



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-240

21 **EXPEDIENTE No.**

54 **TÍTULO**

FORMULACIONES EN SUSPENSION DE AEROSOL CON TG 227 ea 0 TG 134 a
COMO AGENTES PROPULSORES

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

A 61 K 9/12 ; 31/46
A 61 P 11/06

71 **SOLICITANTE**

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74 **APODERADO**

EMILIO FERREO

22 **BOGOTÁ, D. C.,**

C.C. 438.019 de Usaquén


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad 07-000240-00000-0000

Fac 2007-01-02 10:43:20 Dep 2020 NUECREACIONES

Tra 11 PATENTE/VI

Eto 375 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION

Folio 52

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**
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 República Federal de Alemania

 Dirección: Binger Strasse 173
55218 Ingelheim
República Federal de Alemania

 Domicilio Ingelheim República Federal de
Alemania

IDENTIFICACIÓN

CC	☐	NIT	☐
CE	☐	Otro	☐
		Cual	_____
Número		_____	

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

 Nombre **EMILIO FERRERO**
Dirección **Carrera 4ª No 72-35**
Teléfono **347 36 11**
Fax **211 86 50**
E-mail: **clientes@camyn.com**
Domicilio **Bogotá, Colombia**
IDENTIFICACIÓN

CC	☒	NIT	☐
CE	☐	Otro	☐
		Cual	_____
Número		438 019 T P 31.929	

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1 **Christel SCHMELZER**
Welfenstrasse 14,
55218 Ingelheim,
República Federal de Alemania

 2 **Arne FROEMDER**
Grundstrasse 72,
55218 Ingelheim
República Federal de Alemania

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No **PCT/EP2005/006865**

 Fecha **25 de junio de 2005**

 Publicación Internacional No **WO 2006/002840 A2**

 Fecha **12 de enero de 2006**

6

Título (54)
**FORMULACIONES EN SUSPENSION DE AEROSOL CON TG 227 ea O TG 134 a
COMO AGENTES PROPULSORES**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/12; 31/46 // A61P 11/06

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐
(33) País de Origen

 DE
DE

(32) Fecha

 2 de julio de 2004
17 de mayo de 2005

(31) Numero de Solicitud

 10 2004 032 322 4
10 2005 023 334 1

9

Comprobante de pago No

 06-40,776
06-81,649

Fecha

 Noviembre 29 de 2005
Octubre 23 de 2006

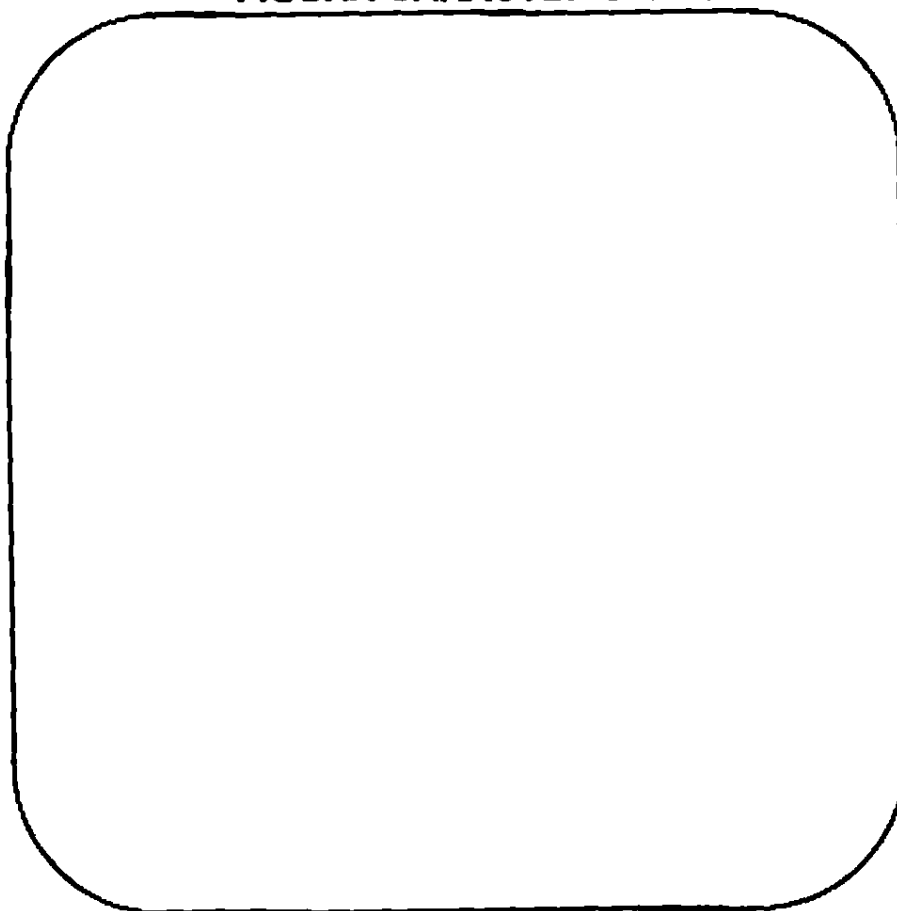
10

An xos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482 000 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 2006/002840 A2
- 2 ☒ Forma PCT/ISA/210 Informe de Búsqueda Internacional
- 3 ☒ Extracto de publicación

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

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

of / constitución (s) en **0-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY**

por el presente nominamos a **GERMAN CAVALLER**, Ips 831
CONZALO PERDOMO Ips 831, EMILIO FERRERO, Ips
31925 y LUZ CLEMENTIA DE PAEZ, Ips 23555, domiciliados
en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a
la dispuesta en el parágrafo 1º del Artículo 549 del Código de
Comercio, el primero como principal, los demás como
suplentes, en su orden, como más (mejor) representantes en
todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para
celebrar transacciones 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 al
segundo representante suplente haya que reemplazar al primero,
o al 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 Consul
de Colombia en el extranjero y al se trata de impedimento
co, el certificado respectivo de alguno de los nombrados firmará
definitivamente el suplente tomará su lugar. Como cuando le
suplente o impedimento del representante principal o de su
primero o segundo suplente en su caso podrán ejercer la
representación, en su orden, uno u otro según el caso
asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en sus
funciones al cese de la representación por el primero
segundo o tercero en su caso.

Además confiamos (confiramos) poder a los abogados arriba
nombrados, para obtener la protección de su (nuestra)
propiedad industrial y contra la competencia desleal a cuyo
efecto autoriza (amos) a los citados apoderados para que me
(nos) representen ante cualquier autoridad o personas,
especial o no jurisdicción especialmente ante las del orden
administrativo como: clases administrativas y judiciales, así como
los tribunales de arbitraje en todo lo concerniente a los
regulaciones asuntos a) Obtención de patentes de invención,
modelos de utilidad y diseños industriales, el registro de
piezas de fábrica, colectas, denominaciones de servicio lemas
comerciales, nombres comerciales, marcas, variedades
vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso,
registro de marcas o diseños cancelación voluntaria, y el
registro de licencias de uso de marcas de otros b) Las acciones de
competencia desleal, nulación del consumidor oposiciones u
observaciones cancelación administrativa y judicial nulidad,
medidas cautelares cancelación de licencias la falsedad, 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 cumplir este mandato
transigir, conciliar admitir los hechos del proceso declarar
cancelar, renunciar y ratificar las actos de agentes
afirmados

In due compliance with the terms of paragraph 1st of article 549
of the Commercial Code, do hereby appoint **GERMAN
CAVALLER** Ips 831, **CONZALO PERDOMO** Ips 831, **EMILIO
FERRERO**, Ips 31925 and **LUZ CLEMENTIA DE PAEZ**, Ips
23555, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35 Bogotá, Colombia, as
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, if the
apportionment certificate shall suffice. If any of the appointees
were to be definitely absent the following alternate shall take
his place. When the absence or impediment of the principal
representative, or of the first or second alternate in their turn
cases, the representation can be taken again in their sequence
by the principal, the first or second alternate depending on case
and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the
representation by the first second or third alternates in their
turn shall end at each time

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the
above named alternates in law so that they may obtain the
protection or try (our) industrial property and against the
under 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
authorities, judicial and judicial, as well as before
Arbitration Courts, for the following: a) Obtaining of patents,
utility models, industrial designs, the registration of pieces of
factory, trademarks, trade emblems, trade names, vegetable
varieties and designations of origin, its renewal, assignment,
change of name or design, cancellation and the
registration of licenses of use of trademarks and the
registration of trademarks, the oppositions or
observations, administrative or judicial cancellation, nullity,
infringement, false use of trademarks, who action for
misappropriation the protection of industrial secrets, and in general the
civil, penal, administrative and contencioso-administrative
actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And
that in all the above matters they may substitute this Power of
Attorney, compromise conciliate, admit the facts of the case,
declare, cancel, resign and ratify acts done by
representatives without a power of attorney

Given and signed this / Dado y firmado hoy

Ingelheim am Rhein, 12-12-1995

BOEHRINGER INGELHEIM

INTERNATIONAL GMBH

in / en

for / por

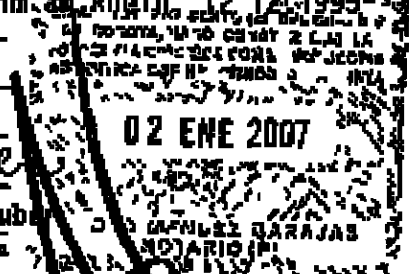
apo / apo

Dr Dieter Laudien

Dr Gerhard Huber

Signature

Forma

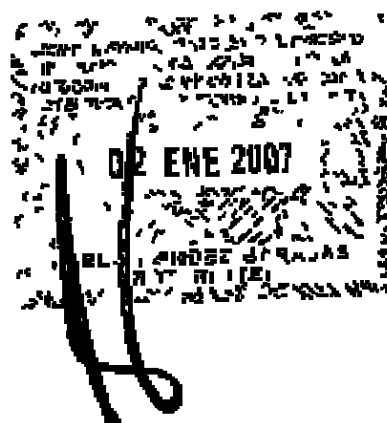
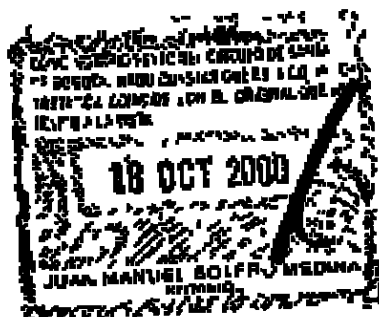


LEGALIZATION

El Sr. Consul de Colombia debe expedir el certificado considerando sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que está en 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 Consul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

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



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA. Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderante es una sociedad, el Señor Consul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

UA Nr. 2659 / 05 V.

Vorsicht! vor mir geforderte Namensunterschriften der Herren

1. Dr. Dieter Laudien Dipl. Chemiker wohnhaft in 55127 Mainz,

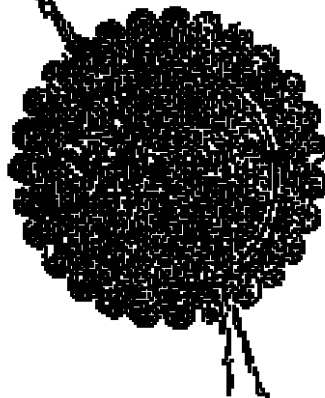
2. Dr. Gerhard Huber, Rechtsanwalt wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt

beglaubige ich hiermit

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1067 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind

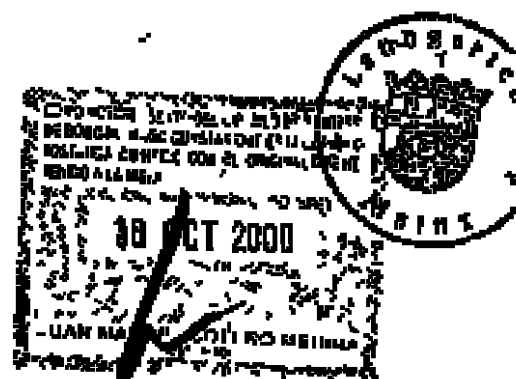
Ina Bism am Rhein, den 12. Dezember 1995/hun



Peter Wirth
Notaratsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 010 C 1 -

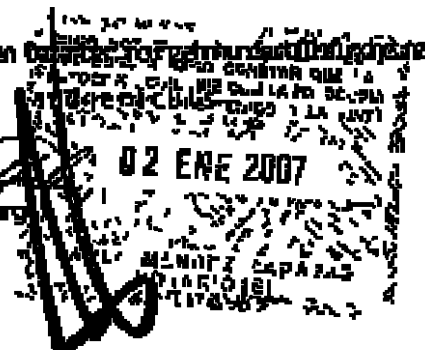


Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarsassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~stempel~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt daß der Vorgenannte zur Vornahme der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

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(VwV. DM 500,-)
JVKostID v 26.7.1997
BGB § 18 Abs. 1
DM 13.062.1995
Mainz, den 13.06.1995
Amtsinspektor



Mainz, den dreizehnten Dezember 1995
Der Präsident des Amtsgerichts Mainz
Dr. Hans-Peter T. ...
Herrn Paul T. ...





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nº 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

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

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

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN y Dr. CARLHARD MUELLER

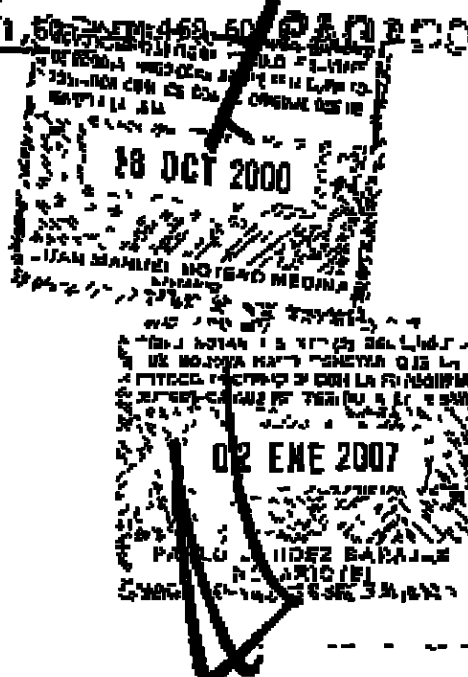
quien (es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre

Que la Lendón a la vista la documentación que prueba lo anterior

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO FIOSOLERA
Cónsul General de Colombia

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



Richard

435-4384
-5708-734 80-002175-10

Hydro-1-A-144

15. 11. 1951

WILLIAMSON
- 4147 DE 307014 0 C

COMO MEXICO SE PUEDE VER EN EL FOTOCOPIADO
DE ROSITA HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CORRESPONDE A LA FOTOCOPIA
AUTENTICA A LA QUE TENGO A LA VISTA

02 ENE 2017

PAUL, M. DEZ 8 RAJA
11-1910

18 OCT 2000
JUAN MANUEL OSORIO MEDINA

1.04-51334-22

TRADUCCION OFICIAL No 5133

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

A continuación del poder conferido a BÉRIAN CAVELIER, tpa 832, GONZALO PERDOMO, tpa 931, EMILIO FERRERO tpa, JJ929, y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 33555 domiciliados en la Carrera 4 No 72-35 Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INDELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, M-A, a través de sus representantes los Sres Dr Dieter Laudien / Dr Bernhard Huber /

Legalización

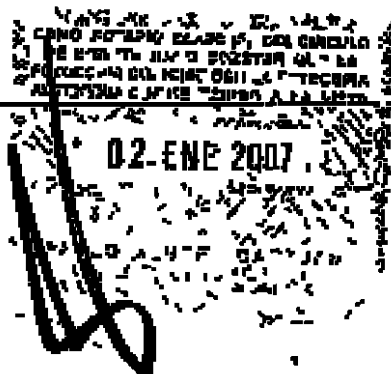
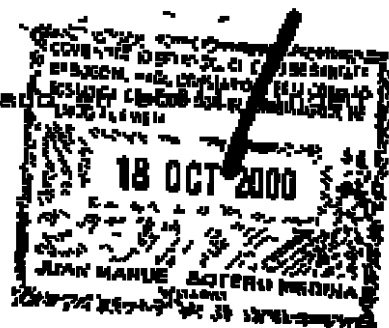
Protocolo notarial No 2659/75 V

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

1 Dr Dieter Laudien, Dipl Chem domiciliado en 55127 Mainz,

2 Dr Bernhard Huber abogado, domiciliado

a quienes conozco en persona



Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Ríngen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. H B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Ríngen 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 noviembre de 1995/hún

Fdo : firma ilegible

(Firma y obliwa roja en relieve)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

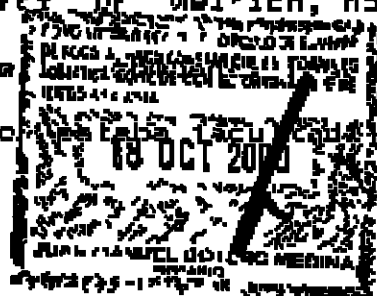
del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

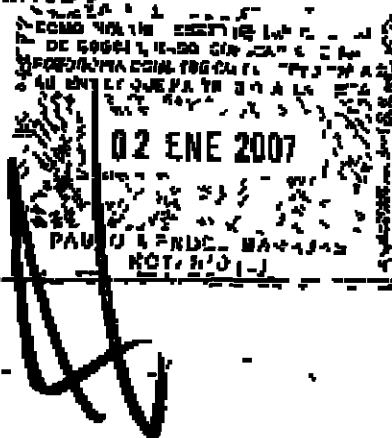
(Los sellos referidos en línea del Tribunal Regional de Mainz)

FIO E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antedichas del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que acompaña a la misma. Se certifica que el mencionado notario (señalado) está facultado para realizar ese acto oficial.



Mainz 12 de diciembre de 1995
noventa y cinco



El Presidente del Tribunal Regional

(F) Fdo firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

COPIAS

Derechos de legalización
(Valor DM 5 000,-)
IVKostO del 26 de julio 1993/
Gaceta Oficial I Pag 861
EM 20 —
Mainz, 18 de diciembre de 1995
Fdo firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL La legalización de las firmas anteriores por el
Consulado de Colombia en Mainz bajo el No. 149 del 14 de
diciembre de 1993, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 31604 del 4 de enero de 1996
Pagado: derechos y fondo Rotatorio US\$ 166,--

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

Manizá de Boyotá, 4 de enero de 1996

[Firma manuscrita]

18 OCT 2002
JUAN MANUEL PATENTIN MENDOZA

02 ENE 2007
CARLOS RAPA

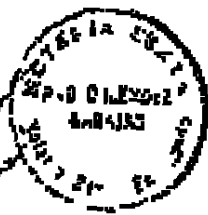
COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Firma]

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

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



TO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL VOTO
POR ENE 10 A 11 33
DEFE EN REGISTRO DE VOTOS
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

02 ENE 2007

MINISTERIO DE
EXTERIOR

021911

18 OCT 2000
CIVIL
FUNDACION
LITON

TELEFAX 1 714 27139
TEL 15 2514 CAFE CO
175 2717 CAFE UC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO MARI
CARRERA 29 No 72-35
BOGOTÁ R COLOMBIA

10
CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAFE
TELEFONO 1578 111 2740190
CAVELIER CAVELIERES

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

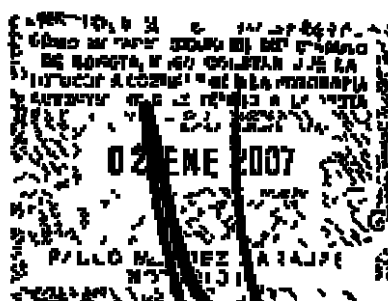
Poderante Poderante ROE-KINGE INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el 12-12-95

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que suscribo 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 fallan en este momento.

Señor Jefe,




GERMAN CAVELIER
T P A No 832
C.C. No 2 877 924 de Bogotá

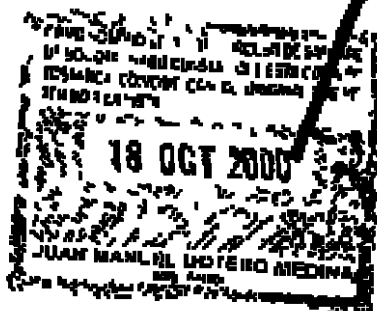
Acepto



EMILIO FERRERO

T P A No 31 929

C C No 438 019 de Usaquén



2e-780-2

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISO
CARRERA 4a N° 72-38
BOGOTÁ 8 - COLOMBIA

CESION

Yo (nosotros) abajo firmado (s)

- 1 Christel SCHMELZER
- 2 Arne FROEMDER

Domiciliado(s)

en

- 1 Welfenstrasse 14, 55218 Ingelheim, Alemania
- 2 Grundstrasse 72, 55218 Ingelheim, Alemania

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

FORMULACIONES EN SUSPENSIÓN DE AEROSOL
CON TG 227 es O T-122 a COMO AGENTES
PROPULSORES

declaro(amos) así mismo que ceder(emos) y transferir(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 Christel SCHMELZER
- 2 Arne FROEMDER

of

- 1 Welfenstrasse 14, 55218 Ingelheim, Germany
- 2 Grundstrasse 72, 55218 Ingelheim, Germany

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

"Aerosol suspension formulations containing TG 227 E.A. or
TG 134 A as a propellant"

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

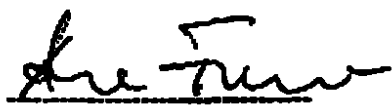
Dado y firmado hoy: Given and signed this November 20, 2006

en: Ingelheim, Germany

Firma/Signature



Christel SCHMELZER



Arne FROEMDER

CERTIFICACION NOTARIAL (INDIVIDUAL)

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 hacerlo.

NOTARIO PUBLICO-NOTARY PUBLIC

UR Nr 2339/2006

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 20th day of November
200 6 before me, a Notary Public of
Ingelheim

personally appeared Mrs Christel Schmelzer and
Mr Arne Fränder

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

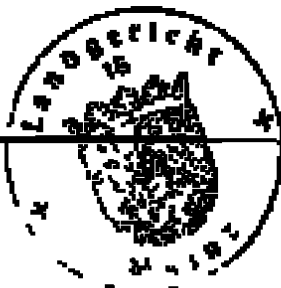
APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

- 6 at _____
- 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 in Ingelheim

3 in seiner Eigenschaft als Notar

4 sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Kostenrechnung

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

Wert 20 000,00 €

JVKostO v 28 7 1957

LV m § 45 KostO

Gebühr 18,00 €

Mainz 28.11.06


Justizangestellte

Bestätigt

5 in Mainz 6 am 28.11.2006

7 durch den Präsidenten des Landgerichts

8 unter Nr. 1715/2006

9. Siegel/Stempel



10 Unterschrift


(Willi Kestel)

TRADUCCION OFICIAL No 11704

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

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

- 1 Christel SCHMELZER
- 2 Arne FROEMDER

domiciliado(s)

- 1 Wellenstrasse 14, 55218 Ingelheim,
- 2 Grundstrasse 72, 55218 Ingelheim,

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

**FORMULACIONES EN SUSPENSION DE AEROSOL CON TG 227 es O TG a COMO AGENTES
PROPULSORES**

y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad
Boehringer Ingelheim International GmbH, constituida y existente de conformidad
con las leyes de Alemania, domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente
en la República de Colombia Hay dos firmas ilegibles de los mencionados
señores Dado y firmado el 20 de noviembre de 2006 en Ingelheim, Alemania.

Sigue certificación notarial en Inglés de las firmas antecedentes el 20 de
noviembre de 2006 bajo el UR No 2339/2006 por el notario de Ingelheim am
Rhein, Alemania, Alfred Fuchs

Luz Arriaga de Herber
Traductora Oficial
Resolución No 599 del 6 de marzo 1978

Inspectora Judicial

(Convention de La Haye du 5 octobre 1981)

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

5 en Mainz
7 por el Presidente del Tribunal Regional
8 bajo el No 1715/2008
9 Sello
Tribunal Regional de Mainz
(3 sellos redondos No 15)

10 Firma
Fdo illegible
(Will Kester)

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

Bogotá, 16 de diciembre de 2008

C 1727

102 ARR. A. 1 124-2525
DIRECTOR GENERAL
W. J. [Signature]
KODAK 102 40 80 124-2525

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

DOM DEC 26 P 12 38

JEFE DE CALIFICACIONES
SECRETARÍA DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

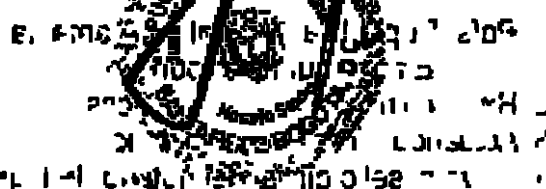
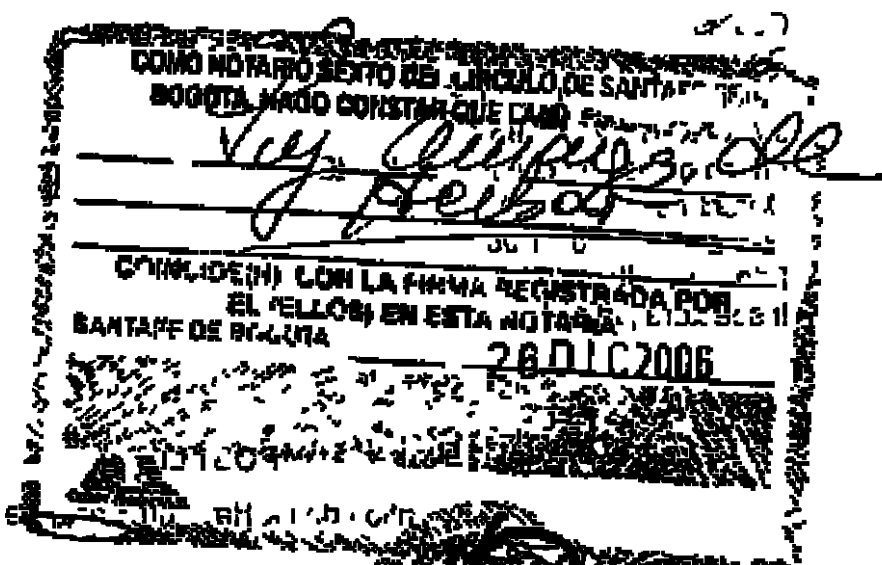
504176
Jefe de Archivo
CARTA FIRMA PARA EL
RECONOCIMIENTO DE LA
FIRMA DE BOGOTÁ D.C.

30 11 2006

8 11 2006

12 11 2006

12 11 2006



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12 Januar 2006 (12.01.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/002840 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷ A61K 9/12,
31/46, A61P 11/06

FROENDER, Arne (DE/DE); Grundstrasse 72 55218
INGELHEIM (DE)

(21) Internationales Aktenzeichen PCT/SP2005/006665

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

(22) Internationales Anmeldedatum:
25 Juni 2005 (25.06.2005)

(25) Erfindungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität
10 3004 032 322.1 2. Juli 2004 (02.07.2004) DE
10 3005 023 334.1 17 Mai 2005 (17.05.2005) DE

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BY, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, FR, GA, GB, GD, GE, GR, GT, GU, HK, HN, HU, IL, IN, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LB, LC, LS, LT, LU, LV, MA,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SI, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CR, CG, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GR, GT, GU, HK, HN, HU, IL, IN, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SI, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, 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, CI, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), europäisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, NL, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CI, CG, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (nur für DK): BOEHRINGER-INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG (DE/DE) Binger Strasse
173 55216 INGELHEIM (DE)

Veröffentlicht.
— ohne internationalen Rechtscharakter und ersetzt in der
Öffentlichkeit nach Erhalt des Berichts

(72) Erfinder; und
(73) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMELZER, Christel
[DE/DE]; Wellenstrasse 14, 55218 INGELHEIM (DE)

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

(54) Title: AEROSOL SUSPENSION FORMULATIONS CONTAINING TG 227 EA OR TG 134 A AS A PROPELLANT

(54) Bezeichnung: AEROSOLSUSPENSIONSFORMULIERUNGEN MIT TG 227 EA ODER TG 134 A ALS TREIBMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to pre-pulver formulations containing at least one suspended active ingredient which contains chemically bound water, water, and the propellant TG 227 or TG 134 a

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Treibgasformulierungen enthaltend wenigstens einen suspendierten Wirkstoff, der chemisch gebundenes Wasser enthält, Wasser und das Treibmittel TG 227 oder TG 134 a.

WO 2006/002840 A2

07255
Pet: 595
Ext: 596

Aerosolsuspensionsformulierungen mit TG 227 ea oder TG 134 a als Treibmittel

Die Erfindung betrifft Druckgaszubereitungen für Dosieraerosole bei denen ein Arzneimittel in TG 227 ea (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) oder TG 134 a (1,1,1,2-Tetrafluorethan) als
5 Treibmittel suspendiert formuliert ist, sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels. Bevorzugt handelt es sich um ein Inhalationsaerosol.

Stand der Technik

Seit der öffentlichen Diskussion um das ozonschädigende Potential bestimmter
10 Fluorchlorkohlenwasserstoffe wird intensiv auf dem Gebiet von alternativen Treibgasen für pharmazeutische Dosieraerosole gearbeitet. Seit Anfang der 1990er Jahre ist bekannt, dass die Treibgase TG 227 ea oder TG 134 a als alternative Treibgase für Aerosole eingesetzt werden können.

15 Überraschend hat sich nun herausgestellt, dass Treibgasformulierungen mit suspendierten Wirkstoffpartikeln und TG 227 ea oder TG 134 a als Treibmittel stabilisiert werden können, wenn das Treibgas oder Treibgasgemisch eine bestimmte Menge Wasser enthält.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

20 Für die erfindungsgemäßen Treibmittelformulierungen werden als Treibgase TG 227 ea und/oder TG 134 a eingesetzt, 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.

25 Erfindungsgemäß bevorzugt sind solche Suspensionen, die als Treibgas nur TG 227 ea oder nur TG 134 a enthalten.

Wird in den erfindungsgemäßen Suspensionsformulierungen ein Gemisch der Treibgase TG 227 ea und TG 134 a eingesetzt, so sind die Gewichtsverhältnisse, in denen diese beiden Treibgaskomponenten zum Einsatz gelangen können, frei variabel, wobei TG 227 ea
30 vorhanden sein muss.

In Gemischen mit einem oder mehreren weiteren Treibgasen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Propan, Butan, Pentan, Dimethylether, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , Isobutan, Isopentan und Neopentan eingesetzt, liegt der Anteil dieser weiteren Treibgaskomponente vorzugsweise unter 60 %, bevorzugt unter 40% besonders bevorzugt unter 30%.

Als Wirkstoffe werden bevorzugt Wirkstoffe eingesetzt, die ein oder mehrere Wassermoleküle in ihrer Partikelstruktur einlagern oder binden. Dabei ist das Wasser nicht lediglich physikalisch mit den Wirkstoffpartikeln vermengt. Bevorzugt handelt es sich bei den Wirkstoffpartikeln um Kristalle und bei dem Wasser um Kristallwasser oder komplex-gebundenes Wasser oder anderweitig chemisch gebundenes Wasser, z.B. Hydrate. Diese Form der Wassereinlagerung wird im Folgenden auch chemisch gebundenes Wasser genannt. In diesen Fällen hat das Wasser in der Regel auch Einfluss auf die Kristallstruktur des Wirkstoffmoleküls.

10

Bevorzugt werden inhalativ wirksame Verbindungen eingesetzt, mit der Folge, dass die erfindungsgemäßen Suspensionsformulierungen bevorzugt zur Inhalation bestimmt sind.

15 Besonders bevorzugt sind in diesem Zusammenhang Arzneimittel, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Anticholinergika, Betamimetika, Steroiden, Phosphodiesterase IV-Inhibitoren, LTD4-Antagonisten und EGFR-Kinase-Hemmer, Antiallergika, Derivate von Mutterkornalkaloiden, Triptane, CGRP-Antagonisten, Phosphodiesterase-V-Inhibitoren, sowie Kombinationen aus solchen Wirkstoffen, z.B.

20 Betamimetika plus Anticholinergika oder Betamimetika plus Antiallergika. Im Fall von Kombinationen weist wenigstens einer der Wirkstoffe chemisch gebundenes Wasser auf. Bevorzugt werden Anticholinergika-haltige Wirkstoffe eingesetzt, als Monopräparate oder in Form von Kombinationspräparaten.

25 Im einzelnen seien als Beispiele für die wirksamen Bestandteile oder deren Salze genannt:

Zur Anwendung gelangende Anticholinergika sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid, Flutropiumbromid, Ipratropiumbromid, Glycopyrroniumsalze, Tropicumbromid, Tioterodin, 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-methobromid, 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-methobromid, 2-Fluor-2,2-Diphenyl-essigsäurescopinester-methobromid, 2-Fluor-2,2-Diphenylessigsäuretropenolester-methobromid, 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid, 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid, 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Fluor-

30

35

Fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid, 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid, Benzalsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
 5 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
 10 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid, 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid, 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid und 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid,
 15 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Zur Anwendung gelangende Betamimetika sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe
 20 bestehend aus Albuterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Flexoprenaline, Ibuterol, Isoethanne, Isoprenaline, Levosalbutamol, Mabuterol, Mcluadrine, Metaproterenol, Orciprenaline, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrine, Salmeterol, Salmetamol, Soterenol, Sulphonterol, Tiamamide, Terbutaline, Tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzolsulfonamid, 5-[2-(5,6-Diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on, 4-hydroxy-7-[2-([2-([3-(2-phenylethoxy)propyl)sulphonyl]ethyl)-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzamidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzamidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol und 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-

fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.

- 5 Zur Anwendung gelangende Steroide sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Prednisolon, Prednison, Butuxocortpropionat, RPR-106541, Flunisolid, Beclomethason, Triamcinolon, Budesonid, Fluticason, Mometason, Ciclesonid, Rofleponid, ST-126, Dexamethason, 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -[(2-furanylcabonyl)oxy]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbothionsäure (S)-fluoromethylester, 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester und Etiprednol-dichloroacetat (BNP-166), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.
- 15 Zur Anwendung gelangende PDE IV-Inhibitoren sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ruprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluoromethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid, NCS-613, Pumafentine, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-disopropylbenzamid, (R)-(+)-1-(4-Bromobenzyl)-4-[(3-cyclopentylloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon, 3-(Cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-isothiourea]benzyl)-2-pyrrolidon, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure], 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-on, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol], (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, Arofyllin, Atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin und 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.
- 35 Zur Anwendung gelangende LTD4-Antagonisten sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, 1-(((R)-3-(2-(6,7-Difluoro-2-quinolnlyl)ethonyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methylcyclopropan-essigsäure, 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-

Dichlorothieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propylthio)methyl)cyclopropanecarboxylic acid, Pralutikast, Zafirlukast, [2-[[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]carboxylic acid, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 und L-733321,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Zur Anwendung gelangende EGFR-Kinase-Hemmer sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[(R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[2-[(S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[(R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-(trans-4-methanesulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-

[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Ethinyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, und 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere,

gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder Hydrate,

5 Unter Säureadditionssalzen mit pharmakologisch verträglichen Säuren zu deren Bildung die Verbindungen gegebenenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise Salze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrobenzoat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat, bevorzugt Hydrochlorid, Hydrobromid, 10 Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydrofumarat und Hydromethansulfonat verstanden.

Als Antiallergika, Dinatiumcromoglicat, Nedocromil

15 Als Derivate der Mutterkomalkaloide Dihydroergotamin, Ergotamin

Für die Inhalation kommen Arzneimittel mit den o.g. Wirkstoffen in Betracht, sowie deren Salze, Ester sowie die Kombination dieser Wirkstoffe, Salze und Ester

20 Der Anteil des suspendierten Arzneistoffs an der fertigen Zubereitung beträgt zwischen 0,001 und 5 %, vorzugsweise 0,005 bis 3 %, insbesondere 0,01 bis 2 % Oberflächenaktive Stoffe werden in Mengen von 0,01 bis 10 %, vorzugsweise 0,05 bis 5 %, insbesondere 0,05 bis 3 % zugegeben (% = Gewichtsprozent)

25 Im Fall von Ipratropiumbromid-Monohydrat enthalten die erfindungsgemäßen Suspensionen vorzugsweise zwischen 0,001 bis 1 %, besonders 0,005 bis 0,5% Ipratropium. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Suspensionen, die 0,01 bis 0,1 % Ipratropium enthalten

30 Im Fall von Salbutamol und seinen Salzen enthalten die erfindungsgemäßen Suspensionen vorzugsweise zwischen 0,005 bis 5 %, besonders 0,025 bis 2,5% Salbutamol. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Suspensionen, die 0,05 bis 1 % Salbutamol enthalten

35 Im Fall von Tiotropiumbromid-Monohydrat enthalten die erfindungsgemäßen Suspensionen vorzugsweise zwischen 0,001 bis 1 %, besonders 0,0012 bis 0,8% Tiotropium. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Suspensionen, die 0,002 bis 0,5 %, besonders bevorzugt 0,008 bis 0,4% Tiotropium enthalten

Unter allen Wirkstoffen, z. B. Tiotropium oder Ipratropium, ist jeweils das freie Ammoniumkation zu verstehen. Die erfindungsgemäßen Treibgas-Suspensionen sind dadurch gekennzeichnet, dass sie Tiotropium oder Ipratropium in Form der kristallinen Monohydrate enthalten. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung vorzugsweise Suspensionen, die kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat oder Ipratropiumbromid-Monohydrat enthalten. In Bezug auf Tiotropiumbromid-Monohydrat sind Suspensionen von besonderem Interesse, die 0,001 bis 0,62%, besonders bevorzugt 0,002 bis 0,5, ganz besonders bevorzugt 0,002 bis 0,06 kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat enthalten.

Bei den im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten prozentualen Angaben, handelt es sich stets um Massenprozent. Werden Massenanteile für Tiotropium in Massenprozent zum Ausdruck gebracht, sind die entsprechenden Werte für das im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt zum Einsatz gelangende kristalline Tiotropiumbromid-Monohydrat durch Multiplikation mit dem Umrechnungsfaktor 1,2495 erhältlich. Analoges gilt für Ipratropium.

Werden wasserfreie Treibgase eingesetzt, werden diesen erfindungsgemäß eine geringe Menge an Wasser beigegeben. Erfindungsgemäß können aber auch wasserhaltige Treibgase eingesetzt werden, wobei diese bei ihrer Verwendung einen bestimmten Wassergehalt aufweisen sollten. Dieses zugesetzte bzw. vorhandene Wasser ist in der fertigen Suspensionsformulierung verschieden von Wasser, welches in einem der Wirkstoffe oder den Hilfsstoffen chemisch gebunden vorliegt. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird dieses nicht chemisch gebundene Wasser auch als freies Wasser bezeichnet, um es von dem mit dem Wirkstoff molekular bzw. chemisch verbundenem Wasser abzugrenzen.

Es hat sich gezeigt, dass sich die suspendierten Wirkstoffpartikel bei einem zu geringen Wasseranteil verändern. Andererseits hat sich gezeigt, dass sich die Partikelgrößen bei einem zu hohen Wassergehalt ebenfalls verändern. Der optimale Wassergehalt kann für jede Substanz individuell bestimmt werden. Dabei hat sich gezeigt, dass die bevorzugte Wassermenge im Allgemeinen in dem Treibgas TG 227 ea oder in Mischungen aus TG 227 ea mit Treibgasen aus der Gruppe Propan, Butan, Pentan, Dimethylether, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , Isobutan, Isopentan und Neopentan, 10 bis 1000 ppm beträgt, besonders bevorzugt 50 bis 500 ppm und ganz besonders bevorzugt liegt die Wassermenge bei 100 bis 450 ppm.

Im Fall von Ipratropiumbromid-Monohydrat haltigen Formulierungen mit Treibgas TG 227 ea beträgt der am stärksten bevorzugte Wassergehalt der Formulierung zwischen 20 und 500 ppm, insbesondere liegt der Wassergehalt zwischen 50 und 350 ppm.

- 5 Im Fall von Tiotropiumbromid-Monohydrat liegt der bevorzugte Wassergehalt bei vergleichbaren Größen wie für Ipratropiumbromid-Monohydrat. Der am stärksten bevorzugte Bereich liegt zwischen 50 und 230 ppm.

- 10 Es hat sich außerdem gezeigt, dass die bevorzugte Wassermenge in dem Treibgas TG 134 a oder in Mischungen aus TG 134 a mit Treibgasen aus der Gruppe Propan, Buten, Pentan, Dimethylether, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , Isobutan, Isopentan und Neopentan zwischen 30 und 4000 ppm, besonders bevorzugt zwischen 150 und 2000 ppm und ganz besonders bevorzugt zwischen 350 und 1700 ppm liegt.

- 15 Im Fall von Ipratropium-Monohydrat haltigen Formulierungen mit Treibgas TG 134 a beträgt der am stärksten bevorzugte Wassergehalt der Formulierung zwischen 70 und 1800 ppm, insbesondere liegt der Wassergehalt zwischen 180 und 1300 ppm.

- 20 Im Fall von Tiotropium-Monohydrat liegt der bevorzugte Wassergehalt bei vergleichbaren Größen wie für Ipratropiumbromid. Der am stärksten bevorzugte Bereich liegt zwischen 180 und 900 ppm.

Werden Mischungen aus den Treibgasen TG 134 a und TG 227 ea verwendet, so ergeben sich die bevorzugten Wassergehalte aus dem Mischungsverhältnis der beiden Treibgase.

- 25 Erfindungsgemäß werden den Treibgasen oder den fertigen Aerosolsuspensionen bevorzugt diese Mengen Wasser zugesetzt, wenn das Treibgas, Treibgasgemisch oder die Formulierung bis auf das chemisch an den Wirkstoff gebundene Wasser kein sonstiges Wasser enthält (freies Wasser). Verfahrenstechnisch kann dabei das Wasser bereits dem Treibgas zugemischt werden, bevor die Arzneimittelsuspension hergestellt wird oder zunächst wird die
30 Arzneimittelsuspension mit wasserfreiem Treibgas oder Treibgasgemisch hergestellt und anschließend wird die entsprechende Menge Wasser beigemischt.
Die ppm-Angaben beziehen sich als Bezugsgröße auf das verflüssigte Treibmittel.

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

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

5

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, Isopropylmynstat, Ölsäure,
Propylenglycol, Polyethylenglycol, Brij, Ethyloleat, Glyceryltnoleat, Glycerylmonolaurat,
10 Glycerylmonoleat, Glycerylmonosterat, Glycerylmonoricinoleate, Cetylalcohol, Oleyloleat,
Steryalkohol, 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
Isopropylmynstat. Besonders bevorzugt gelangen zur Anwendung Myvacet 9-45 oder
15 Isopropylmynstat.

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.

20 Die in den erfindungsgemäßen Suspensionen gegebenenfalls enthaltenen Adjuvantien sind
vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Albumin, Ascorbinsäure,
Aspartam, Betain, Cystein, Phosphorsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure und
Zitronensäure. Besonders bevorzugt gelangen dabei zur Anwendung Ascorbinsäure,
Phosphorsäure, Salzsäure oder Zitronensäure, besonders bevorzugt Salzsäure oder
25 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
bevorzugt 0,001-0,01 % eingesetzt, wobei ein Anteil von 0,001-0,005 % erfindungsgemäß
von besonderer Bedeutung ist.

30

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

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

5

Im Hinblick auf die inhalative Applikation ist es erforderlich, den Wirkstoff in feinteiliger Form bereitzustellen. Der Wirkstoff wird dazu entweder gemahlen (mikronisiert) oder über andere technische, im Stand der Technik prinzipiell bekannte Verfahren (beispielsweise Präzipitation, Sprühtrocknung) in feinteiliger Form gewonnen.

10

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

15

20

Überraschenderweise wurde gefunden, dass ebenfalls Suspensionen dargestellt werden können, die neben den genannten Treibgasen lediglich den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe und keine weiteren Zusätze enthalten. Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf Suspensionen, die lediglich den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe ohne weitere Zusätze enthalten.

25

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

30

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

35

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Behälter (z.B. Kartuschen), die ausgestattet sind mit

ernem geeigneten und vor der Verwendung bzgl. des Wassergehaltes konditionierten Ventil.
Die Behälter können in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen und eine der
vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Suspensionen enthalten. Geeignete
Behälter (z.B. Kartuschen) und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den
5 erfindungsgemäßen treibgashaltigen Suspensionen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

Aufgrund der pharmazeutischen Wirksamkeit von Anticholinergika betrifft die vorliegende
Erfindung ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Suspensionen zur Herstellung eines
inhalativ oder nasal applizierbaren Arzneimittels, bevorzugt zur Herstellung eines
10 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
15 Behandlung von Atemwegserkrankungen, bevorzugt von Asthma, COPD, Mukoviszidose,
cystische Fibrose; weiterhin von systemischen Erkrankungen, wie Schmerz, Migräne,
Hohohochdruck, Breknoisstorungen.

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

Formulierungsbeispiele

1.

- Ipratropiumbromid-Monohydrat	0,03 Gew. %
- Fenoterol Hydrobromid	0,07 Gew. %
- Myvacet Typ 9-08 (acetyliertes Monoglycerid)	0,4 Gew. %
- TG 227ea	99,5 Gew. %
Gesamt	100 Gew. % (15,9 g)

2.

- Ipratropiumbromid-Monohydrat	0,03 Gew. %
- Fenoterol Hydrobromid	0,07 Gew. %
- Isopropylmyristat	0,4 Gew. %
- TG 227ea	99,5 Gew. %
Gesamt	100 Gew. % (15,9 g)

5	<u>3.</u>		
		- Ipratropiumbromid-Monohydrat	0,03 Gew %
		- Fenoterol Hydrobromid	0,07 Gew %
		- Tween 20	0,4 Gew %
		- TG 227ea	99,5 Gew %
		Gesamt	100 Gew. % (15,9 g)
10	<u>4.</u>		
		- Ipratropiumbromid-Monohydrat	0,03 Gew %
		- Fenoterol Hydrobromid	0,07 Gew %
		- Tween 80	0,4 Gew %
		- TG 227ea	99,5 Gew %
		Gesamt	100 Gew. % (15,9 g)
15	<u>5.</u>		
		- Ipratropiumbromid-Monohydrat	0,03 Gew %
		- Fenoterol Hydrobromid	0,07 Gew %
		- Isopropylmyristat	10,00 Gew %
		- TG 227ea	89,90 Gew %
20		Gesamt	100 Gew. % (15,9 g)
25	<u>6.</u>		
		- Ipratropiumbromid-Monohydrat	0,03 Gew %
		- Fenoterol Hydrobromid	0,07 Gew %
		- Isopropylmyristat	10,00 Gew %
		- Sojalecithin	0,004 Gew %
30		- TG 227ea	89,9 Gew %
		Gesamt	100 Gew. % (15,9 g)
35	<u>7.</u>		
		- Ipratropiumbromid-Monohydrat	0,03 Gew %
		- Salbutamolnatrium	0,19 Gew %
		- Tween 20	0,4 Gew %
		- TG 227ea	99,38 Gew %
		Gesamt	100 Gew. % (15,9 g)

8.

- Ipratropiumbromid-Monohydrat	0,03 Gew %
- Salbutamolsulfat	0,19 Gew %
- TG 227aa	99,78 Gew %
Gesamt	100 Gew % (15,9 g)

Die Formulierungsbeispiele 1 bis 8 enthalten bevorzugt zwischen 50 und 300 ppm Wasser

9.

- Ipratropiumbromid-Monohydrat	0,04 Gew %
- Salbutamolsulfat	0,21 Gew %
- TG 134a	99,75 Gew %
Gesamt	100 Gew % (14,8 g)

Das Formulierungsbeispiel 9 kann zwischen 200 und 1000 ppm Wasser enthalten

Patentansprüche

- 1) Treibmittelhaltige Aerosolsuspension enthaltend Wirkstoffpartikel mit chemisch gebundenem Wasser, wenigstens 85 Gew % eines Treibgases oder eines
5 Treibgasgemisches mit TG 227 ea und/oder TG 134 a oder im Gemisch mit wenigstens einem weiteren Treibgas ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Propan, Butan, Pentan, Dimethylether, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , Isobutan, Isopentan und Neopentan, dadurch gekennzeichnet, dass die Aerosolsuspension neben dem chemisch an den Wirkstoff gebundenem Wasser weiteres, freies Wasser enthält.
- 10
- 2) Aerosolsuspension nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie kristalline Wirkstoffpartikel enthält, die das Wasser als Kristallwasser, Hydrat oder Komplexe bilden.
- 15
- 3) Aerosolsuspension nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe Betamimetika, Anticholinergika, Steroide, Antiallergika, Derivate von Mutterkornalkaloiden, Triptane, CGRP-Antagonisten, der
20 Phosphodiesterase-V-Inhibitoren, Phosphodiesterase-IV-Inhibitoren, LTD4-Antagonisten, EGFR-Kinase-Hemmer, sowie Kombinationen aus solchen Wirkstoffen.
- 4) Aerosolsuspension nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Suspension ein Anticholinergikum als Wirkstoff enthält, bevorzugt Ipratropiumsalz oder Tiotropiumsalz, stärker bevorzugt Ipratropiumbromid oder Tiotropiumbromid, besonders bevorzugt Ipratropiumbromid-Monohydrat oder Tiotropiumbromid-Monohydrat.
- 25
- 5) Aerosolsuspension nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge an Wirkstoff zwischen 0,001 und 5 %, vorzugsweise 0,002 bis 3 %, insbesondere 0,002 bis 2 % liegt.
- 30
- 6) Aerosolsuspension nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass für das Treibgas 227 ea oder Gemische mit diesem Treibgas die
- 35

Menge an Wasser zwischen 10 und 1000 ppm besonders bevorzugt zwischen 50 und 500 ppm und ganz besonders bevorzugt zwischen 100 und 450 ppm liegt

- 5 7) Aerosolsuspension nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass für das Treibgas 134 a oder Gemische mit diesem Treibgas die Menge an Wasser zwischen 30 und 4000 ppm, besonders bevorzugt zwischen 150 und 2000 ppm und ganz besonders bevorzugt zwischen 350 und 1700 ppm liegt.
- 10 8) Aerosolsuspension nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie als weitere Bestandteile oberflächenaktive Mittel (Tenside, Surfactants), Adjuvantien, Antioxidantien und/oder Geschmacksmittel enthalten
- 15 9) Aerosolsuspension nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie als oberflächenaktive Mittel (Tenside, Surfactants) eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysorbit 20, Polysorbit 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, Isopropylmyristat, Olsäure, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Brij, Ethyloleat, Glyceriyleoleat, Glycerylmonolaurat, Glycerylmonoleat, Glycerylmonosterat, Glycerylmonocinnoleat, Cetylalcohol, Oleyloleat, Stearylalcohol, Cetylpyridiniumchlorid, Blockpolymere natürliches Öl, Ethanol und Isopropanol enthalten
- 20 10) Aerosolsuspension nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Adjuvantien eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Albumin, Ascorbinsäure, Aspartam, Betain, Cystein, Phosphorsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure und Zitronensäure enthalten
- 25 30 11) Aerosolsuspension nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Antioxidantien eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Zitronensäure, Natriumedetat, Edtinsäure, Tocopherol, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol und Ascorbylpalmitat enthalten
- 35

12) Aerosolsuspension nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie neben dem Wirkstoff, Wasser und dem oder den Treibgasen keine weiteren Bestandteile enthalten.

5

13) Verwendung einer Aerosolsuspension gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels, bevorzugt zur Herstellung eines Arzneimittels zur inhalativen oder gegebenenfalls nasalten Behandlung von Erkrankungen, in denen Anticholinergika einen therapeutischen Nutzen entfalten können

10

14) Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Erkrankungen um Atemwegserkrankungen, bevorzugt um Asthma, COPD, Mukoviszidose oder cystische Fibrose handelt

15

15) Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-13, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine systemische Erkrankung handelt, vorzugsweise um eine Schmerz-, Migräne-, Bluthochdruckerkrankung oder eine Erektionsstörung

20

16) Verfahren zur Herstellung von Aerosolsuspensionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass wasserhaltiges Treibgas oder Treibgasgemisch eingesetzt wird, um die Aerosolsuspension herzustellen

25

17) Verfahren zur Herstellung von Aerosolsuspensionen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass mit wasserfreiem Treibgas oder Treibgasgemisch eine Aerosolsuspension hergestellt wird und anschließend Wasser beigemischt wird

30

18) Behälter zur Befüllung mit einem treibmittelhaltigen Aerosol nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, dass der Behälter ein geeignetes Ventil enthält, welches vor der Verwendung bezüglich seines Wassergehaltes konditioniert wird

35

**Formulaciones en suspensión de aerosol con TG 227 ea o TG 134 a
como agentes propulsores**

La invención se refiere a preparados de gas a presión para aerosoles de
dosificación en los cuales un medicamento está formulado de forma suspendida en
TG 227 ea (1,1 1 2,3,3,3-heptafluoropropano) o TG 134 a (1 1 1,2-tetrafluoroetano)
como agente propulsor, así como a su uso para la preparación de un medicamento.
Preferiblemente, se trata de un aerosol de inhalación.

10

Estado de la técnica

Desde la discusión pública en torno al potencial perjudicial para el ozono de
determinados hidrocarburos fluorados se trabaja intensamente en el campo de
gases propulsores alternativos para aerosoles de dosificación farmacéuticos. Desde
comienzos de los años 80 es conocido que los gases propulsores TG 227 ea o TG
134 a pueden ser empleados como gases propulsores alternativos para aerosoles.

Sorprendentemente, se ha puesto ahora de manifiesto que formulaciones de
gases propulsores con partículas de principio activo suspendidas y TG 227 ea o TG
134 a pueden estabilizarse como agentes propulsores, si el gas propulsor o la
mezcla de gases propulsores contiene una cantidad determinada de agua.

20

Descripción detallada de la invención

Para las formulaciones de agentes propulsores conformes a la invención se
emplean como gases propulsores TG 227 ea y/o TG 134 a, eventualmente en
mezcla con uno o varios otros gases propulsores, preferiblemente elegidos del
grupo consistente en propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF_2 , CH_2F_2 ,
 CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano.

Conforme a la invención, se prefieren las suspensiones que como gas
propulsor contienen solo TG 227 ea o sólo TG 134 a.

30

Si en las formulaciones en suspensión conformes a la invención se emplea
una mezcla de los gases propulsores TG 227 ea y TG 134a, entonces son
libremente variables relaciones ponderales en las cuales pueden pasar a
emplearse estos dos componentes de gas propulsor, debiendo estar presente TG
227 ea.

35

Empleados en mezclas con uno o varios otros gases propulsores, elegidos
del grupo consistente en propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF_2 , CH_2F_2 ,

CF₃CH₃, isobutano, isopentano y neopentano, la proporción de estos otros componentes de gases propulsores se encuentra preferiblemente por debajo del 60 % preferiblemente por debajo del 40% de manera particularmente preferida, por debajo del 30%

5 Como principios activos se emplean preferiblemente principios activos que almacenan o unen una o varias moléculas de agua en su estructura de partícula. En este caso, el agua está solamente mezclada físicamente con las partículas de principio activo. Preferiblemente, en el caso de las partículas de principio activo se trata de cristales y en el caso del agua se trata de agua cristalina o de agua unida a un complejo o agua unida químicamente de otra manera, p. ej. hidratos. Esta forma de almacenamiento de agua se denomina en lo que sigue también agua químicamente unida. En estos casos, el agua influye también, por norma general, en la estructura cristalina de la molécula de principio activo.

15 Preferiblemente, se emplean compuestos de acción inhalativa, con la consecuencia de que las formulaciones en suspensión conformes a la invención están previstas preferiblemente para la inhalación.

A este respecto, son particularmente preferidos medicamentos elegidos del grupo consistente en anticolinérgicos, betamiméticos, esteroides, inhibidores de fosfodiesterasa IV, antagonistas de LTD₄ e inhibidores de EGFR-quinasa, 20 antialérgicos, derivados de alcaloides del cornezuelo de centeno, triptanos, antagonistas de CGRP, inhibidores de fosfodiesterasa-V, así como combinaciones de principios activos de este tipo, p. ej. betamiméticos más anticolinérgicos o betamiméticos más antialérgicos. En el caso de combinaciones, al menos uno de los principios activos presenta agua químicamente unida. Preferiblemente, se emplean principios activos con contenido en anticolinérgicos en forma de 25 monopreparados o en forma de preparados de combinación.

En particular, como ejemplos de los componentes activos o de sus sales se deben mencionar

30 Anticolinérgicos que pasan a emplearse se eligen preferiblemente, del grupo consistente en bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, bromuro de ipratropio, sales de glicopirronio, cloruro de tiotropio, tolterodina, éster tropenolico-metobromuro de ácido 2,2-difenilpropiónico, éster escopinico-metobromuro de ácido 2,2-difenilpropiónico, éster escopinico-metobromuro de ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético, éster tropenolico-metobromuro de ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético, éster tropenolico-metobromuro de ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencilico, éster escopinico-metobromuro de ácido 3,3',4,4'-

- tetrafluorobencílico, éster tropanólico-metobromuro de ácido 4,4'-difluorobencílico, éster escopínico-metobromuro de ácido 4,4'-difluorobencílico, éster tropanólico-metobromuro de ácido 3,3'-difluorobencílico, éster escopínico-metobromuro de ácido 3,3'-difluorobencílico, éster tropanólico-metobromuro de ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, éster tropanólico-metobromuro de ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico éster escopínico-metobromuro de ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, éster escopínico-metobromuro de ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico, éster tropanólico-metobromuro de ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico éster escopínico-metobromuro de ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico éster ciclopropil-tropínico-metobromuro de ácido bencílico éster ciclopropiltropínico-metobromuro de ácido 2,2-difenilpropiónico, éster ciclopropiltropínico-metobromuro de ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, éster ciclopropiltropínico-metobromuro de ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico éster ciclopropiltropínico-metobromuro de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, éster ciclopropiltropínico-metobromuro de ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, éster ciclopropiltropínico-metobromuro de ácido 4,4'-difluorobencílico éster tropanólico-metobromuro de ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico éster escopínico-metobromuro de ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico, éster tropanólico-metobromuro de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, éster escopínico-metobromuro de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, éster tropanólico-metobromuro de ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico éster tropanólico-metobromuro de ácido 9-difluorometil-xanten-9-carboxílico y éster escopínico-metobromuro de ácido 9-hidroximetil-xanten-9-carboxílico, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, eventualmente, en forma de sus solvatos y/o hidratos
- 24 Betamiméticos que pasan a emplearse se eligen, preferiblemente, del grupo consistente en albuterol, bambuterol, bicalterol, broxaterol, carbutoerol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, metiladrina, metaproteranol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimuterol, rodrine, salmeterol, salmefamol, soterenol, sulfonterol, tiaramida, terbutalina, tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexilo}-butil)-benceno-sulfonamida 5-{2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil}-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona 4-hidroxi-7-[2-[[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil]etil]-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butil-amino]etanol 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetil-amino-fenil)-2-metil-2-propilamino]etanol 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-

- 8-*l*]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-*l*]-2-[3-(4-*n*-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-*l*]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-*l*]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2*H*-1,4-benzoxazin-3-(4*H*)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-*tert*-butilamino]etanol y 1-(4-etoxycarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(*tert*-butilamino)-etanol, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles
- 10 Esteroides que pasan a emplearse se eligen, preferiblemente, del grupo consistente en prednisolona, prednisona, propionato de butirocort, RPR-106541, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, ST-126, dexametasona, éster (S)-fluorometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(2-furanilcarbonyl)oxo]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-
- 15 dien-17 β -carboxílico, éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3*S*-il) de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carboxílico y dicloroacetato de etpredno (BNP-166), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y eventualmente, en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o sus hidratos
- 20 Inhibidores de PDE IV que pasan a emplearse se eligen, preferiblemente, del grupo consistente en enprofilina, teofilina, roflumilast, amilo (clomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, NCS-813, pumafantina, (-)-p-[(4*aR**,10*bS**)-8-etoxi-1,2,3,4,4*a*,10*b*-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo-
- 25 [a][1,6]naphundin-6-*l*]-N,N-diisopropil-benzamida, (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona, 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N-[N-2-ciano-S-metil-isobourekil]benzil)-2-pirrolidona, cis[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico]-2-carbomeloxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], acetato de (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno], acetato de (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno], GDPB40, Bay-198004, D-4416, PD-168787, T-440, T-2585, arofilina, atizoram, V-11294A, CI-101B, CDC-801, CDC-3052, D-22886, YM-58997, Z-16370, 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-benzil)-9*H*-
- 30 pirazolo[3,4-*c*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*tert*-butil)-9*H*-pirazolo[3,4-*c*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]piridina, eventualmente en forma de sus

racematos enantiomeros o diastereoisómeros y, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos farmacológicamente compatibles

Antagonistas de LTD4 que pasan a emplearse se eligen, preferiblemente del grupo consistente en montelukast, ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolin)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropanoico, ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]pindin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metil)fenil)propil)tio)metil)octopropano-acético, pranlukast, zafirlukast, ácido [2-[[2-(4-terc.-butil-2-fiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]-fenil]acético, MCC-847 (ZD-3523), MN-001 MEN-81507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 y L-733321, eventualmente en forma de sus racematos, enantiomeros o diastereoisómeros eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, así como, eventualmente, en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o hidratos.

Inhibidores de EGFR-quinasa que pasan a emplearse se eligen, preferiblemente, del grupo consistente en cetuximab trastuzumab ABX-EGF, acm ICR-62, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclo-pentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-6-[2-[(S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropil-metoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-6-[[4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclo-pentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etil-fenil)-amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, 3-cloro-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-

- ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-
5 [1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-
10 metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-(cis-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-(trans-4-etan-sulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-{1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-
15 4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina 4-[(3-etilil-fenil)amino]-8-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-(cis-4-[N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-
metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-
20 piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etilil-fenil)amino]-8-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina 4-[(3-etilil-fenil)amino]-8-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina 4-[(3-etilil-fenil)amino]-8-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina 4-[(3-etilil-fenil)amino]-8-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi)-7-
25 metoxi-quinazolina 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-{cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-{trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-(trans-4-[N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(5)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-(1-metansulfonil-pipe-

ndin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-8-{1-[(2-meto-xetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables sus solvatos y/o hidratos

Por sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, para cuya formación están eventualmente en condiciones los compuestos, se entienden, por ejemplo, sales elegidas del grupo consistente en hidrocloruro hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferiblemente hidrocloruro hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato

• 15 Como antialérgicos cromoglicato disódico nedocromil

Como derivados de los alcaloides del cornezuelo de centeno dihidroergotamina, ergotamina

Para la inhalación entran en consideración medicamentos con los principios activos arriba mencionados, así como sus sales ésteres así como la combinación de estos principios activos, sales y ésteres.

La proporción de la sustancia medicamentosa suspendida en el preparado acabado oscila entre 0,001 y 5 %, preferiblemente de 0,005 a 3 %, en particular de 0,01 a 2 % Sustancias tensioactivas se añaden en cantidades de 0,01 a 10 %, preferiblemente de 0,05 a 5 %, en particular de 0,05 a 3 % (% = porcentaje en peso)

En el caso del bromuro de ipratropio-monohidrato, las suspensiones conformes a la invención contienen preferiblemente entre 0 001 y 1%, en particular de 0,005 a 0 5% de ipratropio Conforme a la invención se prefieren particularmente suspensiones que contienen 0,01 a 0,1% de ipratropio

30 En el caso de salbutamol y sus sales, las suspensiones conformes a la invención contienen preferiblemente entre 0,005 y 5%, en particular de 0,025 a 2,5% de salbutamol Conforme a la invención se prefieren particularmente suspensiones que contienen 0,05 a 1% de salbutamol

35 En el caso del bromuro de tiotropio-monohidrato, las suspensiones conformes a la invención contienen preferiblemente entre 0,001 y 1%, en particular de 0,0012 a 0,8% de tiotropio Conforme a la invención se prefieren suspensiones

que contienen 0,002 a 0,5%, de manera particularmente preferida 0,008 a 0,4% de tiotropio

Por todos los principios activos, p. ej. tiotropio o ipratropio, se ha de entender en cada caso el cañón de amonio libre. Las suspensiones de gas propulsor conformes a la invención se caracterizan porque contienen tiotropio o ipratropio en forma de los monohidratos cristalinos. De manera correspondiente, la presente invención se refiere preferiblemente a suspensiones que contengan bromuro de tiotropio monohidrato o bromuro de ipratropio monohidrato cristalino. En relación con bromuro de tiotropio monohidrato son de particular interés suspensiones que contienen 0,001 a 0,62%, de manera particularmente preferida 0,002 a 0,5%, de manera muy particularmente preferida 0,002 a 0,06% de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino.

En el caso de los datos porcentuales mencionados en la presente invención se trata siempre de porcentajes en masa. Si las proporciones en masa para tiotropio se expresan en porcentajes en masa, se pueden obtener los correspondientes valores para el bromuro de tiotropio-monohidrato cristalino que pasa a emplearse en el marco de la presente invención por multiplicación con el factor de conversión 1/2495. Lo análogo sirve para el ipratropio.

Si se emplean gases propulsores anhidros, a éstos se les mezcla conforme a la invención una pequeña cantidad de agua. Conforme a la invención, se pueden emplear también gases propulsores con contenido en agua, debiendo presentar estos, en el caso de su utilización, un determinado contenido en agua. Este agua añadida o presente es distinta en la formulación final de la suspensión del agua que se presenta químicamente unida en uno de los principios activos o en los coadyuvantes. En el marco de la presente invención este agua no químicamente unida se designa también agua libre, para diferenciarla del agua unida de forma molecular o química con el principio activo.

Se ha demostrado que las partículas suspendidas de principio activo se modifican en el caso de una proporción de agua demasiado escasa. Por otro lado se ha demostrado que los tamaños de las partículas se modifican asimismo en el caso de un contenido demasiado elevado en agua. El contenido óptimo en agua puede determinarse individualmente para cada sustancia. En este caso, se ha demostrado que la cantidad preferida de agua, en general en el gas propulsor TG 227 ea o en mezclas a base de TG 227 ea con gases propulsores del grupo propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano, ascienda a 10 hasta 1000 ppm de manera

particularmente preferida a 50 hasta 500 ppm y, de manera muy particularmente preferida la cantidad de agua se encuentra en 100 a 450 ppm

En el caso de formulaciones con gas propulsor TG 227 es con contenido en bromuro de ipratropio-monohidrato, el contenido en agua más fuertemente preferido de la formulación se encuentra entre 20 y 500 ppm, en particular el contenido en agua se encuentra entre 50 y 350 ppm

En el caso del bromuro de tiotropio-monohidrato, el contenido preferido en agua se encuentra en valores equiparables a los del bromuro de ipratropio-monohidrato. El intervalo mas fuertemente preferido se encuentra entre 50 y 230 ppm

Además, se ha demostrado que la cantidad preferida de agua en el gas propulsor TG 134 a o en mezclas a base de TG 134 a con gases propulsores del grupo propano, butano, pentano, dimetiléter, CHClF₂, CH₂F₂, CF₃CH₃, isobutano, isopentano y neopentano se encuentra entre 30 y 4000 ppm, de manera particularmente preferida entre 150 y 2000 ppm y, de manera muy particularmente preferida entre 350 y 1700 ppm

En el caso de formulaciones con gas propulsor TG 134 a con contenido en bromuro de ipratropio-monohidrato el contenido en agua más fuertemente preferido de la formulación se encuentra entre 70 y 1800 ppm, en particular el contenido en agua se encuentra entre 180 y 1300 ppm

En el caso de tiotropio-monohidrato el contenido preferido en agua se encuentra en valores equiparables a los del bromuro de ipratropio. El intervalo mas fuertemente preferido se encuentra entre 180 y 800 ppm

Si se utilizan mezclas a base de los gases propulsores TG 134 a y TG 227 ea, entonces resultan los contenidos en agua preferidos a partir de la relación de mezcla de los dos gases propulsores

Conforme a la invención, a los gases propulsores o a las suspensiones finales de aerosol se añaden estas cantidades de agua si el gas propulsor, la mezcla de gases propulsores o la formulación no contiene, a excepción del agua unida químicamente al principio activo, ningún otro agua (agua libre). Mediante la técnica de procedimiento se puede añadir en este caso por mezcla de agua al gas propulsor, antes de que se prepare la suspensión de medicamentos, o primero se prepara la suspensión de medicamentos con gas propulsor o con la mezcla de gases propulsores anhidros y a continuación, se mezcla la cantidad correspondiente de agua

Los datos de ppm se refieren, como magnitud de referencia, al agente propulsor incluido

Eventualmente, en el marco de la presente invención en lugar del termino suspensión se utiliza también la expresión formulación en suspensión. Ambas expresiones se han de considerar equivalentes en el marco de la presente invención.

Los aerosoles en suspensión o las formulaciones en suspensión con contenido en gases propulsores conformes a la invención pueden contener, además, otros componentes, tales como agentes tensioactivos (tensioactivos, surfactantes), edulcorantes, antioxidantes o agentes saborizantes.

Los agentes tensioactivos (tensioactivos, surfactantes), eventualmente contenidos en las suspensiones conformes a la invención se eligen preferiblemente, del grupo consistente en Polysorbat 20, Polysorbat 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, monoestearato de glicerilo, monorcinoleato de glicerilo, alcohol cetílico, oleato de calcio, alcohol estearílico, cloruro de cetilpiridinio, polímeros de bloques, aceite natural, etanol e isopropanol. De los coadyuvantes en suspensión precedentemente mencionados, pasan preferiblemente a emplearse Polysorbat 20, Polysorbat 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 o miristato de isopropilo. De manera particularmente preferida pasan a emplearse Myvacet 9-45 o miristato de isopropilo.

En la medida en que en las suspensiones conformes a la invención estén contenidos agentes tensioactivos, éstos se emplean preferiblemente en una proporción de 0,0005 - 1 %, de manera particularmente preferida 0,005 - 0,5 %.

Los adyuvantes eventualmente contenidos en las suspensiones conformes a la invención se eligen, preferiblemente, del grupo consistente en alanina, albumina, ácido ascórbico, aspartam, betaina, cisteína, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido cítrico. En este caso pasan particularmente a emplearse ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico o ácido cítrico, de manera particularmente preferida ácido clorhídrico o ácido cítrico.

En la medida en que en las suspensiones conformes a la invención estén contenidos adyuvantes, éstos se emplean, preferiblemente, en una proporción de 0,0001-10 %, preferiblemente 0,0005-0,1 %, de manera particularmente preferida 0,001-0,01 %, siendo de particular importancia conforme a la invención una proporción de 0,001-0,005 %.

Los antioxidantes eventualmente contenidos en las suspensiones conformes a la invención se eligen preferiblemente del grupo consistente en ácido ascórbico, ácido cítrico, edetato sódico, ácido edético, tocoferoles,

butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y palmitato de ascorbilo, pasando a emplearse preferiblemente tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o palmitato de ascorbilo

5 Los agentes saborizantes eventualmente contenidos en las suspensiones conformes a la invención se eligen, preferiblemente, del grupo consistente en menta piperita, sacarina, Dantomin[®] aspartam y aceites esenciales (por ejemplo canela, anís, mentol, alcanfor) siendo particularmente preferida, por ejemplo menta piperita o Dantomin[®]

10 En relación con la aplicación por inhalación, es necesario poner a disposición el principio activo en forma finamente dividida. Para ello el principio activo se obtiene en forma molida (micronizada) o en forma finamente dividida a través de otros procedimientos técnicos, en principio conocidos en el estado de la técnica (por ejemplo, precipitación, flotación). Procedimientos para la micronización de principios activos son conocidos en el estado de la técnica.
15 Preferiblemente, el principio activo presenta, después de la micronización, un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 µm, preferiblemente de 1 a 5 µm, de manera particularmente preferida de 1,5 a 5 µm. Preferiblemente, al menos el 50% preferiblemente al menos el 60%, de manera particularmente preferida al menos el 70% de las partículas de principio activo presenta un tamaño de partícula que se encuentra dentro de los intervalos de tamaño precedentemente mencionados.
20 De manera particularmente preferida, al menos el 80%, de manera sumamente preferida al menos el 90% de las partículas de principio activo se encuentra con su tamaño de partícula en los intervalos precedentemente mencionados.

Sorprendentemente, se encontró que igualmente se pueden preparar
25 suspensiones, las cuales, junto a los gases propulsores mencionados, contengan únicamente el principio activo o los principios activos y ningún otro aditivo. De manera correspondiente otro aspecto de la presente invención se dirige a suspensiones las cuales contengan únicamente el principio activo o los principios activos sin otros aditivos.

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

Las suspensiones con contenido en gases propulsores conformes a la
35 invención, precedentemente mencionadas, pueden aplicarse mediante inhaladores conocidos en el estado de la técnica (pMDIs = pressurized metered dose inhalers - inhaladores de dosis medida presurizados). De manera correspondiente, otro

aspecto de la presente invencion se refiere a medicamentos en forma de suspensiones como las descritas precedentemente, en unión con uno o varios inhaladores adecuados para la administración de estas suspensiones. Además, la presente invención se refiere a inhaladores, caracterizados porque contienen las suspensiones con contenido en gases propulsores conformes a la invencion, precedentemente descritas.

La presente invención se refiere, además, a recipientes (p. ej. cartuchos), que estan equipados con una válvula adecuada y acondicionada antes del empleo o del contenido en agua. Los recipientes pueden pasar a emplearse en un inhalador adecuado y pueden contener una de las suspensiones con contenido en gases propulsores conformes a la invención precedentemente mencionadas. Recipientes adecuados (p. ej. cartuchos) y procedimientos para el llenado de estos cartuchos con las suspensiones con contenido en gases propulsores conformes a la invención son conocidos por el estado de la técnica.

En virtud de la actividad farmacéutica de anticolinergicos la presente invencion se refiere, además, al uso de las suspensiones conformes a la invencion para la preparacion de un medicamento aplicable por inhalación o por via nasal preferiblemente para la preparacion de un medicamento para el tratamiento por inhalación o nasal de enfermedades en las que los anticolinergicos pueden desplegar una utilidad terapeutica.

De manera particularmente preferida la presente invención se refiere, además al uso de las suspensiones conformes a la invención para la preparacion de un medicamento para el tratamiento por inhalación de enfermedades de las vias respiratorias, preferiblemente del asma, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) mucoviscidosis, fibrosis quística, además, de enfermedades sistémicas, tales como dolor, migraña hipertensión sanguínea, trastornos de la erección.

Los siguientes Ejemplos sirven para la ilustración a modo de ejemplo y más amplia de la presente invención, pero sin limitarla a su contenido.

30 Ejemplos de formulacion

1.

	- bromuro de ipratropio-monohidrato	0,03 % en peso
	- hidrobromuro de fenoterol	0,07 % en peso
35	- Myvacet Typ B-08 (monoglicérido acetilado)	0,4 % en peso
	- TG 227ea	99,5 % en peso
	Total	100 % en peso (18,6 g)

<u>2.</u>		
	- bromuro de ipratropio-monohidrato	0,03 % en peso
	- hidrobromuro de fenoterol	0,07 % en peso
	- miristato de isopropilo	0,4 % en peso
5	- TG 227ea	99,5 % en peso
	Total	100 % en peso (15,9 g)
<u>3.</u>		
	- bromuro de ipratropio-monohidrato	0,03 % en peso
10	- hidrobromuro de fenoterol	0,07 % en peso
	- Tween 20	0,4 % en peso
	- TG 227ea	99,5 % en peso
	Total	100 % en peso (15,9 g)
<u>4.</u>		
15	- bromuro de ipratropio-monohidrato	0,03 % en peso
	- hidrobromuro de fenoterol	0,07 % en peso
	- Tween 80	0,4 % en peso
	- TG 227ea	99,5 % en peso
20	Total	100 % en peso (15,9 g)
<u>5.</u>		
	- bromuro de ipratropio-monohidrato	0,03 % en peso
	- hidrobromuro de fenoterol	0,07 % en peso
25	- miristato de isopropilo	10,00 % en peso
	- TG 227ea	89,90 % en peso
	Total	100 % en peso (15,9 g)
<u>6.</u>		
30	- bromuro de ipratropio-monohidrato	0,03 % en peso
	- hidrobromuro de fenoterol	0,07 % en peso
	- miristato de isopropilo	10,00 % en peso
	- lecitina de soja	0,004 % en peso
	- TG 227ea	89,9 % en peso
35	Total	100 % en peso (15,9 g)

<u>I.</u>		
	- bromuro de ipratropio-monohidrato	0.03 % en peso
	- sulfato de salbutamol	0.19 % en peso
	- Tween 20	0.4 % en peso
5	- TG 227ea	99.38 % en peso
	Total	100 % en peso (15.9 g)

<u>B.</u>		
	- bromuro de ipratropio-monohidrato	0.03 % en peso
10	- sulfato de salbutamol	0.19 % en peso
	- TG 227ea	99.78 % en peso
	Total	100 % en peso (15.9 g)

Los ejemplos de formulación 1 a 8 contienen preferiblemente entre 50 y
15 300 ppm de agua

<u>C.</u>		
	- bromuro de ipratropio-monohidrato	0.04 % en peso
	- sulfato de salbutamol	0.21 en peso
20	- TG 134ea	99.75 % en peso
	Total	100 % en peso (14.8 g)

El ejemplo de formulación 9 pueden contener entre 200 y 1000 ppm de
25 agua

Reivindicaciones

- 1) Suspensión en aerosol con contenido en agentes propulsores que contiene partículas de principio activo con agua unida químicamente al menos 85 % en peso de un gas propulsor o de una mezcla de gases propulsores con TG 227 ea y/o TG 134 a o en mezcla con al menos otro gas propulsor, elegido del grupo consistente en propano, butano, pentano, dimetiléter CH_3OCH_3 , CH_3F , CF_3CH_3 , isobutano, isopentano y neopentano, caracterizada porque la suspensión en aerosol contiene junto al agua unida químicamente al principio activo más agua libre.
- 2) Suspensión en aerosol según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene partículas de principio activo cristalinas que unen el agua en forma de agua cristalina, hidrato o complejo.
- 3) Suspensión en aerosol según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el principio activo se elige del grupo de los betamiméticos, anticolinérgicos, esteroides, antiinflamatorios derivados de alcaloides del conchaliol de centeno, triptanos, antagonistas de CGRP, inhibidores de la fosfodiesterasa-V, inhibidores de la fosfodiesterasa-IV, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR-quinasa, así como combinaciones de principios activos de este tipo.
- 4) Suspensión en aerosol según la reivindicación 3, caracterizada porque la suspensión contiene un anticolinérgico en calidad de principio activo, preferiblemente sal de ipratropio o sal de tiotropio, de manera más fuertemente preferida bromuro de ipratropio o bromuro de tiotropio de manera particularmente preferida bromuro de ipratropio-monohidrato o bromuro de tiotropio-monohidrato.
- 5) Suspensión en aerosol según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la cantidad de principio activo se encuentra entre 0,001 y 5 % preferiblemente de 0,002 a 3 %, en particular de 0,002 a 2 %.
- 6) Suspensión en aerosol según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque para el gas propulsor 227 ea o mezclas con este gas propulsor la cantidad de agua se encuentra entre 10 y 1000 ppm de manera

particularmente preferida entre 50 y 500 ppm y de manera muy particularmente preferida entre 100 y 450 ppm

- 5 7) Suspensión en aerosol según una de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque para el gas propulsor 134 a o mezclas con este gas propulsor la cantidad de agua se encuentra entre 30 y 4000 ppm, de manera particularmente preferida entre 150 y 2000 ppm y de manera muy particularmente preferida entre 350 y 1700 ppm.
- 10 8) Suspensión en aerosol según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque en calidad de otros componentes contiene agentes tensioactivos (tensioactivos surfactantes), adyuvantes, antioxidantes y/o agentes saboreantes
- 15 9) Suspensión en aerosol según una de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque en calidad de agentes tensioactivos (tensioactivos surfactantes) contiene uno o varios compuestos elegidos del grupo consistente en Polysorbat 20, Polysorbat 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, miristato de isopropilo, ácido oleico propilenglicol, polietilenglicol, Brij, oleato de etilo,

20 trioleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoesterato de glicerilo, monononoleato de glicerilo, alcohol cetílico, oleato de cetilo alcohol estearílico, cloruro de cetilpíndico, polímeros de bloques, aceite esencial, etanol e isopropanol.
- 25 10) Suspensión en aerosol según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque en calidad de adyuvantes contiene uno o más compuestos elegidos del grupo consistente en alarina, albúmina, ácido ascórbico, aspartam, betaina, cisteína, ácido fosfónico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido sulfónico y ácido cítrico

30
- 11) Suspensión en aerosol según una de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque en calidad de antioxidantes contiene uno o más compuestos elegidos del grupo consistente en ácido ascórbico, ácido cítrico,

35 edetato de sodio, ácido edílico, tocoferoles, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y palmitato de ascorbilo.

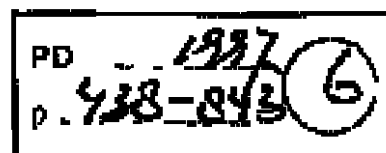
- 12) Suspensión en aerosol según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque junto al principio activo, agua y el o los gases propulsores no contiene otros componentes
- 5 13) Uso de una suspensión en aerosol según una de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento, preferiblemente para la preparación de un medicamento para el tratamiento por inhalación o eventualmente nasal de enfermedades en las que los anticolinérgicos pueden desplegar una utilidad terapéutica.
- 10 14) Uso según la reivindicación 13, caracterizado porque en el caso de las enfermedades se trata de enfermedades de las vías respiratorias, preferiblemente de asma, EPOC, mucoviscidosis o fibrosis quística
- 15 15) Uso según una o varias de las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque se trata de una enfermedad sistémica preferiblemente de una enfermedad dolorosa, migraña de hipertensión sanguínea o de un trastorno de la erección
- 20 16) Procedimiento para la preparación de suspensiones en aerosol según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se emplea gas propulsor o una mezcla de gases propulsores con contenido en agua para preparar la suspensión en aerosol
- 25 17) Procedimiento para la preparación de suspensiones en aerosol según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se prepara una suspensión en aerosol con gas propulsor o una mezcla de gases propulsores anhidra y, a continuación, se mezcla agua
- 30 18) Recipiente para ser llenado con un aerosol con contenido en agentes propulsores según una o varias de las reivindicaciones 1-12, caracterizado porque el recipiente contiene una válvula adecuada que se acondiciona antes de su uso en relación con su contenido en agua

Resumen**FORMULACIONES EN SUSPENSIÓN DE AEROSOL CON TG 227 EA O TG
134 A COMO AGENTES PROPULSORES**

5

La invención se refiere a formulaciones de gases propulsores que
contienen al menos un principio activo suspendido, el cual contiene agua unida
químicamente agua y el agente propulsor TG 227 o TG 134 a

10



Influence of Metering Chamber Volume and Water Level on the Emitted Dose of a Suspension-Based pMDI Containing Propellant 134a

Robert O. Williams, III,^{1,2} Jie Liu,² and John J. Koleng²

Received November 12 1996; accepted January 28, 1997

Purpose. To determine the influence of metering chamber volume of a valve and water content of an aerosol formulation containing propellant 134a on dose delivery through the valve (DDV) and aerodynamic particle size distribution of the emitted dose.

Methods. The drug was admixed with ethanol, anesthetic, and moisture into cans. Valve DF10 RC valves were crimped onto the cans and propellant 134a was gassed through the valves. The DDV was determined using a dosage sampling tube. Aerodynamic particle size distributions were determined by cascade impaction. The water content was determined by Karl Fisher titration.

Results. The DDV increased linearly and the aerodynamic particle size distribution was not influenced as the metering chamber volume of the valve was increased. More drug was emitted from the valve from the initial actuations of the can than from the end. Valves with larger metering chamber volumes demonstrated less variability in DDV than those with smaller metering chamber volumes for the initial actuations. The DDV determined for actuations at the end of the can decreased as water was added spontaneously. The mass median aerodynamic diameter (MMAD) increased as the water level was increased in the formulation. The geometric standard deviation (GSD) and percent respirable fraction (RF) were not influenced by metering chamber volume or water content.

Conclusions. The valve chosen for the development of pressurized metered dose inhaler (pMDI) formulations with propellant HFA 134a must be investigated to determine the adequacy of drug delivery. The presence of water influences the characteristics of the emitted dose.

KEY WORDS: pMDI; propellant 134a; metering chamber; water content; suspension formulation.

INTRODUCTION

Pressurized metered-dose inhalers provide a convenient delivery system for drugs intended for pulmonary and nasal delivery. They have the benefits of low cost, reliability, and patient acceptability over other inhalation modes of delivery such as nebulizers, pump sprays, and dry powder inhalers (1,2). However, Farr *et al.* (3) points out that drug delivery by pMDIs is not efficient and provides only a small fraction of the emitted dose traveling beyond the oropharynx. *In vitro* optimization of the pMDI device and formulation are critical aspects during product development in order to reduce the variability of the delivered dose (4). The coefficient of variation or relative standard deviation is the established criterion to judge variability

during product development, and is targeted to be $\leq 15\%$ (4,5). Reproducible drug delivery *in vivo*, which depends upon complex interactions between device, formulation, and patient, will be improved by minimizing the variability arising from the device and formulation (4).

The majority of the currently marketed pMDI products contain one or more types of chlorofluorocarbons (CFC) propellants, primarily CFC 12, that have been reported to damage the ozone layer (6). Therefore, the products containing CFCs must be reformulated with nonozone-depleting hydrofluorocarbon (HFA) propellants (7). HFA 134a (1,1,1-tetrafluoroethane) has recently become available as a suitable replacement for CFC 12. Although HFA 134a and CFC 12 have similar vapor pressures and boiling points, the density of HFA 134a is less than the density of CFC 12, and its solubilizing capability was found to be different from that of CFC 12 (8). Therefore, direct substitution of HFA 134a for CFC-based propellants (e.g., CFC 12) may result in products that are unacceptable. The components that are currently used with CFC-based pMDI products, including the valve and actuator, may give different results with HFA 134a. Compatibility between the formulation and the pMDI components, such as adherence of the drug to the valve components or sealer lining and swelling of the elastomeric gaskets, has been shown to influence the characteristics of the emitted dose (1,3). Water uptake during storage at elevated humidity conditions is a significant factor in the performance of pMDIs. The presence of moisture enhances hydrolysis of susceptible drugs or may cause aggregation of drug particles suspended in the propellant, and this may be enhanced because HFA 134a is more polar than CFC 12 (10). Aggregation of the suspended particles will cause an increase in the aerodynamic particle size of the emitted dose resulting in a decrease in the amount of drug that will be available for pulmonary deposition. Other factors reported to influence pMDI formulations include valve equilibration time and initial water content of the raw materials (11–13).

Valve performance and the influence of water on product performance are critical parameters to investigate during the development of pMDI formulations. The objective of this study was to investigate the influence of the metering chamber volume of the valve on the dose delivery through the valve (DDV) and aerodynamic particle size distribution for a pMDI formulation containing a model drug suspended in HFA 134a. In addition, the influence of increasing levels of water spiked into the same pMDI formulation on the DDV and aerodynamic particle size distribution was investigated.

MATERIALS AND METHODS

Materials

HFA 134a (Dyneer® 134a) was obtained from DuPont Chemicals (Wilmington, DE). Anhydrous ethanol (McCormick Distilling Co., Inc., Weston, MO) and methanol (EM Science, Gibbstown, NJ) were used as received. The model drug was synthesized and used as received.

Type DF10 RC metered valves were obtained from Valco of America, Inc. (Owensboro, CT). A schematic diagram of the valve is shown in Figure 1. The volume of the metering chamber of the valves was 50, 75, or 100 μ l. The actuators (Type KNT

¹ Division of Pharmaceutical, College of Pharmacy, University of Texas at Austin, Austin, Texas 78712-0074

² To whom correspondence should be addressed to: J. J. Koleng, WILLIKO@aol.com (e-mail).

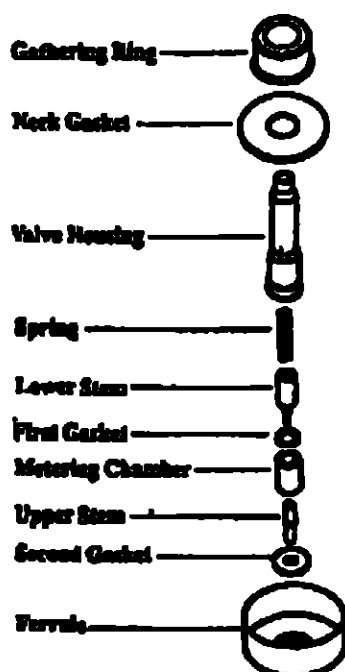


Fig. 1. Schematic representation of the Type DF10 RC Valois valve used in this investigation.

0.3 mm spray orifice) also were obtained from Valois of America, Inc., and did not have a spacer. The aerosol cans (donated by Cahal S.A., Bellegarde, France) measured 20 × 21 × 57 mm, and the interior surface was epoxy coated.

Formulation of Suspension pMDI

The model drug was admixed with anhydrous ethanol to prepare the drug slurry. The drug slurry was kept at about 0°C throughout the entire manufacturing process. The drug slurry was sonicated (Sonicator Cell Disrupter, Model W-220P, Heat-systems Ultrasonics, Inc., Farmingdale, NY) prior to filling into the cans in order to deaggregate the drug particles. The concentration of drug in the slurry was 21.1% w/w. An aliquot of 130 mg of drug slurry was transferred into each can. A valve was crimped onto each can and the unit was filled with the desired weight of HFA 134a through the valve using a propellant compressor pump (Pamaseal Model P2005, Pamaseal Willi Mader AG, Pfaffikon, Switzerland) and a small scale coupling and pressure filling machine (Pamaseal Model P2008, Pamaseal Willi Mader AG, Pfaffikon, Switzerland). The crimp height was maintained at 5.33 mm (Secoge Gauge, Secoge Int., Rueil-Malmaison, France). The final formulation was composed of 0.30% w/w model drug, 0.99% w/w anhydrous ethanol, and 98.72% w/w HFA 134a. The filled pMDI units were stored inverted for a minimum of three days to allow for valve equilibration prior to testing. For the spiked water experiments, purified water was added extemporaneously (6, 9 and 12 µl) to the cans containing the drug slurry using a 10 or 50 µl syringe (Hamilton Co., Reno, NV) prior to crimping and gassing. The spiked water experiments were conducted with the valve having the 75 µl metering chamber volume. The control samples had no water added extemporaneously.

Particle Size Distribution of Model Drug

The particle size distribution of the model drug was obtained by laser light diffraction (Shimadzu SALD 1100,

Columbia, MD) and reported as a number distribution. An aliquot of the drug substance was dispersed in an aqueous solution containing 0.05% w/v Tween 80 in purified water, sonicated for 10 seconds, and stirred continuously during the measurement.

Dose Delivery Through the Valve Measurement

A dosage unit sampling tube (26.6 × 37.7 × 103.2 mm; 50 ml volume) was obtained from Jade Corporation (Huntingdon Valley, PA), and was similar in design to the collection tube designed by 3M Pharmaceuticals (St. Paul, MN). The collection tube consisted of an outer end cap, a firing adapter for valve actuation, a sampling tube for sample collection, and an inner end cap. The pMDI can was shaken prior to actuation. Two puffs were actuated through the firing adapter into the sampling tube. The firing adapter was removed and an aliquot of methanol was added to dissolve the drug. The sampling tube was sonicated for 20 minutes for complete solubilization of the drug. The drug was assayed by UV spectroscopy (Hewlett-Packard Diode Array 8425A Spectrophotometer, Hewlett-Packard, Germany) at 240 nm. The DDV was determined at the beginning and end of each pMDI can for the valve experiments, and at the beginning, middle, and end for the water experiments. The beginning, middle, and end of the can were defined by the volume of the metering chamber as follows: beginning and end actuations for the 50 µl metering chamber volume were shots 1 to 35 and 115 to 160, respectively; beginning, middle and end actuations for the 75 µl metering chamber volume were shots 1 to 35, 36 to 64, and 65 to 100, respectively; and beginning and end actuations for the 100 µl metering chamber volume were shots 1 to 35 and 40 to 80, respectively.

Aerodynamic Particle Size Distribution

The aerodynamic particle size distribution was obtained by cascade impaction (Anderson 1 ACFM Non-Viable 8-Stage Cascade Impactor (Mark II) with a USP Induction Port, Gracby-Anderson, Smyrna, GA). The airflow was maintained at 28.3 L/min during the sampling process. Glass fiber filter paper (Gracby-Anderson, Smyrna, GA) was used as the collection substrate. For each determination, the pMDI can was shaken, actuated three times to waste, and actuated 20 times into the cascade impactor using a mouthpiece adapter (Jade Corporation, Huntingdon Valley, PA) to join together the actuator and the USP induction port (14). The USP induction port was made of aluminum, and the flow path consisted of 1.9 cm cyclones intersecting at a 90 degree angle. The total flow path was approximately 20 cm. The can was shaken after each five actuations. Methanol was used to solubilize the drug from the glass filter substrate. Analysis of drug content was performed as described for the DDV measurement. Each measurement was conducted in triplicate. The MMAD, GSD, and percent RP were calculated according to the United States Pharmacopoeia (14).

Water Content Determination

The amount of water contained in the dose emitted from the pMDI can was determined by Karl Fisher titration (Aquastat B, Photovolt, Indianapolis, IN) as previously described (11). The titrator was blank titrated to less than 10 µg of water. Each

52
52

pMDI can was shaken for 20 seconds followed immediately by actuating three shots to waste. Then the unit was shaken for 10 seconds and actuated five times into theibrator. The unit was removed, shaken for five seconds, and actuated an additional five times into the throator. Ten actuations were used for each water determination. The water content in the emitted dose was determined for the beginning of the can (actuations 9 to 18), middle of the can (actuations 55 to 64), and end of the can (actuations 86 to 95). Also, the water content of the model drug, anhydrous ethanol, and HFA 134a were determined separately.

Statistical Analysis

The data were compared using one-way ANOVA to evaluate each treatment effect. Results were judged to be significant based upon the 95% probability values ($p < 0.05$).

RESULTS AND DISCUSSION

Model Drug

The particle size distribution of the model drug was described by the cumulative percent undersize at 10% (M_{10}), 50% (M_{50}) and 90% (M_{90}) and was 0.75, 3.2, and 10 μm , respectively. The distribution was observed to be non log-normal when the frequency was plotted on a linear scale against the log of the particle size. The aerodynamic particle size distribution of the emitted dose may be similar to the particle size distribution of the bulk drug before addition to the formulation (15). Rees *et al.* (16) reported that drug particles should be 3 to 5 μm in diameter in order to be deposited in the smaller airways of the lung periphery as opposed to the large bronchi, and that particles with a diameter less than 2 μm may be passively conveyed from the respiratory tract during the expiration following inhalation of the dose from a pMDI. The percent of particles in the 3 to 5 μm range for the model drug was about 12%. A review article by Stubbins *et al.* (17) discussed regional deposition data and concluded that for particle aerodynamic diameters ranging from 0.1 to 15 μm and different breathing patterns, tracheobronchial deposition increases with particle aerodynamic diameter while alveolar deposition approaches a maximum value near 3.5 μm . The particle size distribution of the model drug contained respirable particles that can penetrate the tracheobronchial tree and enter the pulmonary-alveolar region (18). Swift (18) stated that the particle size distribution of the drug being delivered from a

pMDI must be defined and controlled. He explained that the generation of the aerosolized particles occurs explosively as the propellant containing the drug forms liquid droplets 50 to 75 μm in diameter which undergo a very rapid decrease in diameter with propellant evaporation to the final size of the suspended particle. The initial size distribution of the aerosolized droplets of propellant containing formulation is influenced by the components of the formulation, and the aerodynamic size distribution of the particles after evaporation of the propellant is influenced by the particle size distribution of the drug, concentration of drug in propellant, and the initial droplet size distribution (19).

Influence of Valve Metering Chamber Volume

The results of the DDV measurements obtained for the three metering chamber volumes investigated are shown in Table I. The results indicated that the DDV was slightly higher for doses taken from the initial actuations (actuations 0 to 35) of the can than those from the end (actuations 65 to 100) of the can. The differences between the initial and end DDVs were not significant ($p > 0.05$). The variability of the DDV measurement determined for the initial actuations of the can was greater for the smallest (50 μl) metering chamber volume investigated and least for the largest (100 μl) metering chamber volume studied as indicated by the percent RSD of 5.34% and 0.37% respectively. Similar results were found for the DDV measured at the end of the can. The primary function of a metering valve is to reproducibly deliver an accurate portion of the liquid phase of the can in which the drug is dispersed (10). The dose delivered through the valve should correspond to the metering chamber volume. The accuracy of the dosing is dependent on the selection of a suitable valve. Variable dose delivery may indicate nonuniformity of the formulation or incompatibilities of the valve components with the components of the formulation. The profiles shown in Figure 2 represent the DDV plotted as a function of the metering chamber volume. An excellent linear relationship ($r^2 = 1.000$) was found between the DDV and metering chamber volume for measurements obtained at the beginning and end of the cans. This suggested that the model drug was well dispersed in the HFA 134a propellant and that the valve components of the Valois DF10 RC valve did not adversely influence the DDV.

The aerodynamic particle size distribution for the three metering chamber volumes investigated was evaluated by cascade impaction. A material balance was done for each determination to check the validity of the run. The percent recovery

Table I. Summary of Dose Delivery Through the Valve (DDV) and Aerodynamic Particle Size Distribution Obtained by Cascade Impaction

Metering chamber volume	Beginning of can			End of can			Aerodynamic particle size distribution							
	DDV ^a (μg)	SD	RSD (%)	DDV ^a (μg)	SD	RSD (%)	MMAD ^b (μm)	SD	RSD (%)	GSD ^c	SD	RSD (%)	RF ^d (%)	RSD (%)
50 μl	229.3	12.2	5.34	206.3	31.3	15.12	4.85	0.05	1.03	1.62	0.07	4.32	16	0.60
75 μl	305.9	9.3	3.06	292.3	8.9	3.05	4.77	0.15	3.14	1.60	0.08	5.00	14	1.78
100 μl	411.9	1.5	0.37	395.2	21.8	5.51	5.24	0.29	5.53	1.60	0.02	1.25	12	0.40

Note: MMAD is the mass median aerodynamic diameter; GSD is the geometric standard deviation and RF is the respirable fraction. (SD = standard deviation; RSD = relative standard deviation).

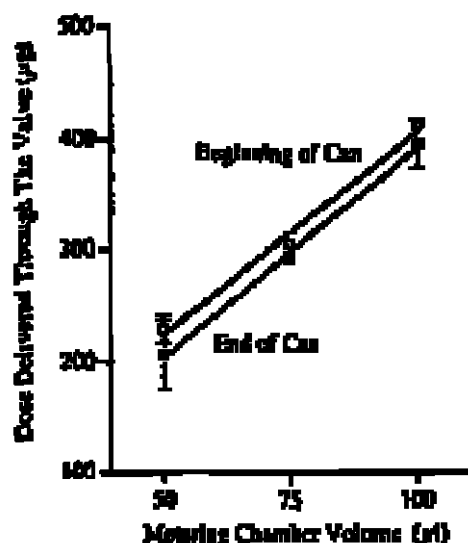


Fig. 2. Influence of metering chamber volume on the dose of model drug delivered from the valve determined at the beginning and end of the pMDI can.

defined as the total mass of drug collected from the valve stem to the final impaction stage divided by the total mass of drug theoretically delivered from the pMDI during the measurement (14), was excellent and ranged between 96 and 102%. The data revealed that about 70% of the total emitted dose of drug was deposited on the actuator and the induction port, and only about 30% entered the cascade impactor. This suggested that significant oropharyngeal deposition would occur with this formulation and actuator in vivo. Dalby and Byron (15) reported similar results for nebulized disodium fluorescein dispersed in a CFC based propellant formulation.

The profiles shown in Figure 3 represent the cumulative percent by weight less than the stated size plotted as a function of the logarithm of the effective cut-off diameter. The results indicated that the aerodynamic particle size distributions were

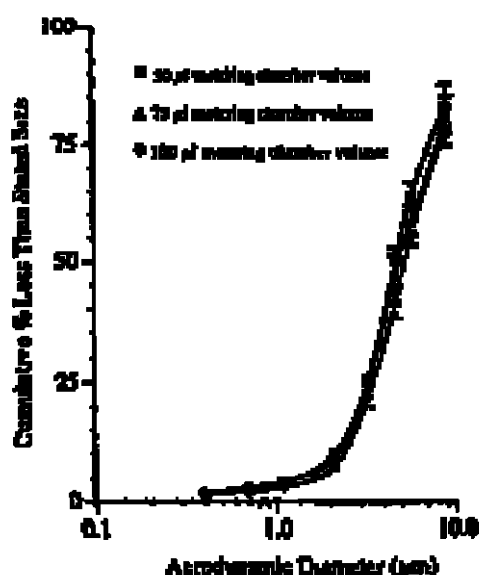


Fig. 3. Aerodynamic particle size distribution obtained by cascade impaction plotted for the 50, 75, and 100 µl metering chamber volumes.

circular for the three metering chamber volumes investigated. The aerodynamic particle size distributions were described by the MMAD, GSD, and percent RP as defined by the USP (14), and the results are shown in Table I. The MMAD was 4.85, 4.77, and 5.24 µm for the 50, 75, and 100 µl metering chamber volumes, respectively. No statistical difference was found between the three metering chamber volumes investigated ($p > 0.05$). The GSD ranged between 1.60 and 1.62 for the three valves. GSD is an indication of polydispersity of the particle size distribution. It has been suggested that when the GSD is less than 1.22, the aerosol is considered monodisperse, otherwise the aerosol is polydisperse (20). The GSD calculated for the model drug prior to admixture with the formulation excipients was 4.38. This indicated that the particle size distribution was polydisperse. The GSD decreased after the drug was suspended in alcohol and HFA 134a indicating a shift to a less polydisperse distribution at the expense of the smaller particles in the distribution. RP is a useful parameter to compare data (19), and represents the particles small enough in diameter that can penetrate to the pulmonary-alveolar region (18,21). It was derived from the amount of drug delivered to the Andersen cascade impactor and for this investigation represents the percent of drug delivered from the actuator having a particle size less than 5 µm in diameter. The RP was 16%, 14% and 12% for the 50, 75, and 100 µl metering chamber volumes, respectively. No significant differences were found between the values ($p > 0.05$).

Influence of Water

The water content of the components of the formulation was determined by Karl Fisher titration. The model drug had the highest moisture content (29,702 ppm) but was present in the lowest amount by weight in the formulation. It contributed about 88 ppm of water to the final pMDI formulation. The high content of water is consistent with the hygroscopic propensity of nebulized powders. The higher variability may be attributed to uneven exposure of the powder to the environment during storage or unevenly distributed amorphous regions created during the micronization process that have a greater propensity to take up water (22). The water content of the anhydrous ethanol was 1.477 ppm. The water content of HFA 134a was 310 ppm, and contributed the largest amount of water to the formulation because it was present in the largest amount by weight. HFA 134a and anhydrous ethanol contributed about 306 and 13 ppm of water to the final pMDI formulation, respectively. The levels of water chosen for the experiments resulted in concentrations of water in the final product consistent with stability data modeled for various temperatures and humidity conditions by Reynolds and McNamara (23).

The profiles shown in Figure 4 represent the water concentration measured in the emitted dose plotted as a function of the sequence of actuation from the can (beginning, middle, and end). The results indicated that no differences were found in the water concentration between beginning, middle, or end actuations for the control and the 6 µl spiked sample. The concentration of water determined for the 9 and 12 µl spiked samples decreased slightly but significantly between the initial and middle actuations, and remained constant for the end actuation. The plots shown in Figure 5 illustrate the beginning, middle, and end DOVs measured on samples spiked with 6, 9, or 12 µl of water. The results indicated that the magnitude of

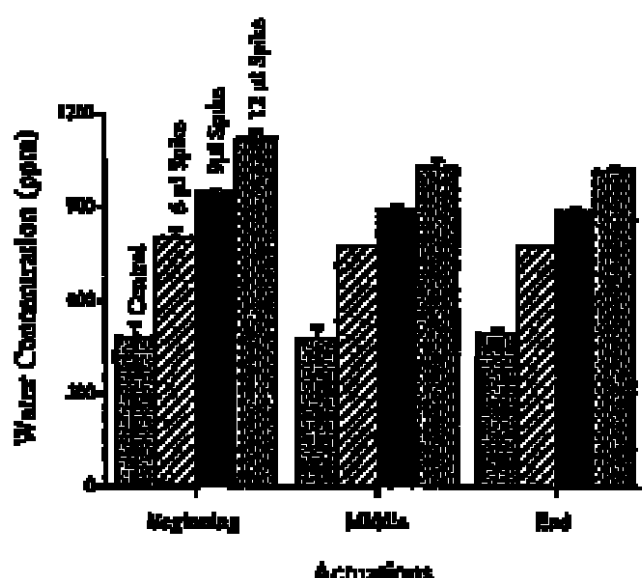


Fig. 4. Water content of the spiked dose for the control and spiked formulations determined at the beginning, middle, and end of the pMDI can.

the DDV were similar for the beginning and middle actuations for the spiked samples, but decreased dramatically for actuations taken from the end of the can. The DDV of the control sample was high for actuations taken at the beginning of the can, then decreased and remained constant for the actuations taken at the middle and end of the can. Therefore the data indicated that the water present in the formulation was homogeneously dispersed in the formulation throughout the dosing sequence, whereas contemporaneously adding varying levels of water to the pMDI formulation decreased the amount of drug delivered from the valve for actuations measured at the end of the can.

The aerodynamic particle size distributions for the spiked water pMDI samples are shown graphically in Figure 6. The results indicated excellent recovery of the model drug that ranged between 96 and 102%. Figure 6 represents the MMAD, GSD, and percent RF plotted as a function of increasing water

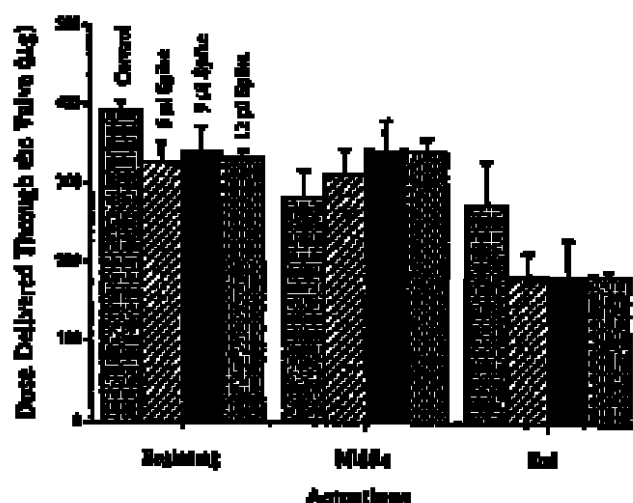


Fig. 5. Influence of water content in the pMDI formulation on the

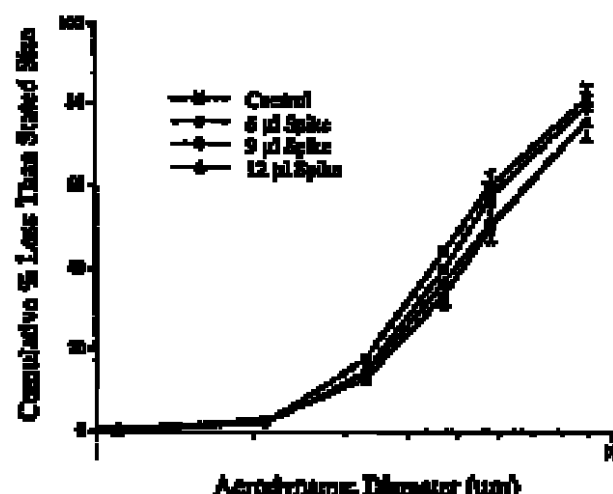


Fig. 6. Aerodynamic particle size distribution obtained by cascade impaction plotted for the control and the 6, 9, and 12 µl spiked water samples.

concentration in the pMDI formulation. The MMAD of the 6 µl spiked sample was not shown to be significantly different than the control but the MMAD of the 9 and 12 µl spiked samples was significantly higher ($p < 0.05$). The magnitude of the GSD was not influenced by increasing the concentration of water in the formulation. The results shown in Figure 7 indicated that the change in percent RF was insignificant ($p > 0.05$) as the concentration of the water in the can was increased. The presence of increasing amounts of water in the pMDI formulation may cause aggregation of the drug particles resulting in a fewer number of particles in the respirable range (10), or delayed evaporation of the propellant resulting in larger aerosol droplets after actuation, which are more readily deposited in the upper stages of the cascade impactor (13). Water is considered an impurity in pMDI systems, and the amount will be variable depending on the level contained in the raw materials and ingested by diffusion through the metering valve during storage (24). The presence of minute amounts of water influence suspension stability by increasing interparticulate attraction and drug adhesion onto the walls of the can (23). The presence of water also influences the solubility of the suspended drug. The results found in this investigation may have been caused by

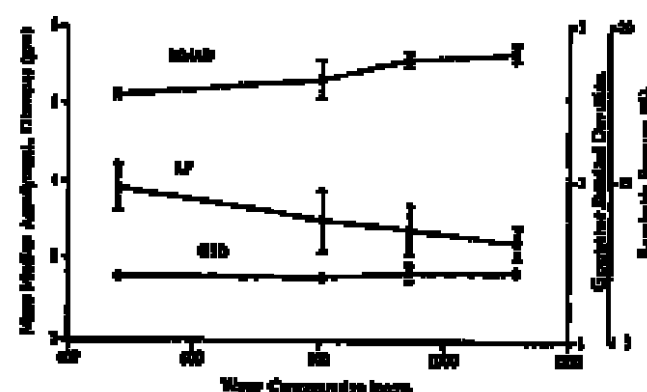


Fig. 7. Influence of water content on the mean median aerodynamic

water spiked into the formulations, but additional confirmatory experiments must be conducted. The presence of water in FFA (34a) based pMDI products will have negative effects on the emitted dose as the level of water is increased. Therefore water should be controlled and minimized for pMDI formulations

CONCLUSIONS

The results of this investigation showed that the DDV increased linearly as the metering chamber volume of the valve was increased. The DDV measurements determined for the initial actuations were slightly higher than the end DDV values. Valves with larger metering chamber volumes demonstrated slightly less variability in the DDV measurements for doses taken from the initial actuations of the can, whereas the 50 μ l metering chamber valve displayed significantly greater variability in DDV than either the 75 or 100 μ l metering chamber valves for doses taken from the end of the can. The aerodynamic particle size distributions were similar. The concentration of water determined for actuations taken from the beginning, middle, and end of the can remained constant, whereas the addition of varying amounts of water decreased the amount of drug delivered from the valve for actuations taken from the end of the can. The aerodynamic particle size distribution increased as the level of water in the formulation was increased

REFERENCES

1 D. S. Jones, R. K. Schultz, and N. C. Miller *Pharm. Technol.* 10:40-53, October, (1994).
2 M. Hill, L. Vaughan, and M. Dolovich In R. M. Dalby, R. R. Byron, and S. J. Farr (Eds.), *Respiratory Drug Delivery V* Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, IL, 1996, pp. 197-208
3 S. J. Farr, J. A. Schuman, P. Lloyd, J. K. Chhabra, and R. M. Subramanian In R. M. Dalby, R. R. Byron, and S. J. Farr (Eds.), *Respiratory Drug Delivery V* Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, IL, 1996, pp. 175-183
4 R. F. Newman In R. M. Dalby R. R. Byron, and S. J. Farr (Eds.), *Respiratory Drug Delivery V* Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove IL, 1996, pp. 11-18

5 P. R. Byron. *Pharm. Res.* 11:580-584 (1994)
6 M. J. Meisum and R. S. Rowland, *Nature (Lond.)* 249:210-211 (1974)
7 F. Motron. In F. Motron, M. B. Dolovich M. T. Newhouse, and S. F. Newman (eds.), *Aerosols in Medicine: Principles, Diagnosis and Therapy* Elsevier Science Publishers, New York, 1993, pp. 321-330
8 R. M. Dalby, R. R. Byron, H. R. Shepherd, and E. Papadopoulos *Pharm. Technol.* 16-23, March, (1990)
9 L. F. Tuggey, *Spray Tech. Mark.* 26-29, (1994)
10 S. J. Akana, M. R. Barlow, and D. Mollison. In A. J. Hickey (ed.) *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology* Marcel Dekker, Inc., New York, 1992, pp. 155-183.
11 Y. Kim, S. K. Ansell, and R. G. Bell *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18:2185-2195 (1992).
12 R. M. Brown, E. L. Farr, N. A. Amarasing, and S. M. Chaitum. *Pharm. Res.* 8:629-635 (1991).
13 P. A. M. Amarasing, T. E. Chaitum, and R. E. Enner. *J. Pharm. Pharmacol.* 24 13-19 (1973)
14 United States Pharmacopoeial Convention, *Supplement to USP XXIII USP&NF Accounts 664* USP, Rockville MD, 1996, pp. 3124-3128
15 R. M. Dalby and P. R. Byron *Pharm. Res.* 5:35-39 (1988).
16 P. J. Ziem, T. J. W. Clark, and R. Motron. *Br. J. Respir. Dis.* 68:73-79 (1982).
17 W. Stahlhofen, O. Zerkow, and A. C. Ziemer *J. Aerosol Med* 2:285-300 (1989).
18 D. L. Smith. In A. Hicks (ed.), *Inhalation Aerosols* Marcel Dekker, Inc., New York, 1996, pp. 51-81
19 R. F. Newman. In K. F. Chung, and P. J. Barnes (ed.), *Pharmacology of the Respiratory Tract, Experimental and Clinical Research*, Marcel Dekker Inc., New York, 1993, pp. 701-728.
20 M. Mygind. In P. Mapp, M. B. Dolovich, M. T. Newhouse, and S. F. Newman (eds.), *Aerosols in Medicine: Principles, Diagnosis and Therapy* Elsevier Science Publishers, New York, 1993, pp. 1-141.
21 A. L. Adjei, Y. Qiu, and P. Gupta. In A. Hicks (ed.) *Inhalation Aerosols*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1996, pp. 197-228
22 M. J. Kantry, and G. Zografis. In H. G. Boland (ed.), *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1993, pp. 347-444
23 J. M. Reynolds and D. P. McManus. *Pharm. Res.* 13:809-811 (1996)
24 R. A. Johnson. In A. Hicks (ed.), *Inhalation Aerosols*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1996, pp. 197-228.
25 J. Visser, *Adhesion of colloidal particles. Ind. Colloid Sci.* 62-64 (1976).

57

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV A61K9/12 A61K31/46 A61P11/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimal documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93/15741 A (GLAXO GROUP LIMITED) 19 August 1993 (1993-08-19) page 2, line 6 - line 29 examples 2-4 page 4, line 27 - page 5, line 7	1-5,8-18
X	WO 02/05785 A (AEROPHARM TECHNOLOGY INCORPORATED) 24 January 2002 (2002-01-24) page 14, line 22 - line 32 page 20, examples	1-3,5-18
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *B* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)
- *O* document relating 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

4 September 2006

Date of mailing of the international search report

18/09/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 1 Patentstrasse 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx 31 851 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VON EGELKRAUT, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/006865

58

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WILLIAMS R O ET AL "INFLUENCE OF METERING CHAMBER VOLUME AND WATER LEVEL ON THE EMITTED DOSE OF A SUSPENSION-BASED PDM CONTAINING PROPELLANT 134A" PHARMACEUTICAL RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol 14, no 4, 1997, pages 438-443, XP002907568 ISSN 0724-8741 page 439, left-hand column, paragraph 3 page 441, right-hand column, paragraph 2 figure 4	1-3, 5-18
X	US 5 955 058 A (JAGER ET AL) 21 September 1999 (1999-09-21) column 1, paragraph 1 tables 1,2	1-18
P, X, L	WO 2004/084858 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US], DESTEFANO GEORGE [US], KELASH-CANNAV) 7 October 2004 (2004-10-07) the whole document	1-18
P, X	EP 1 527 772 A (LABORATORIO PABLO CASSARA S R L) 4 May 2005 (2005-05-04) example 3	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/006865

59

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9315741	A	19-08-1993	AP 419 A 24-10-1995
			AT 157875 T 15-09-1997
			AU 667074 B2 07-03-1996
			AU 3452593 A 03-09-1993
			BG 61862 B1 31-08-1998
			BG 98897 A 28-02-1995
			CA 2128688 A1 19-08-1993
			CN 1078633 A 24-11-1993
			CZ 9401846 A3 15-03-1995
			DE 69313825 D1 16-10-1997
			DE 69313825 T2 05-02-1998
			DK 625046 T3 27-04-1998
			EP 0625046 A1 23-11-1994
			ES 2106360 T3 01-11-1997
			GR 3025363 T3 27-02-1998
			HK 1009588 A1 20-04-2000
			HU 68986 A2 28-08-1995
			HU 9500177 A3 28-08-1995
			IL 104628 A 27-12-1998
			IS 3974 A 07-08-1993
			JP 3675474 B2 27-07-2006
			JP 7503476 T 13-04-1995
			MX 9300620 A1 01-08-1993
			NO 942923 A 05-08-1994
			NZ 246889 A 26-11-1996
			OA 10091 A 18-12-1996
			RO 118173 B1 28-03-2003
			RU 2120285 C1 20-10-1998
			SK 92494 A3 12-04-1995
			US 5695744 A 09-12-1997
			ZA 9300800 A 06-10-1993
WO 0205785	A	24-01-2002	AU 8128801 A 30-01-2002
US 5955058	A	21-09-1999	NONE
WO 2004084858	A	07-10-2004	AU 2004224367 A1 07-10-2004
			BR PI0408547 A 07-03-2006
			CA 2519523 A1 07-10-2004
			CN 1761455 A 19-04-2006
			EP 1608336 A2 28-12-2005
			MX PA05009920 A 04-11-2005
EP 1527772	A	04-05-2005	BR 0403316 A 21-06-2005
			US 2005095206 A1 05-05-2005

Extrato de P folio 60

5160

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176085 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 07-000240-00000-0000
Pag 2007-01-02 15:43:20 Cap 2020 NUECREACIONES
Tm 11 PATENTERYII
Eve 378 PASERACIONALI
Act411 PRESENTACION F050F 52

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 98,776
FECHA : NOVIEMBRE 27 DE 2004

CONSIGNACION

DEBITANTE	TIPO PAGO	BALCO	CUENTA	Co PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CHELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	CANCA POPULAR	050-00110-6	59*36393	27/11/2004	44,802,000 00

CONCEPTO

CANT	DEBITADOR	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	90009-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	45 CANCELACIONES
		TOTAL :	196,000 00
			196,000 00

SUM CIENTO NOVENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

COLO 09255 841 060 8

62
61

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 07-000240-00000-0000
Fec 2007-01-02 16:48:20 dep 2020 NUBESACIONES
TRA 11 PATENTEYS
EVE 370 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio 62

41 00017607-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 34 - 01,500
FECHA . OCTUBRE 23 DE 2006

***** COLLEIIONACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAJO	BANCO	CUENTA	Nº PAGC	FECHA PGB	Vr PASE
CHUELER ABOGADOS	DEPOSITACION	BANCO POPULAR	350-001.0-6	36739448	23/10/2006	40,813,500 00

***** C Y Y E E F * O *****

CAL. RENTISTOS	CALCULO	TOTAL COLECTO
1 96503-0.0. SOLICITUDES	72 TASA ANUAL RANTENIMIENTO PATENTE	36,109.30
	TOTAL	361,500 00

CH. TRECECIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAMB. EFICAZ AL EXPEDIENTE N° _____

COLO 09255 841 0603



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x]
- ◆ Descripción de la invención [x]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

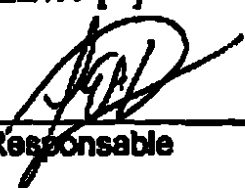
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha

02 ENE 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C., Colombia

63

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 6/

2026
Bogotá D. C. ,

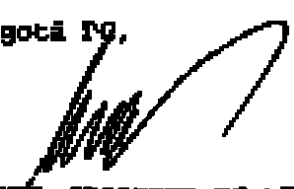
Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BORHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No	07 240
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/006865
	Fecha inicio fase nacional	02/02/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	2479
	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.

02 FEB 2007

Cumplase
Dado en Bogotá D. C.,


ALIX CARMONA CRESPO DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

adpa10