

(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
15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/004724 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/46**,
A61P 11/00, A61K 31/4468 // (A61K 31/46, 31:4468)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006667

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Juni 2003 (25.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 30 750.4 9. Juli 2002 (09.07.2002) DE

(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).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **PAIRET, Michel**
[FR/DE]; Birkenharderstrasse 6, 88400 Biberach (DE).
MEADE, Christopher, John, Montague [GB/DE];
Burgstrasse 104, 55411 Bingen (DE). **PIEPER, Michael,**
P. [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 45, 88400 Biber-
ach (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA GMBH & CO. KG**; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

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

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

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING NOVEL ANTICHOLINERGIC AGENTS AND
NK1-RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS NEUER ANTICHOLINERGIKA UND NK1-
REZEPTOR-ANTAGONISTEN

(57) Abstract: The invention relates to novel pharmaceutical compositions comprising novel anticholinergic agents and NK1-re-
ceptor antagonists, method for production and use thereof in the treatment of respiratory diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis neuer Anticholi-
nergika und NK1-Rezeptor-Antagonisten, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atem-
wegserkrankungen.



WO 2004/004724 A1

Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis neuer Anticholinergika und NK₁-Rezeptor-Antagonisten

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
5 neuer Anticholinergika und NK₁-Rezeptor-Antagonisten, Verfahren zu deren
Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Beschreibung der Erfindung

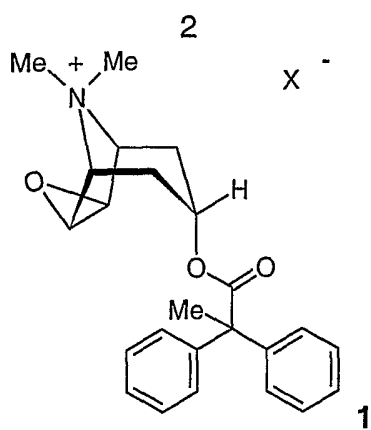
Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
10 neuer Anticholinergika und NK₁-Rezeptor-Antagonisten, Verfahren zu deren
Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Überraschenderweise kann ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt,
insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen
15 und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet werden, wenn ein oder
mehrere, bevorzugt ein neues Anticholinergikum der Formel **1** gemeinsam mit einem
oder mehreren, bevorzugt einem NK₁-Rezeptor-Antagonisten **2** zur Anwendung
gelangen. Aufgrund dieses synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßen
Arzneimittelkombinationen unter geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der
20 sonst üblichen Monotherapie der Einzelverbindungen der Fall ist.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen sind überraschenderweise ferner
sowohl durch einen raschen Wirkungseintritt, als auch durch eine langandauernde
Wirkdauer gekennzeichnet. Dies ist von hoher Bedeutung für das Wohlbefinden des
25 Patienten, da er einerseits nach Applikation der Kombination eine rasche
Verbesserung seines Zustands verspürt und andererseits aufgrund der langen
Wirkdauer eine einmal pro Tag erfolgende Applikation ausreichend ist.

Die vorstehend genannten Effekte werden sowohl bei gleichzeitiger Applikation
innerhalb einer einzigen Wirkstoffformulierung als auch bei sukzessiver Applikation
30 der beiden Wirkstoffe in getrennten Formulierungen beobachtet. Erfindungsgemäß
bevorzugt ist die gleichzeitige Applikation der beiden Wirkstoffbestandteile in einer
einzigen Formulierung.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gelangen als Anticholinergikum die Salze der
35 Formel **1**



worin

X^- ein einfach negativ geladenes Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat bedeutet zur Anwendung.

Bevorzugt gelangen die Salze der Formel 1 zur Anwendung, worin

X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet.

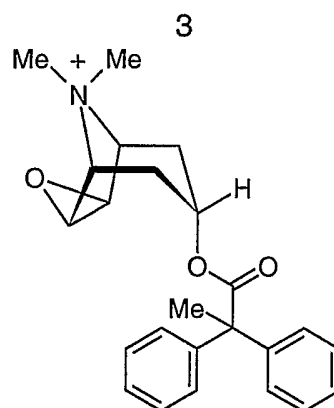
Besonders bevorzugt gelangen die Salze der Formel 1 zur Anwendung, worin

X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist dasjenige Salz der Formel 1, in dem X^- für Bromid steht.

Die Salze der Formel 1 sind aus der Internationalen Patentanmeldung WO 02/32899 bekannt.

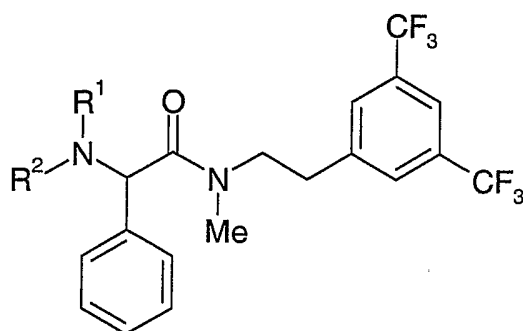
Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist eine explizite Bezugnahme auf das pharmakologisch aktive Kation der Formel



durch Verwendung der Bezeichnung 1' zu erkennen. Eine Bezugnahme auf Verbindungen 1 schließt naturgemäß eine Bezugnahme auf das Kation 1' mit ein.

- 5 Ein im Rahmen der vorliegenden Erfindung erfolgende Bezugnahme auf die erfindungsgemäß einsetzbaren Salze 1 schließt gegebenenfalls erhältlich Hydrate und Solvate dieser Verbindungen mit ein.

- Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter NK₁-Rezeptor-Antagonisten (im Folgenden 2) Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid (BIIF 1149), CP-122721, FK-888, NKP 608C, NKP 608A, CGP 60829, SR 48968(Saredutant), SR 140333 (Nolpitantium besilate/chloride), LY 303 870 (Lanepitant), MEN-11420 (Nepadutant), SB 223412, MDL-105172A, MDL-103896, MEN-11149, MEN-11467, DNK 333A, SR-144190, YM-49244, YM-44778, ZM-274773, MEN-10930, S-19752, Neuronorm, YM-35375, DA-5018, Aprepitant (MK-869), L-754030, CJ-11974, L-758298, DNK-33A, 6b-I, CJ-11974, TAK-637, GR 205171 und den Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel 3

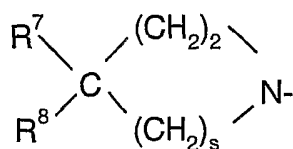
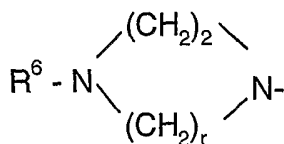


3

worin

R¹ und R² zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel

4



5

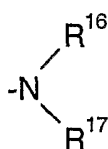
bilden, worin r und s 2 oder 3 sind;

- 10 R^6 H, $-\text{C}_1\text{-C}_5\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_5\text{-Alkenyl}$, Propinyl, Hydroxy($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkyl, Methoxy($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkyl, Di($\text{C}_1\text{-C}_3$)alkylamino($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkyl, Amino($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkyl, Amino, Di($\text{C}_1\text{-C}_3$)alkylamino, Monofluor- bis Perfluor($\text{C}_1\text{-C}_2$)alkyl, N-Methylpiperidiny, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl bedeutet,

15

R^7 eine der Bedeutungen (a) bis (d) hat,

- (a) Hydroxy
(b) 4-Piperidinopiperidyl,
(c)



20

worin R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander

H, ($\text{C}_1\text{-C}_4$)Alkyl, ($\text{C}_3\text{-C}_6$)Cycloalkyl, Hydroxy($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkyl, Dihydroxy($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkyl, ($\text{C}_1\text{-C}_3$)Alkoxy($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkyl, Phenyl($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl oder Di($\text{C}_1\text{-C}_3$)alkylamino($\text{C}_2\text{-C}_4$)alkyl sind,

25

R^8 H bedeutet,

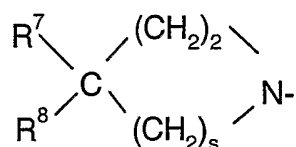
gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der Enantiomere, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

30

Die vorstehend genannten Verbindungen der Formel **3** sind beispielsweise aus den Internationalen Patentanmeldungen WO 96/32386, WO 97/32865 und WO 02/32865 bekannt, auf die an dieser Stelle vollinhaltlich Bezug genommen wird.

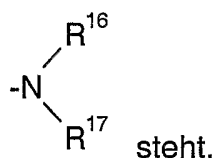
Bevorzugt ist die Verbindung 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus BIIF 1149, CP-122721, CGP 60829, MK-869, CJ-11974, GR 205171 und den Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel 3, worin

- 5 R^1 und R^2 zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel



- 10 bilden, worin s 2 oder 3 ist;

R^7 für eine Gruppe



15

worin R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander

H, (C₁-C₄)Alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, Hydroxy(C₂-C₄)alkyl,

Dihydroxy(C₂-C₄)alkyl, (C₁-C₃)Alkoxy(C₂-C₄)alkyl, Phenyl(C₁-

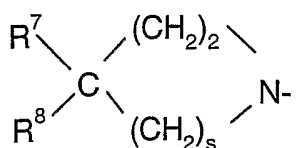
C₄)alkyl oder Di(C₁-C₃)alkylamino(C₂-C₄)alkyl sind,

20

R^8 H bedeutet,

gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der Enantiomere, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

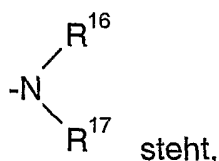
- 25 Besonders bevorzugt ist die Verbindung 2 ausgewählt aus BIIF1149 und den Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel 3, worin R^1 und R^2 zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel



30

bilden, worin s 2 ist und

R⁷ für eine Gruppe



5

worin R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander

H, (C₁-C₄)Alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, Hydroxy(C₂-C₄)alkyl oder Dihydroxy(C₂-C₄)alkyl sind,

R⁸ H bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und

10 Gemische der Enantiomere, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

Ganz besonders bevorzugt sind als Verbindungen 2 N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-

15 phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid und N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid

20 gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der Enantiomere, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

25 Von besonderer Bedeutung ist das N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid, gegebenenfalls in Form seiner Enantiomere, bevorzugt in Form seines (S)-Enantiomers, gegebenenfalls in Form der Gemische der Enantiomere, sowie gegebenenfalls in Form seiner Racemate.

30

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden, soweit nicht anders definiert, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen betrachtet. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl (Isopropyl), n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl (tert. Butyl), etc.. Dabei sind von den Definitionen Propyl, Butyl und Pentyl die

35

jeweiligen isomeren Reste stets mit umfaßt. Hydroxy- oder Dihydroxyalkylgruppen stellen Alkylgruppen dar, die durch eine oder zwei Hydroxygruppen substituiert sind.

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl etc.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Als Beispiele seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cylobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cylopropylethyl, Cyclobutylethyl etc. genannt.

Alkyloxy, welches gegebenenfalls auch als Alkoxy bezeichnet werden kann, steht für eine über ein Sauerstoffatom gebundene, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe. Besonders bevorzugt ist die Methoxygruppe.

Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten NK₁-Rezeptor-Antagonisten 2 schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

Unter den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von 2 gebildet werden können, werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure sind. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Verbindungen 2 die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Acetat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Maleinsäure und Methansulfonat.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2 erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch pulverförmige Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten. Die inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter Lösungen der Arzneimittelkombination bestehend aus 1 und 2 erfolgen.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft dementsprechend ein Arzneimittel, welches eine Kombination aus 1 und 2 enthält.

- 5 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches ein oder mehrere Salze 1 und ein oder mehrere Verbindungen 2, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate enthält. Auch hierbei können die Wirkstoffe entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel,
10 die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

- Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff bzw. Hilfsstoff enthält. Ein weitere Aspekt der vorliegenden
15 Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff bzw. Hilfsstoff enthält.

- Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1 und 2 zur Herstellung eines therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 enthaltenden Arzneimittels zur
20 Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis, sofern eine Behandlung mit NK₁-Rezeptor-Antagonisten aus therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch
25 simultane oder sukzessive Applikation.

- Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1 und 2 zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen,
30 insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis, sofern eine Behandlung mit NK₁-Rezeptor-Antagonisten aus therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch simultane oder sukzessive Applikation.

- 35 In den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 können die Bestandteile 1 und 2 in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate enthalten sein.

Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1 und 2 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Verbindungen 1 bzw. 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden

5 Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Verbindungen sowie aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkstärke. In der Regel können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die Verbindungen 1 und 2 in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:100 bis 100:1, bevorzugt von 1:80 bis 80:1, 10 liegen. Bei den besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen, die neben einer Verbindung der Formel 1 eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus BIIF 1149, CGP 60829, MK-869, CJ-11974, GR 205171, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2- 15 hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid und N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4- 20 [cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid sowie den Arylglycinamiderivaten der Formel 3 als NK₁-Rezeptor-Antagonist 2 enthalten, liegen die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 besonders bevorzugt in einem Bereich, in dem 1 und 2 in Verhältnissen von 1:50 bis 50:1, ferner bevorzugt von 1:20 bis 20:1 enthalten sind.

25 Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 das Kation 1' und NK₁-Rezeptor-Antagonisten 2 in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten:

30 1:50; 1:49; 1:48; 1:47; 1:46; 1:45; 1:44; 1:43; 1:42; 1:41; 1:40; 1:39; 1:38; 1:37; 1:36; 1:35; 1:34; 1:33; 1:32; 1:31; 1:30; 1:29; 1:28; 1:27; 1:26; 1:25; 1:24; 1:23; 1:22; 1:21; 1:20; 1:19; 1:18; 1:17; 1:16; 1:15; 1:14; 1:13; 1:12; 1:11; 1:10; 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5; 1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1; 7:1; 8:1; 9:1; 10:1; 11:1; 12:1; 13:1; 14:1; 15:1; 16:1; 17:1; 18:1; 19:1; 20:1.

35 Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß 1 und 2 gemeinsam in Dosierungen von 0,01 bis 10000 µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000 µg, besonders bevorzugt von 1 bis 1500 µg, ferner bevorzugt von 50 bis 1200 µg pro Einmalgabe enthalten sind. Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche

Menge an 1' und NK₁-Rezeptor-Antagonist 2, daß die Gesamtdosierung pro

Einmalgabe 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg,
145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg,
200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg,
255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg,
310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg,
365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg,
420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg,
475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg,
530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg, 580µg,
585µg, 590µg, 595µg, 600µg, 605µg, 610µg, 615µg, 620µg, 625µg, 630µg, 635µg,
640µg, 645µg, 650µg, 655µg, 660µg, 665µg, 670µg, 675µg, 680µg, 685µg, 690µg,
695µg, 700µg, 705µg, 710µg, 715µg, 720µg, 725µg, 730µg, 735µg, 740µg, 745µg,
750µg, 755µg, 760µg, 765µg, 770µg, 775µg, 780µg, 785µg, 790µg, 795µg, 800µg,
805µg, 810µg, 815µg, 820µg, 825µg, 830µg, 835µg, 840µg, 845µg, 850µg, 855µg,
860µg, 865µg, 870µg, 875µg, 880µg, 885µg, 890µg, 895µg, 900µg, 905µg, 910µg,
915µg, 920µg, 925µg, 930µg, 935µg, 940µg, 945µg, 950µg, 955µg, 960µg, 965µg,
970µg, 975µg, 980µg, 985µg, 990µg, 995µg, 1000µg, 1005µg, 1010µg, 1015µg,
1020µg, 1025µg, 1030µg, 1035µg, 1040µg, 1045µg, 1050µg, 1055µg, 1060µg,

1065µg, 1070µg, 1075µg, 1080µg, 1085µg, 1090µg, 1095µg, 1100µg oder
ähnliches beträgt. Vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe sind
nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen, sondern
dienen nur als beispielhaft offenbarte Dosierungen. Selbstverständlich sind
beispielsweise auch Dosierungen, die um o.g. Zahlenwerte in einem Bereich von ca.
+/- 2,5µg schwanken, von den vorliegenden exemplarisch erläuterten Werten
umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen können die Wirkstoffe 1' und 2 in den
vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten sein.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können
die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an 1' und
NK₁-Rezeptor-Antagonist 2 enthalten, daß pro Einmalgabe 16,5µg 1' und 25µg 2,
16,5µg 1' und 50µg 2, 16,5µg 1' und 100µg 2, 16,5µg 1' und 200µg 2, 16,5µg 1' und
300µg 2, 16,5µg 1' und 400µg 2, 16,5µg 1' und 500µg 2, 16,5µg 1' und 600µg 2,
16,5µg 1' und 700µg 2, 16,5µg 1' und 800µg 2, 16,5µg 1' und 900µg 2, 16,5µg 1'
und 1000µg 2, 33,1µg 1' und 25µg 2, 33,1µg 1' und 50µg 2, 33,1µg 1' und 100µg 2,
33,1µg 1' und 200µg 2, 33,1µg 1' und 300µg 2, 33,1µg 1' und 400µg 2, 33,1µg 1'
und 500µg 2, 33,1µg 1' und 600µg 2, 33,1µg 1' und 700µg 2, 33,1µg 1' und 800µg 2,
33,1µg 1' und 900µg 2, 33,1µg 1' und 1000µg 2, 49,5µg 1' und 25µg 2, 49,5µg 1'
und 50µg 2, 49,5µg 1' und 100µg 2, 49,5µg 1' und 200µg 2, 49,5µg 1' und 300µg 2,

49,5µg 1' und 400µg 2, 49,5µg 1' und 500µg 2, 49,5µg 1' und 600µg 2, 49,5µg 1' und 700µg 2, 49,5µg 1' und 800µg 2, 49,5µg 1' und 900µg 2, 49,5µg 1' und 1000µg 2, 82,6µg 1' und 25µg 2, 82,6µg 1' und 50µg 2, 82,6µg 1' und 100µg 2, 82,6µg 1' und 200µg 2, 82,6µg 1' und 300µg 2, 82,6µg 1' und 400µg 2, 82,6µg 1' und 500µg 2,
 5 82,6µg 1' und 600µg 2, 82,6µg 1' und 700µg 2, 82,6µg 1' und 800µg 2, 82,6µg 1' und 900µg 2, 82,6µg 1' und 1000µg 2, 165,1µg 1' und 25µg 2, 165,1µg 1' und 50µg 2, 165,1µg 1' und 100µg 2, 165,1µg 1' und 200µg 2, 165,1µg 1' und 300µg 2, 165,1µg 1' und 400µg 2, 165,1µg 1' und 500µg 2, 165,1µg 1' und 600µg 2, 165,1µg 1' und 700µg 2, 165,1µg 1' und 800µg 2, 165,1µg 1' und 900µg 2, 165,1µg 1' und 1000µg 2,
 10 206,4µg 1' und 25µg 2, 206,4µg 1' und 50µg 2, 206,4µg 1' und 100µg 2, 206,4µg 1' und 200µg 2, 206,4µg 1' und 300µg 2, 206,4µg 1' und 400µg 2, 206,4µg 1' und 500µg 2 oder 206,4µg 1' und 600µg 2, 206,4µg 1' und 700µg 2, 206,4µg 1' und 800µg 2, 206,4µg 1' und 900µg 2, 206,4µg 1' und 1000µg 2, 412,8µg 1' und 25µg 2, 412,8µg 1' und 50µg 2, 412,8µg 1' und 100µg 2, 412,8µg 1' und 200µg 2,
 15 412,8µg 1' und 300µg 2, 412,8µg 1' und 400µg 2, 412,8µg 1' und 500µg 2 oder 412,8µg 1' und 600µg 2, 412,8µg 1' und 700µg 2, 412,8µg 1' und 800µg 2, 412,8µg 1' und 900µg 2, 412,8µg 1' und 1000µg 2 appliziert werden.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die
 20 Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 für das Bromid steht, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2:
 20µg 1 und 25µg 2, 20µg 1 und 50µg 2, 20µg 1 und 100µg 2, 20µg 1 und 200µg 2, 20µg 1 und 300µg 2, 20µg 1 und 400µg 2, 20µg 1 und 500µg 2, 20µg 1 und 600µg 2,
 25 20µg 1 und 700µg 2, 20µg 1 und 800µg 2, 20µg 1 und 900µg 2, 20µg 1 und 1000µg 2, 40µg 1 und 25µg 2, 40µg 1 und 50µg 2, 40µg 1 und 100µg 2, 40µg 1 und 200µg 2, 40µg 1 und 300µg 2, 40µg 1 und 400µg 2, 40µg 1 und 500µg 2, 40µg 1 und 600µg 2, 40µg 1 und 700µg 2, 40µg 1 und 800µg 2, 40µg 1 und 900µg 2, 40µg 1 und 1000µg 2, 60µg 1 und 25µg 2, 60µg 1 und 50µg 2, 60µg 1 und 100µg 2, 60µg 1 und 200µg 2, 60µg 1 und 300µg 2, 60µg 1 und 400µg 2, 60µg 1 und 500µg 2,
 30 60µg 1 und 600µg 2, 60µg 1 und 700µg 2, 60µg 1 und 800µg 2, 60µg 1 und 900µg 2, 60µg 1 und 1000µg 2, 100µg 1 und 25µg 2, 100µg 1 und 50µg 2, 100µg 1 und 100µg 2, 100µg 1 und 200µg 2, 100µg 1 und 300µg 2, 100µg 1 und 400µg 2, 100µg 1 und 500µg 2, 100µg 1 und 600µg 2, 100µg 1 und 700µg 2, 100µg 1 und 800µg 2,
 35 100µg 1 und 900µg 2, 100µg 1 und 1000µg 2, 200µg 1 und 25µg 2, 200µg 1 und 50µg 2, 200µg 1 und 100µg 2, 200µg 1 und 200µg 2, 200µg 1 und 300µg 2, 200µg 1 und 400µg 2, 200µg 1 und 500µg 2, 200µg 1 und 600µg 2, 200µg 1 und 700µg 2, 200µg 1 und 800µg 2, 200µg 1 und 900µg 2, 200µg 1 und 1000µg 2, 250µg 1 und 25µg 2, 250µg 1 und 50µg 2, 250µg 1 und 100µg 2, 250µg 1 und 200µg 2, 250µg 1

und 300µg 2, 250µg 1 und 400µg 2, 250µg 1 und 500µg 2, 250µg 1 und 600µg 2, 250µg 1 und 700µg 2, 250µg 1 und 800µg 2, 250µg 1 und 900µg 2, 250µg 1 und 1000µg 2, 500µg 1 und 25µg 2, 500µg 1 und 50µg 2, 500µg 1 und 100µg 2, 500µg 1 und 200µg 2, 500µg 1 und 300µg 2, 500µg 1 und 400µg 2, 500µg 1 und 500µg 2,
5 500µg 1 und 600µg 2, 500µg 1 und 700µg 2, 500µg 1 und 800µg 2, 500µg 1 und 900µg 2 oder 500µg 1 und 1000µg 2.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 erfolgt bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1 und 2 in
10 inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden.

Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der
15 genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 entweder gemeinsam in einer oder in zwei
20 getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

A) Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen

25 Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können 1 und 2 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

Sind die Wirkstoffe 1 und 2 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen
30 Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose, Trehalose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid,
35 Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu $250\mu\text{m}$, bevorzugt zwischen 10 und $150\mu\text{m}$, besonders bevorzugt zwischen 15 und $80\mu\text{m}$ auf. Gegebenenfalls kann es
5 sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis $9\mu\text{m}$ beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1 und 2, vorzugsweise
10 mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis $10\mu\text{m}$, besonders bevorzugt von 1 bis $6\mu\text{m}$, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen
15 Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der
20 Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden. Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 und 2 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere
25 apparative Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben 1 und 2 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff enthalten, allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

30 Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen. Dieser Inhalator (Handihaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein
35 Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes

Mundstück 12, sowie Lutdurchlasslöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstands.

Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg, bevorzugt von 3 bis 20mg, bevorzugt 5 bis 10 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1 und 2 genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 und 2 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 und 2 in getrennten Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 und 2 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.

Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie chlorierten und/oder fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropan oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkaninderivate ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus TG11, TG12, TG134a und TG227. Von den vorstehend genannten halogenierten Kohlenwasserstoffen sind erfindungsgemäß das TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan) und das TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten. Erfindungsgemäße Aerosole enthalten beispielsweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-%, 0,1 bis 2 Gew-%, 0,5 bis 2 Gew-% oder 0,5 bis 1 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2.

Liegen die Wirkstoffe 1 und/oder 2 in dispergierter Form vor weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 μm , bevorzugt von 0,1 bis 5 μm , besonders bevorzugt von 1 bis 5 μm auf.

5

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur

10

Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten.

15

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

20

C) Treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und

25

Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60

30

Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprocente werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 und 2, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder

35

organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder

Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

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

Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).

In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/100 ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/100 ml.

Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

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

den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

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

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der Wirkstoffkombination aus 1 und 2 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 μL , bevorzugt weniger als 50 μL , besonders bevorzugt zwischen 20 und 30 μL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 μm , bevorzugt weniger als 10 μm , so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (dort insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat[®] bekannt.

Dieser Vernebler (Respimat[®]) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer

handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

5

Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch

- 10 - ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
- 15 - ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

20

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug
25 genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz
30 besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

- 35 Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf die dort offenbarte Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchen- bzw. Tröpfchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur

Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebe-
5 in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebe-
verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

- 10 Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das
15 Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg
20 verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu
25 zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste
30 eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO
35 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im

Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

In den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, auf die an dieser Stelle explizit Bezug
5 genommen wird, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die
erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden
können. Figur 6a der WO 97/12687 zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber
bei gespannter Feder. Figur 6b der WO 97/12687 zeigt einen Längsschnitt durch
den Zerstäuber bei entspannter Feder. Das Gehäuseoberteil (51) enthält das
10 Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse
angebracht ist. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper (54) und ein Filter (55).
Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt
teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der
Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59)
15 abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an
dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet
sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt.
Nach dem Spannen der Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den
Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64)
20 steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück
(65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und
Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das
25 Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der
austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der
Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in
den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an
Wirkstofflösung) eintaucht.

30 In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische
Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil
zugewandt ist, befindet sich das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

35 Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die erfindungsgemäßen
Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeignetem Aerosol zu vernebeln.

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen
Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%,

bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

5

Die erfindungsgemäße Formulierung kann jedoch auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren, vernebelt werden.

- 10 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf treibgasfreie
- 15 Inhalationslösungen oder Suspensionen gekennzeichnet durch die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus 1 und 2 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respimat®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene
- 20 erfindungsgemäße treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

- Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige
- 25 Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem
- 30 Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.

- Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile
- 35 gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

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

5

Formulierungsbeispiele

Inhaltionspulver:

1)

Bestandteile	μg pro Kapsel
1'-Bromid	200
N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid	150
Lactose	12150
Summe	12500

10

2)

Bestandteile	μg pro Kapsel
1'-Bromid	100
N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid	125
Lactose	12350
Summe	12500

3)

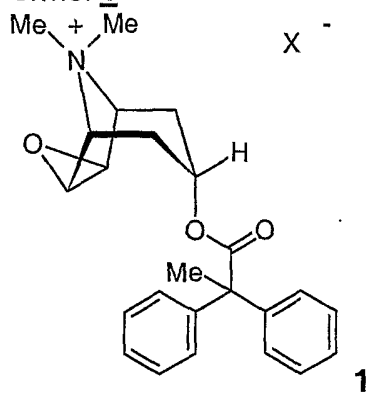
Bestandteile	μg pro Kapsel
1'-Bromid	200
N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid	250
Lactose	12250
Summe	12500

4)

Bestandteile	μg pro Kapsel
1'-Bromid	200
N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid	400
Lactose	24776
Summe	25000

Patentansprüche

- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Anticholinergika der Formel 1



worin

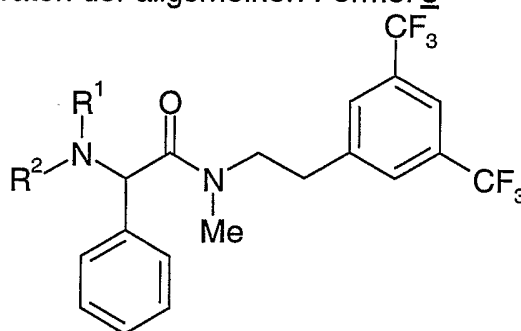
X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat bedeutet,

in Kombination mit einem oder mehreren NK1-Rezeptor-Antagonisten (2), gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate, gegebenenfalls in Form der Solvate oder Hydrate sowie gegebenenfalls gemeinsam mit einem pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff.

- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.
- 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß in den Verbindungen der Formel 1 X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat bedeutet.
- 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß in den Verbindungen der Formel 1 X⁻ für Bromid steht.

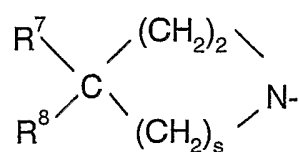
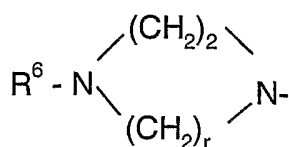
26

- 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus BIIF 1149, CP-122721, FK-888, NKP 608C, NKP 608A, CGP 60829, SR 48968(Saredutant), SR 140333 (Nolpitantium besilate/chloride), LY 303 870 (Lanepitant), MEN-11420 (Nepadutant), SB 223412, MDL-105172A, MDL-103896, MEN-11149, MEN-11467, DNK 333A, SR-144190, YM-49244, YM-44778, ZM-274773, MEN-10930, S-19752, Neuronorm, YM-35375, DA-5018, MK-869, L-754030, CJ-11974, L-758298, DNK-33A, 6b-I, CJ-11974, TAK-637, GR 205171, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid und den Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel 3

3

worin

R¹ und R² zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel



bilden, worin r und s 2 oder 3 sind;

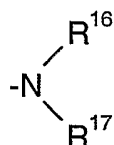
R⁶ H, -C₁-C₅-Alkyl, C₃-C₅-Alkenyl, Propinyl,
Hydroxy(C₂-C₄)alkyl, Methoxy(C₂-C₄)alkyl,
Di(C₁-C₃)alkylamino(C₂-C₄)alkyl, Amino(C₂-C₄)alkyl,
Amino, Di(C₁-C₃)alkylamino, Monofluor- bis Perfluor-
(C₁-C₂)alkyl, N-Methylpiperidiny, Pyridyl, Pyrimidinyl,
Pyrazinyl oder Pyridazinyl bedeutet,

R⁷ eine der Bedeutungen (a) bis (d) hat,

(a) Hydroxy

(b) 4-Piperidinopiperidyl,

(c)



worin R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander

H, (C₁-C₄)Alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, Hydroxy(C₂-C₄)alkyl,
Dihydroxy(C₂-C₄)alkyl, (C₁-C₃)Alkoxy(C₂-C₄)alkyl,
Phenyl(C₁-C₄)alkyl oder Di(C₁-C₃)alkylamino(C₂-
C₄)alkyl sind,

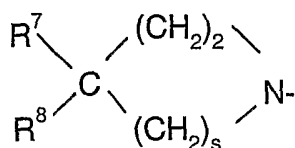
R⁸ H bedeutet,

gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der
Enantiomere, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

- 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet,
daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus BIIF 1149, CP-122721,
CGP 60829, MK-869, CJ-11974, GR 205171, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-
phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-
methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-
hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-
phenylacetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-
(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-
acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-
(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-
(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-
propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid und den

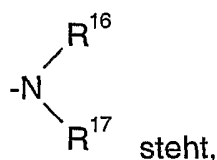
28

Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel 3, worin R^1 und R^2 zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel



bilden, worin s 2 oder 3 ist;

R^7 für eine Gruppe



worin R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander H, (C_1-C_4) Alkyl, (C_3-C_6) Cycloalkyl, Hydroxy (C_2-C_4) alkyl, Dihydroxy (C_2-C_4) alkyl, (C_1-C_3) Alkoxy (C_2-C_4) alkyl, Phenyl (C_1-C_4) alkyl oder Di (C_1-C_3) alkylamino (C_2-C_4) alkyl sind,

R^8 H bedeutet,

gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der Enantiomere, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß 2 (S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid oder ein Säureadditionssalz davon ist.

8) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 in einem Bereich von 1:100 bis 100:1, bevorzugt von 1:80 bis 80:1 liegen.

9) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine einmaliger Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1 und 2 von 0,01 bis 10000 μ g, bevorzugt von 0,1 bis 2000 μ g entspricht.

- 10) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 5 11) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder -suspensionen handelt.
- 10 12) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander enthält.
- 15 13) Inhalationspulver nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu $250\mu\text{m}$, bevorzugt zwischen 10 und $150\mu\text{m}$ aufweist.
- 20 14) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 12 oder 13.
- 15) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.
- 25 16) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 30 17) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluorierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.
- 35

- 18) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG11, TG12, TG134a, TG227 oder Gemische davon, bevorzugt TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 5 19) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß es gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Bestandteile ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, 10 Schmiermittel und Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthält.
- 20) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten kann.
- 15 21) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung oder -suspension handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 20 22) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß der pH 2 - 7, bevorzugt 2 - 5 beträgt.
- 25 23) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß der pH mittels einer Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure oder Gemischen davon, eingestellt wird.
- 30 24) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weitere Co-Solventien und/oder Hilfsstoffe enthält.

- 25) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Co-Solventien Bestandteile enthält, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- 26) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, Geschmackstoffe, pharmakologisch unbedenkliche Salze und/oder Vitamine enthält.
- 27) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Editinsäure oder ein Salz der Editinsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthält.
- 28) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Antioxidantien, Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin E und Tocopherole enthält.
- 29) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26, 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Konservierungsmittel Verbindungen ausgewählt aus Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Benzoessäure und Benzoaten enthält.
- 30) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat enthält.
- 31) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid enthält.
- 32) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 21 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Konzentrat oder eine sterile gebrauchsfertige Inhalationslösung oder -suspension handelt.

32

33) Verwendung einer Kapsel gemäß Anspruch 14 in einem Inhalator, bevorzugt im Handihaler.

5

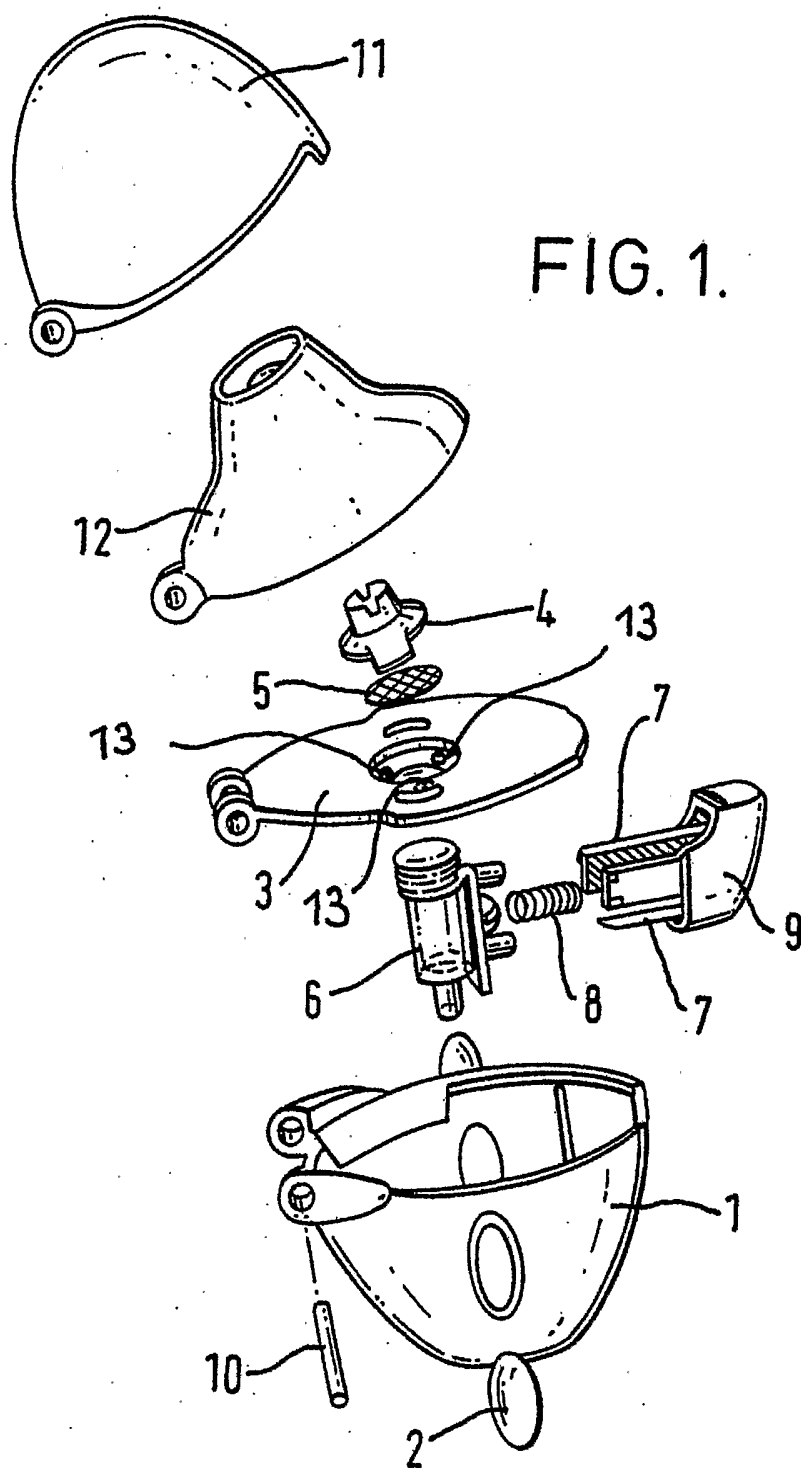
34) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß einem der Ansprüche 21 bis 31 zur Vernebelung in einem Inhalator gemäß der WO 91/14468 oder einem wie in den Figuren 6a und 6b der WO 97/12687 beschriebenen Inhalator.

10

35) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß Anspruch 32 zur Vernebelung in einem energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

15

36) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 32 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatic oplication No
PCT/EP 03/06667

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/46 A61P11/00 A61K31/4468 //(A61K31/46,31:4468)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 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, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 02 069944 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); PAIRET MICH) 12 September 2002 (2002-09-12) claims 1,2,5-36 ---	1-36
Y	WO 02 32899 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); POHL GERALD) 25 April 2002 (2002-04-25) claims 8-10; example 1 ---	1-36
Y	US 6 124 296 A (ESSER FRANZ ET AL) 26 September 2000 (2000-09-26) column 2, line 15 -column 4, line 35 column 9, line 30-41 --- -/--	1-36

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority 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.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 November 2003

Date of mailing of the international search report

02/12/2003

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

Tardi, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati pplication No

PCT/EP 03/06667

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 32865 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;ESSER FRANZ (DE); SCHNORRENBURG GERD (DE)) 12 September 1997 (1997-09-12) page 19, line 1-9; claims 1,23 ----	1-36
Y	WO 02 32865 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;ESSER FRANZ (DE); JUNG BIRGIT (DE); S) 25 April 2002 (2002-04-25) page 4, line 25-31; claims 10,12,14; examples 1-3 ----	1-36
Y	WO 02 051440 A (HASHIMOTO TADATOSHI ;DOI TAKAYUKI (JP); KAMO IZUMI (JP); TAKEDA CH) 4 July 2002 (2002-07-04)	1-36
Y	& EP 1 352 659 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 15 October 2003 (2003-10-15) page 27, line 26-29; example 2 page 27, line 42-45, paragraph 226; claims 5,7,11-15 -----	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internati oplication No
 PCT/EP 03/06667

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02069944	A	12-09-2002	DE 10111058 A1	12-09-2002
			WO 02069944 A2	12-09-2002
			US 2002169181 A1	14-11-2002
			US 2003212075 A1	13-11-2003
WO 0232899	A	25-04-2002	DE 10050994 A1	18-04-2002
			AU 1397502 A	29-04-2002
			BG 107688 A	30-09-2003
			CA 2425557 A1	11-04-2003
			EE 200300151 A	16-06-2003
			WO 0232899 A1	25-04-2002
			EP 1325001 A1	09-07-2003
			NO 20031693 A	28-05-2003
			US 2002115680 A1	22-08-2002
US 6124296	A	26-09-2000	DE 19519245 A1	17-10-1996
			AU 706209 B2	10-06-1999
			AU 5687496 A	30-10-1996
			BG 62138 B1	31-03-1999
			BG 101947 A	29-05-1998
			BR 9604821 A	09-06-1998
			CA 2218096 A1	17-10-1996
			CN 1180352 A ,B	29-04-1998
			CZ 9703257 A3	17-06-1998
			EE 9700227 A	15-04-1998
			WO 9632386 A1	17-10-1996
			EP 0824530 A1	25-02-1998
			HR 960168 A1	31-08-1997
			HU 9802270 A2	28-09-1999
			IL 117888 A	21-11-2000
			JP 11503441 T	26-03-1999
			NO 974734 A	13-10-1997
			NZ 307505 A	29-09-2000
			PL 322768 A1	16-02-1998
			RU 2167866 C2	27-05-2001
			SK 138797 A3	04-03-1998
			TR 9701173 T1	21-03-1998
			TW 449590 B	11-08-2001
			US 6121262 A	19-09-2000
			US 6251909 B1	26-06-2001
			US 6294556 B1	25-09-2001
			US 5710155 A	20-01-1998
			US 2001011093 A1	02-08-2001
			US 5861509 A	19-01-1999
			US 2002086863 A1	04-07-2002
			ZA 9602916 A	14-10-1996
WO 9732865	A	12-09-1997	DE 19608665 A1	11-09-1997
			AT 219069 T	15-06-2002
			AU 718584 B2	13-04-2000
			AU 2094397 A	22-09-1997
			BG 102715 A	31-08-1999
			BR 9708014 A	27-07-1999
			CA 2247257 A1	12-09-1997
			CN 1212689 A ,B	31-03-1999
			CZ 9802814 A3	13-01-1999
			DE 59707503 D1	18-07-2002
			DK 885204 T3	23-09-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati
Application No
PCT/EP 03/06667

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9732865	A	EA 2201 B1	28-02-2002
		EE 9800302 A	15-02-1999
		WO 9732865 A1	12-09-1997
		EP 0885204 A1	23-12-1998
		ES 2177940 T3	16-12-2002
		HK 1019327 A1	08-02-2002
		HR 970130 A1	30-04-1998
		HU 9901823 A2	28-09-1999
		IL 125710 A	12-09-2002
		JP 2000506150 T	23-05-2000
		NO 984080 A	04-09-1998
		NZ 332201 A	28-01-2000
		PL 328779 A1	15-02-1999
		PT 885204 T	31-10-2002
		SI 885204 T1	31-10-2002
		SK 120798 A3	11-02-1999
		TR 9801734 T2	21-12-1998
		US 2003092704 A1	15-05-2003
		US 6498162 B1	24-12-2002
		ZA 9701850 A	08-09-1997
WO 0232865	A	25-04-2002	DE 10051320 A1
			AU 2361702 A
			CA 2426221 A1
			WO 0232865 A1
			EP 1328516 A1
			US 2002147219 A1
WO 02051440	A	04-07-2002	CA 2432543 A1
			EP 1352659 A1
			WO 02051440 A1
			JP 2002249432 A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 03/06667

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/46 A61P11/00 A61K31/4468 //(A61K31/46,31:4468)

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 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, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	WO 02 069944 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); PAIRET MICH) 12. September 2002 (2002-09-12) Ansprüche 1,2,5-36 ---	1-36
Y	WO 02 32899 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); POHL GERALD) 25. April 2002 (2002-04-25) Ansprüche 8-10; Beispiel 1 ---	1-36
Y	US 6 124 296 A (ESSER FRANZ ET AL) 26. September 2000 (2000-09-26) Spalte 2, Zeile 15 -Spalte 4, Zeile 35 Spalte 9, Zeile 30-41 --- -/--	1-36

☒ 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

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. November 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/12/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Tardi, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen
PCT/EP 03/06667

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 97 32865 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;ESSER FRANZ (DE); SCHNORRENBURG GERD (DE)) 12. September 1997 (1997-09-12) Seite 19, Zeile 1-9; Ansprüche 1,23 ---	1-36
Y	WO 02 32865 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;ESSER FRANZ (DE); JUNG BIRGIT (DE); S) 25. April 2002 (2002-04-25) Seite 4, Zeile 25-31; Ansprüche 10,12,14; Beispiele 1-3 ---	1-36
Y	WO 02 051440 A (HASHIMOTO TADATOSHI ;DOI TAKAYUKI (JP); KAMO IZUMI (JP); TAKEDA CH) 4. Juli 2002 (2002-07-04) -----	1-36
Y	& EP 1 352 659 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 15. Oktober 2003 (2003-10-15) Seite 27, Zeile 26-29; Beispiel 2 Seite 27, Zeile 42-45, Absatz 226; Ansprüche 5,7,11-15 -----	1-36

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internatio
ktenzeichen
PCT/EP 03/06667

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02069944	A	12-09-2002	DE 10111058 A1 12-09-2002
		WO 02069944	A2 12-09-2002
		US 2002169181	A1 14-11-2002
		US 2003212075	A1 13-11-2003
WO 0232899	A	25-04-2002	DE 10050994 A1 18-04-2002
		AU 1397502	A 29-04-2002
		BG 107688	A 30-09-2003
		CA 2425557	A1 11-04-2003
		EE 200300151	A 16-06-2003
		WO 0232899	A1 25-04-2002
		EP 1325001	A1 09-07-2003
		NO 20031693	A 28-05-2003
		US 2002115680	A1 22-08-2002
US 6124296	A	26-09-2000	DE 19519245 A1 17-10-1996
		AU 706209	B2 10-06-1999
		AU 5687496	A 30-10-1996
		BG 62138	B1 31-03-1999
		BG 101947	A 29-05-1998
		BR 9604821	A 09-06-1998
		CA 2218096	A1 17-10-1996
		CN 1180352 A ,B	29-04-1998
		CZ 9703257	A3 17-06-1998
		EE 9700227	A 15-04-1998
		WO 9632386	A1 17-10-1996
		EP 0824530	A1 25-02-1998
		HR 960168	A1 31-08-1997
		HU 9802270	A2 28-09-1999
		IL 117888	A 21-11-2000
		JP 11503441	T 26-03-1999
		NO 974734	A 13-10-1997
		NZ 307505	A 29-09-2000
		PL 322768	A1 16-02-1998
		RU 2167866	C2 27-05-2001
		SK 138797	A3 04-03-1998
		TR 9701173	T1 21-03-1998
		TW 449590	B 11-08-2001
		US 6121262	A 19-09-2000
		US 6251909	B1 26-06-2001
		US 6294556	B1 25-09-2001
		US 5710155	A 20-01-1998
		US 2001011093	A1 02-08-2001
		US 5861509	A 19-01-1999
		US 2002086863	A1 04-07-2002
		ZA 9602916	A 14-10-1996
WO 9732865	A	12-09-1997	DE 19608665 A1 11-09-1997
		AT 219069	T 15-06-2002
		AU 718584	B2 13-04-2000
		AU 2094397	A 22-09-1997
		BG 102715	A 31-08-1999
		BR 9708014	A 27-07-1999
		CA 2247257	A1 12-09-1997
		CN 1212689 A ,B	31-03-1999
		CZ 9802814	A3 13-01-1999
		DE 59707503	D1 18-07-2002
		DK 885204	T3 23-09-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Patentsymbol
PCT/EP 03/06667

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9732865 A		EA 2201 B1	28-02-2002
		EE 9800302 A	15-02-1999
		WO 9732865 A1	12-09-1997
		EP 0885204 A1	23-12-1998
		ES 2177940 T3	16-12-2002
		HK 1019327 A1	08-02-2002
		HR 970130 A1	30-04-1998
		HU 9901823 A2	28-09-1999
		IL 125710 A	12-09-2002
		JP 2000506150 T	23-05-2000
		NO 984080 A	04-09-1998
		NZ 332201 A	28-01-2000
		PL 328779 A1	15-02-1999
		PT 885204 T	31-10-2002
		SI 885204 T1	31-10-2002
		SK 120798 A3	11-02-1999
		TR 9801734 T2	21-12-1998
		US 2003092704 A1	15-05-2003
		US 6498162 B1	24-12-2002
		ZA 9701850 A	08-09-1997
WO 0232865 A	25-04-2002	DE 10051320 A1	25-04-2002
		AU 2361702 A	29-04-2002
		CA 2426221 A1	17-04-2003
		WO 0232865 A1	25-04-2002
		EP 1328516 A1	23-07-2003
		US 2002147219 A1	10-10-2002
WO 02051440 A	04-07-2002	CA 2432543 A1	04-07-2002
		EP 1352659 A1	15-10-2003
		WO 02051440 A1	04-07-2002
		JP 2002249432 A	06-09-2002