



Q7

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



Handwritten signature/initials.

Handwritten signature/initials.

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

08-82052

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

FORMULACION FARMACEUTICA PARA AEROSOLLES CON DOS O MAS PRINCIPIOS
ACTIVOS Y AL MENOS UNA SUSTANCIA TENSIOACTIVA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO., KG

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIM, ALEMANIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-082052- -00000-0000

Fecha: 2008-08-06 16:37:39 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59**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
PHARMA GMBH & CO. KG**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.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Erhard M. BERKEL**
Weimarer Strasse 40,
55218 Ingelheim am Rhein,
Alemania3. **Friedrich SCHMIDT**
Feierabendweg 2,
55218 Ingelheim am Rhein,
Alemania2. **Hubert HOELZ**
Am Sonnenhang 36,
55413 Ingelheim,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/051095Fecha: 6 de febrero de 2007Publicación Internacional No. WO 2007/090822Fecha: 16 de agosto de 2007

6

Título (54)**FORMULACION FARMACEUTICA PARA AEROSOLLES CON DOS O MAS
PRINCIPIOS ACTIVOS Y AL MENOS UNA SUSTANCIA TENSIOACTIVA**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 009/000

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DEDE

(32) Fecha

9 de febrero de 200610 de noviembre de 2006

(31) Número de Solicitud

10 2006 006 207.810 2006 053 374.7

9

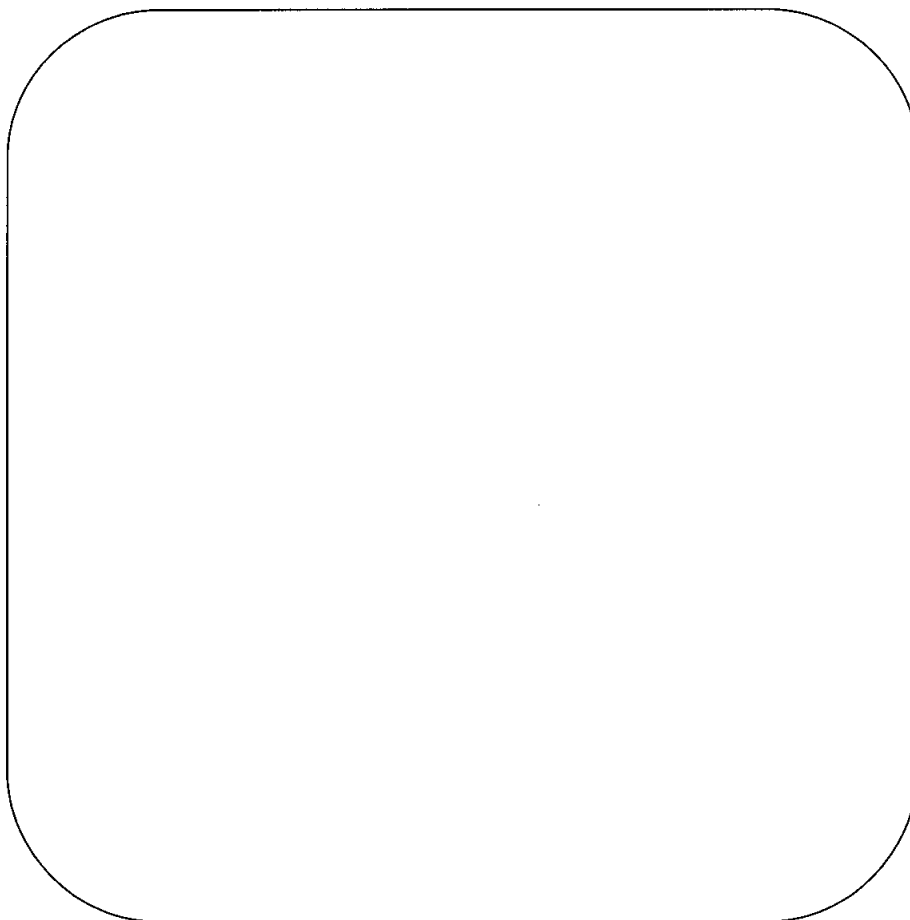
Comprobante de pago No.: 8-60,424**Fecha:** 28 de julio de 2008

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/090822 A3

Descripción:

Páginas 17 en el idioma original

Páginas 18 en español

Reivindicaciones: Número (s) 24

Figuras: Número (s)

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

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

204 #

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

13036
0569

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, 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 arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, 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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, 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, domain names, 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,

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.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and ratify done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21st day of March
en/in Ingelheim
por/by _____

Firma

Signature

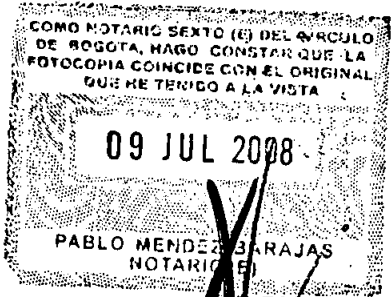
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

ppa.


Dr. Heinz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department


Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



5

AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs y

2. Michael Kompter

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo

de Representante

de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a

las leyes de Alemania

que la dirección de dicha compañía es 55216 Ingelheim

am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 Marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature

of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and

2.Mr.Dr.Michael Kompter

is authentic, that the signatory currently acts in the position of procurists

of the company Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein

Binger Straße 173

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

[Signature]
Notary Public
(Signature-seal)



Apost

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel

des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

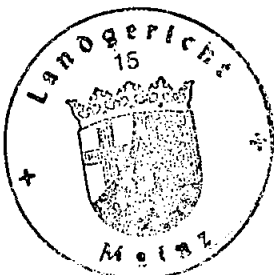
Justizsekretärin

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

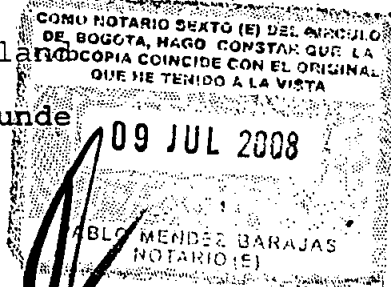
8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

In Vertretung:



[Signature]
(Dr. Harald Bins)
Vizepräsident



KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die

Erteilung der

Legalisation

Wert: EUR 20.000,00

JVKosto v.26.7.57

i.V.m. § 45 Kosto

Gebühr: EUR 18,00

6

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

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

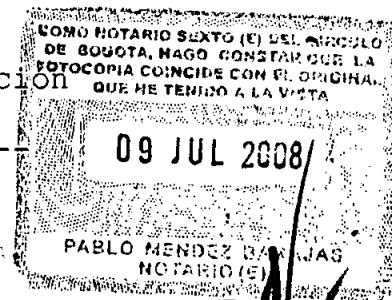
Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 21 de marzo 2003 en Ingelheim am Rhein por los señores Dr. Heinz-Gerd KLÄS y Dr. Michael KOMPTER, representantes legales de la mencionada firma.

Sigue autenticación notarial en español e inglés de las firmas antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003.

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,-



Luz Arriaga de Herber
Fuchs

7

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

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

Certificado

5. en Mainz

6. el 24.03.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 ✓

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

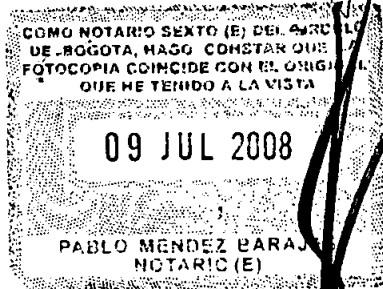
Fdo.: ilegible

(Dr. Harald Binz)

Vicepresidente

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

Bogotá, 7 de abril 2003

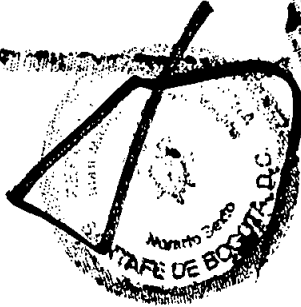


COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Herber

COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR. 2003

DOCEX JURS CIVILIS



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 ABR - 8 1:08

JEFE DE CALIFICACIONES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

214542

Luz Arriaga de Herber

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO QUE SE PRESENTA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TENGO A LA VISTA

09 JUL 2003

[Signature]

PABLO MENDEZ BARAJAS NOTARIO (E)

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. August 2007 (16.08.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/090822 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/051095

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Februar 2007 (06.02.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 006 207.8 9. Februar 2006 (09.02.2006) DE
10 2006 053 374.7
10. November 2006 (10.11.2006) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

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

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BERKEL, Erhard [DE/DE]; Weimarer Strasse 40, 55218 Ingelheim am Rhein (DE). HOELZ, Hubert [DE/DE]; Am Sonnenhang 36, 55413 Oberheimbach (DE). SCHMIDT, Friedrich [DE/DE]; Feierabendweg 2, 55218 Ingelheim am Rhein (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 8. November 2007

(74) Anwälte: HAMMANN, Heinz usw.; Boehringer Ingelheim GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION FOR AEROSOLS, COMPRISING TWO OR MORE ACTIVE AGENTS AND AT LEAST ONE SURFACTANT

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNG FÜR AEROSOLE MIT ZWEI ODER MEHR WIRKSTOFFEN UND MINDESTENS EINER OBERFLÄCHENAKTIVEN SUBSTANZ

(57) Abstract: The invention relates to novel pharmaceutical formulations for aerosols, comprising at least two or more active agents and at least one surfactant and suitable for inhalative or nasal application. The invention particularly relates to pharmaceutical preparations for propellant-containing dosage aerosols containing a fluorohydrocarbon (HFA) as propellant, said preparations containing an active agent combination of at least two or more active agents, wherein at least one active agent is present in dissolved form and at least another active agent is present in the form of suspended particles in conjunction with at least one surfactant.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue pharmazeutische Formulierungen für Aerosole mit mindestens zwei oder mehr Wirkstoffen zusammen mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz für die inhalative oder nasale Anwendung. Im Einzelnen betrifft die Erfindung pharmazeutische Zubereitungen für treibmittelbetriebene Dosieraerosole mit einem Fluorkohlenwasserstoff (HFA) als Treibmittel, die eine Wirkstoffkombination aus zwei oder mehr Wirkstoffen enthalten, wobei mindestens ein Wirkstoff in gelöster Form neben mindestens einem weiteren Wirkstoff in Form suspendierter Teilchen zusammen mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz vorliegt.

WO 2007/090822 A3

**Pharmazeutische Formulierung für Aerosole mit zwei oder mehr Wirkstoffen und
mindestens einer oberflächenaktiven Substanz**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue pharmazeutische Formulierungen für Aerosole mit
5 mindestens zwei oder mehr Wirkstoffen zusammen mit mindestens einer oberflächenaktiven
Substanz für die inhalative oder nasale Anwendung.

Stand der Technik

In treibmittelbetriebenen Dosierinhalatoren können die Wirkstoffe als Lösung oder
10 Suspension formuliert werden. In der überwiegenden Mehrzahl werden
Aerosolformulierungen für Dosierinhalatoren als Suspension zubereitet, insbesondere, wenn
die Zubereitung mehr als einen Wirkstoff beinhaltet. Nur zu einem geringen Anteil werden
Lösungsformulierungen eingesetzt. In diesen Fällen enthalten die Formulierungen
normalerweise nur einen aktiven Wirkstoff.
15 In einer Suspension ist in der Regel die chemische Stabilität der Wirkstoffe deutlich höher als
in Lösung. Zusätzlich kann der Wirkstoff in einer Suspension stärker aufkonzentriert werden,
als in einer Lösung, so dass die Suspensionsformulierung höhere Dosierungen erlaubt.

In Suspensionsformulierungen ist es von großem Nachteil, dass sich die suspendierten
20 Teilchen mit der Zeit (z.B. beim Lagern) zu mehr oder weniger stabilen, größeren Aggregaten
zusammen lagern oder lose Flocken bilden, sedimentieren oder flotieren oder im
schlechtesten Fall Partikelwachstum zeigen, wodurch die pharmazeutische Qualität des
Produkts deutlich verschlechtert wird. Die Größe der dabei entstehenden Partikel bzw. die
Geschwindigkeit des Partikelwachstums wird von den Lösungseigenschaften der flüssigen
25 Phase beeinflusst. So kann sich das Eindringen von Feuchtigkeit während des Lagerns oder
eine beabsichtigte Steigerung der Polarität, z.B. durch Zugabe von Co-Solventien, verheerend
auf die Qualität des medizinischen Endprodukts auswirken, insbesondere wenn die
suspendierten Partikel polare Strukturelemente aufweisen. Durch Zugabe von
oberflächenaktiven Substanzen kann eine physikalische Stabilisierung der Suspension erzielt
30 werden, indem der störende Einfluß von Feuchtigkeit und/oder Partikelwachstum reduziert
wird und suspendierte Teilchen länger in Schwebelage gehalten werden können.

Lösungsformulierungen sind naturgemäß von den Problemen zunehmender Partikelgröße
oder Entmischungsprozessen, wie Sedimentation oder Ausflockung, nicht betroffen. In

- diesem Fall besteht jedoch eine große Gefahr durch chemische Abbauprozesse. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass die begrenzte Löslichkeit der Inhaltsstoffe eine hoch dosierte Applikation verhindern kann. Als besonders geeignetes Lösungsmittel haben sich in der Vergangenheit die Fluorchlorkohlenwasserstoffe TG 11 (Trichlorfluormethan), TG 12 (Dichlordifluormethan) und TG 114 (Dichlortetrafluorethan) erwiesen. Durch Zugabe von Co-Solventien kann die Löslichkeit der Inhaltsstoffe gesteigert werden. Daneben müssen in Lösungsformulierungen meistens zusätzlich Maßnahmen ergriffen werden, um die gelösten Komponenten chemisch zu stabilisieren.
- 10 Als Treibgase wurden bisher häufig CFCs, wie z.B. besagtes TG 11, eingesetzt. Da jedoch CFCs mit der Zerstörung der Ozonschicht in Verbindung gebracht werden, wird ihre Herstellung und der Gebrauch stufenweise eingestellt. Als Ersatzstoffe wird die Verwendung von speziellen Fluorkohlenwasserstoffen (HFA) angestrebt, die als weniger ozonschädlich gelten, aber auch gänzlich andere Lösungseigenschaften besitzen. Das toxikologische Profil und physiko-chemische Eigenschaften, wie z.B. der Dampfdruck bestimmen, welche HFA für Dosieraerosole geeignet sind. Die zur Zeit vielversprechendsten Vertreter sind TG 134a (1,1,2,2-Tetrafluorethan) und TG 227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan).
- 20 Für die inhalative Behandlung können Aerosol-Formulierungen mit zwei oder mehreren Wirkstoffkomponenten erwünscht sein. Dabei werden die Wirkstoffe in der notwendigen Konzentration einheitlich als Lösung oder einheitlich als Suspension formuliert, was häufig mit Problemen bezüglich der chemischen Stabilität oder der erreichbaren Konzentration der einzelnen Wirkstoffe verknüpft ist. Große Schwierigkeiten treten dann auf, wenn sich in einer solchen Suspensionsformulierung einer der aktiven Wirkstoffe nicht suspendieren läßt oder 25 unbeständig ist oder wenn in einer Lösungsformulierung einer der Wirkstoffe chemisch instabil ist oder sich nicht löst, insbesondere bei der Verwendung von HFA als Treibmittel.
- 30 Es ist daher eine Aufgabe der Erfindung eine Formulierung für Dosieraerosole mit zwei oder mehr aktiven Wirkstoffen zusammen mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz zu entwickeln, die die oben genannten Nachteile überwindet.

Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich zwei oder mehrere Wirkstoffe zusammen mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz in einer Formulierung

- 3 -

nebeneinander als Lösung und als Suspension formulieren lassen und diese Formulierung verbesserte Eigenschaften aufweist.

Die Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zubereitung in Form von stabilen Aerosolformulierungen mit Fluorkohlenwasserstoffen als Treibgas, insbesondere TG 134a und/oder TG 227, die aus zwei oder mehr aktiven Wirkstoffen besteht, wobei wenigstens ein Wirkstoff als Lösung und wenigstens ein Wirkstoff als Suspension formuliert ist und weiterhin die Formulierung mindestens eine oberflächenaktive Substanz enthält, um die Eigenschaften der Formulierung zu verbessern. Dabei dient die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung der inhalativen Behandlung, insbesondere von Erkrankungen des Mund- und Rachenraums und der Atemwege, z.B. asthmatische Erkrankungen und COPD.

Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf Dosieraerosole, welche die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung enthalten.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

In einer Ausführung wird eine medizinisch sinnvolle Wirkstoffkombination aus zwei oder mehr Wirkstoffen zusammen mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz für die inhalative oder nasale Anwendung eingesetzt.

Als pharmazeutisch wirksame Substanzen, Substanzformulierungen oder Substanzmischungen werden alle inhalierbaren Verbindungen eingesetzt, wie z.B. auch inhalierbare Makromoleküle, wie in EP I 003 478 offenbart. Vorzugsweise werden Substanzen, Substanzformulierungen oder Substanzmischungen zur Behandlung von Atemwegserkrankungen eingesetzt, die im inhalativen Bereich Verwendung finden.

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

Betamimetika plus Anticholinergika oder Betamimetika plus Antiallergika. Im Fall von Kombinationen weist wenigstens einer der Wirkstoffe chemisch gebundenes Wasser auf.

- 4 -

Bevorzugt werden Anticholinergika-haltige Wirkstoffe eingesetzt, als Monopräparate oder in Form von Kombinationspräparaten.

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

- 5 Zur Anwendung gelangende Anticholinergika sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid, Flutropiumbromid, Ipratropiumbromid, Glycopyrroniumsalze, Trosipiumchlorid, Tolterodin, 2,2-Diphenylpropionsäuretrophenolester-methobromid, 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-methobromid, 2-Fluor-2,2-Diphenyl-
- 10 essigsäurescopinester-methobromid, 2-Fluor-2,2-Diphenyllessigsäuretrophenolester-methobromid, 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretrophenolester-Methobromid, 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäuretrophenolester-Methobromid, 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 3,3'-
- 15 Difluorbenzilsäuretrophenolester-Methobromid, 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretrophenolester -Methobromid, 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretrophenolester -Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester -Methobromid, 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretrophenolester Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid, Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 20 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester -Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid, 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid,
- 25 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester -Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretrophenolester -Methobromid, 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretrophenolester -Methobromid, 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester -Methobromid, 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretrophenolester Methobromid, 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretrophenolester
- 30 -Methobromid und 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester -Methobromid, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Solvate und/oder Hydrate.

- Zur Anwendung gelangende Betamimetika sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Albuterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenaline, Ibuterol, Indacaterol, Isoetharine, Isoprenaline, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrine, Metaproterenol, Orciprenaline, Pirbuterol,
- 5 Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrine, Salmeterol, Salmefamol, Soterenot, Sulphonterol, Tiaramide, Terbutaline, Tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzolsulfonamid, 5-[2-(5,6-Diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on, 4-hydroxy-7-[2-{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl}ethyl]-
- 10 amino}ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-
- 15 propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylaminoethanol und 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol, gegebenenfalls in
- 20 Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.
- Zur Anwendung gelangende Steroide sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend
- 25 aus Prednisolon, Prednison, Butixocortpropionat, RPR-106541, Flunisolid, Beclomethason, Triamcinolon, Budesonid, Fluticason, Mometason, Ciclesonid, Rofleponid, ST-126, Dexamethason, 6 α ,9 α -Difluoro-17 α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbothionsäure (S)-fluoromethylester, 6 α ,9 α -Difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carbothionsäure (S)-(2-
- 30 oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester und Etiprednol-dichloroacetat (BNP-166), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

- 6 -

- Zur Anwendung gelangende PDE IV-Inhibitoren sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluoromethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid, NCS-613, Pumafentine, (-)-p-
 5 [(4aR*,10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid, (R)-(+)-1-(4-Bromobenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon, 3-(Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-isothioureido]benzyl)-2-pyrrolidon, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure], 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-
 10 cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-on, cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol], (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, Arofyllin, Atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052,
 15 D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin und 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate und/oder Hydrate.
 20
- Zur Anwendung gelangende LTD4-Antagonisten sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, 1-(((R)-3-(2-(6,7-Difluoro-2-quinolinyloxy)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methylcyclopropan-essigsäure, 1-(((1R)-3-(2-(2,3-Dichlorothiopheno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methylcyclopropanessigsäure, Pranlukast, Zafirlukast, [2-
 25 [[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 und L-733321, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form
 30 ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Zur Anwendung gelangende EGFR-Kinase-Hemmer sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-

- cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-[(R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-((4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-((4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-((4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-ethoxy-chinolin, 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[(R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{{4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-

- methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-
- 5 chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-
- 10 phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin, 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-
- 15 phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-
- 20 phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-
- 25 phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin, und 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere,
- 30 gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Unter Säureadditionssalzen mit pharmakologisch verträglichen Säuren zu deren Bildung die Verbindungen gegebenenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise Salze ausgewählt aus

- der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrobenzoat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat, bevorzugt Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydrofumarat und Hydromethansulfonat verstanden.

Als Antiallergika: Dinatriumcromoglicat, Nedocromil.

Als Derivate der Mutterkornalkaloide: Dihydroergotamin, Ergotamin.

- Für die Inhalation kommen Arzneimittel, Arzneimittelformulierungen und -mischungen mit den o.g. Wirkstoffen in Betracht, sowie deren Salze, Ester sowie die Kombination dieser Wirkstoffe, Salze und Ester.
- Welche der oben aufgeführten Wirkstoffe in der erfindungsgemäßen Zubereitung als Lösung und welche als Suspension formuliert werden, hängt von den entsprechenden Wirkstoffkombinationen ab und kann durch Lösungs- und Suspensionsversuche relativ rasch ermittelt werden.
- In einer bevorzugten Ausführungsform werden einer oder werden mehrere der folgenden Wirkstoffe suspendiert: Budesonid, Cromoglicinsäure, Nedocromil, Reproterol und/oder Salbutamol (Albuterol) bzw. Ester, Salze und/oder Solvate, die sich aus diesen Verbindungen ableiten und eine oder mehrere der folgenden Substanzen gelöst: Beclometason, Fenoterol, Ipratropiumbromid, Orciprenalin und/oder Oxitropiumbromid, N-[[2,2-dimethyl-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-6-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-yl]methyl]-N-hydroxy-acetamid bzw. Ester, Salze und/oder Solvate, die sich aus diesen Verbindungen ableiten. Bevorzugt sind Ausführungsformen mit zwei verschiedenen Wirkstoffen.
- Vorzugsweise enthält die pharmazeutische Zubereitung eine Wirkstoffkombination aus der Gruppe der folgenden Wirkstoffe: Beclometason, Budesonid, Cromoglicinsäure, Fenoterol, Flunisolid, Fluticason, Ipratropium, Nedocromil Orciprenalin, Oxitropiumbromid, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol (Albuterol), Terbutalin, N-[[2,2-dimethyl-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-

6-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-yl)methyl]-N-hydroxy-acetamid deren Ester, Salze und/oder der Solvate enthält.

5 Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der pharmazeutischen Zubereitung enthält gelöstes Ipratropiumbromidmonohydrat, insbesondere in Kombination mit Salbutamolsulfat (Albuterolsulfat) als suspendierten Wirkstoff.

10 In allen Ausführungsformen werden die Wirkstoffe in einer therapeutisch wirksamen Menge eingesetzt, d.h. in einer Menge, die den Behandlungserfolg bewirken kann. Dabei wird die Konzentration der Wirkstoffe und das Volumen pro Sprühstoß so eingestellt, dass durch einen oder einige wenige Sprühstöße die medizinisch notwendige, bzw. empfohlene Menge des jeweiligen Wirkstoffs freigesetzt wird.

15 Eine Ausführungsform betrifft Formulierungen, bei denen die suspendierten Partikel durch Zugabe von oberflächenaktiven Substanzen stabilisiert werden. Das hat den Vorteil, dass die Partikelgröße auch über einen längeren Zeitraum, z.B. während des Lagerns, pharmazeutisch stabil und akzeptabel bleibt. Bevorzugt sind Partikelgrößen von bis zu 20 µm, ganz besonders bevorzugt sind Partikelgrößen, die zwischen 5 und 15 µm betragen, im günstigsten Fall maximal 10 µm. Der Vorteil dieser Partikelgrößen liegt darin, dass die Teilchen klein genug
20 sind, um tief in die Lunge einzudringen, aber nicht so klein, um mit der ausgetauschten Luft wieder ausgeatmet zu werden.

Als oberflächenaktive Substanzen eignen sich alle pharmakologisch verträglichen Stoffe, die einen lipophilen Kohlenwasserstoffrest und eine oder mehrere funktionelle hydrophile
25 Gruppe(n) verfügen, insbesondere geeignet sind C₅₋₂₀-Fettalkohole, C₅₋₂₀-Fettsäuren, C₅₋₂₀-Fettsäureester, Lecithin, Glyceride, Propyleneglycolester, Polyoxyethylene, Polysorbate, Sorbitanester und/oder Kohlenhydrate. Bevorzugt sind C₅₋₂₀-Fettsäuren, Propylenglyoldiester und/oder Triglyceride und/oder Sorbitane der C₅₋₂₀-Fettsäuren, besonders bevorzugt sind ein Natrium- oder Kaliumsalze einer C₅₋₂₀-Fettsäure, eine Ölsäure und ein Sorbitan-mono-, -di-
30 oder -trioleat, ein Polyvinylpyrrolidon, ein Polyvinylalkohol, ein Polyoxyethylensorbitanester, ein Polyoxyethylenglycerolester, ein Polyoxyethylenfettsäureester, ein Polyoxypropylenfettsäureester, ein Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Blockcopolymere, ein Alkylpolyglykosid, ein Benzalkoniumchlorid und/oder ein Cetylpyridiniumchlorid.

19

Ganz besonders bevorzugt sind Polyvinylpyrrolidon K25 (Povidon 25[®]), Polyoxyethylen-20-Sorbitanmonolaurat, Polyoxyethylenglyceroltrioleat oder eine Kombination dieser oberflächenaktiven Substanzen. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Polyoxyethylen-20-Sorbitanmonolaurat und Polyoxyethylenglyceroltrioleat, die unter den Handelsmarken

5 Tween[®]20 und Tagat[®] TO V auf dem Markt bekannt und erhältlich sind.

Die oberflächenaktiven Mittel sind in den erfindungsgemäßen Formulierungen bevorzugt in einer Konzentration von 0,001 bis 5 % (m/m), besonders bevorzugt von 0,01 bis 3% (m/m) enthalten.

10 In einer erfindungsgemäß besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind eines oder mehrere, bevorzugt eines der vorstehend genannten oberflächenaktiven Mittel in einer Konzentration von 0,02 bis 0,2 % (m/m), bevorzugt von 0,05 bis 0,15 % (m/m), insbesondere 0,1 % (m/m) enthalten.

15 In einer erfindungsgemäß ebenfalls bevorzugten, alternativen Ausführungsform der Erfindung sind eines oder mehrere, bevorzugt eines der vorstehend genannten oberflächenaktiven Mittel in einer Konzentration von 0,3 bis 2,5 % (m/m), bevorzugt 0,4 bis 2 % (m/m), besonders bevorzugt 0,5 bis 1,5 % (m/m), ferner bevorzugt 0,75 bis 1,25% (m/m), insbesondere 1,0 % (m/m) enthalten.

20 Ein weiterer Vorteil der besagten oberflächenaktiven Mittel besteht darin, dass sie auch als Ventilschmiermittel eingesetzt werden können. Daher betrifft eine Ausführungsform Formulierungen, in denen besagte oberflächenaktiven Mittel als Ventilschmiermittel zugesetzt werden.

25 In einer weiteren Ausführungsform wird die Löslichkeit des oder der zu lösenden Wirkstoffe durch Zugabe von Co-Solventien erhöht. Das hat den Vorteil, dass der oder die zu lösenden Wirkstoffe in höherer Konzentration formuliert werden können. Die Zugabe an Co-Solvens darf dabei nicht zu einer Überschreitung der kritischen Polaritätsschwelle der flüssigen Phase

30 führen, ab der für die suspendierten Wirkstoffpartikel einer der oben beschriebenen Nachteile auftritt.

Als Co-Solventien eignen sich pharmakologisch verträgliche Alkohole, wie Ethanol, Ester oder Wasser oder Gemische davon, bevorzugt ist Ethanol. Die Konzentration des Co-Solvens

- 12 -

- in Bezug auf die gesamte Formulierung kann 0,0001 bis 50 % (m/m) betragen, bevorzugt 0,01 bis 25 % (m/m). In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt die Konzentration von Co-Solvens 1 bis 20 % (m/m), bevorzugt 5 bis 15 % (m/m). Ganz besonders bevorzugt sind solche erfindungsgemäßen Formulierungen, bei denen die Konzentration an Co-Solvens 8 bis
- 5 12 % (m/m), insbesondere 10 % (m/m) beträgt.

Bei den im Rahmen der vorliegenden Erfindung angegebenen Konzentrationen handelt es sich stets um Massenprozent [% m/m] bezogen auf die Masse der Gesamtformulierung.

- 10 In einer weiteren Ausführungsform werden dem HFA-Treibgas andere gängige Treibgase zugesetzt. Solche zugesetzten Treibgase können neben anderen Fluorkohlenwasserstoffen auch gesättigte, niedere Kohlenwasserstoffe wie Propan, Butan, Isobutan oder Pentan sein, sofern für das Gemisch pharmakologische Unbedenklichkeit besteht.
- 15 In einer Ausführungsform werden der Formulierung Stabilisatoren zugesetzt, was vorteilhaft die pharmazeutische Stabilität der aktiven Wirkstoffe auch über einen längeren Zeitraum beeinflusst, z.B. während der Lagerung. Im Kontext der Erfindung werden unter Stabilisatoren solche Stoffe verstanden, die die Haltbarkeit und Verwendungsfähigkeit der pharmazeutischen Zubereitung verlängern, indem sie chemische Veränderungen der einzelnen
- 20 Inhaltsstoffe, insbesondere der aktiven Wirkstoffe, z. B. durch Folge- oder Abbaureaktionen, verhindern oder verzögern oder biologische Verunreinigungen verhindern. In diesem Sinn bevorzugte Stabilisatoren sind solche, die den pH-Wert der flüssigen Phase beeinflussen, wie z.B. Säuren und/oder deren Salze. Besonders geeignete sind Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Ascorbinsäure, Citronensäure und deren Salze. Als
- 25 Bakterizide, Fungizide u.ä. sind daneben Benzalkoniumchlorid oder Ethylendiamintetraacetat bevorzugt. Citronensäure ist am stärksten bevorzugt. Die Konzentration der vorstehend genannten Stabilisatoren liegt bevorzugt in einem Bereich von 0,0001 bis 0,02 % (m/m), bevorzugt in einem Bereich von 0,0005 bis 0,01 % (m/m). Erfindungsgemäß besonders bevorzugte Formulierungen enthalten die genannten Stabilisatoren in einer Konzentration von
- 30 0,001 bis 0,008 % (m/m), wobei ein Gehalt von 0,002 bis 0,006 % (m/m), insbesondere etwa 0,004 % (m/m) erfindungsgemäß besonders bedeutsam ist.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform beinhaltet suspendiertes Salbutamolsulfat (Albuterolsulfat), gelöstes Ipratropiumbromid, Ethanol als Co-Solvens und Citronensäure als

Stabilisator. Diese erfindungsgemäß besonders bevorzugten Formulierungen enthalten den Wirkstoff Salbutamolsulfat bevorzugt in einer Konzentration von 0,1 bis 0,3 % (m/m), besonders bevorzugt 0,15 bis 0,25 % (m/m), insbesondere bevorzugt 0,18 bis 0,22 % (m/m).

Diese erfindungsgemäß besonders bevorzugten Formulierungen enthalten ferner

- 5 Ipratropiumbromidmonohydrat in einer Konzentration von bevorzugt 0,02 bis 0,05 % (m/m), besonders bevorzugt 0,03 bis 0,04 % (m/m). Besonders bevorzugt sind insbesondere solche erfindungsgemäße Zusammensetzungen, in denen das Verhältnis der vorstehend genannten Konzentrationen der beiden Wirkstoffe Salbutamolsulfat und Ipratropiumbromidmonohydrat in einem Bereich von 5:1 bis 6:1, besonders bevorzugt in einem Bereich von 5,5 : 1 bis 5,9 : 1
- 10 liegt. Erfindungsgemäße Zusammensetzungen, in denen das Verhältnis der Konzentrationen der beiden Wirkstoffe Salbutamolsulfat und Ipratropiumbromidmonohydrat in einem Bereich von 5,60 : 1 bis 5,85 : 1, insbesondere in einem Bereich von 5,70 : 1 bis 5,80 : 1 liegen sind besonders bevorzugt.

- 15 In allen Ausführungsformen werden die Formulierungen in geeignete Metallbehälter für Dosieraerosole abgefüllt: Die Metallbehälter werden mit geeigneten Dosierventilen geschlossen. Geeignete Metallbehälter sind z. B. Edelstahl-Monoblockdosen (DIN 1.4539) der Firma Presspart Manufacturing Ltd., Blackburn UK mit einem Nominalvolumen von 17 ml. Geeignete Dosierventile sind z. B. BK 357 oder BK 361 der Firma Bepak Europe Ltd.,
- 20 King's Lynn, UK.

Das erfindungsgemäße Dosieraerosol beinhaltet vorzugsweise eine pharmazeutische Zubereitung mit einer Wirkstoffkombination aus Wirkstoffen der folgenden Gruppe: Beclometason, Budesonid, Cromoglicinsäure, Fenoterol, Flunisolid, Fluticason, Ipratropium,

25 Nedocromil Orciprenalin, Oxitropiumbromid, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol (Albuterol), Terbutalin, N-[[2,2-dimethyl-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-6-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-yl]methyl]-N-hydroxy-acetamid deren Ester, Salze und/oder der Solvate enthält.

- 30 Das erfindungsgemäße Dosieraerosol beinhaltet ganz besonders bevorzugt eine pharmazeutische Zubereitung, welche die Wirkstoffkombination Salbutamolsulfat (Albuterolsulfat) und Ipratropiumbromidmonohydrat enthält.

Beispiele

Beispiel 1:

Komponente	Masse pro Behälter [g]	Konzentration [% m/m]
Salbutamolsulfat	0,0312	0,210
Ipratropiumbromidmonohydrat	0,0055	0,037
Ethanol, absolut	1,4824	10,000
Polyoxyethylen-20-Sorbitanmonolaurat	0,0741	0,500
Citronensäure wasserfrei	0,0006	0,004
1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a)	13,2302	89,249
Summe	14,8240	100,000

5 Beispiel 2:

Komponente	Masse pro Behälter [g]	Konzentration [% m/m]
Salbutamolsulfat	0,0312	0,211
Ipratropiumbromidmonohydrat	0,0055	0,037
Ethanol, absolut	1,4818	10,000
Polyoxyethylen-20-Sorbitanmonolaurat	0,1482	1,000
Citronensäure wasserfrei	0,0006	0,004
1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a)	13,1508	88,749
Summe	14,81800	100,000

Beispiel 3:

Komponente	Masse pro Behälter [g]	Konzentration [% m/m]
Salbutamolsulfat	0,0312	0,211
Ipratropiumbromidmonohydrat	0,0055	0,037
Ethanol, absolut	1,4805	10,000
Polyoxyethylen-20-Sorbitanmonolaurat	0,2961	2,000
Citronensäure wasserfrei	0,0006	0,004
1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a)	12,9912	87,748
Summe	14,8050	100,000

Beispiel 4:

Komponente	Masse pro Behälter [g]	Konzentration [% m/m]
Salbutamolsulfat	0,0312	0,185
Ipratropiumbromidmonohydrat	0,0055	0,032
Ethanol, absolut	1,6874	10,000
Polyoxyethylen-20-Sorbitanmonolaurat	0,0844	0,500
Citronensäure wasserfrei	0,0007	0,004
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227)	15,0649	89,279
Summe	16,87400	100,000

Beispiel 5:

Komponente	Masse pro Behälter [g]	Konzentration [% m/m]
Salbutamolsulfat	0,0312	0,185
Ipratropiumbromidmonohydrat	0,0055	0,032
Ethanol, absolut	1,6853	10,000
Polyoxyethylen-20-Sorbitanmonolaurat	0,1685	1,000
Citronensäure wasserfrei	0,0007	0,004
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227)	14,9618	88,778
Summe	16,85300	100,000

5

Beispiel 6:

Komponente	Masse pro Behälter [g]	Konzentration [% m/m]
Salbutamolsulfat	0,0312	0,186
Ipratropiumbromidmonohydrat	0,0055	0,032
Ethanol, absolut	1,6810	10,000
Polyoxyethylen-20-Sorbitanmonolaurat	0,3362	2,000
Citronensäure wasserfrei	0,0007	0,004
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227)	14,7555	87,778
Summe	16,81000	100,000

Beispiel 7:

Komponente	Masse pro Behälter [g]	Konzentration [% m/m]
Salbutamolsulfat	0,0312	0,210
Ipratropiumbromidmonohydrat	0,0055	0,037
Ethanol, absolut	1,4824	10,000
Polyoxyethylenglyceroltrioleat	0,0741	0,500
Citronensäure wasserfrei	0,0006	0,004
1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a)	13,2302	89,249
Summe	14,8240	100,000

5 Beispiel 8:

Komponente	Masse pro Behälter [g]	Konzentration [% m/m]
Salbutamolsulfat	0,0312	0,211
Ipratropiumbromidmonohydrat	0,0055	0,037
Ethanol, absolut	1,4818	10,000
Polyoxyethylenglyceroltrioleat	0,1482	1,000
Citronensäure wasserfrei	0,0006	0,004
1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a)	13,1508	88,749
Summe	14,81800	100,000

Beispiel 9:

Komponente	Masse pro Behälter [g]	Konzentration [% m/m]
Salbutamolsulfat	0,0312	0,211
Ipratropiumbromidmonohydrat	0,0055	0,037
Ethanol, absolut	1,4805	10,000
Polyoxyethylenglyceroltrioleat	0,2961	2,000
Citronensäure wasserfrei	0,0006	0,004
1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a)	12,9912	87,748
Summe	14,8050	100,000

Beispiel 10:

Komponente	Masse pro Behälter [g]	Konzentration [% m/m]
Salbutamolsulfat	0,0312	0,185
Ipratropiumbromidmonohydrat	0,0055	0,032
Ethanol, absolut	1,6874	10,000
Polyoxyethylenglyceroltrioleat	0,0844	0,500
Citronensäure wasserfrei	0,0007	0,004
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227)	15,0649	89,279
Summe	16,87400	100,000

Beispiel 11:

Komponente	Masse pro Behälter [g]	Konzentration [% m/m]
Salbutamolsulfat	0,0312	0,185
Ipratropiumbromidmonohydrat	0,0055	0,032
Ethanol, absolut	1,6853	10,000
Polyoxyethylenglyceroltrioleat	0,1685	1,000
Citronensäure wasserfrei	0,0007	0,004
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227)	14,9618	88,778
Summe	16,85300	100,000

5

Beispiel 12:

Komponente	Masse pro Behälter [g]	Konzentration [% m/m]
Salbutamolsulfat	0,0312	0,186
Ipratropiumbromidmonohydrat	0,0055	0,032
Ethanol, absolut	1,6810	10,000
Polyoxyethylenglyceroltrioleat	0,3362	2,000
Citronensäure wasserfrei	0,0007	0,004
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227)	14,7555	87,778
Summe	16,81000	100,000

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung für treibmittelbetriebene Dosieraerosole mit einem
5 Fluorkohlenwasserstoff (HFA) als Treibmittel, die eine Wirkstoffkombination aus zwei
oder mehr Wirkstoffen enthalten und die dadurch gekennzeichnet sind, dass mindestens
ein Wirkstoff in gelöster Form neben mindestens einem weiteren Wirkstoff in Form
suspendierter Teilchen zusammen mit mindestens einer oberflächenaktiven Substanz
vorliegt.
- 10 2. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die
Wirkstoffkombination aus zwei Wirkstoffen besteht.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch
15 gekennzeichnet, dass das Treibmittel TG 134a und/oder TG 227 ist.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, dass die Zubereitung ein Co-Solvens enthält.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Co-
20 Solvens einen oder mehrere pharmakologisch verträgliche Alkohole, einen
pharmakologisch verträglichen Ester, Wasser oder deren Gemische enthält.
6. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Co-
Solvens Ethanol ist.
- 25 7. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass
das Co-Solvens in einer Konzentration von 0,0001 bis 50 % (m/m) bezogen
auf die Gesamtformulierung vorliegt.
- 30 8. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Co-
Solvens in einer Konzentration von 5 bis 15 % (m/m), bevorzugt 8 bis 12 % (m/m)
bezogen auf die Gesamtformulierung vorliegt.

9. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung durch einen Stabilisator stabilisiert wird.
10. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der
5 Stabilisator eine oder mehrere Säure(n) und/oder deren Salz(e) enthält.
11. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der oder die Stabilisator(en) Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Ascorbinsäure, Citronensäure, Benzalkoniumchlorid und/oder Ethylendiamintetraacetat
10 und/oder ein Salz davon beinhaltet/beinhalten.
12. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Stabilisator Citronensäure ist.
- 15 13. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 9, 10, 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Stabilisator in einer Konzentration von 0,0001 bis 0,02 % (m/m), bevorzugt 0,0005 bis 0,01 % (m/m) bezogen auf die Gesamtformulierung enthalten ist.
- 20 14. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Stabilisator in einer Konzentration von 0,001 bis 0,008 % (m/m), bevorzugt 0,002 bis 0,006 % (m/m) bezogen auf die Gesamtformulierung enthalten ist.
- 25 15. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung mindestens eine oberflächenaktive Substanz enthält.
- 30 16. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die oberflächenaktive Substanz ein Natrium- oder Kaliumsalz einer C₅₋₂₀ Fettsäure, eine Ölsäure, ein Polyvinylpyrrolidon, ein Polyvinylalkohol, ein Polyoxyethylensorbitanester, ein Polyoxyethylenglycerolester, ein Polyoxyethylenfettsäureester, ein Polyoxypropylenfettsäureester, ein Polyoxyethylenpolyoxypropylen-Blockcopolymer, ein Alkylpolyglykosid, ein Benzalkoniumchlorid oder ein Cetylpyridiniumchlorid oder eine Kombination dieser oberflächenaktiven Substanzen ist.

17. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die
oberflächenaktive Substanz Polyvinylpyrrolidon K25, Polyoxyethylen-20-
Sorbitanmonolaurat oder Polyoxyethylenglyceroltrioleat oder eine Kombination dieser
5 oberflächenaktiven Substanzen ist.
18. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 15, 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet,
dass die oberflächenaktive Substanz in einer Konzentration zwischen 0,001 und 5 %
(m/m), bevorzugt zwischen 0,01 bis 3 % (m/m) vorliegt.
10
19. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die
oberflächenaktive Substanz in einer Konzentration zwischen 0,02 bis 0,2 % (m/m),
bevorzugt zwischen 0,05 bis 0,15 % (m/m) enthalten ist.
- 15 20. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die
oberflächenaktive Substanz in einer Konzentration von 0,3 bis 2,5 % (m/m), bevorzugt 0,4
bis 2 % (m/m), besonders bevorzugt 0,5 bis 1,5 % (m/m), ferner bevorzugt 0,75 bis 1,25 %
(m/m) enthalten ist.
- 20 21. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, dass die Wirkstoffkombination einen oder mehrere Wirkstoffe aus der
Gruppe der Anticholinergika, Betamimetika, Steroide, Phosphodiesterase IV-inhibitoren,
LTD4-Antagonisten, EGFR-Kinase-Hemmer, Antiallergika, Derivate von
Mutterkornalkaloiden, Triptane, CGRP-Antagonisten und Phosphodiesterase-V-
25 Inhibitoren enthält.
22. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, dass die Wirkstoffkombination Beclometason, Budesonid,
Cromoglicinsäure, Fenoterol, Flunisolid, Fluticason, Ipratropium, Nedocromil
30 Orciprenalin, Oxitropiumbromid, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol (Albuterol),
Terbutalin, N-[[2,2-dimethyl-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-6-trifluoromethyl-2H-1-
benzopyran-3-yl]methyl]-N-hydroxy-acetamid deren Ester, Salze und/oder der Solvate
enthält.

- 21 -

23. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Wirkstoffkombination Salbutamolsulfat (Albuterolsulfat) und Ipratropiumbromidmonohydrat enthält.
- 5 24. Dosieraerosole enthaltend eine pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1-23.

Formulación farmacéutica para aerosoles con dos o más principios activos y al menos una sustancia tensioactiva

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones farmacéuticas para aerosoles con al menos dos o más principios activos junto con al menos una sustancia
5 tensioactiva para aplicación inhalativa o nasal.

Estado de la técnica

En inhaladores de dosificación operados con propelentes, los principios activos se pueden formar como solución o suspensión. En la mayoría de los casos, se preparan formulaciones en aerosol para inhaladores de dosificación como suspensión, en
10 especial cuando la preparación contiene más de un principio activo. Se emplean formulaciones en solución sólo en una pequeña proporción. En estos casos, las formulaciones contienen normalmente sólo un principio activo.

En una suspensión, por lo general, la estabilidad química de los principios activos es claramente más elevada que en solución. Adicionalmente, el principio activo se
15 puede concentrar más en una suspensión que en una solución, de modo que la formulación en suspensión permite mayores dosificaciones.

En formulaciones en suspensión es muy ventajoso almacenar las partículas suspendidas con el tiempo (por ejemplo, en almacenamiento) en agregados grandes, más o menos estables o formar, sedimentar o suspender copos sueltos o, en el peor
20 de los casos, mostrar crecimiento de partículas, con lo cual se empeora netamente la calidad farmacéutica del producto. El tamaño de las partículas que se producen o bien la velocidad del crecimiento de las partículas se ve influido por las propiedades de solución de la fase líquida. De esta manera, la penetración de la humedad durante el almacenamiento o un aumento pretendido de la polaridad, por ejemplo por adición de
25 codisolventes, puede repercutir de forma nefasta sobre la calidad del producto médico final, en especial cuando las partículas suspendidas presentan elementos estructurales polares. Por adición de sustancias tensioactivas, se puede lograr una estabilización física de la suspensión al reducir la influencia perjudicial de la humedad y/o el crecimiento de las partículas y poder conservar en suspensión las partículas suspendidas
30 por mayor tiempo.

Las formulaciones en solución no están afectadas naturalmente por los problemas de un tamaño de partícula en aumento o procesos de desmezcladura, tales como sedimentación o floculación. Sin embargo, en este caso, hay un gran peligro producido por procesos químicos de desintegración. Otra desventaja consiste en que
35 la solubilidad limitada de los ingredientes puede evitar una aplicación de altas dosis.

Como disolventes particularmente apropiados se mostraron en el pasado los hidrocarburos clorofluorados TG 11 (triclorofluorometano), TG 12 (diclorodifluorometano) y TG 114 (diclorotetrafluoroetano). Por adición de codisolventes se puede elevar la solubilidad de los ingredientes. Además, la mayor parte de las veces se deben tomar medidas adicionales en las formulaciones en solución para estabilizar químicamente los componentes disueltos.

Como gases propelentes se emplearon hasta ahora a menudo CFC tales como, por ejemplo, el TG 11 antedicho. Pero como los CFC se ligan con la destrucción de la capa de ozono, se regula su producción y uso de forma gradual. Como insumos se pretende el uso de hidrocarburos fluorados especiales (HFA), que valen como menos dañinos de la capa de ozono, pero también poseen propiedades de solubilidad completamente diferentes. El perfil toxicológico y las propiedades fisicoquímicas tales como, por ejemplo, la presión del vapor determinan cuáles HFA son apropiados para aerosoles para dosificación. Los representantes más prometedores actualmente son TG 134a (1,1,2,2-tetrafluoroetano) y TG 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano).

Para el tratamiento inhalativo, se pueden desear formulaciones en aerosol con dos o más componentes de principios activos. En este caso, se formulan los principios activos en la concentración necesaria de forma unitaria como solución o de forma unitaria como suspensión, lo cual está ligado a menudo con problemas respecto de la estabilidad química o la concentración alcanzable de cada uno de los principios activos. Surgen grandes dificultades cuando en una formulación en suspensión de este tipo no se deja suspender uno de los principios activos o no es consistente o cuando en una formulación en solución uno de los principios activos es químicamente inestable o no se disuelve, en especial al usar HFA como propelente.

Por ello, un objeto de la invención es desarrollar una formulación para aerosoles para dosificación con dos o más principios activos junto con al menos una sustancia tensioactiva que supere las desventajas antes mencionadas.

Descripción de la invención

Sorprendentemente se halló que dos o más principios activos se pueden formular junto con al menos una sustancia tensioactiva en una formulación como solución y como suspensión y esta formulación presenta mejores propiedades.

La invención se refiere a una preparación farmacéutica en forma de formulaciones en aerosol estables con hidrocarburos fluorados como gas propelente, en especial TG 134a y/o TG 227, que está compuesta por dos o más principios activos, en donde al menos un principio activo está formulado como solución y al menos un prin-

5 cipio activo está formulado como suspensión y además la formulación contiene al me-
nos una sustancia tensioactiva, para mejorar las propiedades de la formulación. En
este caso, la preparación farmacéutica según la invención sirve para el tratamiento por
inhalación, en especial de enfermedades del área bucal y traqueal y de las vías aé-
reas, por ejemplo, enfermedades asmáticas y EPOC.

La invención también se refiere a aerosoles para dosificación que contienen la
preparación farmacéutica según la invención.

Descripción detallada de la invención

10 En una realización, se emplea una combinación de principios activos médica-
mente conveniente de dos o más principios activos junto con al menos una sustancia
tensioactiva para aplicación inhalativa o nasal.

15 Como sustancias, formulaciones de sustancias o mezclas de sustancias de
eficacia farmacéutica se emplean todos los compuestos inhalables tales como, por
ejemplo, también macromoléculas inhalables, tal como se revela en el documento EP
1 003 478. Con preferencia, se emplean sustancias, formulaciones de sustancias o
mezclas de sustancias para el tratamiento de enfermedades de las vías áreas que se
usan en el área inhalativa.

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

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

30 Los anticolinérgicos usados se seleccionan preferentemente del grupo com-
puesto por bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, bromuro
de ipratropio, sales de glucopirronio, cloruro de trospio, tolterodina, metobromuro de
éster tropenólico del ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro de éster escopínico del
ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro de éster escopínico del ácido 2-fluoro-2,2-
35 difenilacético, metobromuro de éster tropenólico del ácido 2-fluoro-2,2-difenilacético,

metobromuro de éster tropenólico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico, metobromuro de éster escopínico del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico, metobromuro de éster tro-
penólico del ácido 4,4'-difluorobencílico, metobromuro de éster escopínico del ácido
4,4'-difluorobencílico, metobromuro de éster tropenólico del ácido 3,3'-
5 difluorobencílico, metobromuro de éster escopínico del ácido 3,3'-difluorobencílico,
metobromuro de éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, metobro-
muro de éster tropenólico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de
éster escopínico del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster esco-
pínico del ácido 9-fluoro-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico del
10 ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster escopínico del ácido 9-metil-
fluoren-9-carboxílico, metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido bencílico,
metobromuro de éster ciclopropiltropínico del ácido 2,2-difenilpropiónico, metobromuro
de éster ciclopropiltropínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico,
éster ciclopropiltropínico-metobromuro de ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico,
15 éster ciclopropiltropínico-metobromuro de ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico,
éster ciclopropiltropínico-metobromuro de ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico,
metobromuro de éster ciclopropiltropínico del éster metílico del ácido 4,4'-
difluorobencílico, metobromuro de éster tropenólico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-
carboxílico, metobromuro de éster escopínico del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico,
20 metobromuro de éster tropenólico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro
de éster escopínico del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster tro-
penólico del ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico, metobromuro de éster tropenólico del
ácido 9-difluorometil-xanten-9-carboxílico y metobromuro de éster escopínico del ácido
9-hidroximetil-xanten-9-carboxílico, eventualmente en forma de sus racematos, enan-
25 tiómero o diastereómeros y eventualmente en forma de sus solvatos y/o hidratos.

Los betamiméticos usados se seleccionan preferentemente del grupo com-
puesto por albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenote-
rol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, indacaterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbu-
tamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol,
30 reproterol, rimiterol, ritodrina, salmeterol, salmefamol, soterenot, sulfonterol, tiaramida,
terbutalina, tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-hidroxi-2-(4-
hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencensulfonamida, 5-[2-(5,6-
dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-
(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]-amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-
35 hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-

amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc.-butilamino)etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc.-butilamino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos de tolerancia farmacológica.

Esteroides que pasan a emplearse se eligen, preferiblemente, del grupo consistente en prednisolona, prednisona, propionato de butixocort, RPR-106541, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, ST-126, dexametasona, éster (S)-fluorometílico de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 α -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 α -carbotiónico, éster (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 α -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 α -carbotiónico y dicloroacetato de etipredno (BNP-166), eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros y, eventualmente, en forma de sus sales y derivados, sus solvatos y/o sus hidratos.

Los inhibidores de PDE IV usados se seleccionan preferentemente del grupo compuesto por enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida, NCS-613, pumafentina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida, (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona, 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona, ácido cis[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico], 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol], (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, arofilina, atizoram, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888,

YM-58997, Z-15370, 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina y 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(terc-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros y eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos, solvatos y/o hidratos de tolerancia farmacológica.

Los antagonistas de LTD4 usados se seleccionan preferentemente del grupo compuesto por montelukast, ácido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluoro-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropanacético, ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropanacético, pranlukast, zafirlukast, ácido [2-[[2-(4-terc-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 y L-733321, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos de tolerancia farmacológica, así como eventualmente en forma de sus sales y derivados, de sus solvatos y/o hidratos.

Los inhibidores de quinasa EGFR usados se seleccionan preferentemente del grupo compuesto por cetuximab, trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-

- quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-

5 [(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-
(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-
10 metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-
(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-
[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, eventualmente en forma
de sus racematos, enantiómeros o diastereoisómeros, eventualmente en forma de sus
sales por adición de ácidos farmacológicamente tolerables, sus solvatos y/o hidratos.
Por sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, para cuya forma-
15 ción están eventualmente en condiciones los compuestos, se entienden, por ejemplo,
sales elegidas del grupo consistente en hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro,
hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroaceta-
to, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccina-
to, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferiblemente hidrocloruro, hidrobromu-
15 ro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

Como antialérgicos: cromoglicato disódico, nedocromil.

Como derivados de alcaloides madre de maíz: dihidroergotamina, ergotamina.

20 LPara inhalación se tienen en cuenta medicamentos, formulaciones y mezclas farma-
cológicas con los principios activos antes mencionados, así como sus sales, ésteres,
así como la combinación de estos principios activos, sales y ésteres.

Cuáles de los principios activos antes enumerados se formulan en la prepara-
ción según la invención como solución y cuáles como suspensión, depende de las
combinaciones de principios activos correspondientes y se puede calcular relativamen-
te rápido por ensayos de solución y suspensión.

25 En una realización preferida, se suspenden uno o varios de los siguientes prin-
cipios activos: budesonida, ácido cromoglicínico, nedocromil, reproterol y/o salbutamol
(albuterol) o bien ésteres, sales y/o solvatos que se derivan de estos compuestos y se
disuelven una o varias de las siguientes sustancias: beclometasona, fenoterol, bromu-
ro de ipratropio, orciprenalina y/o bromuro de oxitropio, N-[[2,2-dimetil-4-(2-oxo-2H-
30 piridin-1-il)-6-trifluorometil-2H-1-benzopirán-3-il]metil]-N-hidroxi-acetamida o bien éste-
res, sales y/o solvatos que se derivan de estos compuestos. Se prefieren realizaciones
con dos principios activos diferentes.

35 Con preferencia, la preparación farmacéutica contiene una combinación de
principios activos del grupo de los siguientes principios activos: beclometasona, bude-
sonida, ácido cromoglicínico, fenoterol, flunisolida, fluticasona, ipratropio, nedocromil,

orciprenalina, bromuro de oxitropio, reproterol, salbutamol, salmeterol (albuterol), terbutalina, N-[[2,2-dimetil-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-6-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-il]metil]-N-hidroxi-acetamida, sus ésteres, sales y/o solvatos.

Una realización de especial preferencia de la preparación farmacéutica contiene monohidrato de bromuro de ipratropio disuelto, en especial en combinación con sulfato de salbutamol (sal de albuterol) como principio activo en suspensión.

En todas las realizaciones, los principios activos se emplean en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad que puede producir el éxito del tratamiento. En este caso, la concentración de los principios activos y el volumen por disparo se regula de forma tal que se libera a través de uno o varios disparos la cantidad médicamente necesaria o recomendada del correspondiente principio activo.

Una realización se refiere a formulaciones en las que las partículas suspendidas se estabilizan por adición de sustancias tensioactivas. Esto trae como ventaja que el tamaño de las partículas también permanece farmacéuticamente estable y aceptable durante un período prolongado, por ejemplo, durante el almacenamiento. Se prefieren tamaños de partículas de hasta 20 µm, muy especialmente tamaños de partículas de entre 5 y 15 µm, en el mejor de los casos, 10 µm como máximo. La ventaja de estos tamaños de partículas consiste en que las partículas son suficientemente pequeñas para penetrar profundamente en los pulmones, pero no tan pequeñas como para ser eliminadas nuevamente con el aire de recambio.

Como sustancias tensioactivas son apropiadas todas las sustancias de tolerancia farmacológica, que disponen de un radical hidrocarbonado lipofílico y uno o varios grupos hidrofílicos funcionales, son especialmente apropiados los alcoholes grasos C₅₋₂₀, ácidos grasos C₅₋₂₀, ésteres de ácidos grasos C₅₋₂₀, lecitina, glicéridos, propilenglicolésteres, polioxietilenos, polisorbatos, ésteres de sorbitano y/o hidratos de carbono. Se prefieren ácidos grasos C₅₋₂₀, diésteres de propilenglicol y/o triglicéridos y/o sorbitanos de los ácidos grasos C₅₋₂₀, se prefieren en especial las sales de sodio o de potasio de un ácido graso C₅₋₂₀, un ácido oleico y un mono-, di- o trioleato de sorbitano, una polivinilpirrolidona, un alcohol polivinílico, un éster de sorbitano de polioxietileno, un éster de polioxietilenglicerol, un éster de ácido graso de polioxietileno, un éster de ácido graso de polioxipropileno, un copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, un poliglucósido de alquilo, un cloruro de benzalconio y/o un cloruro de cetilpiridinio.

Se prefieren muy especialmente polivinilpirrolidona K25 (Povidon 25®), mono-laurato de polioxietilen-20-sorbitano, trioleato de polioxietilenglicerol o una combina-

ción de estas sustancias tensioactivas. Según la invención se prefieren en especial monolaurato de polioxietilen-20-sorbitano y trioleato de polioxietilenglicerol, que se conocen y se pueden obtener en el mercado bajo las marcas comerciales Tween®20 y Tagat® TO V.

- 5 Los agentes tensioactivos están contenidos en las formulaciones según la invención preferentemente en una concentración del 0,001 al 5% (m/m), con preferencia especial del 0,01 al 3% (m/m).

- En una realización de la invención de especial preferencia según la invención están contenidos uno o varios, con preferencia uno de los agentes tensioactivos antes mencionados en una concentración del 0,02 al 0,2% (m/m), con preferencia del 0,05 al 0,15% (m/m), en especial del 0,1% (m/m).

- En una realización alternativa de la invención asimismo preferida según la invención, están contenidos uno o varios, con preferencia uno de los agentes tensioactivos antes mencionados en una concentración del 0,3 al 2,5% (m/m), con preferencia del 0,4 al 2% (m/m), con preferencia especial del 0,5 al 1,5% (m/m), también con preferencia del 0,75 al 1,25% (m/m), en especial del 1,0% (m/m).

- Otra ventaja de los agentes tensioactivos mencionados consiste en que también se pueden emplear como lubricantes de válvulas. Por ello, una realización se refiere a formulaciones en las que se añaden los agentes tensioactivos como lubricantes de válvulas.

- En otra realización, se eleva la solubilidad del o de los principios activos por disolver por adición de codisolventes. Esto tiene la ventaja de que el o los principios activos por disolver se pueden formular en una concentración elevada. La adición de un codisolvente no debe llevar en este caso a la superación del umbral crítico de la polaridad de la fase líquida, a partir de la cual aparece una de las desventajas descritas con anterioridad para las partículas suspendidas de principio activo.

- Como codisolventes son apropiados alcoholes de tolerancia farmacológica tales como etanol, ésteres o agua o mezclas de ellos, con preferencia etanol. La concentración del codisolvente referido a toda la formulación es del 0,0001 al 50% (m/m), con preferencia del 0,01 al 25% (m/m). En una realización preferida, la concentración del codisolvente es del 1 al 20% (m/m), con preferencia del 5 al 15% (m/m). Se prefieren muy especialmente aquellas formulaciones según la invención en las que la concentración del codisolvente es del 8 al 12% (m/m), en especial del 10% (m/m).

En el caso de las concentraciones indicadas en el marco de la presente invención, se trata siempre del porcentaje en masa [% m/m] respecto de la masa de la formulación total.

5 En otra realización, se añaden al gas propelente de HFA otros gases propelentes convencionales. Estos gases propelentes añadidos también pueden ser, además de otros hidrocarburos fluorados, hidrocarburos inferiores saturados como propano, butano, isobutano o pentano, siempre que exista para la mezcla una inocuidad farmacológica.

10 En una realización, se añaden a la formulación estabilizantes, lo cual influye ventajosamente la estabilidad farmacéutica de los principios activos también durante un período prolongado, por ejemplo, durante el almacenamiento. En el contexto de la invención, se entienden por estabilizantes aquellas sustancias que prolongan la duración y la capacidad de uso de la preparación farmacéutica, al evitar o retardar las alteraciones químicas de cada uno de los ingredientes, en especial de los principios activos, por ejemplo, por reacciones subsiguientes o de desintegración, o bien al evitar impurezas biológicas. Los estabilizantes preferidos en este sentido son aquellos que influyen el valor del pH de la fase líquida como, por ejemplo, ácidos y/o sus sales. Son particularmente apropiados ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido ascórbico, ácido cítrico y sus sales. Como bactericidas, fungicidas, etc. se prefieren, además, cloruro de benzalconio o tetraacetato de etilendiamina. El más preferido es el ácido cítrico. La concentración de los estabilizantes antes mencionados está comprendida preferentemente en un intervalo del 0,0001 al 0,02% (m/m), con preferencia en un intervalo del 0,0005 al 0,01% (m/m). Las formulaciones de especial preferencia según la invención contienen los estabilizantes mencionados en una concentración del 0,001 al 0,008% (m/m), en donde es particularmente importante según la invención un contenido del 0,002 al 0,006% (m/m), en especial aproximadamente del 0,004% (m/m).

30 Una realización de especial preferencia contiene sulfato de salbutamol en suspensión (sulfato de albuterol), bromuro de ipratropio disuelto, etanol como codisolvente y ácido cítrico como estabilizante. Estas formulaciones de especial preferencia según la invención contienen el principio activo sulfato de salbutamol preferentemente en una concentración del 0,1 al 0,3% (m/m), con preferencia especial del 0,15 al 0,25% (m/m), con preferencia especial del 0,18 al 0,22% (m/m). Estas formulaciones de especial preferencia según la invención contienen, además, hidrato de bromuro de ipratropio en 35 una concentración de preferentemente el 0,02 al 0,05% (m/m), con preferencia espe-

cial del 0,03 al 0,04% (m/m). Se prefieren en especial aquellas composiciones según la invención en las que la relación de las concentraciones previamente mencionadas de ambos principios activos sulfato de salbutamol y monohidrato de bromuro de ipratropio está comprendida en un intervalo de 5:1 a 6:1, con preferencia especial en un
5 intervalo de 5,5 : 1 a 5,9 : 1. Las composiciones según la invención, en las que la relación de las concentraciones de ambos principios activos sulfato de salbutamol y monohidrato de bromuro de ipratropio está comprendida en un intervalo de 5,60 : 1 a 5,85 : 1, en especial en un intervalo de 5,70 : 1 a 5,80 : 1.

En todas las realizaciones, las formulaciones se envasan en recipientes metálicos apropiados para aerosoles para dosificación. Los recipientes metálicos se cierran
10 con válvulas dosificadoras apropiadas. Los recipientes metálicos apropiados son, por ejemplo, latas monobloque de acero inoxidable (DIN 1.4539) de la empresa Presspart Manufacturing Ltd. Blackburn, Reino Unido, con un volumen nominal de 17 ml. Las válvulas dosificadoras apropiadas son, por ejemplo, BK 357 o BK 361 de la empresa
15 Bepak Europe Ltd., King's Lynn, Reino Unido.

El aerosol para dosificación de la invención contiene preferentemente una preparación farmacéutica con una combinación de principios activos del siguiente grupo: beclometasona, budesonida, ácido cromoglicínico, fenoterol, flunisolida, fluticasona, ipratropio, nedocromil, orciprenalina, bromuro de oxitropio, reproterol, salbutamol, salmeterol (albuterol), terbutalina, N-[[2,2-dimetil-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-6-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-il]metil]-N-hidroxi-acetamida, sus ésteres, sales y/o solvatos.
20

El aerosol para dosificación contiene, con preferencia muy especial, una preparación farmacéutica que contiene la combinación de principios activos sulfato de salbutamol (sulfato de albuterol) y monohidrato de bromuro de ipratropio.
25

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Componente	Masa por recipiente [g]	Concentración [% m/m]
Sulfato de salbutamol	0,0312	0,210
Monohidrato de bromuro de ipratropio	0,0055	0,037
Etanol, absoluto	1,4824	10,000
Laurato de polioxietilen-20-sorbitano	0,0741	0,500
Ácido cítrico, anhidro	0,0006	0,004
1,1,1,2-Tetrafluoroetano (HFA 134a)	13,2302	89,249
Suma	14,8240	100,000

Ejemplo 2:

Componente	Masa por recipiente [g]	Concentración [% m/m]
Sulfato de salbutamol	0,0312	0,211
Monohidrato de bromuro de ipratropio	0,0055	0,037
Etanol, absoluto	1,4818	10,000
Laurato de polioxietilen-20-sorbitano	0,1482	1,000
Ácido cítrico, anhidro	0,0006	0,004
1,1,1,2-Tetrafluoroetano (HFA 134a)	13,1508	88,749
Suma	14,81800	100,000

5

10

Ejemplo 3:

Componente	Masa por recipiente [g]	Concentración [% m/m]
Sulfato de salbutamol	0,0312	0,211
Monohidrato de bromuro de ipratropio	0,0055	0,037
Etanol, absoluto	1,4805	10,000
Laurato de polioxietilen-20-sorbitano	0,2961	2,000
Ácido cítrico, anhidro	0,0006	0,004
1,1,1,2-Tetrafluoroetano (HFA 134a)	12,9912	87,748
Suma	14,8050	100,000

Ejemplo 4

Componente	Masa por recipiente [g]	Concentración [% m/m]
Sulfato de salbutamol	0,0312	0,185
Monohidrato de bromuro de ipratropio	0,0055	0,032
Etanol, absoluto	1,6874	10,000
Laurato de polioxietilen-20-sorbitano	0,0844	0,500
Ácido cítrico, anhidro	0,0007	0,004
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropano (HFA 227)	15,0649	89,279
Suma	16,87400	100,000

Ejemplo 5:

Componente	Masa por recipiente [g]	Concentración [% m/m]
Sulfato de salbutamol	0,0312	0,185
Monohidrato de bromuro de ipratropio	0,0055	0,032
Etanol, absoluto	1,6853	10,000
Laurato de polioxietilen-20-sorbitano	0,1685	1,000
Ácido cítrico, anhidro	0,0007	0,004
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropano (HFA 227)	14,9618	88,778
Suma	16,85300	100,000

Ejemplo 6:

Componente	Masa por recipiente [g]	Concentración [% m/m]
Sulfato de salbutamol	0,0312	0,186
Monohidrato de bromuro de ipratropio	0,0055	0,032
Etanol, absoluto	1,6810	10,000
Laurato de polioxietilen-20-sorbitano	0,3362	2,000
Ácido cítrico, anhidro	0,0007	0,004
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropano (HFA 227)	14,7555	87,778
Suma	16,81000	100,000

Ejemplo 7:

Componente	Masa por recipiente [g]	Concentración [% m/m]
Sulfato de salbutamol	0,0312	0,210
Monohidrato de bromuro de ipratropio	0,0055	0,037
Etanol, absoluto	1,4824	10,000
Trioleato de polioxietilenglicerol	0,0741	0,500
Ácido cítrico, anhidro	0,0006	0,004
1,1,1,2-Tetrafluoroetano (HFA 134a)	13,2302	89,249
Suma	14,8240	100,000

Ejemplo 8:

Componente	Masa por recipiente [g]	Concentración [% m/m]
Sulfato de salbutamol	0,0312	0,211
Monohidrato de bromuro de ipratropio	0,0055	0,037
Etanol, absoluto	1,4818	10,000
Trioleato de polioxietilenglicerol	0,1482	1,000
Ácido cítrico, anhidro	0,0006	0,004
1,1,1,2-Tetrafluoroetano (HFA 134a)	13,1508	88,749
Suma	14,81800	100,000

Ejemplo 9:

Componente	Masa por recipiente [g]	Concentración [% m/m]
Sulfato de salbutamol	0,0312	0,211
Monohidrato de bromuro de ipratropio	0,0055	0,037
Etanol, absoluto	1,4805	10,000
Trioleato de polioxietilenglicerol	0,2961	2,000
Ácido cítrico, anhidro	0,0006	0,004
1,1,1,2-Tetrafluoroetano (HFA 134a)	12,9912	87,748
Suma	14,8050	100,000

Ejemplo 10:

Componente	Masa por recipiente [g]	Concentración [% m/m]
Sulfato de salbutamol	0,0312	0,185
Monohidrato de bromuro de ipratropio	0,0055	0,032
Etanol, absoluto	1,6874	10,000
Trioleato de polioxietilenglicerol	0,0844	0,500
Ácido cítrico, anhidro	0,0007	0,004
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropano (HFA 227)	15,0649	89,279
Suma	16,87400	100,000

Ejemplo 11:

Componente	Masa por recipiente [g]	Concentración [% m/m]
Sulfato de salbutamol	0,0312	0,185
Monohidrato de bromuro de ipratropio	0,0055	0,032
Etanol, absoluto	1,6853	10,000
Trioleato de polioxietilenglicerol	0,1685	1,000
Ácido cítrico, anhidro	0,0007	0,004
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropano (HFA 227)	14,9618	88,778
Suma	16,85300	100,000

Ejemplo 12:

Componente	Masa por recipiente [g]	Concentración [% m/m]
Sulfato de salbutamol	0,0312	0,186
Monohidrato de bromuro de ipratropio	0,0055	0,032
Etanol, absoluto	1,6810	10,000
Trioleato de polioxietilenglicerol	0,3362	2,000
Ácido cítrico, anhidro	0,0007	0,004
1,1,1,2,3,3,3-Heptafluoropropano (HFA 227)	14,7555	87,778
Suma	16,81000	100,000

REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica para aerosoles para dosificación operados con gas propelente con un hidrocarburo fluorado (HFA) como propelente que contienen una combinación de principios activos de dos o más principios activos y que se caracterizan porque al menos un principio activo está presente en forma disuelta además de otro principio activo en forma de partículas suspendidas junto con al menos una sustancia tensioactiva.
2. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la combinación de principios activos está compuesta de dos principios activos.
3. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el propelente es TG 134a y/o TG 227.
4. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la preparación contiene un codisolvente.
5. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque el codisolvente contiene uno o varios alcoholes de tolerancia farmacológica, un éster de de tolerancia farmacológica, agua o sus mezclas.
6. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque el codisolvente es etanol.
7. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, 5 ó 6, caracterizada porque el codisolvente está presente en una concentración del 0,0001 al 50% (m/m) referido a la formulación total.
8. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque el codisolvente está presente en una concentración del 5 al 15% (m/m), con preferencia del 8 al 12% (m/m) referido a toda la formulación.
9. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la preparación se estabiliza por medio de un estabilizante.
10. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada porque el estabilizante contiene uno o varios ácidos y/o sus sales.
11. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada porque el o los estabilizantes contienen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido ascórbico, ácido cítrico, cloruro de benzalconio y/o tetraacetato de etilendiamina y/o una sal de ellos.
12. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada porque el estabilizante es ácido cítrico.

13. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes 9, 10, 11 ó 12, caracterizada porque el estabilizante está contenido en una concentración del 0,0001 al 0,02% (m/m), con preferencia del 0,0005 al 0,01% (m/m) referido a toda la formulación.
- 5 14. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada porque el codisolvente está presente en una concentración del 0,001 al 0,008% (m/m), con preferencia del 0,002 al 0,006% (m/m) referido a toda la formulación.
- 10 15. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes 1 a 14, caracterizada porque la preparación contiene al menos una sustancia tensioactiva.
- 15 16. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizada porque la sustancia tensioactiva es una sal de sodio o de potasio de un ácido graso C₅₋₂₀, un ácido oleico, una polivinilpirrolidona, un alcohol polivinílico, un éster de polioxietilensorbitano, un éster de polioxietilenglicerol, un éster de ácido graso de polioxietileno, un éster de ácido graso de polioxipropileno, un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, un alquilpoliglocósido, un cloruro de benzalconio o un cloruro de cetilpiridinio o una combinación de estas sustancias tensioactivas.
- 20 17. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizada porque la sustancia tensioactiva es polivinilpirrolidona K25, monolaurato de polioxietilen-20-sorbitano o trioleato de polioxietilenglicerol o una combinación de estas sustancias tensioactivas.
- 25 18. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, 16 ó 17, caracterizada porque la sustancia tensioactiva está presente en una concentración entre el 0,001 y el 5% (m/m), con preferencia entre el 0,01 y el 3% (m/m).
- 30 19. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizada porque la sustancia tensioactiva está presente en una concentración entre el 0,02 y el 0,2% (m/m), con preferencia entre el 0,05 y el 0,15% (m/m).
- 35 20. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizada porque la sustancia tensioactiva está contenida en una concentración del 0,3 al 2,5% (m/m), con preferencia del 0,4 al 2% (m/m), con preferencia especial del 0,5 al 1,5% (m/m), con mayor preferencia del 0,75 al 1,25% (m/m).
21. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la combinación de principios activos contiene uno o varios principios activos del grupo de anticolinérgicos, betamiméticos, esteroides, inhibidores de la fosfodiesterasa IV, antagonistas de LTD4, inhibidores de la EGFR-

quinasa, antialérgicos, derivados de alcaloides madre de maíz, triptanos, antagonistas de CGRP e inhibidores de la fosfodiesterasa.

- 22. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la combinación de principios activos contiene beclometasona, budesonida, ácido cromoglicínico, fenoterol, flunisolida, fluticasona, ipratropio, nedocromil, orciprenalina, bromuro de oxitropio, reproterol, salbutamol, salmeterol (albuterol), terbutalina, N-[[2,2-dimetil-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-6-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-il]metil]-N-hidroxi-acetamida, sus ésteres, sales y/o solvatos.
- 23. Preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque contiene la combinación de principios activos sulfato de salbutamol (sulfato de albuterol) y monohidrato de bromuro de ipratropio.
- 24. Aerosoles para dosificación que contienen una preparación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes 1-23.

RESUMEN

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones farmacéuticas para aerosoles con al menos dos o más principios activos junto con al menos una sustancia tensioactiva para aplicación inhalativa o nasal.

- 5 En particular, la invención se refiere a preparaciones farmacéuticas para aerosoles para dosificación operados con propelente con un hidrocarburo fluorado (HFA) como propelente, que contienen una combinación de principios activos de dos o más principios activos, en donde hay al menos un principio activo en forma disuelta además de al menos otro principio activo en forma de partículas suspendidas junto con al me-
- 10 nos una sustancia tensioactiva.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

52

International application No
PCT/EP2007/051095

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K31/137 A61K31/46

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

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, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/65464 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]) 23 December 1999 (1999-12-23) page 1, line 5 - page 7, line 35; claims 1-21; examples 1-4	1-24
X	GB 2 332 372 A (MINNESOTA MINING & MFG, [US]) 23 June 1999 (1999-06-23) page 3, line 4 - page 6, line 35; claims 1-15; examples 1-21	1-24
X	WO 2004/019985 A (CIPLA LTD [IN]; LULLA AMAR [IN]; MALHOTRA GEENA [IN]; WAIN CHRISTOPHER) 11 March 2004 (2004-03-11) page 4, line 10 - page 6, line 3; claims 4-14; examples 19-21 page 7, line 31	1-24
	-/-	

☒ 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 September 2007

Date of mailing of the international search report

21/09/2007

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

TOULACIS, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

53

International application No
PCT/EP2007/051095

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92/22286 A (MINNESOTA MINING & MFG [US]) 23 December 1992 (1992-12-23) the whole document	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/051095

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9965464	A	23-12-1999	AT 253896 T	15-11-2003
			AU 759222 B2	10-04-2003
			AU 4552199 A	05-01-2000
			BG 105033 A	28-09-2001
			BR 9911351 A	13-03-2001
			CA 2335065 A1	23-12-1999
			CN 1307470 A	08-08-2001
			DK 1087750 T3	26-01-2004
			EE 200000759 A	15-04-2002
			EP 1087750 A1	04-04-2001
			ES 2211108 T3	01-07-2004
			HK 1037974 A1	07-01-2005
			HR 20000867 A2	31-10-2001
			HU 0104734 A2	29-05-2002
			ID 27554 A	12-04-2001
			JP 2003522102 T	22-07-2003
			NO 20006318 A	30-01-2001
			NZ 509418 A	30-06-2003
			PL 345685 A1	02-01-2002
			PT 1087750 T	27-02-2004
			RU 2218152 C2	10-12-2003
			SK 19392000 A3	10-07-2001
			TR 200003721 T2	21-06-2001
			TW 528606 B	21-04-2003
GB 2332372	A	23-06-1999	AT 287699 T	15-02-2005
			AU 759746 B2	01-05-2003
			AU 1248699 A	28-06-1999
			BR 9813397 A	10-10-2000
			CA 2311450 A1	17-06-1999
			DE 69828817 D1	03-03-2005
			DE 69828817 T2	18-05-2006
			EP 1037604 A1	27-09-2000
			ES 2234165 T3	16-06-2005
			WO 9929296 A1	17-06-1999
			JP 2001525354 T	11-12-2001
			PT 1037604 T	31-05-2005
WO 2004019985	A	11-03-2004	AU 2003260754 A1	19-03-2004
			CA 2496699 A1	11-03-2004
			EP 1531866 A1	25-05-2005
			JP 2005539046 T	22-12-2005
			US 2006035874 A1	16-02-2006
WO 9222286	A	23-12-1992	AU 2178392 A	12-01-1993
			IE 921851 A1	16-12-1992
			MX 9202855 A1	01-12-1992
			ZA 9204206 A	31-03-1993

54

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/051095

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K9/00 A61K31/137 A61K31/46		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99/65464 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]) 23. Dezember 1999 (1999-12-23) Seite 1, Zeile 5 - Seite 7, Zeile 35; Ansprüche 1-21; Beispiele 1-4	1-24
X	GB 2 332 372 A (MINNESOTA MINING & MFG [US]) 23. Juni 1999 (1999-06-23) Seite 3, Zeile 4 - Seite 6, Zeile 35; Ansprüche 1-15; Beispiele 1-21	1-24
X	WO 2004/019985 A (CIPLA LTD [IN]; LULLA AMAR [IN]; MALHOTRA GEENA [IN]; WAIN CHRISTOPHER) 11. März 2004 (2004-03-11) Seite 4, Zeile 10 - Seite 6, Zeile 3; Ansprüche 4-14; Beispiele 19-21 Seite 7, Zeile 31	1-24
----- -/--		
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 13. September 2007		Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts 21/09/2007
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter TOULACIS, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

36

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/051095

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 92/22286 A (MINNESOTA MINING & MFG [US]) 23. Dezember 1992 (1992-12-23) das ganze Dokument	1-24

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/051095

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9965464	A	23-12-1999	AT 253896 T 15-11-2003
			AU 759222 B2 10-04-2003
			AU 4552199 A 05-01-2000
			BG 105033 A 28-09-2001
			BR 9911351 A 13-03-2001
			CA 2335065 A1 23-12-1999
			CN 1307470 A 08-08-2001
			DK 1087750 T3 26-01-2004
			EE 200000759 A 15-04-2002
			EP 1087750 A1 04-04-2001
			ES 2211108 T3 01-07-2004
			HK 1037974 A1 07-01-2005
			HR 20000867 A2 31-10-2001
			HU 0104734 A2 29-05-2002
			ID 27554 A 12-04-2001
			JP 2003522102 T 22-07-2003
			NO 20006318 A 30-01-2001
			NZ 509418 A 30-06-2003
			PL 345685 A1 02-01-2002
			PT 1087750 T 27-02-2004
			RU 2218152 C2 10-12-2003
			SK 19392000 A3 10-07-2001
			TR 200003721 T2 21-06-2001
			TW 528606 B 21-04-2003
GB 2332372	A	23-06-1999	AT 287699 T 15-02-2005
			AU 759746 B2 01-05-2003
			AU 1248699 A 28-06-1999
			BR 9813397 A 10-10-2000
			CA 2311450 A1 17-06-1999
			DE 69828817 D1 03-03-2005
			DE 69828817 T2 18-05-2006
			EP 1037604 A1 27-09-2000
			ES 2234165 T3 16-06-2005
			WO 9929296 A1 17-06-1999
			JP 2001525354 T 11-12-2001
			PT 1037604 T 31-05-2005
WO 2004019985	A	11-03-2004	AU 2003260754 A1 19-03-2004
			CA 2496699 A1 11-03-2004
			EP 1531866 A1 25-05-2005
			JP 2005539046 T 22-12-2005
			US 2006035874 A1 16-02-2006
WO 9222286	A	23-12-1992	AU 2178392 A 12-01-1993
			IE 921851 A1 16-12-1992
			MX 9202855 A1 01-12-1992
			ZA 9204206 A 31-03-1993

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 8 - 60,424
FECHA : JULIO 28 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-082052- -00000-0000

Fecha: 2008-08-06 16:37:39 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678332	28/07/2008	43,095,000.00

***** 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 ASUNTO No.

Cdo 13736-841-077-5



No. 08-082052- -00000-0000

Fecha: 2008-08-06 16:37:39

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 59

**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 []

Diego
Firma Responsable

Fecha

06-08-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.cowww.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GBMH & CO KG

REFERENCIA	Radicación No.	08 82052
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/051095
	Fecha inicio fase nacional	09/09/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11592

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

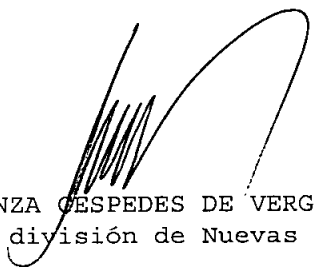
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

62

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 82052


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 SET. 2008
adpall