropio

20

26) Cápsulas, caracterizadas por un contenido en polvo para inhalar de acuerdo con una de las reivindicaciones 23 a 25

25

27) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque se trata de un aerosol para inhalación con gas propelente el cual contiene la sal de tiotropio en forma disuelta o dispersa

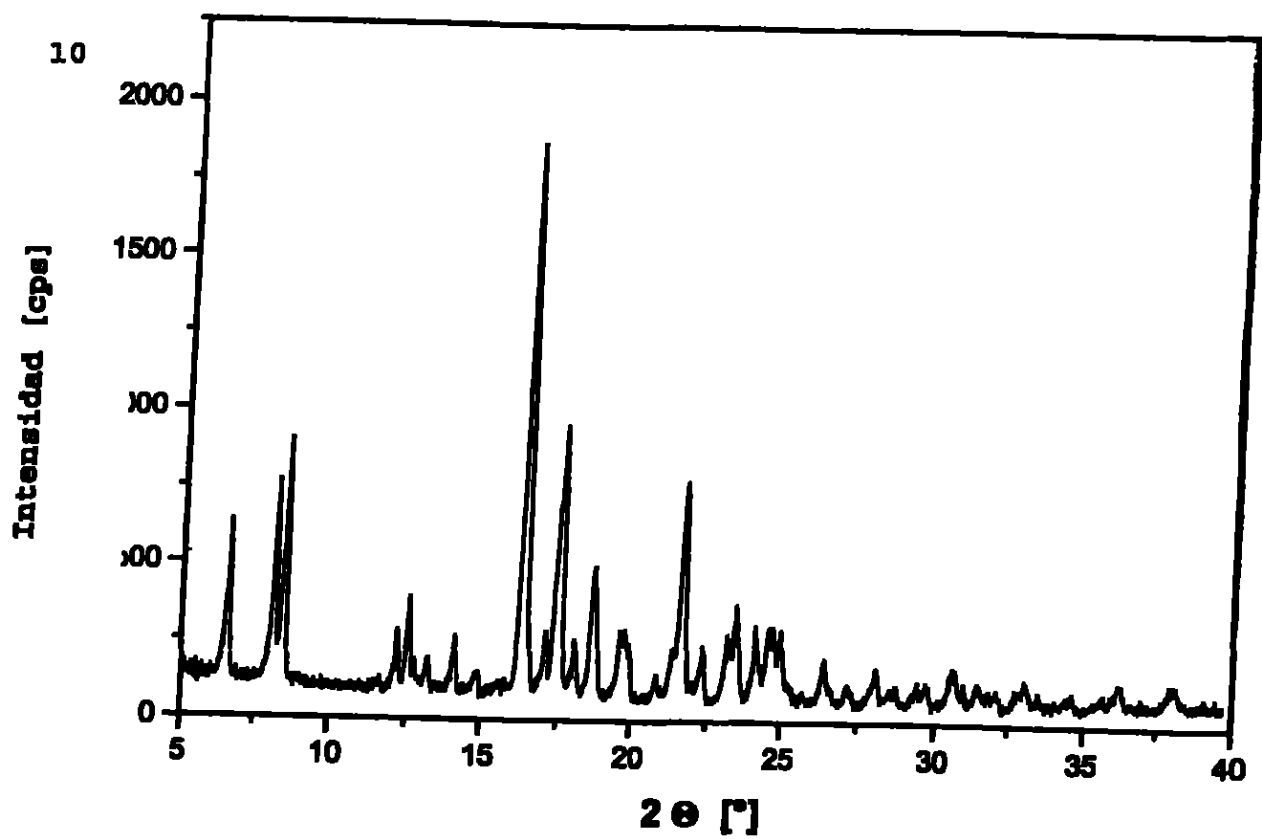
30

28) Medicamento de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque se trata de una solución o suspensión para inhalación sin gas propelente que, como disolvente, contiene agua, etanol o una mezcla de agua y etanol

1/5

Figura 1 Diagrama de polvo de rayos X de benzoato de tioropio anhidro

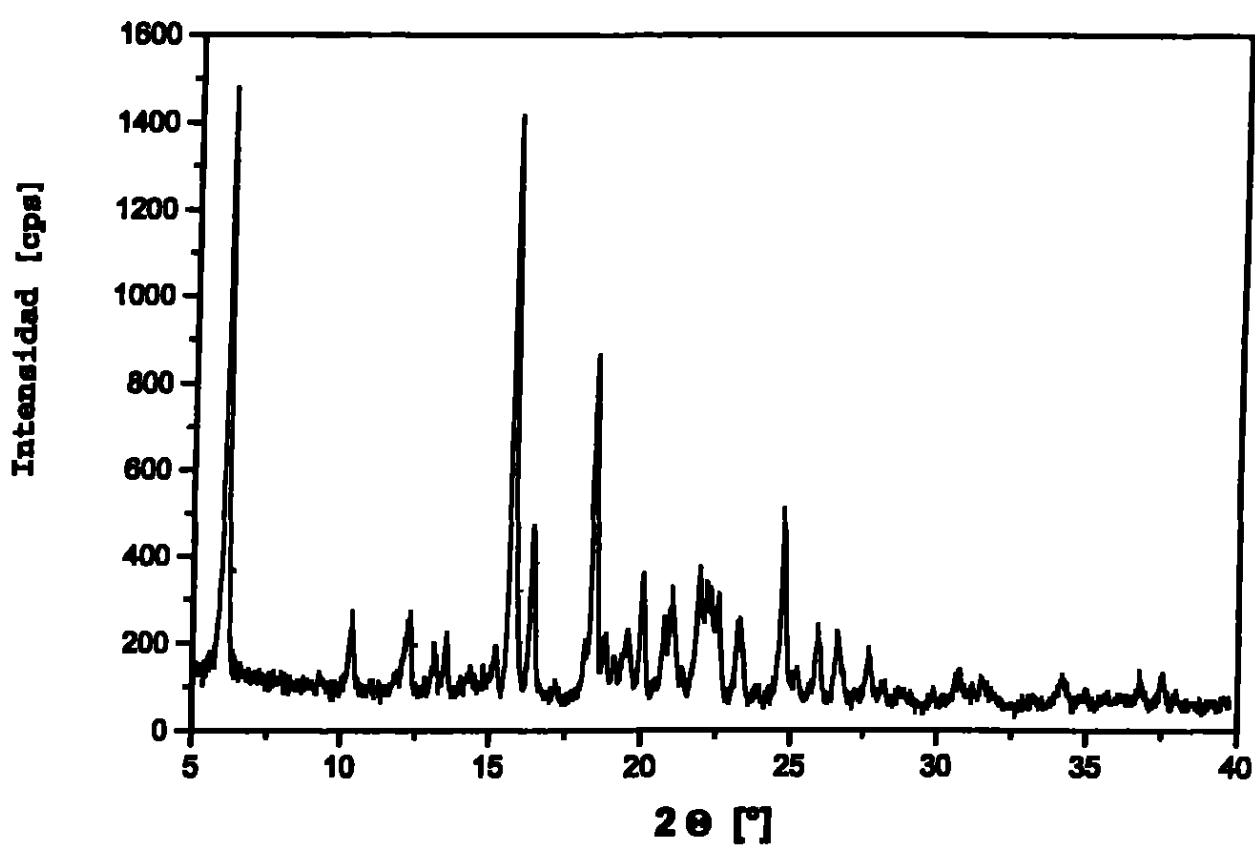
5



2/5

Figura 2 Diagrama de polvo de rayos X de sacarato de tioropio anhidro

5

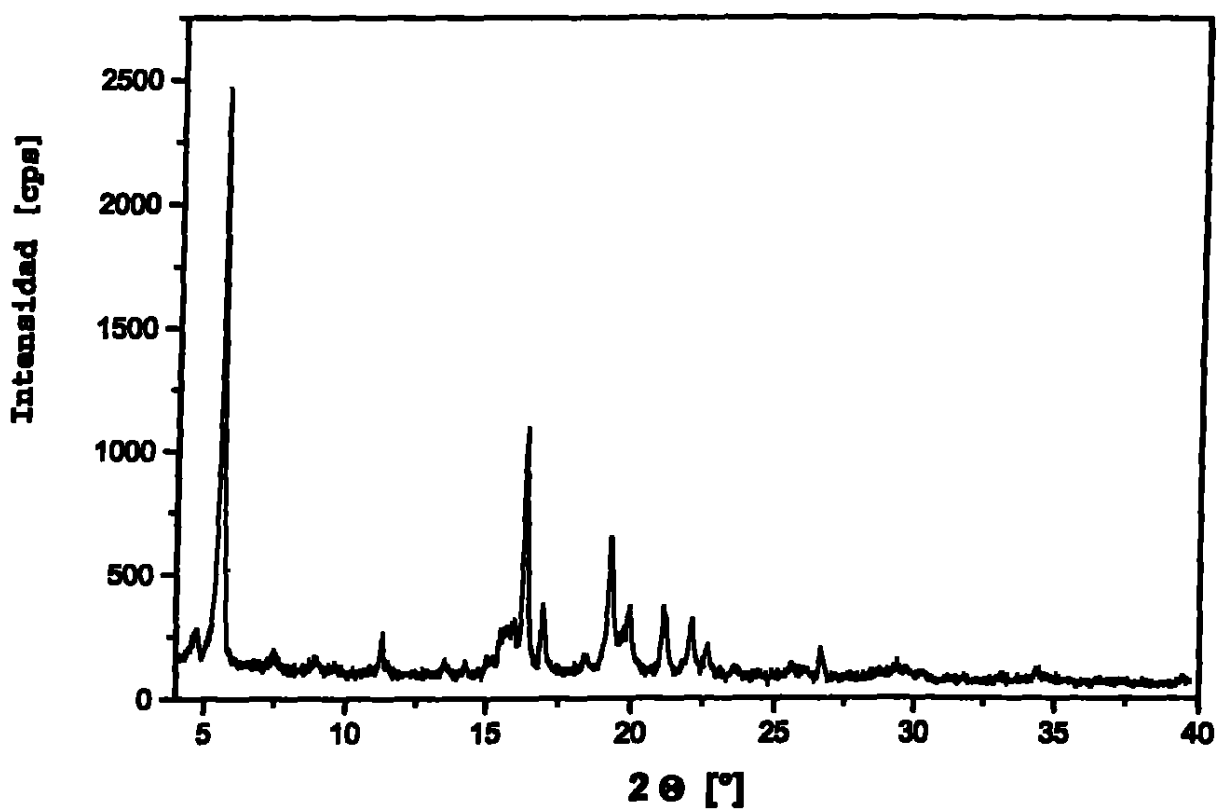


3/5

Figura 3 Diagrama de polvo de rayos X de toluenosulfonato de tiotropio anhidro

5

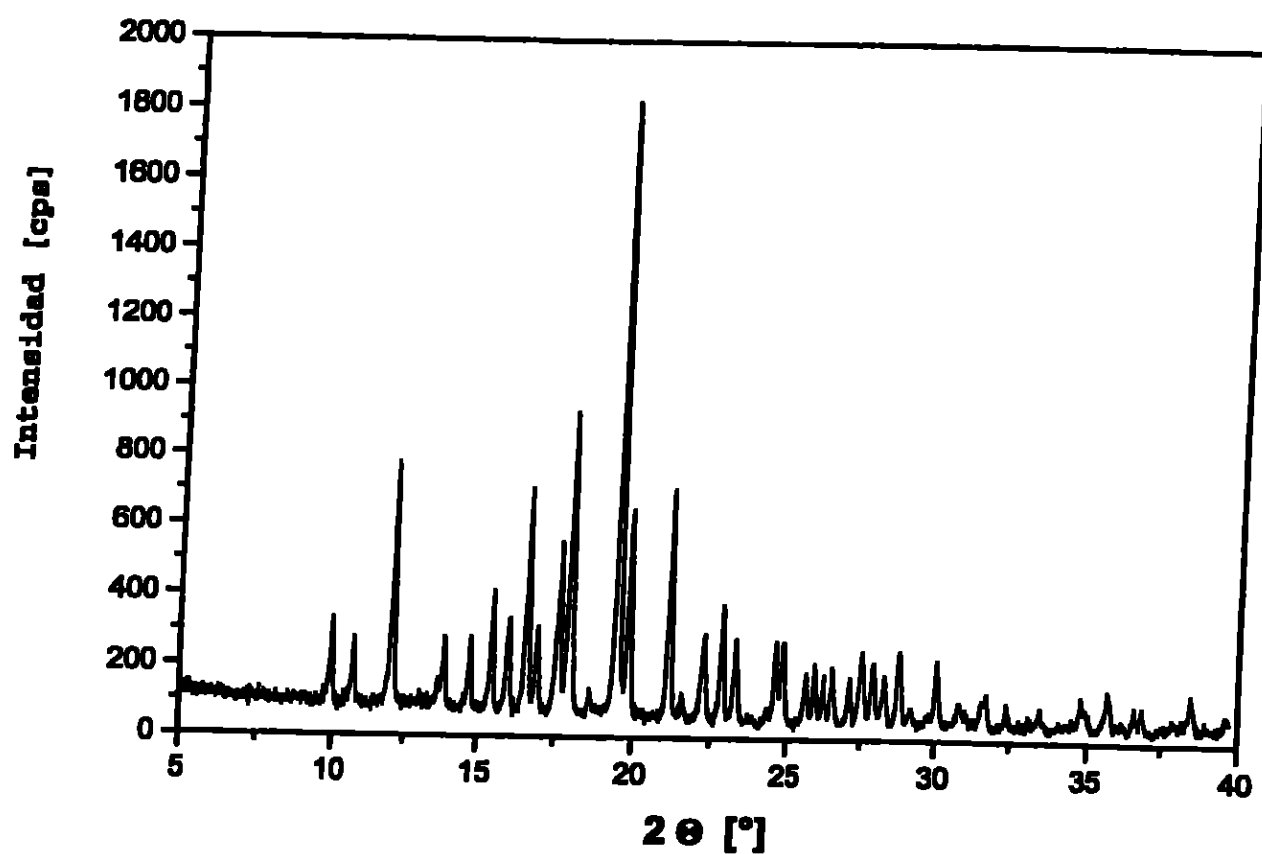
10



4/5

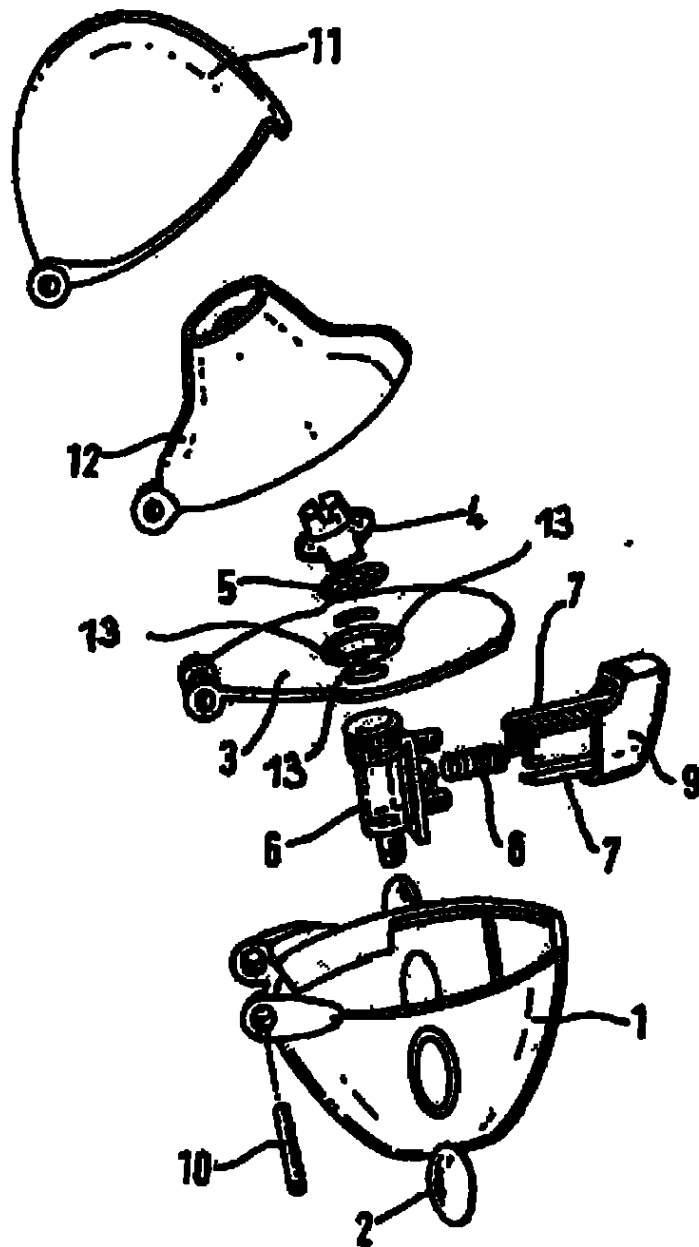
Figura 4 Diagrama de polvo de rayos X de metanosulf nato de tiotropio anhidro

5



5/5

Figura 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012270

122

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/38154 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA, NAGEL JUERGEN (DE), SCHMELZER CHRISTEL) 16 May 2002 (2002-05-16)	1-6, 11-18
X	page 3, line 15 - line 35, claims 1,3	7-10, 19-28
Y	WO 02/36104 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA, NIKLAUS HUMKE BARBARA (DE), BARTH PETRA) 10 May 2002 (2002-05-10)	1-6, 11-18
X	page 4, paragraph 1, claim 2	7-10, 19-28
Y	DE 101 11 843 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 19 September 2002 (2002-09-19)	1-6, 11-18
X	page 2, line 59 - line 63, claim 5	7-10, 19-28
	-/-	



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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 April 2005

Date of mailing of the international search report

13/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P. B. 5518 Patentpark 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

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	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG , BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27 March 1991 (1991-03-27) cited in the application	1-6, 11-18
X	claim 1	7-10, 19-28
A	WO 02/30928 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA , KULINNA CHRISTIAN (DE), TRUNK MICHAEL (D) 18 April 2002 (2002-04-18) cited in the application the whole document	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/012270

124

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0238154	A	16-05-2002	DE 10056104 A1	23-05-2002
			AU 2791002 A	21-05-2002
			BG 107781 A	30-06-2004
			BR 0115226 A	07-10-2003
			CA 2429012 A1	16-05-2002
			CZ 20031444 A3	13-08-2003
			EE 200300228 A	15-10-2003
			WO 0238154 A1	16-05-2002
			EP 1335728 A1	20-08-2003
			EP 1514546 A1	16-03-2005
			HU 0301447 A2	28-10-2003
			JP 2004513146 T	30-04-2004
			NO 20032111 A	08-07-2003
			SK 7412003 A3	07-10-2003
			US 2002193392 A1	19-12-2002
			ZA 200302921 A	19-04-2004
WO 0236104	A	10-05-2002	AU 2173802 A	15-05-2002
			BG 107727 A	30-11-2004
			BR 0115076 A	29-07-2003
			CA 2426074 A1	10-05-2002
			CN 1473038 A	04-02-2004
			CZ 20031486 A3	13-08-2003
			DE 10152521 A1	11-07-2002
			EE 200300203 A	15-10-2003
			WO 0236104 A2	10-05-2002
			EP 1333819 A2	13-08-2003
			HU 0301378 A2	28-10-2003
			JP 2004512357 T	22-04-2004
			NO 20031911 A	29-04-2003
			PL 360405 A1	06-09-2004
			SK 5272003 A3	07-10-2003
			US 2004132761 A1	08-07-2004
			US 2002111363 A1	15-08-2002
			ZA 200302922 A	22-04-2004
DE 10111843	A	19-09-2002	DE 10111843 A1	19-09-2002
			CA 2440699 A1	19-09-2002
			WO 02072095 A2	19-09-2002
			EP 1385519 A2	04-02-2004
			JP 2004528305 T	16-09-2004
			MX PA03008223 A	29-01-2004
			US 2002193394 A1	19-12-2002
			US 2004039011 A1	26-02-2004
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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/012270

125

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0418716 A		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
		PH 31617 A	12-01-1999
		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 A	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
		NZ 525733 A	28-01-2005
		SI 1326862 T1	28-02-2005
		SK 4362003 A3	05-08-2003
		TR 200402579 T4	21-10-2004
		TW 589313 B	01-06-2004
		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. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P11/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Qualifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02/38154 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA, NAGEL JUERGEN (DE), SCHMELZER CHRISTEL) 16 Mai 2002 (2002-05-16)	1-6, 11-18
X	Seite 3, Zeile 15 - Zeile 35, Ansprüche 1,3	7-10, 19-28
Y	WO 02/36104 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA, NIKLAUS HUMKE BARBARA (DE), BARTH PETRA) 10 Mai 2002 (2002-05-10)	1-6, 11-18
X	Seite 4, Absatz 1, Anspruch 2	7-10, 19-28
Y	DE 101 11 843 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 19 September 2002 (2002-09-19)	1-6, 11-18
X	Seite 2, Zeile 59 - Zeile 63, Anspruch 5	7-10, 19-28
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

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

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

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

O⁺ Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

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

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

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

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

a⁺ Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5 Apr 11 2005

Abendedatum des internationalen Recherchenberichts

13/04/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentamt 2
NL - 2220 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8018

Bevollmächtigter Beauftragter

Baston, E

C.(Fortsetzung) ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
Y	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG , BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27 März 1991 (1991-03-27) in der Anmeldung erwähnt	1-6, 11-18
X	Anspruch 1	7-10, 19-28
A	WO 02/30928 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA , KULINNA CHRISTIAN (DE), TRUNK MICHAEL (D) 18 Apr11 2002 (2002-04-18) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-28

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0238154 A	16-05-2002	DE 10056104 A1	23-05-2002
		AU 2791002 A	21-05-2002
		BG 107781 A	30-06-2004
		BR 0115226 A	07-10-2003
		CA 2429012 A1	16-05-2002
		CZ 20031444 A3	13-08-2003
		EE 200300228 A	15-10-2003
		WO 0238154 A1	16-05-2002
		EP 1335728 A1	20-08-2003
		EP 1514546 A1	16-03-2005
		HU 0301447 A2	28-10-2003
		JP 2004513146 T	30-04-2004
		NO 20032111 A	08-07-2003
		SK 7412003 A3	07-10-2003
		US 2002193392 A1	19-12-2002
		ZA 200302921 A	19-04-2004
WO 0236104 A	10-05-2002	AU 2173802 A	15-05-2002
		BG 107727 A	30-11-2004
		BR 0115076 A	29-07-2003
		CA 2426074 A1	10-05-2002
		CN 1473038 A	04-02-2004
		CZ 20031486 A3	13-08-2003
		DE 10152521 A1	11-07-2002
		EE 200300203 A	15-10-2003
		WO 0236104 A2	10-05-2002
		EP 1333819 A2	13-08-2003
		HU 0301378 A2	28-10-2003
		JP 2004512357 T	22-04-2004
		NO 20031911 A	29-04-2003
		PL 360405 A1	06-09-2004
		SK 5272003 A3	07-10-2003
		US 2004132761 A1	08-07-2004
		US 2002111363 A1	15-08-2002
		ZA 200302922 A	22-04-2004
DE 10111843 A	19-09-2002	DE 10111843 A1	19-09-2002
		CA 2440699 A1	19-09-2002
		WO 02072095 A2	19-09-2002
		EP 1385519 A2	04-02-2004
		JP 2004528305 T	16-09-2004
		MX PA03008223 A	29-01-2004
		US 2002193394 A1	19-12-2002
EP 0418716 A	27-03-1991	US 2004039011 A1	26-02-2004
		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

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0418716	A		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
			PH	31617 A	12-01-1999
			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 A	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
			NZ	525733 A	28-01-2005
			SI	1326862 T1	28-02-2005
			SK	4362003 A3	05-08-2003
			TR	200402579 T4	21-10-2004
			TW	589313 B	01-06-2004
			US	2003171586 A1	11-09-2003
			US	2004087793 A1	06-05-2004
			US	2002169321 A1	14-11-2002
			ZA	200302500 A	22-04-2004

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Germany

Date of mailing (day/month/year) 30 January 2008 (30 01 2006)	07 Feb 2006
Applicant's or agent's file reference 1-1578-PCT	SB kes-ten erledigt
International application No. PCT/EP2004/012270	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
Strasemannstrasse 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

Authorized officer

D CABOT

Facsimile No. (41 22) 338 70.80

Telephone No. (41-22) 338 8436

138
131

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rat 05-041176-00000-0000 Fm 2006-05-02 16.30 13
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tr 11 PATENTEYII Eva 376 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folio 132

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 30,906
FECHA : ABRIL 24 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54929894	24/04/2006	29,522,500 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN TOTAL	463,000 00 \$ 463,000 00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Cdo 09255-841-038-4

132

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

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

Firma Responsable

Fecha

Maya 3/06

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

133

Folio 134

2020
Bogotá D C ,

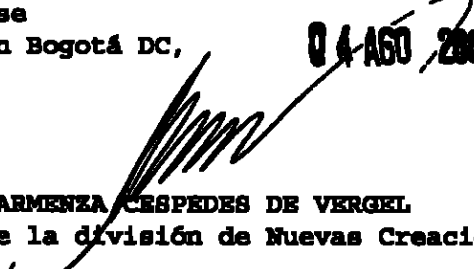
Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No	06 41175
	Solicitud internacional	EP2004/012270
	Fecha inicio fase nacional	03/06/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No	1037
	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,

04 AGO 2006


ALIX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpai