

CSA238780

Organización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

**PCT**

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-47202

54. TÍTULO

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

FORMULACION DE AEROSOL PARA INHALACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61K 31/538

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

Rb 24.06.03**55**

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-047202-00000-0000

Fecha: 2008-05-09 17:18:30 Dep. 2020 NUECHLACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80**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 Alemania.Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
AlemaniaDomicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

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

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 438.019 T.P. 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Michael AVEN**
Rathenaustrasse 8,
55131 Mainz,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/068191Fecha: 7 de noviembre de 2006Publicación Internacional No. WO 2007/054498 A1Fecha: 18 de mayo de 2007

6

Título (54)**FORMULACION DE AERESOL PARA INHALACION**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/538

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

9 de noviembre de 2005

(31) Número de Solicitud

05110552.6

9

Comprobante de pago No.: 08-30.239**Fecha:** 14 de abril de 2008

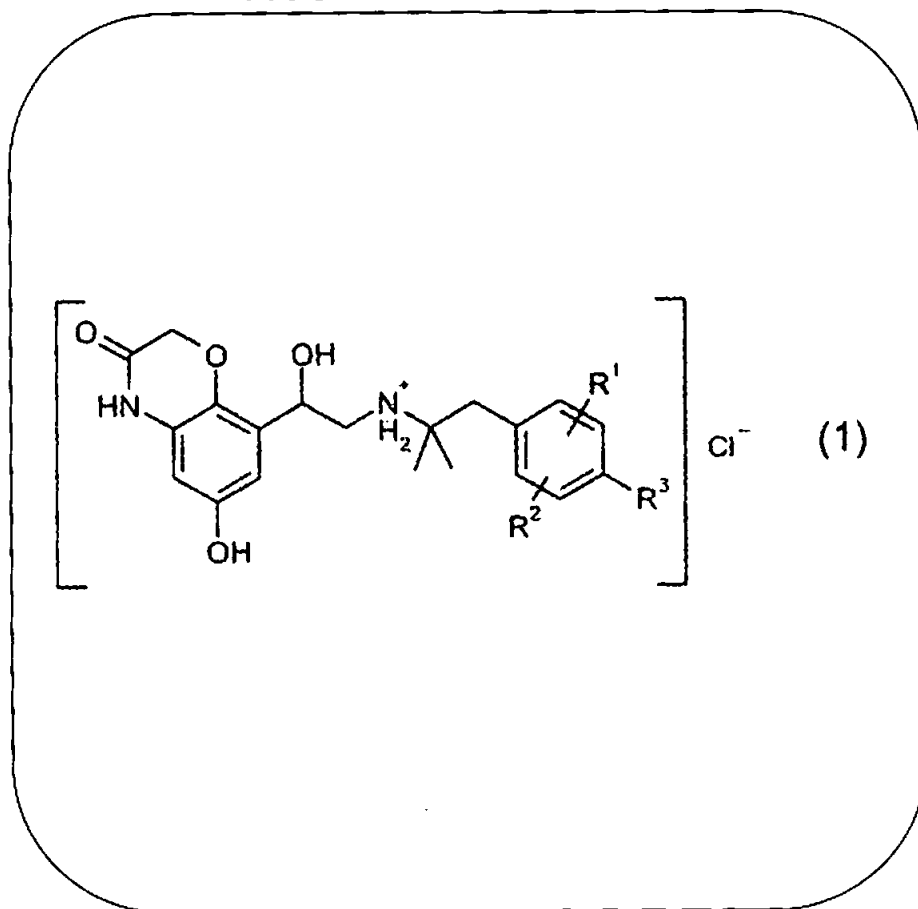
2

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ 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

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/054498 A1

Descripción:

Páginas 23 en el idioma original

Páginas 28 en español

Reivindicaciones: Número (s) 13

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

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

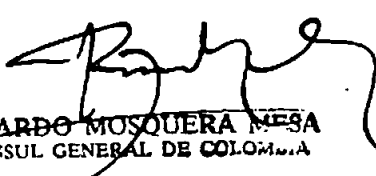
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

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

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

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



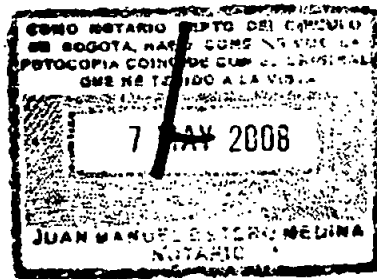
Derechos para la Nación
Fondo Rotatorio
Tasa consular

US \$ 6.-

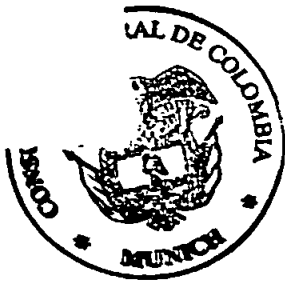
US \$ 100.-

US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



BOGOTÁ 21 DE MAYO DE 2008



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Handwritten signature]

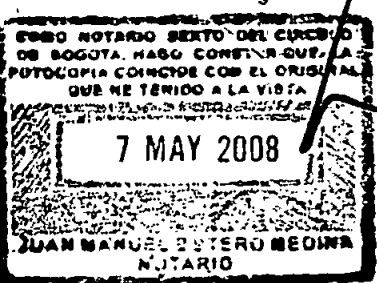
COPIA DE LA
DOCUMENTACIÓN
DE LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MAY 21 - 4 A 11:44

JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARÍA DE BOGOTÁ D.C.

LUZ ALVARADO
1-0451334027
Resolución No. 37 de 2008



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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

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

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

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

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

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

Given and signed this / Dado y firmado hoy

Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

In/en

ppq.

ppq.

Dr. Dieter Laudien

Dr. Gerhard Huber

Signature

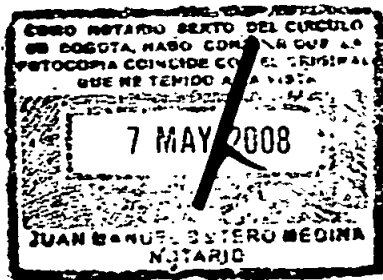
Firma

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul 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.

Issue a consular certificate on (1) the company which grants that it is in actual exercise of (2) that the persons who exercise it (3) to prove the above facts (1), (2).

GRAND CO

UR. Nr. 2659 / 95 V.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

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

- mir bekannt -

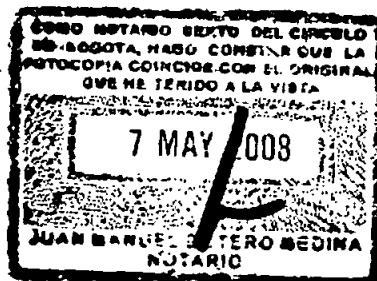
beglaubige ich hiermit.

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

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün



Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

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

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861
DM 20,-
Mainz, den 13. DEZ. 1995



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts


(Dr. Hans Paul Tötterberg)

Antwortschein

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

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

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

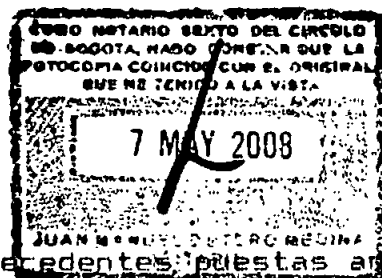
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

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

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

a quienes conozco en persona.



A

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

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

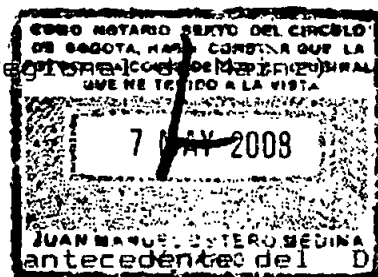
Prof. Dr. Weirich

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

910 E 1

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

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco

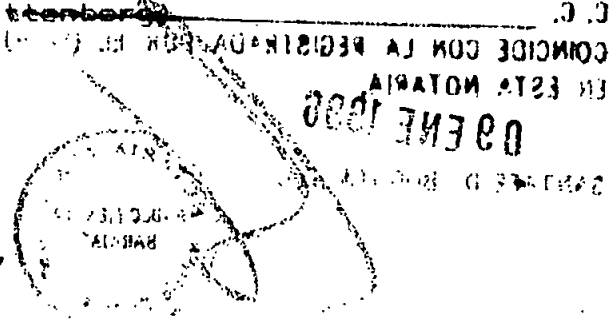


9

33ATNA2 30 00AGRA3E OTX32 OIRATON OM02
30 ATNA2 AJ 3HO RAT2MO3 00AH AT0008 30
El Presidente del Tribunal Regional
(E) Fdo.: firma ilegible
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

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



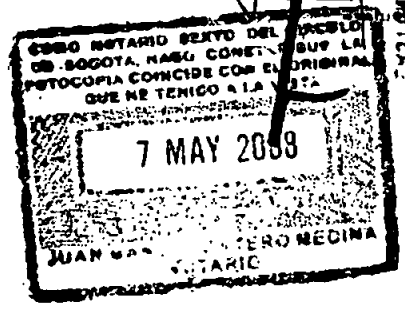
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1 de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

RECEIVED
CONSULADO DE COLOMBIA
MUNICH
13 DEC 1995
HOP ENE 10
HOP ENE 10
HOP ENE 10

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

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERBEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
CALLE 599 Ministerio



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

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

09 ENE 1996

SNTAFE DE BOGOTA C.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL VERO

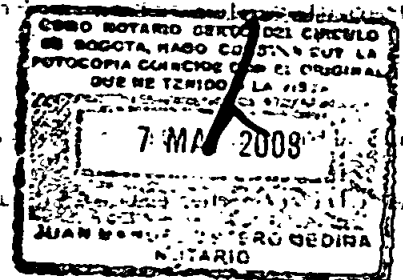
09 ENE 10 A 11:33

JEFE DE LEGITIMACIONES

SNTAFE DE BOGOTA C.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA
BOGOTERO DE EMPENA
LAS FUERZAS ARMADAS



10

TELEFAX: (57) (1) 37 9850
TELEX: 45479 CAVE CO
(2317407375 CAVE UC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE

TELEFONO (57) (1) 2120100

CABLES: CAVELEYES

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

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

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

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

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

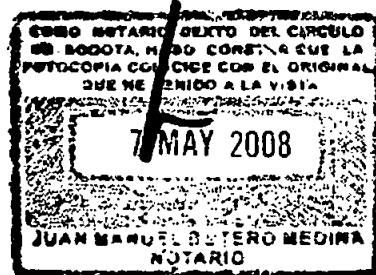
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M^r. PABLO MENDEZ BARAJAS S.

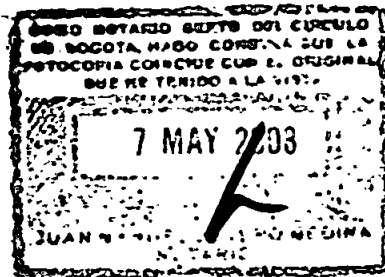
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(aron) la(s)

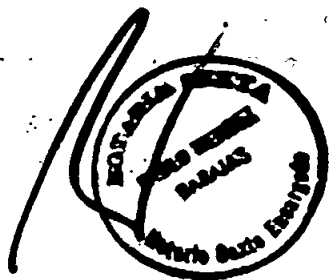
y la(s) Libreta(s) Militar(es)

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



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



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

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) Michael AVEN

domiciliado(s) en

(1) Rathenastr. 8, 55131 Mainz, Alemaniadeclaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención:declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(crimos), sin
limitación, a favor de la sociedad**BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemaniadomiciliada en **Binger Strasse 173,****55216 Ingelheim am Rhein,****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) Michael AVEN

of

(1) Rathenastr. 8, 55131 Mainz, Germany

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

AEROSOLFORMULATION FOR INHALATIONstate 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

Germanydomiciled in **Binger Strasse 173,****55216 Ingelheim am Rhein,****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 ColombiaDado y firmado hoy/Given and signed this
en/in**March 17, 2008**por/by **Michael AVEN**

Firma/Signature

Michael Aven

IFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 2009 ____ Ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

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

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 17th day of March
200 8 before me, a Notary Public of ~~XXXXXXX~~ Administrator of
Ingelheim am Rhein

personally appeared Mr. Michael Aven

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

NOTARIO PÚBLICO-~~NOTARY PUBLIC~~

notary junior judge Dr. Carsten Schmitz
as officially appointed Administrator
of the Notary a.D. Alfred Fuchs in Ingelheim

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certified

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



Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation

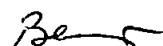
Wert: 20.000,00 €

JVKostO v. 26.7.1957

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: 18,00 €

Mainz, 25.03.08


Justizbeschäftigte

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Notarassessor Dr. Carsten Schmitz

3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notariatsverwalter
an Stelle von Notar a.D. Alfred
Fuchs mit dem Amtssitz in
Ingelheim/Rhein

4. sie ist versehen mit dem Notariatsverwalter in Ingelheim am
Siegel/Stempel Rhein

Bestätigt

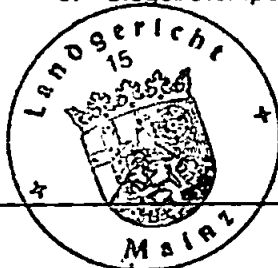
5. in Mainz 6. am 25.03.2008

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 408/2008

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift




(Willi Kestel)

TRADUCCIÓN OFICIAL No.08/997 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio del Interior y Justicia, por Resolución No. 323 de 1980 (Se traduce un documento de traspaso escrita en inglés. Apostilla escrita en alemán No. 408/2008)

374 CESION

Yo (nosotros) abajo firmado(s) (1) Michael AVEN

Domiciliado en (1) Rathenastr. 8, 55131 Mainz Alemania,

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)

De la invención titulada : AEROSOL RORMULA PARA INHALACION

Declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitaciones,

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 am Rhein

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.

Dado y firmado hoy día 17 de Marzo, 2008

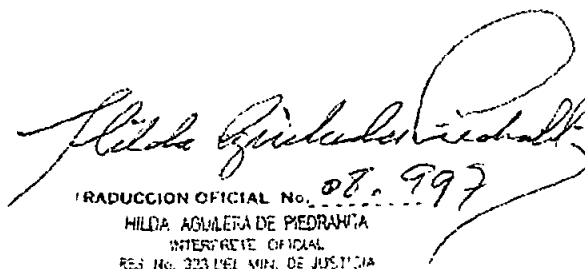
En

Por Michael AVEN

Firma Mike Aven

© CAVELLIER ABOGADOS

1-1973 CO 2


 TRADUCCION OFICIAL No. 08.997
 HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
 INTÉRPRETE OFICIAL
 RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

24

UR NR. 270/2008 S

wpci 9255/rd1100187

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Hoy día 17 de Marzo, 2008 ante mi, Notario Público, Administrador de Ingelheim am Rhein compareció personalmente el Sr. Michael Aven a quien conozco personalmente como la persona que suscribió el documento que antecede, y quien tiene capacidad legal para suscribirlo.

Notario Publico (Hay firma)

Notario Juez Menor Dr. Carsten Schmitz como

Oficialmente nombrado Administrador de la

Notaría Al .Dr. Alfred Fuchs en Ingelheim

SELLO/ESTAMPILLA

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre, 1961)

ESCRITA EN ALEMAN EN Mainz 25.03.08

Numero 408/2008 y suscrita por el Sr. Asesor Notarial Dr. Carsten Schmitz

Legalización autorizada bajo la firma del Sr. Juez en Mainz

(Firmado) Willi Kestel

Colo-9255-841-099-6

Es traducción de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina y a la cual me remito para cu confrontación

Crts. 1.783 Solicit JGG

TRADUCCION OFICIAL No. 08-997
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

La presente traducción oficial No. 075/08 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una apostilla en alemán, que acompaña a una CESIÓN



Factura de gastos:
Tasa por impartir la legalización
Valor: 20.000,00 €
JVKostO¹ del 26.7.1957
en conexión con § 45 KostO²
Tasa: 18,00 €

Maguncia, 25.03.08
[Signature]
Funcionaria de justicia

1. País: República Federal de Alemania

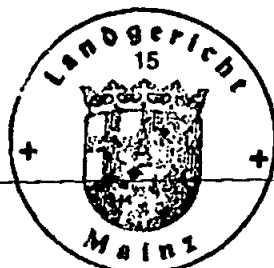
Este documento público

2. está firmado por el notario adjunto Dr. Carsten Schmitz
3. en su calidad de administrador oficialmente designado de la notaría en lugar del notario retirado del servicio, Alfred Fuchs, con sede oficial en Inhelgeim/Rhein
4. lleva el sello del Administrador de de la notaría en Inhelgeim am Rhein

Certificado

5. en Maguncia 6. el 25 de marzo de 2008
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No. 408/2008
9. Sello/timbre
10. Firma

[Signature]
(Willi Kestel)



SELLO: TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA *

Bogotá, D.C., 8 de abril de 2008

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.

² KostO = Reglamento de gastos notariales

[Signature]
HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 May 2007 (18.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/054498 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/538 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(74) Agents: HAMMANN, Heinz et al.; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/068191

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
7 November 2006 (07.11.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05110552.6 9 November 2005 (09.11.2005) EP

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except DE, US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(71) Applicant (for DE only): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Str. 173,
55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Inventor; and

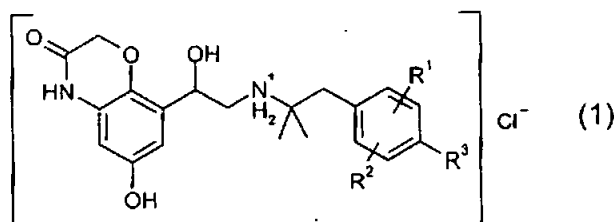
(75) Inventor/Applicant (for US only): AVEN, Michael
[DE/DE]; Rathenastr. 8, 55131 Mainz (DE).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AEROSOL FORMULATION FOR INHALATION



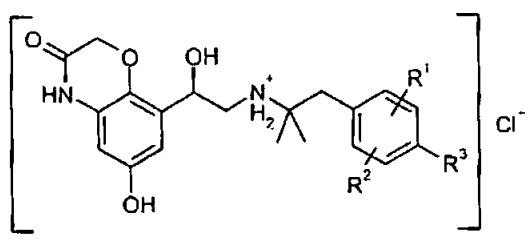
(57) Abstract: The present invention relates to a propellant-free aerosol formulation which contains one or more compounds of general formula I.

17

AEROSOL FORMULATION FOR INHALATION

The present invention relates to a propellant-free aerosol formulation which contains one or more compounds of general formula 1.

5



BACKGROUND TO THE INVENTION

10

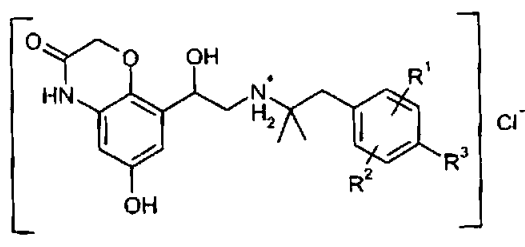
Betamimetics (β -adrenergic substances) are known from the prior art. For example reference may be made in this respect to the disclosure of WO 04/045618 or US 4,460,581, which proposes betamimetics for the treatment of a range of diseases.

15 For drug treatment of diseases it is often desirable to prepare medicaments with a longer duration of activity. As a rule, this ensures that the concentration of the active substance in the body needed to achieve the therapeutic effect is guaranteed for a longer period without the need to re-administer the drug at frequent intervals. Moreover, giving an active substance at longer time intervals contributes to the well-being of the patient to a high
20 degree. It is particularly desirable to prepare a pharmaceutical composition which can be used therapeutically by administration once a day (single dose). The use of a drug once a day has the advantage that the patient can become accustomed relatively quickly to regularly taking the drug at certain times of the day.

25 The object of the present invention is therefore to provide medicament formulations for inhalation which on the one hand confer a therapeutic benefit for example in the treatment of respiratory complaints and in addition are characterised by a longer duration of activity and can thus be used to prepare longer-acting pharmaceutical compositions.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- 5 To solve the problems mentioned above the present invention proposes the following medicament formulations. The medicament formulations according to the invention are propellant-free medicament formulations, containing as sole active substance 91 to 500 mg per 100 ml solution of one or more compounds of general formula 1



10

wherein

- R^1 denotes hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy or halogen;
 R^2 denotes hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy or halogen;
 R^3 denotes hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, halogen, OH,
 15 $-O-C_1-C_4$ -alkylenc-COOH or $-O-C_1-C_4$ -alkylenc-COO- C_1 - C_4 -alkyl,
 optionally in the form of their tautomers, enantiomers, mixtures of the enantiomers, racemates or solvates thereof, at least one pharmacologically acceptable acid, optionally other pharmacologically acceptable excipients and/or complexing agents and water as solvent.

20

Preferred medicament formulations are those which contain the compounds of general formula 1, wherein

- R^1 denotes hydrogen, methyl, ethyl, fluorine or chlorine;
 R^2 denotes hydrogen, methyl, ethyl, fluorine or chlorine;
 25 R^3 denotes hydrogen, methyl, ethyl, propyl, OH, methoxy, ethoxy, fluorine, chlorine, bromine, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-COO$ methyl or $-O-CH_2-COO$ ethyl,

4

-O-CH₂-CH₂COOH, -O-CH₂-CH₂COOmethyl or -O-CH₂-CH₂COOethyl,
-O-CH₂-CH₂-CH₂COOH, -O-CH₂-CH₂-CH₂COOmethyl or
-O-CH₂-CH₂-CH₂COOethyl;

optionally in the form of their tautomers, enantiomers, mixtures of the enantiomers,
5 racemates or solvates thereof.

Preferred medicament formulations are those which contain the compounds of general
formula 1, wherein

- R¹ denotes hydrogen or methyl, preferably hydrogen;
10 R² denotes hydrogen or methyl, preferably hydrogen;
R³ denotes methyl, OH, methoxy, fluorine, chlorine, bromine, -O-CH₂-COOH or
-O-CH₂-COOethyl;

optionally in the form of their tautomers, enantiomers, mixtures of the enantiomers,
racemates or solvates thereof.

15

Also preferred are medicament formulations which contain the compounds of general
formula 1, wherein

- R³ denotes methoxy, ethoxy, fluorine, chlorine, bromine, -O-CH₂-COOH,
-O-CH₂-COOmethyl or -O-CH₂-COOethyl;
20 and R¹ and R² may have the above-mentioned meanings, optionally in the form of their
tautomers, enantiomers, mixtures of the enantiomers, racemates or solvates thereof.

Also preferred are medicament formulations which contain the compounds of general
formula 1, wherein

- 25 R¹ and R² denotes hydrogen;
R³ denotes OH, fluorine, chlorine, methoxy, ethoxy, -O-CH₂-COOH, preferably
OH, fluorine, chlorine, ethoxy or methoxy,

optionally in the form of their tautomers, enantiomers, mixtures of the enantiomers,
racemates or solvates thereof.

30

20

Also preferred are medicament formulations which contain the compounds of general formula 1 as hydrochlorides, which are selected from among:

- 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 5 - 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(ethyl 4-phenoxy-acetate)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-acetic acid)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 8-{2-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 10 - 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 15 - 8-{2-[2-(4-ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 8-{2-[2-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 8-{2-[2-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 20 - 8-{2-[2-(2,4-difluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 8-{2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 25 - 8-{2-[2-(4-ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 8-{2-[2-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 4-(4-{2-[2-hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-butyric acid;
- 30

21

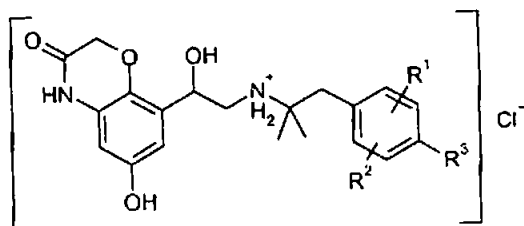
- 8-{2-[2-(3,4-difluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 8-{2-[2-(2-chloro-4-fluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 5 - 8-{2-[2-(4-chloro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 8-{2-[2-(4-bromo-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 8-{2-[2-(4-fluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 10 - 8-{2-[2-(4-fluoro-3-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 8-{2-[2-(4-fluoro-2,6-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 15 - 8-{2-[2-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 8-{2-[2-(4-chloro-3-fluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 8-{2-[2-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 20 - 8-{2-[2-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 8-{2-[2-(2,6-difluoro-4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 25 - 8-{2-[2-(2,5-difluoro-4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 8-{2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 8-{2-[2-(3,5-dichloro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
- 30 - 8-{2-[2-(3,5-dichloro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;

- 22
- 8-{2-[2-(4-chloro-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
 - 8-{2-[2-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one;
 - 5 - 8-{2-[2-(3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one and
 - 8-{2-[2-(3,4-dichloro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one,

in each case in the form of an acid addition salt with an acid HCl, as well as optionally in
 10 the form of their tautomers, enantiomers, mixtures of the enantiomers, racemates or solvates thereof.

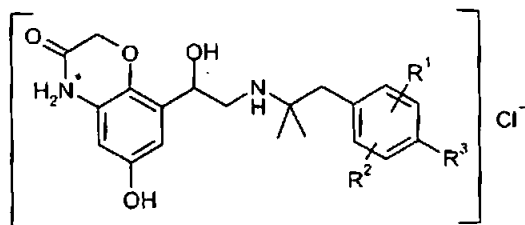
The compounds according to the invention may be prepared analogously to methods already known in the art. Suitable methods of preparation are known for example from
 15 WO 04/045618 or US 4460581, the contents of which are hereby incorporated by reference.

The compounds of formula 1 may optionally be contained in the medicament formulations according to the invention in the form of their tautomers. By tautomerism is meant the
 20 occurrence of isomeric compounds which are formed by the displacement of σ or π bonds and may be present in equilibrium. Examples of possible tautomeric forms of the compounds of formula 1 are

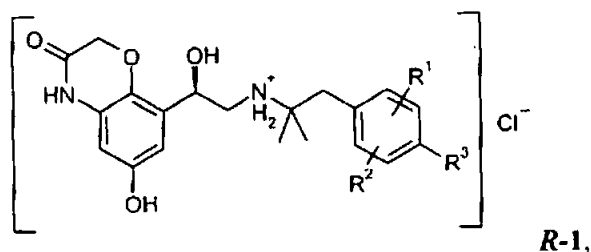


or

23



In another aspect the present invention relates to medicament formulations which contain 91 to 500 mg per 100 ml of solution, of the above-mentioned compounds of formula 1 in the form of the individual optical isomers, mixtures of the individual enantiomers or racemates. Particularly preferred are medicament formulations which contain 91 to 500 mg per 100 ml solution, of the above-mentioned compounds of formula 1 in the form of the enantiomerically pure compounds, while the R-enantiomer of the compounds of formula 1 is of exceptional importance according to the invention. These R-enantiomers can be represented by general formula R-1



wherein the groups R^1 , R^2 and R^3 may have the above-mentioned meanings.

15

In another aspect the present invention relates to the use of the medicament formulations according to the invention for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of respiratory complaints selected from the group comprising obstructive pulmonary diseases of various origins, pulmonary emphysema of various origins, restrictive pulmonary diseases, interstitial pulmonary diseases, cystic fibrosis, bronchitis of various origins, bronchiectasis, ARDS (adult respiratory distress syndrome) and all forms of pulmonary oedema.

20

- Preferably the medicament formulations according to the invention are used as specified above for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of obstructive pulmonary diseases selected from among bronchial asthma, paediatric asthma, severe asthma, acute asthma attacks, chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), while it is particularly preferable according to the invention to use them for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of bronchial asthma or COPD.

- It is also preferable to use the medicament formulations according to the invention for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of pulmonary emphysema which has its origins in COPD (chronic obstructive pulmonary disease) or $\alpha 1$ -proteinas inhibitor deficiency.

- It is also preferable to use the medicament formulations according to the invention for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of restrictive pulmonary diseases selected from among allergic alveolitis, restrictive pulmonary diseases triggered by work-related noxious substances, such as asbestosis or silicosis, and restriction caused by lung tumours, such as for example lymphangiosis carcinomatosa, bronchoalveolar carcinoma and lymphomas.

- It is also preferable to use the medicament formulations according to the invention for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of interstitial pulmonary diseases selected from among pneumonia caused by infections, such as for example infection by viruses, bacteria, fungi, protozoa, helminths or other pathogens, pneumonitis caused by various factors, such as for example aspiration and left heart insufficiency, radiation-induced pneumonitis or fibrosis, collagenoses, such as for example lupus erythematoses, systemic scleroderma or sarcoidosis, granulomatoses, such as for example Boeck's disease, idiopathic interstitial pneumonia or idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

- It is also preferable to use the medicament formulations according to the invention for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of cystic fibrosis or mucoviscidosis.

- It is also preferable to use the medicament formulations according to the invention for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of bronchitis, such as for example

- bronchitis caused by bacterial or viral infection, allergic bronchitis and toxic bronchitis.

- It is also preferable to use the medicament formulations according to the invention for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of bronchiectasis.

5 - It is also preferable to use the medicament formulations according to the invention for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of ARDS (adult respiratory distress syndrome).

- It is also preferable to use the medicament formulations according to the invention for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of pulmonary oedema, for
10 example

- toxic pulmonary oedema after aspiration or inhalation of toxic substances and foreign substances.

- Most preferably, the present invention relates to the use of the pharmaceutical formulations according to the invention for preparing a pharmaceutical composition for the
15 treatment of asthma or COPD. Also of particular importance is the above-mentioned use for preparing a pharmaceutical composition for once-a-day treatment of inflammatory and obstructive respiratory complaints, particularly for the once-a-day treatment of asthma or COPD.

20 Moreover the present invention relates to a process for the treatment of the above-mentioned diseases, characterised in that one or more of the above-mentioned medicament formulations according to the invention are administered in therapeutically effective amounts.

25 The present invention relates to liquid active substance formulations of these compounds which can be administered by inhalation; the liquid formulations according to the invention have to meet high quality standards. The formulations according to the invention may be inhaled by oral or nasal route. To achieve an optimum distribution of the active substances in the lung it makes sense to use a liquid formulation without propellant gases administered
30 using suitable inhalers. A formulation of this kind may be inhaled both by oral route and by nasal route. Those inhalers which are capable of nebulising a small amount of a liquid

formulation in the dosage needed for therapeutic purposes within a few seconds into an aerosol suitable for therapeutic inhalation are particularly suitable. Within the scope of the invention, preferred nebulisers are those in which an amount of less than 100 microlitres, preferably less than 50 microlitres, most preferably less than 25 microlitres of active
5 substance solution can be nebulised preferably in one puff or two puffs to form an aerosol having an average particle size (or particle diameter) of less than 20 microns, preferably less than 10 microns, so that the inhalable part of the aerosol already corresponds to the therapeutically effective quantity. An apparatus of this kind for the propellant-free administration of a metered amount of a liquid pharmaceutical composition for inhalation
10 is described in detail for example in International Patent Application WO 91/14468 "Atomizing Device and Methods" and also in WO 97/12687, cf. Figures 6a and 6b and the accompanying description. In a nebuliser of this kind a pharmaceutical solution is converted by means of a high pressure of up to 500 bar into an aerosol destined for the lungs, which is sprayed. Within the scope of the present specification reference is
15 expressly made to the entire contents of the literature mentioned above.

In inhalers of this kind the formulations of solutions are stored in a reservoir. It is essential that the active substance formulations used are sufficiently stable when stored and at the same time are such that they can be administered directly, if possible without any further
20 handling, in accordance with their medical purpose. Moreover, they must not contain any ingredients which might interact with the inhaler in such a way as to damage the inhaler or the pharmaceutical quality of the solution or of the aerosol produced. To nebulise the solution a special nozzle is used as described for example in WO 94/07607 or WO 99/16530. Reference is expressly made here to both these publications.

25

The aim of the invention is to provide an aqueous formulation of 91 to 500 mg per 100 ml solution, of the compound of formula 1 which meets the high standards required to ensure optimum nebulisation of a solution using the inhalers mentioned above. The active substance formulations according to the invention must be of sufficiently high
30 pharmaceutical quality, i.e. they should be pharmaceutically stable over a storage time of some years, preferably at least one year, more preferably two years. These propellant-free

28

formulations of solutions must also be capable of being nebulised by means of an inhaler under pressure, while the composition delivered in the aerosol produced is within a specified range.

5 References to the compound of formula 1 always include within the scope of the present invention all the possible amorphous and crystalline modifications of this compound. References to the compound of formula 1 also include within the scope of the present invention all the possible solvates and hydrates which may be formed from this compound.

10 According to the invention the formulation preferably contains only one compound of formula 1.

The concentration of the compound of formula 1 in the medicament formulation according to the invention is according to the invention around 91 to 500 mg per 100 ml, preferably
15 around 91 to 400 mg per 100 ml, most preferably 91 to 300 mg per 100 ml. Particularly preferably 100 ml of the formulations according to the invention contain about 91 to about 200 mg of 1.

The pH of the formulation according to the invention is preferably in a range from 2.0 to
20 6.5, preferably between 2.2 and 5.0, particularly preferably between about 3.0 and 4.5.

The pH is adjusted by the addition of pharmacologically acceptable acids.

Pharmacologically acceptable inorganic acids or organic acids may be used for this purpose. Examples of preferred inorganic acids are selected from the group consisting of
25 hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulphuric acid and phosphoric acid. Examples of particularly suitable organic acids are selected from the group consisting of ascorbic acid, citric acid, malic acid, tartaric acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid, acetic acid, formic acid and propionic acid. Preferred inorganic acids are hydrochloric acid and sulphuric acid, of which hydrochloric acid is particularly preferred according to the
30 invention. Of the organic acids, ascorbic acid, fumaric acid and citric acid are preferred, of which citric acid is particularly preferred according to the invention. If desired, mixtures of

the abovementioned acids may also be used, particularly in the case of acids which have other properties in addition to their acidifying properties, e.g. those which act as flavourings or antioxidants, such as for example citric acid or ascorbic acid.

- 5 If desired, pharmacologically acceptable bases may also be used to titrate the pH precisely. Suitable bases include for example alkali metal hydroxides and alkali metal carbonates. The preferred alkali metal ion is sodium. If bases of this kind are used, care must be taken to ensure that the resulting salts, which are then contained in the finished pharmaceutical formulation, are pharmacologically compatible with the abovementioned acid.

10

- The formulations according to the invention may contain complexing agents as additional ingredients. By complexing agents are meant within the scope of the present invention molecules which are capable of entering into complex bonds. Preferably, these compounds should have the effect of complexing cations, most preferably metal cations. The
- 15 formulations according to the invention preferably contain editic acid (EDTA) or one of the known salts thereof, e.g. sodium EDTA or disodium EDTA, as complexing agent. Preferably, disodium edetate is used, optionally in the form of its hydrates, more preferably in the form of its dihydrate. If complexing agents are used within the formulations according to the invention, their content is preferably in the range from 5 to 15 mg per 100
- 20 ml, particularly preferably in the range from 4 to 14 mg per 100 ml of the formulation according to the invention. Preferably, the formulations according to the invention contain a complexing agent in an amount of about 8 to 12 mg per 100 ml, particularly preferably about 10 mg per 100 ml of the formulation according to the invention.

- 25 The remarks made concerning disodium edetate also apply analogously to other possible additives which are comparable to EDTA or the salts thereof, which have complexing properties and can be used instead of them, such as for example nitrilotriacetic acid and the salts thereof.

- 30 Other pharmacologically acceptable excipients may also be added to the formulation according to the invention. By adjuvants and additives are meant, in this context, any

pharmacologically acceptable and therapeutically useful substance which is not an active substance, but can be formulated together with the active substance in the pharmacologically suitable solvent, in order to improve the qualities of the active substance formulation. Preferably, these substances have no pharmacological effects or no appreciable or at least no undesirable pharmacological effects in the context of the desired therapy. The adjuvants and additives include, for example, stabilisers, antioxidants and/or preservatives which prolong the shelf life of the finished pharmaceutical formulation, as well as flavourings, vitamins and/or other additives known in the art. The additives also include pharmacologically acceptable salts such as sodium chloride, for example.

10

The preferred excipients include antioxidants such as ascorbic acid, for example, provided that it has not already been used to adjust the pH, vitamin A, vitamin E, tocopherols and similar vitamins or provitamins occurring in the human body.

15 Preservatives can be added to protect the formulation from contamination with pathogenic bacteria. Suitable preservatives are those known from the prior art, particularly benzalkonium chloride or benzoic acid or benzoates such as sodium benzoate in the concentrations known from the prior art. Preferably, benzalkonium chloride is added to the formulation according to the invention. The amount of benzalkonium chloride is between 5 mg and 15 mg per 100 ml of the formulation, preferably about 6 to 14 mg per 100 ml, particularly preferably about 8 to 12 mg per 100 ml of the formulation according to the invention, particularly preferably about 10 mg per 100 ml of the formulation according to the invention. Benzalkonium chloride may also be used according to the invention in admixture with other preservatives.

25

Preferred formulations contain only benzalkonium chloride, sodium edetate and the acid needed to adjust the pH, in addition to the solvent water and the compounds of formula 1.

30 The pharmaceutical formulations according to the invention containing compounds of formula 1 are preferably used in an inhaler of the kind described hereinbefore in order to produce the propellant-free aerosols according to the invention. At this point we should

once again expressly mention the patent documents described hereinbefore, to which reference is hereby made.

As described at the beginning, a further developed embodiment of the preferred inhaler is disclosed in WO 97/12687 (cf. in particular Figures 6a and 6b and the associated passages of description). This nebuliser (Respimat[®]) can advantageously be used to produce the inhalable aerosols according to the invention. Because of its cylindrical shape and handy size of less than 9 to 15 cm long and 2 to 4 cm wide, the device can be carried anywhere by the patient. The nebuliser sprays a defined volume of the pharmaceutical formulation out through small nozzles at high pressures, so as to produce inhalable aerosols.

The preferred atomiser essentially consists of an upper housing part, a pump housing, a nozzle, a locking clamp, a spring housing, a spring and a storage container, characterised by

- a pump housing fixed in the upper housing part and carrying at one end a nozzle body with the nozzle or nozzle arrangement,
- a hollow piston with valve body,
- a power take-off flange in which the hollow piston is fixed and which is located in the upper housing part,
- a locking clamping mechanism located in the upper housing part,
- a spring housing with the spring located therein, which is rotatably mounted on the upper housing part by means of a rotary bearing,
- a lower housing part which is fitted onto the spring housing in the axial direction.

The hollow piston with valve body corresponds to a device disclosed in WO 97/12687. It projects partially into the cylinder of the pump housing and is disposed to be axially movable in the cylinder. Reference is made particularly to Figures 1-4 - especially Figure 3 - and the associated passages of description in the abovementioned International Patent Application. At the moment of release of the spring the hollow piston with valve body exerts, at its high pressure end, a pressure of 5 to 60 Mpa (about 50 to 600 bar), preferably 10 to 60 Mpa (about 100 to 600 bar) on the fluid, the measured amount of active substance

solution. Volumes of 10 to 50 microlitres are preferred, volumes of 10 to 20 microlitres are more preferable, whilst a volume of 10 to 15 microlitres per actuation is particularly preferred.

- 5 The valve body is preferably mounted at the end of the hollow piston which faces the nozzle body.

The nozzle in the nozzle body is preferably microstructured, i.e. produced by micro-engineering. Microstructured nozzle bodies are disclosed for example in WO-99/16530;
10 reference is hereby made to the contents of this specification, especially Figure 1 and the associated description.

The nozzle body consists for example of two sheets of glass and/or silicon securely fixed together, at least one of which has one or more microstructured channels which connect the
15 nozzle inlet end to the nozzle outlet end. At the nozzle outlet end there is at least one round or non-round opening 2 to 10 microns deep and 5 to 15 microns wide, the depth preferably being 4.5 to 6.5 microns and the length being 7 to 9 microns.

If there is a plurality of nozzle openings, preferably two, the directions of spraying of the nozzles in the nozzle body may run parallel to one another or may be inclined relative to
20 one another in the direction of the nozzle opening. In the case of a nozzle body having at least two nozzle openings at the outlet end, the directions of spraying may be inclined relative to one another at an angle of 20 degrees to 160 degrees, preferably at an angle of 60 to 150 degrees, most preferably 80 to 100°. The nozzle openings are preferably
25 arranged at a spacing of 10 to 200 microns, more preferably at a spacing of 10 to 100 microns, still more preferably 30 to 70 microns. A spacing of 50 microns is most preferred. The directions of spraying therefore meet in the region of the nozzle openings.

As already mentioned, the liquid pharmaceutical preparation hits the nozzle body at an entry pressure of up to 600 bar, preferably 200 to 300 bar, and is atomised through the
30 nozzle openings into an inhalable aerosol. The preferred particle sizes of the aerosol are up to 20 microns, preferably 3 to 10 microns.

The locking clamping mechanism contains a spring, preferably a cylindrical helical compression spring, as a store for the mechanical energy. The spring acts on the power take-off flange as a spring member the movement of which is determined by the position of a locking member. The travel of the power take-off flange is precisely limited by an upper stop and a lower stop. The spring is preferably tensioned via a stepping-up gear, e.g. a helical sliding gear, by an external torque which is generated when the upper housing part is turned relative to the spring housing in the lower housing part. In this case, the upper housing part and the power take-off flange contain a single- or multi-speed spline gear.

The locking member with the engaging locking surfaces is arranged in an annular configuration around the power take-off flange. It consists for example of a ring of plastics or metal which is inherently radially elastically deformable. The ring is arranged in a plane perpendicular to the axis of the atomiser. After the locking of the spring, the locking surfaces of the locking member slide into the path of the power take-off flange and prevent the spring from being released. The locking member is actuated by means of a button. The actuating button is connected or coupled to the locking member. In order to actuate the locking clamping mechanism the actuating button is moved parallel to the annular plane, preferably into the atomiser, and the deformable ring is thereby deformed in the annular plane. Details of the construction of the locking clamping mechanism are described in WO 97/20590.

The lower housing part is pushed axially over the spring housing and covers the bearing, the drive for the spindle and the storage container for the fluid.

When the atomiser is operated, the upper part of the housing is rotated relative to the lower part, the lower part taking the spring housing with it. The spring meanwhile is compressed and biased by means of the helical sliding gear, and the clamping mechanism engages automatically. The angle of rotation is preferably a whole-number fraction of 360 degrees, e.g. 180 degrees. At the same time as the spring is tensioned, the power take-off

component in the upper housing part is moved along by a given amount, the hollow piston is pulled back inside the cylinder in the pump housing, as a result of which some of the fluid from the storage container is sucked into the high pressure chamber in front of the nozzle.

5

If desired, a plurality of replaceable storage containers containing the fluid to be atomised can be inserted in the atomiser one after another and then used. The storage container contains the aerosol preparation according to the invention.

10 The atomising process is initiated by gently pressing the actuating button. The clamping mechanism then opens the way for the power take-off component. The biased spring pushes the piston into the cylinder in the pump housing. The fluid emerges from the nozzle of the atomiser in the form of a spray.

15 Further details of the construction are disclosed in PCT applications WO 97/12683 and WO 97/20590, to which reference is hereby made.

The components of the atomiser (nebuliser) are made of a material suitable for their function. The housing of the atomiser and – if the function allows – other parts as well are
20 preferably made of plastics, e.g. by injection moulding. For medical applications, physiologically acceptable materials are used.

Figures 6a/b of WO 97/12687 show the Respimat® nebuliser with which the aqueous aerosol preparations according to the invention can advantageously be inhaled. Figure 6a
25 shows a longitudinal section through the atomiser with the spring under tension, Figure 6b shows a longitudinal section through the atomiser with the spring released.

The upper housing part (51) contains the pump housing (52), on the end of which is mounted the holder (53) for the atomiser nozzle. In the holder is the nozzle body (54) and a
30 filter (55). The hollow piston (57) fixed in the power take-off flange (56) of the locking clamping mechanism projects partly into the cylinder of the pump housing. At its end the

39

hollow piston carries the valve body (58). The hollow piston is sealed off by the gasket (59). Inside the upper housing part is the stop (60) on which the power take-off flange rests when the spring is relaxed. Located on the power take-off flange is the stop (61) on which the power take-off flange rests when the spring is under tension. After the tensioning of the spring, the locking member (62) slides between the stop (61) and a support (63) in the upper housing part. The actuating button (64) is connected to the locking member. The upper housing part ends in the mouthpiece (65) and is closed off by the removable protective cap (66). The spring housing (67) with compression spring (68) is rotatably mounted on the upper housing part by means of the snap-fit lugs (69) and rotary bearings.

The lower housing part (70) is pushed over the spring housing. Inside the spring housing is the replaceable storage container (71) for the fluid (72) which is to be atomised. The storage container is closed off by the stopper (73), through which the hollow piston projects into the storage container and dips its end into the fluid (supply of active substance solution). The spindle (74) for the mechanical counter is mounted on the outside of the spring housing. The drive pinion (75) is located at the end of the spindle facing the upper housing part. On the spindle is the slider (76).

The nebuliser described above is suitable for nebulising the aerosol preparations according to the invention to form an aerosol suitable for inhalation.

20

If the formulation according to the invention is nebulised using the method described above (Respimat[®]), the mass expelled, in at least 97%, preferably at least 98% of all the actuations of the inhaler (puffs), should correspond to a defined quantity with a range of tolerance of not more than 25%, preferably 20% of this quantity. Preferably, between 5 and 30 mg, more preferably between 5 and 20 mg of formulation are delivered as a defined mass per puff.

25

However, the formulation according to the invention can also be nebulised using inhalers other than those described above, for example jet-stream inhalers.

30

The present invention also relates to an inhalation kit consisting of one of the pharmaceutical preparations according to the invention described above and an inhaler suitable for nebulising this pharmaceutical preparation. The present invention preferably relates to an inhalation kit consisting of one of the pharmaceutical preparations according to the invention described above and the Respimat[®] inhaler described above.

TERMS AND DEFINITIONS USED

By alkyl groups are meant, unless stated otherwise, branched and unbranched alkyl groups with 1 to 4 carbon atoms. Examples include: methyl, ethyl, propyl or butyl. The groups methyl, ethyl, propyl or butyl may optionally also be referred to by the abbreviations Me, Et, Prop or Bu. Unless stated otherwise, the definitions propyl and butyl include all the possible isomeric forms of the groups in question. Thus, for example, propyl includes n-propyl and iso-propyl, butyl includes iso-butyl, sec. butyl and tert.-butyl etc.

15

By alkylene groups are meant, unless stated otherwise, branched and unbranched double-bonded alkyl bridges with 1 to 4 carbon atoms. Examples include: methylene, ethylene, n-propylene or n-butylene.

By alkyloxy groups (or -O-alkyl groups or alkoxy groups) are meant, unless stated otherwise, branched and unbranched alkyl groups with 1 to 4 carbon atoms which are linked via an oxygen atom. Examples include: methyloxy, ethyloxy, propyloxy or butyloxy. The groups methyloxy, ethyloxy, propyloxy or also butyloxy may optionally also be referred to by the abbreviations MeO, EtO, PropO or BuO. Unless stated otherwise, the definitions propyloxy and butyloxy include all the possible isomeric forms of the groups in question. Thus, for example, propyloxy includes n-propyloxy and iso-propyloxy, butyloxy includes iso-butyloxy, sec. butyloxy and tert.-butyloxy etc. In some cases within the scope of the present invention the term alkoxy is used instead of the term alkyloxy. The groups methyloxy, ethyloxy, propyloxy or also butyloxy may optionally also be referred to by the terms methoxy, ethoxy, propoxy or butoxy.

30

Halogen within the scope of the present invention denotes fluorine, chlorine, bromine or iodine. Unless stated otherwise, fluorine, chlorine and bromine are regarded as preferred halogens.

5

EXPERIMENTAL SECTION

The formulation examples listed hereinafter serve to provide further explanation without restricting the subject matter of the present invention to the compositions described by way
10 of example. Of exceptional importance according to the invention as active substances for the formulation are Examples 1 to 33, particularly in the form of the R-enantiomers, the preparation of which is known from WO 04/045618 or US4460581.

- **Example 1:** 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-2,6-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
15
- **Example 2:** 8-{2-[2-(4-fluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 3:** 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- 20 - **Example 4:** 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(ethyl 4-phenoxy-acetate)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 5:** 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-acetic acid)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 6:** 8-{2-[1,1-dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
25
- **Example 7:** 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 8:** 6-hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- 30 - **Example 9:** 8-{2-[2-(4-ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride

- **Example 10:** 8-{2-[2-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 11:** 8-{2-[2-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- 5 - **Example 12:** 8-{2-[2-(2,4-difluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 13:** 8-{2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 14:** 8-{2-[2-(4-ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- 10 - **Example 15:** 8-{2-[2-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 16:** 4-(4-{2-[2-hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-butyric acid-hydrochloride
- 15 - **Example 17:** 8-{2-[2-(3,4-difluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 18:** 8-{2-[2-(2-chloro-4-fluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- 20 - **Example 19:** 8-{2-[2-(4-chloro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 20:** 8-{2-[2-(4-bromo-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride-hydrochloride
- **Example 21:** 8-{2-[2-(3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- 25 - **Example 22:** 8-{2-[2-(4-fluoro-3-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 23:** 8-{2-[2-(4-fluoro-2,6-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- 30 - **Example 24:** 8-{2-[2-(4-chloro-2-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride

- **Example 25:** 8-{2-[2-(4-chloro-3-fluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 26:** 8-{2-[2-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- 5 - **Example 27:** 8-{2-[2-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 28:** 8-{2-[2-(2,6-difluoro-4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 29:** 8-{2-[2-(2,5-difluoro-4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- 10 - **Example 30:** 8-{2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 31:** 8-{2-[2-(3,5-dichloro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- 15 - **Example 32:** 8-{2-[2-(4-chloro-3-methyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 33:** 8-{2-[2-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- **Example 34:** 8-{2-[2-(3,4-dichloro-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-hydrochloride
- 20

II. FORMULATION EXAMPLES

- 25 A) Formulation examples according to the invention of the R-enantiomer of compound **Example 1** are composed of 100 ml purified water or water for injections, 10 mg benzalkonium chloride, 10 mg disodium edetate-dihydrate, 3 mg citric acid and 94, 102, 117, 125, 133, 149, 161, 169, 174, 181, 190, 198 or 200 mg of 1.
- 30 B) Formulation examples according to the invention of the R-enantiomer of compound **Example 3** are composed of 100 ml purified water or water for injections, 10 mg

benzalkonium chloride, 10 mg disodium edetate-dihydrate, 3 mg citric acid and 91, 94, 99, 102, 110, 117, 125, 133, 138, 143, 149, 155, 161, 169, 174, 178, 181, 186, 190, 198 or 200 mg of 1.

- 5 C) Formulation examples according to the invention of the R-enantiomer of compound

Example 7 are composed of 100 ml purified water or water for injections, 10 mg benzalkonium chloride, 10 mg disodium edetate-dihydrate, 3 mg citric acid and 91, 94, 99, 102, 110, 117, 125, 133, 138, 143, 149, 155, 161, 169, 174, 178, 181, 186, 190, 198 or 200 mg of 1.

10

- D) Formulation examples according to the invention of the R-enantiomer of compound

Example 9 are composed of 100 ml purified water or water for injections, 10 mg benzalkonium chloride, 10 mg disodium edetate-dihydrate, 3 mg citric acid and 91, 94, 99, 102, 110, 117, 125, 133, 138, 143, 149, 155, 161, 169, 174, 178, 181, 186, 190, 198 or 200

15 mg of 1.

- E) Formulation examples according to the invention of the R-enantiomer of compound

Example 14 are composed of 100 ml purified water or water for injections, 10 mg benzalkonium chloride, 10 mg disodium edetate-dihydrate, 3 mg citric acid and 91, 94, 99, 102, 110, 117, 125, 133, 138, 143, 149, 155, 161, 169, 174, 178, 181, 186, 190, 198 or 200 mg of 1.

20

- F) Formulation examples according to the invention of the R-enantiomer of compound

Example 17 are composed of 100 ml purified water or water for injections, 10 mg benzalkonium chloride, 10 mg disodium edetate-dihydrate, 3 mg citric acid and 91, 94, 99, 102, 110, 117, 125, 133, 138, 143, 149, 155, 161, 169, 174, 178, 181, 186, 190, 198 or 200 mg of 1.

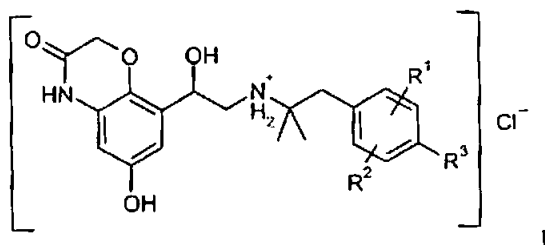
25

w

PATENT CLAIMS

1. Medicament formulation, containing as sole active substance 91 to 500 mg per 100 ml solution of one or more compounds of general formula I

5



wherein

- R^1 denotes hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy or halogen;
 R^2 denotes hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy or halogen;
 10 R^3 denotes hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, halogen, OH,
 $-O-C_1-C_4$ -alkylene-COOH or $-O-C_1-C_4$ -alkylene-COO- C_1 - C_4 -alkyl,
 optionally in the form of their tautomers, enantiomers, mixtures of the enantiomers,
 racemates or solvates thereof, at least one pharmacologically acceptable acid, optionally
 other pharmacologically acceptable excipients and/or complexing agents and water as
 15 solvent.

2. Medicament formulation according to claim 1, characterised in that it contains one or more compounds of formula I, wherein

- R^1 denotes hydrogen, methyl, ethyl, fluorine or chlorine;
 20 R^2 denotes hydrogen, methyl, ethyl, fluorine or chlorine;
 R^3 denotes hydrogen, methyl, ethyl, propyl, OH, methoxy, ethoxy, fluorine,
 chlorine, bromine, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-COO$ methyl or $-O-CH_2-COO$ ethyl,
 $-O-CH_2-CH_2COOH$, $-O-CH_2-CH_2COO$ methyl or $-O-CH_2-CH_2COO$ ethyl,
 $-O-CH_2-CH_2-CH_2COOH$, $-O-CH_2-CH_2-CH_2COO$ methyl or
 25 $-O-CH_2-CH_2-CH_2COO$ ethyl;

41

optionally in the form of their tautomers, enantiomers, mixtures of the enantiomers, racemates or solvates thereof.

3. Medicament formulation according to claim 1, characterised in that it contains one
5 or more compounds of formula 1, wherein

R¹ denotes hydrogen or methyl, preferably hydrogen;

R² denotes hydrogen or methyl, preferably hydrogen;

R³ denotes methyl, OH, methoxy, fluorine, chlorine, bromine, -O-CH₂-COOH or
-O-CH₂-COOethyl;

- 10 optionally in the form of their tautomers, enantiomers, mixtures of the enantiomers, racemates or solvates thereof.

4. Medicament formulation according to one of claims 1, 2 or 3, wherein the
pharmacologically acceptable acid is selected from the inorganic acids hydrochloric acid,
15 hydrobromic acid, nitric acid, sulphuric acid and phosphoric acid or from the organic acids
ascorbic acid, citric acid, malic acid, tartaric acid, maleic acid, succinic acid, fumaric acid,
acetic acid, formic acid and propionic acid.

5. Medicament formulation according to one of claims 1 to 4, characterised by a pH
20 of 2.5 to 6.5.

6. Medicament formulation according to one of claims 1 to 5, characterised in that
they contain benzalkonium chloride as excipient.

- 25 7. Medicament formulation according to claim 6, characterised in that the content of
benzalkonium chloride is 5 to 15 mg per 100 ml solution.

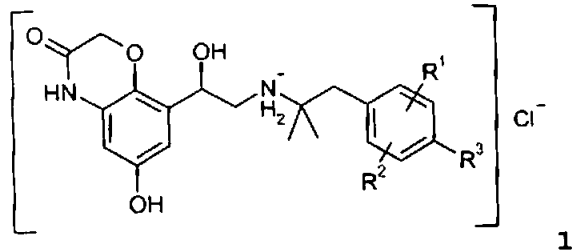
8. Medicament formulation according to one of claims 1 to 7, characterised in that the
content of 1 is about 91 to 500 mg per 100 ml solution.

30

9. Medicament formulation according to one of claims 1 to 8, characterised in that they contain a complexing agent as a further ingredient.
10. Medicament formulation according to claim 9, characterised in that the content of
5 complexing agent is 5 to 15 mg per 100 ml solution.
11. Use of a medicament formulation according to one of claims 1 to 10 for preparing a pharmaceutical composition for the treatment of respiratory complaints.
- 10 12. Inhalation kit consisting of a medicament formulation according to one of claims 1 to 10 and an inhaler suitable for nebulising this medicament formulation.
13. Inhalation kit according to claim 12, wherein the inhaler is a Respimat[®].

FORMULACIÓN DE AEROSOL PARA INHALACIÓN

La presente invención se refiere a una formulación de aerosol exenta de propelentes la cual contiene uno o más compuestos de fórmula general 1.



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los agentes betamiméticos (sustancias β -adrenérgicas) son conocidos por la técnica anterior. Por ejemplo, a este respecto puede hacerse referencia a la memoria descriptiva del documento WO 04/045618 o a la del documento US 4.460.581, las cuales proponen agentes betamiméticos para el tratamiento de una gama de enfermedades.

Para el tratamiento con fármacos de enfermedades es a menudo deseable preparar medicamentos con una duración de la actividad más prolongada. Como regla, esto asegura que la concentración de la sustancia activa en el cuerpo, necesaria para lograr el efecto terapéutico, se garantiza durante un periodo más largo sin la necesidad de volver a administrar el fármaco a intervalos frecuentes. Por otra parte, la administración de una sustancia activa a intervalos de tiempo más largos contribuye al bienestar del paciente en alto grado. Es particularmente deseable preparar una composición farmacéutica que se pueda utilizar terapéuticamente mediante la administración una vez al día (dosis única). El uso de un fármaco una vez al día tiene la ventaja de que el paciente puede acostumbrarse rápidamente

44

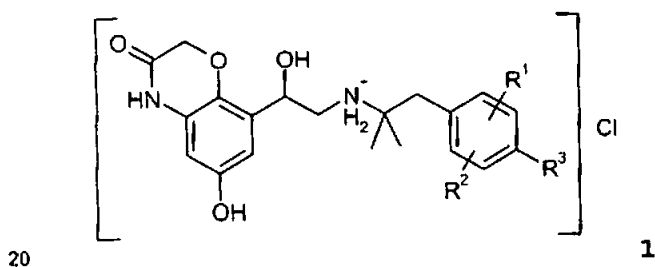
a tomar regularmente el fármaco en determinados momentos del día.

El objeto de la presente invención es por lo tanto proporcionar formulaciones de medicamentos para inhalación que, por una parte, confieran un beneficio terapéutico, por ejemplo en el tratamiento de dolencias respiratorias y, además, se caractericen por una mayor duración de la actividad y por tanto puedan usarse para preparar composiciones farmacéuticas de actuación más duradera.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Para resolver los problemas mencionados anteriormente, la presente invención propone las siguientes formulaciones de medicamentos. Las formulaciones de medicamentos según la invención son formulaciones de medicamentos exentas de propelentes que contienen como única sustancia activa 91 a 500 mg por 100 mL de disolución de uno o más compuestos de fórmula general 1



en la que

- R^1 denota un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_4 , un grupo alcoxi de C_1 - C_4 o un átomo de halógeno;
- 25 R^2 denota un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_4 , un grupo alcoxi de C_1 - C_4 o un átomo de halógeno;
- R^3 denota un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_4 , un grupo alcoxi de C_1 - C_4 , un átomo de halógeno, un grupo OH, un grupo -O-alquilenos de C_1 - C_4 -COOH o
- 30 un grupo -O-alquilenos de C_1 - C_4 -COO-alquilo de C_1 - C_4 ,

W

opcionalmente en la forma de sus tautómeros, enantiómeros, mezclas de sus enantiómeros, racematos o solvatos, al menos un ácido farmacológicamente aceptable, opcionalmente otros excipientes y/o agentes complejantes farmacológicamente aceptables y agua como disolvente.

Las formulaciones de medicamentos preferidas son las que contienen los compuestos de fórmula general 1, en la que

- R^1 denota un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor o un átomo de cloro;
- R^2 denota un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor o un átomo de cloro;
- R^3 denota un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo OH, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo $-O-CH_2-COOH$, un grupo $-O-CH_2-COO$ metilo o un grupo $-O-CH_2-COO$ etilo, un grupo $-O-CH_2-CH_2COOH$, un grupo $-O-CH_2-CH_2COO$ metilo o un grupo $-O-CH_2-CH_2COO$ etilo, un grupo $-O-CH_2-CH_2-CH_2COOH$, un grupo $-O-CH_2-CH_2-CH_2COO$ metilo o un grupo $-O-CH_2-CH_2-CH_2COO$ etilo;

opcionalmente en la forma de sus tautómeros, enantiómeros y sus mezclas de enantiómeros, racematos o solvatos.

Las formulaciones de medicamentos preferidas son las que contienen los compuestos de fórmula general 1, en la que

- R^1 denota un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferiblemente un átomo de hidrógeno;
- R^2 denota un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferiblemente un átomo de hidrógeno;
- R^3 denota un grupo metilo, un grupo OH, un grupo metoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo $-O-CH_2-COOH$ o un grupo $-O-CH_2-COO$ etilo;

opcionalmente en la forma de sus tautómeros, enantiómeros y sus mezclas de enantiómeros, racematos o solvatos.

También son preferidas las formulaciones de medicamentos que contienen los compuestos de fórmula general 1, en la que

5 R^3 denota un grupo metoxi, un grupo etoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo -O-CH₂-COOH, un grupo -O-CH₂-COOmetilo o un grupo -O-CH₂-COOetilo;

10 y R^1 y R^2 pueden tener los significados anteriormente mencionados, opcionalmente en la forma de sus tautómeros, enantiómeros y sus mezclas de enantiómeros, racematos o solvatos.

También son preferidas las formulaciones de medicamentos que contienen los compuestos de fórmula general 1, en la que

15 R^1 y R^2 denotan un átomo de hidrógeno;

R^3 denota un grupo OH, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo -O-CH₂-COOH, preferiblemente un grupo OH, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo etoxi o un grupo metoxi,

20 opcionalmente en la forma de sus tautómeros, enantiómeros y sus mezclas de enantiómeros, racematos o solvatos.

También se prefieren las formulaciones de medicamentos que contienen los compuestos de fórmula general 1 como
25 hidroccloruros, los cuales se seleccionan de entre:

- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(etil 4-fenoxi-acetato)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 30 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 35 - 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

47

- 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5 - 8-{2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 10 - 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 15 - Ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico;
- 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 20 - 8-{2-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 25 - 8-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 30 - 8-{2-[2-(4-fluoro-2,6-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 35 - 8-{2-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

- 8-{2-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 5 - 8-{2-[2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 10 - 8-{2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 15 - 8-{2-[2-(4-cloro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 8-{2-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;
- 20 - 8-{2-[2-(3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona y
- 8-{2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona;

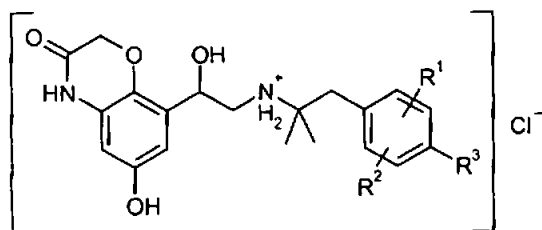
en cada caso en la forma de una sal de adición de ácidos con HCl, así como opcionalmente en la forma de sus tautómeros, enantiómeros y sus mezclas de enantiómeros, racematos o solvatos.

Los compuestos según la invención pueden prepararse con métodos análogos a los ya conocidos en la técnica. Métodos de preparación adecuados son, por ejemplo, conocidos a partir de los documentos WO 04/045618 o US 4460581, cuyos contenidos se incorporan de esta manera a modo de referencia.

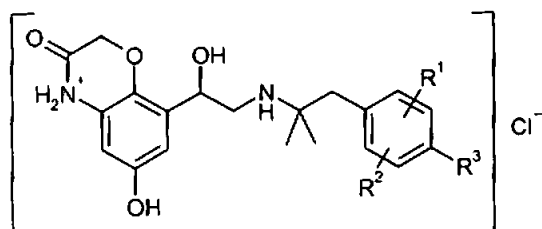
Los compuestos de fórmula 1 pueden estar opcionalmente contenidos en las formulaciones de medicamentos según la invención en la forma de sus tautómeros. Por tautomerismo se quiere decir la existencia de compuestos isómeros que se

49

forman mediante el desplazamiento de enlaces σ o π y pueden estar presentes en equilibrio. Ejemplos de posibles formas tautómeras de los compuestos de fórmula 1 son

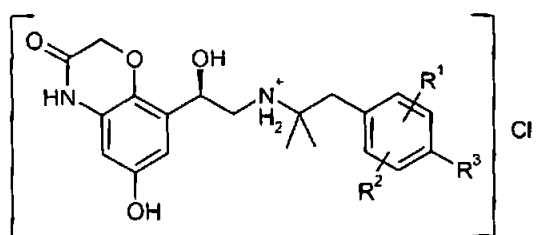


5 O



En otro aspecto la presente invención se refiere a formulaciones de medicamentos que contienen 91 a 500 mg por 100 mL de disolución de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula 1 en la forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los racematos o enantiómeros individuales. Particularmente preferidas son las formulaciones de medicamentos que contienen 91 a 500 mg por 100 mL de disolución, de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula 1 en la forma de los compuestos enantioméricamente puros, aunque según la invención el enantiómero R de los compuestos de fórmula 1 es de excepcional importancia. Estos enantiómeros R pueden representarse mediante la fórmula general R-1

50



R-1,

en la que los grupos R^1 , R^2 y R^3 pueden tener los significados anteriormente mencionados.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de las formulaciones de medicamentos según la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de dolencias respiratorias seleccionadas del grupo que comprende enfermedades pulmonares obstructivas de
10 diferentes orígenes, enfisema pulmonar de diferentes orígenes, enfermedades pulmonares restrictivas, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística, bronquitis de diferentes orígenes, bronquiectasia, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria en el adulto) y todas
15 las formas de edema pulmonar.

- Preferiblemente, las formulaciones de medicamentos según la invención se usan como se ha especificado anteriormente para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas
20 crónicas seleccionadas de asma bronquial, asma pediátrico, asma grave, ataques de asma agudos, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), aunque es particularmente preferible según la invención usarlas para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento
25 del asma bronquial o de la COPD.

-También se prefiere usar las formulaciones de medicamentos según la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento del enfisema pulmonar que tiene su origen en la COPD (enfermedad
30 pulmonar obstructiva crónica) o en la deficiencia del inhibidor de la α 1-proteinasa.

51

- También se prefiere usar las formulaciones de medicamentos según la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de las enfermedades pulmonares restrictivas seleccionadas de alveolitis alérgica, enfermedades pulmonares restrictivas provocadas por sustancias nocivas relacionadas con el trabajo, tales como asbestosis o silicosis, y restricción causada por tumores pulmonares, tales como por ejemplo linfangiosis carcinomatosa, carcinoma broncoalveolar y linfomas.

- También se prefiere usar las formulaciones de medicamentos según la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales seleccionadas entre neumonía causada por infecciones, tales como por ejemplo infección por virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos u otros patógenos, neumonitis producida por diferentes factores, tales como por ejemplo aspiración e insuficiencia cardíaca izquierda, neumonitis inducida por radiación o fibrosis, colagenosis, tal como por ejemplo lupus eritematoso, escleroderma sistémico o sarcoidosis, granulomatosis, tal como por ejemplo enfermedad de Boeck, neumonía intersticial idiopática o fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

- También se prefiere usar las formulaciones de medicamentos según la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de la fibrosis quística o de la mucoviscidosis.

- También se prefiere usar las formulaciones de medicamentos según la invención para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de las bronquitis, tales como por ejemplo bronquitis provocada por infección viral o bacteriana, bronquitis alérgica y bronquitis tóxica.

- También se prefiere usar las formulaciones de medicamentos según la invención para preparar una

52

composición farmacéutica para el tratamiento de la bronquiectasia.

- También se prefiere usar las formulaciones de medicamentos según la invención para preparar una
5 composición farmacéutica para tratar el ARDS (síndrome de dificultad respiratoria en el adulto).

- También se prefiere usar las formulaciones de medicamentos según la invención para preparar una
composición farmacéutica para el tratamiento del edema
10 pulmonar, por ejemplo edema pulmonar tóxico después de la aspiración o inhalación de sustancias tóxicas y extrañas.

- Mucho más preferiblemente, la presente invención se refiere al uso de las formulaciones farmacéuticas según la invención para preparar a composición farmacéutica para el
15 tratamiento del asma o de la COPD. También es de particular importancia el uso anteriormente mencionado para preparar una composición farmacéutica para un tratamiento de una vez por día de dolencias inflamatorias y respiratorias obstructivas, particularmente para el tratamiento una vez
20 por día del asma o de la COPD.

Por otra parte, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas, caracterizado porque una o más de las formulaciones de medicamentos anteriormente
25 mencionadas según la invención se administran en cantidades terapéuticamente efectivas.

La presente invención se refiere a formulaciones líquidas de sustancias activas de estos compuestos que pueden administrarse por inhalación; las formulaciones
30 líquidas según la invención tienen que cumplir altos estándares de calidad. Las formulaciones según la invención pueden inhalarse por ruta oral o nasal. Para conseguir una distribución óptima de las sustancias activas en el pulmón tiene sentido usar una formulación líquida sin gases
35 propelentes administrada usando inhaladores adecuados. Una formulación de esta clase puede inhalarse tanto por ruta oral como por ruta nasal. Son particularmente adecuados los

S3

inhaladores que son capaces de nebulizar en aerosol en unos pocos segundos una pequeña cantidad de una formulación líquida en la dosificación necesaria para los fines terapéuticos. Dentro del alcance de la invención, los nebulizadores preferidos son aquellos en los que puede nebulizarse una cantidad de menos que 100 microlitros, preferiblemente menos que 50 microlitros, mucho más preferiblemente menos que 25 microlitros de disolución de sustancia activa preferiblemente en una o dos pulsaciones para formar un aerosol que tenga un tamaño medio de partícula (o diámetro de partícula) de menos que 20 micrómetros, preferiblemente menos que 10 micrómetros, de modo que la parte inhalable del aerosol ya corresponda con la cantidad terapéuticamente efectiva. Un aparato de esta clase para la administración exenta de propelentes de una cantidad dosificada de una composición farmacéutica líquida para inhalación se describe, por ejemplo, en detalle en la solicitud de patente internacional WO 91/14468 "Atomizing Device and methods" y también en el documento WO 97/12687, cf. figuras 6a y 6b y en la descripción que le acompaña. En un nebulizador de esta clase se convierte una disolución farmacéutica, por medio de una alta presión de hasta 500 bares, en un aerosol, que se pulveriza, destinado para los pulmones. Dentro del alcance de la presente memoria descriptiva se hace expresamente referencia al contenido completo de la bibliografía anteriormente mencionada.

En inhaladores de esta clase las formulaciones de disoluciones se almacenan en un reservorio. Es esencial que las formulaciones de sustancias activas usadas sean suficientemente estables cuando se almacenen y al mismo tiempo sean tales que puedan administrarse directamente, si es posible sin ninguna manipulación adicional, según su fin médico. Por otra parte, no tienen que contener ningún ingrediente que pudiera interaccionar con el inhalador de tal forma que dañen el inhalador o la calidad farmacéutica de la disolución o del aerosol producido. Para nebulizar la disolución se usa una tobera especial como, por ejemplo, se

59

describe en el documento WO 94/07607 o en el documento WO 99/16530. En la presente memoria se hace expresamente referencia a estas publicaciones.

El objetivo de la invención es proporcionar una
5 formulación acuosa de 91 a 500 mg por 100 mL de disolución,
del compuesto de fórmula 1 que cumpla los altos estándares
requeridos para asegurar una nebulización óptima de una
disolución usando los inhaladores anteriormente
10 mencionados. Las formulaciones de sustancias activas según
la invención tienen que ser de calidad farmacéutica
suficientemente alta, es decir, deben ser farmacéuticamente
estables durante un tiempo de almacenamiento de algunos
años, preferiblemente al menos un año, más preferiblemente
15 dos años. Estas formulaciones de disoluciones exentas de
propelentes también tienen que ser capaces de ser
nebulizadas por medio de un inhalador a presión, mientras
que la composición suministrada en el aerosol producido
está dentro de un intervalo especificado.

Las referencias al compuesto de fórmula 1 siempre
20 incluyen dentro del alcance de la presente invención todas
las posibles modificaciones amorfas y cristalinas de este
compuesto. Las referencias al compuesto de fórmula 1
también incluyen dentro del alcance de la presente
invención todos los posibles solvatos e hidratos que puedan
25 formarse a partir de este compuesto.

Según la invención, la formulación preferiblemente
contiene sólo un compuesto de fórmula 1.

La concentración del compuesto de fórmula 1 en la
formulación de medicamento según la invención es según la
30 invención alrededor de 91 a 500 mg por 100 mL,
preferiblemente alrededor de 91 a 400 mg por 100 mL, mucho
más preferiblemente 91 a 300 mg por 100 mL. Particular y
preferiblemente 100 mL de las formulaciones según la
invención contienen aproximadamente 91 a aproximadamente
35 200 mg de 1.

El pH de la formulación según la invención está preferiblemente en un intervalo de 2,0 a 6,5, preferiblemente entre 2,2 y 5,0, particular y preferiblemente entre aproximadamente 3,0 y 4,5.

5 El pH se ajusta por adición de ácidos farmacológicamente aceptables.

Para este fin pueden usarse ácidos orgánicos e inorgánicos farmacológicamente aceptables. Ejemplos de ácidos inorgánicos preferidos se seleccionan del grupo que
10 consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos particularmente adecuados se seleccionan del grupo que consiste en ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido
15 succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y ácido propiónico. Los ácidos inorgánicos preferidos son el ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, de los cuales según la invención el ácido clorhídrico es particularmente preferido. De los ácidos orgánicos, son preferidos el ácido
20 ascórbico, el ácido fumárico y el ácido cítrico, de los cuales según la invención el ácido cítrico es particularmente preferido. Si se desea, se pueden usar mezclas de los ácidos anteriormente mencionados, particularmente en el caso de ácidos que tienen otras
25 propiedades además de sus propiedades acidificantes, por ejemplo, los que actúan como agentes saborizantes o antioxidantes, tales como, por ejemplo, el ácido cítrico o el ácido ascórbico.

Para valorar el pH con precisión también se pueden
30 usar, si se desea, bases farmacológicamente aceptables. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino y carbonatos de metal alcalino. El ion de metal alcalino preferido es el sodio. Si se usan bases de esta clase, se tiene que tener cuidado de asegurar que las sales
35 resultantes, que están entonces contenidas en la formulación farmacéutica acabada, son farmacológicamente compatibles con el ácido anteriormente mencionado.

52

Las formulaciones según la invención pueden contener agentes complejantes como ingredientes adicionales. Por agentes complejantes se entiende dentro del alcance de la presente invención moléculas que son capaces de formar
5 enlaces en complejos. Preferiblemente, estos compuestos deben tener el efecto de cationes complejantes, más preferiblemente cationes metálicos. Las formulaciones según la invención preferiblemente contienen como agente complejante ácido edético (EDTA) o una de sus sales
10 conocidas, por ejemplo EDTA de sodio o EDTA de disodio. Preferiblemente, se usa edetato disódico, opcionalmente en la forma de sus hidratos, más preferiblemente en la forma de su dihidrato. Si se utilizan agentes complejantes dentro de las formulaciones según la invención, su contenido está
15 preferiblemente en el intervalo de 5 a 15 mg por 100 mL, en particular preferiblemente en el intervalo de 4 a 14 mg por 100 mL de la formulación según la invención. Preferiblemente, las formulaciones según la invención contienen un agente complejante en una cantidad de
20 aproximadamente 8 a 12 mg por 100 mL, particular y preferiblemente aproximadamente 10 mg por 100 mL de la formulación según la invención.

Los comentarios realizados referentes al edetato disódico también se aplican análogamente a otros posibles
25 aditivos que sean comparables con el EDTA o sus sales, los cuales tienen propiedades complejantes y pueden usarse en lugar de ellos, tales como por ejemplo ácido nitrilotriacético y sus sales.

A la formulación según la invención también pueden
30 añadirse otros excipientes farmacológicamente aceptables. En este contexto, mediante compuestos auxiliares y aditivos se quiere decir cualquier sustancia farmacológicamente aceptable y terapéuticamente útil que no es una sustancia activa, pero puede formularse junto con la sustancia activa
35 en el disolvente farmacológicamente adecuado con el fin de mejorar las calidades de la formulación de la sustancia activa. Preferiblemente, estas sustancias no tienen ningún

efecto farmacológico o ninguno apreciable o al menos ningún efecto farmacológico indeseable en el contexto de la terapia deseada. Los compuestos auxiliares y aditivos incluyen, por ejemplo, agentes estabilizantes, agentes
5 antioxidantes y/o agentes conservantes que prolongan la vida en el anaquel de la formulación farmacéutica acabada, así como agentes saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en la técnica. Los aditivos también incluyen sales farmacológicamente aceptables tales como, por
10 ejemplo, cloruro de sodio.

Los excipientes preferidos incluyen antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico con la condición de que no se haya usado ya para ajustar el pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas
15 similares que se encuentran en el cuerpo humano.

Para proteger la formulación de la contaminación con bacterias patógenas pueden añadirse agentes conservantes. Los agentes conservantes adecuados son los conocidos en la técnica anterior, particularmente cloruro de benzalconio o
20 ácido benzoico o benzoatos tales como benzoato sódico en las concentraciones conocidas en la técnica anterior. Preferiblemente, a la formulación según la invención se añade cloruro de benzalconio. La cantidad de cloruro de benzalconio está entre 5 mg y 15 mg por 100 mL de la
25 formulación, preferiblemente aproximadamente 6 a 14 mg por 100 mL, particular y preferiblemente aproximadamente 8 a 12 mg por 100 mL de la formulación según la invención, particular y preferiblemente aproximadamente 10 mg por 100 mL de la formulación según la invención. Según la
30 invención, el cloruro de benzalconio también puede usarse en mezcla con otros agentes conservantes.

Las formulaciones preferidas contienen sólo cloruro de benzalconio, edetato de sodio y el ácido necesario para ajustar el pH, además del disolvente agua y los compuestos
35 de fórmula 1.

Las formulaciones farmacéuticas según la invención que contienen compuestos de fórmula 1 se usan preferiblemente en un inhalador de la clase descrita antes en la presente memoria con el fin de producir los aerosoles exentos de propelentes según la invención. En este punto, los presentes inventores deben mencionar otra vez expresamente los documentos de patentes descritos antes en la presente memoria, a los cuales se hace referencia de esta manera.

Como se describió al principio, en el documento WO 97/12687 se describe una realización desarrollada adicional del inhalador preferido (cf. en particular en las figuras 6a y 6b y en los pasajes asociados de la descripción). Este nebulizador (Respimat[®]) puede usarse ventajosamente para producir los aerosoles inhalables según la invención. Debido a su forma cilíndrica y tamaño manejable de menos que 9 a 15 cm de longitud y 2 a 4 cm de ancho, el paciente puede llevar el dispositivo en cualquier parte. El nebulizador pulveriza un volumen definido de la formulación farmacéutica a altas presiones a través de pequeñas toberas para producir aerosoles inhalables.

El atomizador preferido consiste esencialmente en una parte superior de carcasa, una carcasa de la bomba, una tobera, una mordaza de bloqueo, una carcasa del muelle, un muelle y un recipiente de almacenamiento, caracterizado por

- Una carcasa de la bomba fijada en la parte superior de la carcasa y que lleva en un extremo un cuerpo de la tobera con la tobera o el conjunto de toberas,
- Un pistón hueco con cuerpo de válvulas,
- Una brida desenrolladora accionada mecánicamente en la que se fija en pistón hueco y que está localizada en la parte superior de la carcasa,
- Un mecanismo de bloqueo por mordaza localizado en la parte superior de la carcasa,
- Una carcasa del muelle con el muelle localizado en la misma, que está montada giratoriamente en la parte superior de la carcasa por medio de un cojinete giratorio,

59

- Una parte inferior de la carcasa que está ajustada en la carcasa del muelle en dirección axial.

El pistón hueco con el cuerpo de válvulas se
5 corresponde con un dispositivo descrito en el documento
WO 97/12687. Se proyecta parcialmente en el interior del
cilindro de la carcasa de la bomba y está dispuesto para
que pueda moverse axialmente en el cilindro. Se hace
particularmente referencia a las figuras 1-4 -
10 especialmente a la figura 3 - y a los pasajes asociados de
la descripción de la solicitud de patente internacional
anteriormente mencionada. En el momento de liberación del
muelle, el pistón hueco con el cuerpo de válvulas ejerce,
en su extremo de alta presión, una presión de 5 a 60 Mpa
15 (aproximadamente 50 a 600 bares), preferiblemente 10 a
60 MPa (aproximadamente 100 a 600 bares) en el líquido, la
cantidad medida de disolución de la sustancia activa. Se
prefieren volúmenes de 10 a 50 microlitros por
accionamiento, son más preferibles volúmenes de 10 a 20
20 microlitros, aunque es particularmente preferido un volumen
de 10 a 15 microlitros por accionamiento.

El cuerpo de válvulas está preferiblemente montado en
el extremo del pistón hueco que se encara con el cuerpo de
toberas.

25 La tobera en el cuerpo de toberas está preferiblemente
microestructurada, es decir, producida mediante
microtecnología. Los cuerpos de tobera microestructurados
están descritos, por ejemplo, en el documento WO -99/16530;
de esta manera se hace referencia a los contenidos de esta
30 memoria descriptiva, especialmente a la figura 1 y a la
descripción asociada.

El cuerpo de toberas consiste, por ejemplo, en dos
láminas de vidrio y/o silicona bien fijadas entre sí, al
menos una de las cuales tiene uno o más canales
35 microestructurados que conectan el extremo de entrada de la
tobera con el extremo de salida de la tobera. En el extremo
de salida de la tobera hay al menos una apertura redondeada

o no redondeada de 2 a 10 micrómetros de profundidad y 5 a 15 micrómetros de ancho, siendo preferiblemente la profundidad 4,5 a 6,5 micrómetros y la longitud 7 a 9 micrómetros.

5 Si hay múltiples aperturas de la tobera, preferiblemente dos, las direcciones de pulverización de las toberas en el cuerpo de toberas pueden extenderse en paralelo entre sí o pueden estar inclinadas unas respecto a las otras en la dirección de la apertura de la tobera. En
10 el caso de un cuerpo de toberas que al menos tenga dos aperturas de toberas en el extremo de salida, las direcciones de pulverización pueden estar inclinadas una respecto a la otra con un ángulo de 20 grados a 160 grados, preferiblemente con un ángulo de 60 a 150 grados, mucho más
15 preferiblemente 80 a 100°. Las aperturas de la tobera están preferiblemente dispuestas con un espaciamiento de 10 a 200 micrómetros, más preferiblemente con un espaciamiento de 10 a 100 micrómetros, aún más preferiblemente 30 a 70 micrómetros. Es más preferido un espaciamiento de 50
20 micrómetros. Por lo tanto, las direcciones de pulverización se juntan en la región de las aperturas de las toberas.

Como ya se mencionó, la preparación farmacéutica líquida golpea el cuerpo de las toberas a una presión de entrada de hasta 600 bares, preferiblemente 200 a 300
25 bares, y es atomizada a través de las aperturas de las toberas en un aerosol inhalable. Los tamaños preferidos de las partículas del aerosol son de hasta 20 micrómetros, preferiblemente 3 a 10 micrómetros.

El mecanismo de bloqueo por mordaza contiene un
30 muelle, preferiblemente un muelle de compresión helicoidal de sección cilíndrica, que actúa como dispositivo de almacenamiento de la energía mecánica. El muelle actúa sobre la brida desenrolladora accionada mecánicamente como un miembro muelle cuyo movimiento está determinado por la
35 posición del miembro de bloqueo. El movimiento de la brida desenrolladora accionada mecánicamente está precisamente limitado por un tope superior y un tope inferior. El muelle

es preferiblemente tensionado vía un engranaje de avance ascendente, por ejemplo un engranaje de deslizamiento helicoidal, mediante un par externo que se genera cuando la parte superior de la carcasa se hace girar con relación a la carcasa del muelle en la parte inferior de la carcasa. En este caso, la parte superior de la carcasa y la brida desenrolladora accionada mecánicamente contienen un engranaje ranurado de una o múltiples velocidades.

El miembro de bloqueo con las superficies de bloqueo endentadas está dispuesto en una configuración anular alrededor de la brida desenrolladora accionada mecánicamente. Consiste, por ejemplo, en un anillo de plástico o metal que es intrínsecamente deformable radial y elásticamente. El anillo está dispuesto en un plano perpendicular al eje del atomizador. Después del bloqueo del muelle, las superficies de bloqueo del miembro de bloqueo se deslizan en el camino de la brida desenrolladora accionada mecánicamente e impiden que el muelle se libere. El miembro de bloqueo se maneja mediante un pulsador. El pulsador está conectado o acoplado al miembro de bloqueo. Con el fin de accionar el mecanismo de bloqueo por mordaza, el pulsador se mueve paralelo al plano anular, preferiblemente en el atomizador, y el anillo deformable se deforma de este modo en el plano anular. En el documento WO 97/20590 se describen detalles del mecanismo de bloqueo por mordaza.

La parte inferior de la carcasa se empuja axialmente sobre la carcasa del muelle y cubre el cojinete, la tracción del vástago y el recipiente de almacenamiento del líquido.

Cuando el atomizador se hace funcionar, la parte superior de la carcasa se hace rotar respecto a la parte inferior, arrastrando la parte inferior de la carcasa a la carcasa del muelle con ella. Mientras tanto, el muelle se comprime e inclina por medio del engranaje de deslizamiento helicoidal y el mecanismo de mordaza se engrana automáticamente. El ángulo de rotación es preferiblemente

una fracción numérica entera de 360 grados, por ejemplo 180 grados. Al mismo tiempo que el muelle se tensa, el componente de fuerza saliente de la parte superior de la carcasa se mueve a lo largo de una determinada distancia, el pistón hueco se retira dentro del cilindro en la carcasa de la bomba, como resultado de lo cual parte del fluido es succionado del recipiente de almacenamiento a la cámara de alta presión delante de la tobera.

Si se desea, pueden insertarse en el atomizador uno detrás de otro múltiples recipientes de almacenamiento reemplazables que contienen el fluido a atomizar y a continuación usarse. El recipiente de almacenamiento contiene la preparación de aerosol según la invención.

El procedimiento de atomización se inicia presionando suavemente el pulsador. Entonces, el mecanismo de mordaza abre el camino del componente de fuerza saliente. El muelle inclinado empuja el pistón al cilindro en la carcasa de la bomba. El fluido emerge de la tobera del atomizador en forma de una pulverización.

Más detalles de la construcción se describen en las solicitudes PCT WO 97/12683 y WO 97/20590, a las cuales se hace referencia de esta manera.

Los componentes del atomizador (nebulizador) están fabricados de un material adecuado para su función. La carcasa del atomizador y - si lo permite la función - también otras partes, están fabricadas preferiblemente de plásticos, por ejemplo mediante moldeo por inyección. Para aplicaciones médicas se usan materiales fisiológicamente aceptables.

Las Figuras 6a/b del documento WO 97/12687, muestran el nebulizador Respimat® con el que las preparaciones acuosas en aerosol según la invención pueden inhalarse ventajosamente. La figura 6a muestra una sección longitudinal a través del atomizador con el muelle bajo tensión, la figura 6b muestra una sección longitudinal a través del atomizador con el muelle liberado.

La parte superior (51) de la carcasa contiene la carcasa (52) de la bomba en cuyo extremo se monta el soporte (53) de la tobera del atomizador. En el soporte está el cuerpo de la tobera (54) y un filtro (55). El pistón hueco (57) fijado en la brida desenrolladora accionada mecánicamente (56) del mecanismo de bloqueo por mordaza se proyecta en parte en el cilindro de la carcasa de la bomba. En su extremo, el pistón hueco porta el cuerpo (58) de válvulas. El pistón hueco está sellado mediante la junta (59). En el interior de la parte superior de la carcasa está el tope (60) sobre el que descansa la brida desenrolladora accionada mecánicamente cuando el muelle está relajado. Sobre la brida desenrolladora accionada mecánicamente está localizado el tope (61) sobre el que descansa la brida desenrolladora accionada mecánicamente cuando el muelle está en tensión. Después de tensionar el muelle, el miembro de bloqueo (62) se desliza entre el tope (61) y un soporte (63) en la parte superior de la carcasa. El pulsador (64) está conectado con el miembro de bloqueo. La parte superior de la carcasa finaliza en la boquilla (65) y está cerrada por la tapa protectora separable (66). La carcasa (67) del muelle con el muelle de compresión (68) está montada giratoriamente en la parte superior de la carcasa mediante las lengüetas de encaje a presión (69) y cojinetes giratorios. La parte inferior de la carcasa (70) es empujada sobre la carcasa del muelle. En el interior de la carcasa del muelle está el recipiente de almacenamiento reemplazable (71) del líquido (72) que se va a atomizar. El recipiente de almacenamiento está cerrado por el tapón (73), a través del cual el pistón hueco se proyecta en el recipiente de almacenamiento y mete su extremo en el fluido (suministro de la disolución de sustancia activa). El vástago (74) del contador mecánico se monta en el exterior de la carcasa del muelle. El piñón propulsor (75) está localizado en el extremo del vástago frente a la parte superior de la carcasa. Sobre el vástago está la guía de deslizamiento (76).

CA

El nebulizador descrito más arriba es adecuado para nebulizar las preparaciones en aerosol según la invención para formar un aerosol adecuado para inhalación.

Si la formulación según la invención se nebuliza
5 usando el método descrito anteriormente (Respimat®), la masa expelida, en al menos 97%, preferiblemente al menos 98%, de todos los accionamientos del inhalador (puffs), debe corresponder a una cantidad definida con un intervalo de tolerancia de no más que 25%, preferiblemente 20% de
10 esta cantidad. Preferiblemente, entre 5 y 30 mg, más preferiblemente entre 5 y 20 mg de formulación se suministran por puff como una masa definida.

Sin embargo, la formulación según la invención también puede nebulizarse usando inhaladores diferentes de los
15 anteriormente descritos, por ejemplo inhaladores de chorro de aire.

La presente invención también se refiere a un kit de inhalación que consiste en una de las preparaciones farmacéuticas según la invención anteriormente descritas y
20 un inhalador adecuado para nebulizar esta preparación farmacéutica. La presente invención se refiere preferiblemente a un kit de inhalación que consiste en una de las preparaciones farmacéuticas según la invención anteriormente descritas y el inhalador Respimat®
25 anteriormente descrito.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES USADAS

Por grupos alquilo se quiere decir, a menos que se especifique lo contrario, grupos alquilo ramificados y sin
30 ramificar con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo butilo. Los grupos metilo, etilo, propilo o butilo también pueden opcionalmente denominarse mediante las abreviaciones Me, Et, Prop o Bu. A menos que se indique
35 lo contrario, las definiciones de grupo propilo y grupo butilo incluyen todas las formas isómeras posibles de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, grupo propilo incluye

65

los grupos n-propilo e iso-propilo, grupo butilo incluye iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo, etc.

Mediante grupos alquilenos se quiere decir, a menos que se especifique lo contrario, puentes alquilo con doble
5 enlace ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: grupo metileno, grupo etileno, grupo n-propileno o grupo n-butileno.

Mediante grupos alquiloxi (o grupos -O-alquilo o grupos alcoxi) se quiere decir, a menos que se especifique
10 lo contrario, grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 4 átomos de carbono que están unidos vía un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen: grupo metiloxi, grupo etiloxi, grupo propiloxi o grupo butiloxi. Los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o también butiloxi también
15 pueden opcionalmente denominarse mediante las abreviaciones MeO, EtO, PropO o BuO. A menos que se especifique lo contrario, las definiciones de grupo propiloxi y grupo butiloxi incluyen todas las formas isómeras posibles de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, grupo propiloxi
20 incluye grupo n-propiloxi y grupo iso-propiloxi, grupo butiloxi incluye grupo iso-butiloxi, grupo sec-butiloxi y grupo terc-butiloxi, etc. En algunos casos, dentro del alcance de la presente invención, el término alcoxi se usa en lugar del término alquiloxi. Los grupos metiloxi,
25 etiloxi, propiloxi o también butiloxi también pueden opcionalmente denominarse mediante los términos metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.

Dentro del alcance de la presente invención, un átomo de halógeno denota un átomo de flúor, un átomo de cloro, un
30 átomo de bromo o un átomo de yodo. A menos que se especifique lo contrario, los átomos de flúor, cloro y bromo se contemplan como átomos de halógeno preferidos.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

35 Los ejemplos de formulaciones listados posteriormente en la presente memoria sirven para proporcionar una explicación adicional sin restringir la materia objeto de

66

la presente invención a las composiciones descritas a modo de ejemplo. Según la invención, son de importancia excepcional como sustancias activas para la formulación los ejemplos 1 a 33, particularmente en la forma de los enantiómeros R, cuya preparación se conoce por el documento WO 04/045618 o el documento US4460581.

- **Ejemplo 1:** Hidrocloruro de 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 2:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 3:** Hidrocloruro de 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 4:** Hidrocloruro de 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(etil 4-fenoxi-acetato)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 5:** Hidrocloruro de 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(ácido 4-fenoxi-acético)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 6:** Hidrocloruro de 8-{2-[1,1-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenil)-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 7:** Hidrocloruro de 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 8:** Hidrocloruro de 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 9:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(4-etil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 10:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

67

- **Ejemplo 11:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 12:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 13:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 14:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 15:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 16:** Hidrocloruro del ácido 4-(4-{2-[2-hidroxi-2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-il)-etilamino]-2-metil-propil}-fenoxi)-butírico
- **Ejemplo 17:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 18:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 19:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 20:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 21:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 22:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

- **Ejemplo 23:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(4-fluoro-2,6-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 24:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 25:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 26:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 27:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 28:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 29:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 30:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(4-fluoro-3,5-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 31:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 32:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(4-cloro-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 33:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- **Ejemplo 34:** Hidrocloruro de 8-{2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

II. EJEMPLOS DE FORMULACIONES

A) Los ejemplos de formulaciones según la invención del enantiómero R del compuesto **del ejemplo 1** están compuestos de 100 mL de agua purificada o de agua para inyecciones, 10 mg de cloruro de benzalconio, 10 mg de edetato de disodio-dihidrato, 3 mg de ácido cítrico y 94, 102, 117, 125, 133, 149, 161, 169, 174, 181, 190, 198 ó 200 mg de 1.

B) Los ejemplos de formulaciones según la invención del enantiómero R del compuesto **del ejemplo 3** están compuestos de 100 mL de agua purificada o de agua para inyecciones, 10 mg de cloruro de benzalconio, 10 mg de edetato de disodio-dihidrato, 3 mg de ácido cítrico y 91, 94, 99, 102, 110, 117, 125, 133, 138, 143, 149, 155, 161, 169, 174, 178, 181, 186, 190, 198 ó 200 mg of 1.

C) Los ejemplos de formulaciones según la invención del enantiómero R del compuesto **del ejemplo 7** están compuestos de 100 mL de agua purificada o de agua para inyecciones, 10 mg de cloruro de benzalconio, 10 mg de edetato de disodio-dihidrato, 3 mg de ácido cítrico y 91, 94, 99, 102, 110, 117, 125, 133, 138, 143, 149, 155, 161, 169, 174, 178, 181, 186, 190, 198 ó 200 mg of 1.

D) Los ejemplos de formulaciones según la invención del enantiómero R del compuesto **del ejemplo 9** están compuestos de 100 mL de agua purificada o de agua para inyecciones, 10 mg de cloruro de benzalconio, 10 mg de edetato de disodio-dihidrato, 3 mg de ácido cítrico y 91, 94, 99, 102, 110, 117, 125, 133, 138, 143, 149, 155, 161, 169, 174, 178, 181, 186, 190, 198 ó 200 mg of 1.

E) Los ejemplos de formulaciones según la invención del enantiómero R del compuesto **del ejemplo 14** están compuestos de 100 mL de agua purificada o de agua para inyecciones, 10 mg de cloruro de benzalconio, 10 mg de edetato de disodio-dihidrato, 3 mg de ácido cítrico y 91, 94, 99, 102, 110, 117, 125, 133, 138, 143, 149, 155, 161, 169, 174, 178, 181, 186, 190, 198 ó 200 mg of 1.

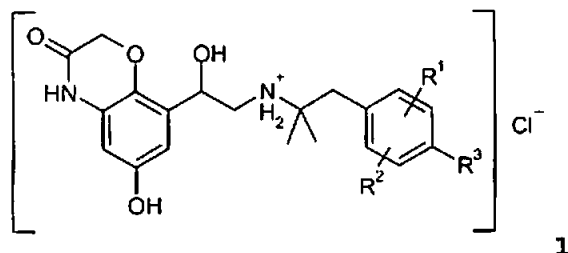
FD

F) Los ejemplos de formulaciones según la invención del enantiómero R del compuesto **del ejemplo 17** están compuestos de 100 mL de agua purificada o de agua para inyecciones, 10 mg de cloruro de benzalconio, 10 mg de edetato de disodio-dihidrato, 3 mg de ácido cítrico y 91, 94, 99, 102, 110, 117, 125, 133, 138, 143, 149, 155, 161, 169, 174, 178, 181, 186, 190, 198 ó 200 mg of 1.

71

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de medicamentos, que contiene como
 única sustancia activa 91 a 500 mg por 100 mL de disolución
 5 de uno o más compuestos de fórmula general 1



en la que

- R^1 denota un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_4 , un grupo alcoxi de C_1 - C_4 o un átomo de halógeno;
 10 R^2 denota un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_4 , un grupo alcoxi de C_1 - C_4 o un átomo de halógeno;
 R^3 denota un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_4 , un grupo alcoxi de C_1 - C_4 , un átomo de halógeno,
 15 un grupo OH, un grupo -O-alquileo de C_1 - C_4 -COOH o un grupo -O-alquileo de C_1 - C_4 -COO-alquilo de C_1 - C_4 ,
 opcionalmente en la forma de sus tautómeros, enantiómeros, mezclas de sus enantiómeros, racematos o solvatos, al menos un ácido farmacológicamente aceptable, opcionalmente otros
 20 excipientes y/o agentes complejantes farmacológicamente aceptables y agua como disolvente.

2. Una formulación de medicamentos según la
 reivindicación 1, caracterizada porque contiene uno o más
 25 compuestos de fórmula 1, en la que

- R^1 denota un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor o un átomo de cloro;
 R^2 denota un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor o un átomo de cloro;
 30 R^3 denota un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo OH, un grupo

72

metoxi, un grupo etoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo $-O-CH_2-COOH$, un grupo $-O-CH_2-COOmetilo$ o un grupo $-O-CH_2-COOetilo$, un grupo $-O-CH_2-CH_2COOH$, un grupo $-O-CH_2-CH_2COOmetilo$ o un grupo $-O-CH_2-CH_2COOetilo$, un grupo $-O-CH_2-CH_2-CH_2COOH$, un grupo $-O-CH_2-CH_2-CH_2COOmetilo$ o un grupo $-O-CH_2-CH_2-CH_2COOetilo$;

opcionalmente en la forma de sus tautómeros, enantiómeros y sus mezclas de enantiómeros, racematos o solvatos.

10

3. Una formulación de medicamentos según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene uno o más compuestos de fórmula 1, en la que

15 R^1 denota un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferiblemente un átomo de hidrógeno;

R^2 denota un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferiblemente un átomo de hidrógeno;

20 R^3 denota un grupo metilo, un grupo OH, un grupo metoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo $-O-CH_2-COOH$ o un grupo $-O-CH_2-COOetilo$;

opcionalmente en la forma de sus tautómeros, enantiómeros y sus mezclas de enantiómeros, racematos o solvatos.

25

4. Una formulación de medicamentos según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en la que el ácido farmacológicamente aceptable se selecciona de los ácidos inorgánicos ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico o de los ácidos orgánicos ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y ácido propiónico.

30

5. Una formulación de medicamentos según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por un pH de 2,5 a 6,5.

35

73

6. Una formulación de medicamentos según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque contiene como excipiente cloruro de benzalconio.

5 7. Una formulación de medicamentos según la reivindicación 6, caracterizada porque el contenido de cloruro de benzalconio es 5 a 15 mg por 100 mL de disolución.

10 8. Una formulación de medicamentos según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el contenido de 1 es aproximadamente 91 a 500 mg por 100 mL de disolución.

15 9. Una formulación de medicamentos según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque contiene como ingrediente adicional un agente complejante.

20 10. Una formulación de medicamentos según la reivindicación 9, caracterizada porque el contenido de agente complejante es 5 a 15 mg por 100 mL de disolución.

25 11. Uso de una formulación de medicamentos según una de las reivindicaciones 1 a 10, para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de dolencias respiratorias.

30 12. Un kit para inhalaciones, que consiste en una formulación de medicamentos según una de las reivindicaciones 1 a 10 y un inhalador adecuado para nebulizar esta formulación de medicamentos.

13. Un kit para inhalaciones según la reivindicación 12, en el que el inhalador es un Respimat®.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/068191

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/538 A61K9/00 A61P11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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, CHEM ABS 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 2005/102350 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BOUYS) 3 November 2005 (2005-11-03) page 40, line 16 - page 42, line 15 page 44; example E	1-13
X	WO 2004/045618 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BOUYSSOU THIERRY [DE]; BUETTNER FRAN) 3 June 2004 (2004-06-03) cited in the application page 46, line 9 - page 48, line 8 page 50; example E	1-13

☒ 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
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 January 2007

Date of mailing of the international search report

05/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Young, Astrid

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/068191

78

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2005/110421 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; AVEN) 24 November 2005 (2005-11-24) page 14, line 1 - page 16, line 25 page 47, line 10 - page 52 claims 1-18 -----	1-13
X,P	US 2005/256115 A1 (AVEN MICHAEL [DE]) 17 November 2005 (2005-11-17) page 5, right-hand column, paragraph 4 - page 6, right-hand column, paragraph 4 page 19, right-hand column, paragraph 4 - page 21, right-hand column, paragraph 2 claims 1-18 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/068191

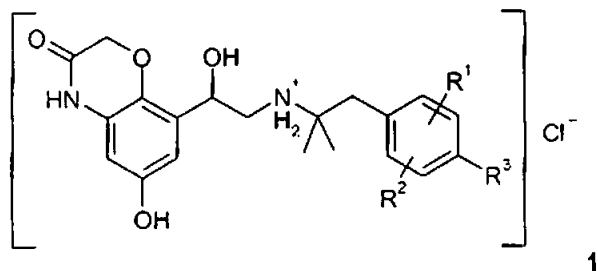
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005102350 A	03-11-2005	AU 2005235420 A1 CA 2559700 A1 DE 102004019539 A1	03-11-2005 03-11-2005 10-11-2005
WO 2004045618 A2	03-06-2004	AU 2003285326 A1 BR 0316264 A CA 2506082 A1 CN 1713914 A DE 10253282 A1 EP 1562603 A2 HR 20050432 A2 JP 2006508140 T KR 20050075013 A MX PA05005081 A ZA 200502246 A	15-06-2004 11-10-2005 03-06-2004 28-12-2005 27-05-2004 17-08-2005 30-06-2006 09-03-2006 19-07-2005 01-07-2005 01-12-2005
WO 2005110421 A2	24-11-2005	AR 049096 A1 AU 2005244414 A1 CA 2564379 A1 DE 102004024452 A1	28-06-2006 24-11-2005 24-11-2005 08-12-2005
US 2005256115 A1	17-11-2005	NONE	

78

(21) N° de solicitud: 08-47102				(51) Int Cl: A61K 031/538
22) Fecha de solicitud: 09-05-2008				(71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais	(72) Inventor(es) MICHAEL AVEN
	05110552.6	09/11/2005	EP	
				(74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 09/06/2008			(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 18/05/2007
	Fecha de presentación de la solicitud: 07/11/2006			N° publicación: WO 2007/054498 A1
No. de solicitud PCT/EP2006/068191				
(54) Título: FORMULACIÓN DE AEROSOL PARA INHALACIÓN				

Reivindicación(es):

1. Una formulación de medicamentos, que contiene como única sustancia activa 91 a 500 mg por 100 mL de disolución de uno o más compuestos de fórmula general 1



en la que

R¹ denota un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo alcoxi de C₁-C₄ o un átomo de halógeno;

R² denota un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo alcoxi de C₁-C₄ o un átomo de halógeno;

R³ denota un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo alcoxi de C₁-C₄, un átomo de halógeno, un grupo OH, un grupo -O-alquileo de C₁-C₄-COOH o un grupo -O-alquileo de C₁-C₄-COO-alquilo de C₁-C₄, opcionalmente en la forma de sus tautómeros, enantiómeros, mezclas de sus enantiómeros, racematos o solvatos, al menos un ácido farmacológicamente aceptable, opcionalmente otros excipientes y/o agentes complejantes farmacológicamente aceptables y agua como disolvente.

2. Una formulación de medicamentos según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene uno o más compuestos de fórmula 1, en la que

R¹ denota un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

R² denota un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

R³ denota un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo OH, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo -O-CH₂-COOH, un grupo -O-

CH₂-COOmetilo o un grupo -O-CH₂-COOetilo, un grupo -O-CH₂-CH₂COOH, un grupo -O-CH₂-CH₂COOmetilo o un grupo -O-CH₂-CH₂COOetilo, un grupo -O-CH₂-CH₂-CH₂COOH, un grupo -O-CH₂-CH₂-CH₂COOmetilo o un grupo -O-CH₂-CH₂-CH₂COOetilo; opcionalmente en la forma de sus tautómeros, enantiómeros y sus mezclas de enantiómeros, racematos o solvatos.

3. Una formulación de medicamentos según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene uno o más compuestos de fórmula 1, en la que

R¹ denota un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferiblemente un átomo de hidrógeno;

R² denota un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferiblemente un átomo de hidrógeno;

R³ denota un grupo metilo, un grupo OH, un grupo metoxi, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo -O-CH₂-COOH o un grupo -O-CH₂-COOetilo; opcionalmente en la forma de sus tautómeros, enantiómeros y sus mezclas de enantiómeros, racematos o solvatos.

4. Una formulación de medicamentos según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en la que el ácido farmacológicamente aceptable se selecciona de los ácidos inorgánicos ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico o de los ácidos orgánicos ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y ácido propiónico.

5. Una formulación de medicamentos según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por un pH de 2,5 a 6,5.

6. Una formulación de medicamentos según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque contiene como excipiente cloruro de benzalconio.

7. Una formulación de medicamentos según la reivindicación 6, caracterizada porque el contenido de cloruro de benzalconio es 5 a 15 mg por 100 mL de disolución.

79

ya

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-047202- -00000-0000

Fecha: 2008-05-09 17:18:30 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE(IYI) Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 30.239
FECHA : ABRIL 14 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Gr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2677848	14/04/2008	63,540,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

61 09255-841-099-6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-047202- -00000-0000

Fecha: 2008-05-09 17:18:30 Dep. 2020 NUECREACION!
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80



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 ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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

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

82

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 82

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	8 47202
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/068191
	Fecha inicio fase nacional	09/06/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6184
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

24 JUN. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

adpa11