

(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
23. Oktober 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/086399 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/46**,
31/56

GAU-ALGESHEIM (DE). **SPECK, Georg** [DE/DE]; In
der Bitz 10, 55218 INGELHEIM AM RHEIN (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03668

(74) **Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**; Binger Strasse
173, 55216 INGELHEIM (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. April 2003 (09.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 16 429.0 12. April 2002 (12.04.2002) 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, 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.

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(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).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): BANHOLZER, Rolf** [DE/DE]; Pfullinger Strasse 55, 70597 STUTTGART (DE). **MEADE, Christopher, John, Montague** [GB/DE]; Burgstrasse 104, 55411 BINGEN (DE). **MEISSNER, Helmut** [DE/DE]; Hallgartenerstrasse 9, 55218 INGELHEIM (DE). **MORSCHHÄUSER, Gerd** [DE/DE]; Rissegger Steige 97, 88400 BIBERACH (DE). **PAIRET, Michel** [FR/DE]; Birkenharderstrasse 6, 88400 BIBERACH (DE). **PIEPER, Michael, P.** [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 45, 88400 BIBERACH (DE). **POHL, Gerald** [DE/DE]; Akazienweg 12, 88400 BIBERACH (DE). **REICHL, Richard** [DE/DE]; Im Hippel 55, 55435

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



WO 03/086399 A1

(54) **Title:** MEDICAMENTS CONTAINING STEROIDS AND A NOVEL ANTICHOLINESTERASE DRUG

(54) **Bezeichnung:** ARZNEIMITTEL ENTHALTEND STEROIDE UND EIN NEUES ANTICHOLINERGIKUM

(57) **Abstract:** The invention relates to novel medicament compositions based on long-acting steroids and salts of a novel anticholinesterase drug, to methods for the production of these compositions and their use in treating respiratory tract diseases.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von langwirksamen Steroiden und Salzen eines neuen Anticholinergikums, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

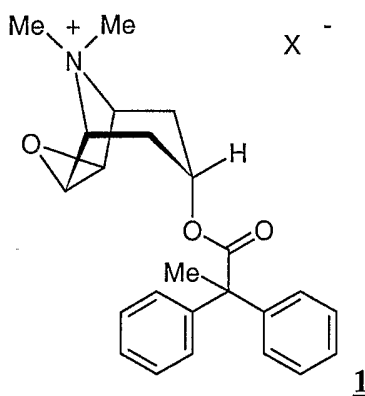
**ARZNEIMITTEL ENTHALTEND STEROIDE UND EIN NEUES
ANTICHOLINERGIKUM**

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von
5 langwirksamen Steroiden und Salzen eines neuen Anticholinergikums, Verfahren zu deren
Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von
10 Steroiden und Salzen eines neuen Anticholinergikums **1**, Verfahren zu deren Herstellung
sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

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



15

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,
20 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
25 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
5 X - für Bromid steht.

Anticholinergika können bei einer Vielzahl von Erkrankungen therapeutisch sinnvoll eingesetzt werden. Hervorzuheben sind hier beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive
10 Lungenerkrankung). Zur Therapie dieser Erkrankungen werden durch die WO 92/16528 Anticholinergika vorgeschlagen, die ein Scopin-, Tropenol- oder auch Tropin-Grundgerüst aufweisen.

Die der WO 92/16528 zugrunde liegende Aufgabe zielt auf die Bereitstellung von
15 anticholinerg wirksamen Verbindungen, die durch eine lang andauernde Wirksamkeit gekennzeichnet sind. Zur Lösung dieser Aufgabe werden durch die WO 92/16528 unter anderem Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins offenbart.

Zur Therapie chronischer Erkrankungen ist es häufig wünschenswert, Arzneimittel mit
20 einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der Regel gewährleistet werden, daß die zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderliche Konzentration des Wirkstoffs im Organismus über einen längeren Zeitraum gegeben ist, ohne eine allzu häufige, wiederholte Gabe des Arzneimittels durchführen zu müssen. Die Applikation eines Wirkstoffs in längeren zeitlichen Abständen trägt im übrigen in hohem Maße zum
25 Wohlbefinden des Patienten bei. Besonders wünschenswert ist die Bereitstellung eines Arzneimittels, welches therapeutisch sinnvoll durch einmalige Applikation pro Tag (Einmalgabe) eingesetzt werden kann. Eine einmal pro Tag erfolgende Anwendung hat den Vorteil, daß der Patient sich relativ schnell an die regelmäßige Einnahme des Medikaments zu bestimmten Tageszeiten gewöhnen kann.

30

Um als einmal täglich anwendbares Medikament zum Einsatz kommen zu können, sind an den zu applizierenden Wirkstoff besondere Anforderungen zu stellen. Zunächst sollte der nach Gabe des Arzneimittels erwünschte Wirkungseintritt relativ schnell erfolgen und im Idealfall über einen sich daran anschließenden längeren Zeitraum eine möglichst konstante
35 Wirksamkeit aufweisen. Andererseits sollte die Wirkdauer des Arzneimittels einen

Zeitraum von etwa einem Tag nicht wesentlich überschreiten. Im Idealfall zeigt ein Wirkstoff ein derart geartetes Wirkungsprofil, daß sich die Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels, welches den Wirkstoff in therapeutisch sinnvollen Dosen enthält, gezielt steuern läßt.

5

Es wurde gefunden, daß die in der WO 92/16528 offenbarten Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins diesen erhöhten Anforderungen nicht genügen. Sie sind aufgrund ihrer extrem langen Wirkungsdauer, die den vorstehend genannten Zeitraum von etwa einem Tag deutlich überschreiten, nicht als Einmalgabe pro Tag therapeutisch nutzbar.

10

Überraschenderweise kann ferner ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt, insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet werden, wenn das Anticholinergikum der Formel 1 gemeinsam mit einem oder mehreren, bevorzugt einem Steroid 2 zur Anwendung gelangen. Aufgrund dieses synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen in geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der sonst üblichen Monotherapie der Einzelverbindungen der Fall ist. Dadurch lassen sich gegebenenfalls unerwünschte Nebenwirkungen, wie sie beispielsweise bei der Applikation von Steroiden auftreten können, vermindern.

15

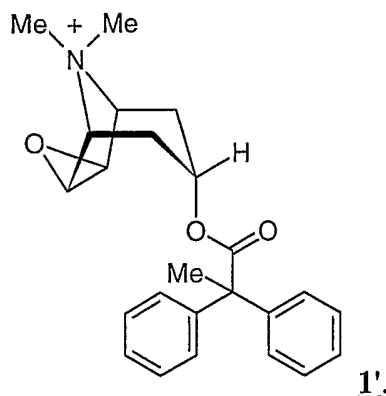
20

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

25

Eine gegebenenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung erfolgende Bezugnahme auf die Verbindung 1' ist als Bezugnahme auf das in den Salzen 1 enthaltene pharmakologisch aktive Kation der nachstehenden Formel anzusehen

30



Eine Bezugnahme auf Verbindungen 1 schließt naturgemäß eine Bezugnahme auf das Kation 1' mit ein.

5

Bei den vorstehend genannten Arzneimittelkombinationen können die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel, die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

10

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Steroiden (im Folgenden 2), die nachfolgend gegebenenfalls auch als Corticosteroide bezeichnet werden, Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide, Rofleponide, ST-126 und Dexametasone. Bevorzugt ist die Verbindung 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide und ST-126.

15

Eine Bezugnahme auf Steroide 2 schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf Salze oder Derivate, die von den Steroiden gebildet werden können, mit ein. Als mögliche Salze oder Derivate werden beispielsweise genannt: Natriumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder Furoate. Gegebenenfalls können die Verbindungen der Formel 2 auch in Form ihrer Hydrate vorliegen. Eine Bezugnahme auf Steroide 2 schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung ferner eine Bezugnahme auf die Verbindungen 2 in Form ihrer Diastereomere, Gemische der Diastereomeren oder in Form der Racemate ein.

20

25

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Arzneimittel, welche neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch verträglichen

Trägerstoff enthalten. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Arzneimittel, welche neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten.

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung therapeutisch wirksamer Mengen der Salze 1 zur Herstellung eines ferner Steroide 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen. Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma oder COPD.

10

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann die Applikation der Verbindungen 1 und 2 gleichzeitig oder nacheinander erfolgen, wobei die gleichzeitige Gabe der Verbindungen 1 und 2 erfindungsgemäß bevorzugt ist.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung therapeutisch wirksamer Mengen an Salzen 1 und Steroiden 2 zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD.

Die Verhältnisse, in denen die Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen
20 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 und 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Verbindungen sowie aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkstärke. In der
25 Regel können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen das Kation 1' und ein Steroid 2 in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:250 bis 250:1, bevorzugt von 1:150 bis 150:1, liegen. Bei den besonders bevorzugten Arzneimittelkompositionen, die neben 1' eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Budesonid, Fluticasone, Mometasone, ST-126 und Ciclesonide als Steroid 2
30 enthalten, liegen die Gewichtsverhältnisse von 1' zu 2 besonders bevorzugt in einem Bereich von etwa 1:40 bis 40:1, ferner bevorzugt von 1:30 bis 30:1.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 das Kation 1' und eines der
35 vorstehend genannten bevorzugt zur Anwendung gelangenden Steroide 2 in den folgenden

Gewichtsverhältnissen enthalten: 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.

- 5 Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, dass 1' und 2 gemeinsam in Dosierungen von 5 bis 5000µg, bevorzugt von 10 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 15 bis 1000µg, ferner bevorzugt von 20 bis 800µg, erfindungsgemäß bevorzugt von 30 bis 700µg, bevorzugt von 40 bis 600µg, bevorzugt von 50 bis 550µg, bevorzugt von 40 bis 500µg, besonders bevorzugt von
- 10 50 bis 400µg pro Einmalgabe enthalten sind. Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an 1' und Steroid 2, dass die Gesamtdosierung pro Einmalgabe etwa 35µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140 µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg,
- 15 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,
- 20 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg, 530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg, 580µg, 585µg, 590µg, 595µg, 600µg, 605µg, 610µg oder ähnliches beträgt. Für den Fachmann ist ersichtlich, dass vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen ist. Schwankungen um etwa $\pm 2,5\mu\text{g}$, insbesondere Schwankungen
- 25 im Dezimalbereich sind, wie für den Fachmann ersichtlich, ebenfalls 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
- 30 erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Kation 1' und Steroid 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 150µg 2, 16,5µg 1' und 200µg 2, 16,5µg 1' und 250µg 2, 33,0µg 1' und 25µg 2, 33,0µg 1' und 50µg 2, 33,0µg 1' und 100µg 2, 33,0µg 1' und 150µg 2, 33,0µg 1' und 200µg 2, 33,0µg 1' und 250µg 2, 49,5µg 1' und 25µg 2,
- 35 49,5µg 1' und 50µg 2, 49,5µg 1' und 100µg 2, 49,5µg 1' und 150µg 2, 49,5µg 1' und

200µg 2, 49,5µg 1' und 250µg 2, 82,6µg 1' und 25µg 2, 82,6µg 1' und 50µg 2, 82,6µg 1' und 100µg 2, 82,6µg 1' und 150µg 2, 82,6µg 1' und 200µg 2, 82,6µg 1' und 250µg 2, 165,1µg 1' und 25µg 2, 165,1µg 1' und 50µg 2, 165,1µg 1' und 50µg 2, 165,1µg 1' und 100µg 2, 165,1µg 1' und 150µg 2, 165,1µg 1' und 200µg 2, 165,1µg 1' und 250µg 2,
 5 206,4µg 1' und 25µg 2, 206,4µg 1' und 50µg 2, 206,4µg 1' und 100µg 2, 206,4µg 1' und 150µg 2, 206,4µg 1' und 200µg 2, 206,4µg 1' und 250µg 2, 412,8µg 1' und 25µg 2, 412,8µg 1' und 50µg 2, 412,8µg 1' und 100µg 2, 412,8µg 1' und 150µg 2, 412,8µg 1' und 200µg 2, 412,8µg 1' und 250µg 2 enthalten sind.

10 Wird als eine erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die Wirkstoffkombination verwendet, in der als Salz 1 das Bromid verwendet wird und in der 2 für eines der vorstehend als bevorzugt offenbarten Steroide steht, entsprechen die vorstehen beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2:

15 20µg 1 und 25µg 2, 20µg 1 und 50µg 2, 20µg 1 und 100µg 2, 20µg 1 und 150µg 2, 20µg 1 und 200µg 2, 20µg 1 und 250µg 2, 40µg 1 und 25µg 2, 40µg 1 und 25µg 2, 40µg 1 und 50µg 2, 40µg 1 und 100µg 2, 40µg 1 und 150µg 2, 40µg 1 und 200µg 2, 40µg 1 und 250µg 2, 60µg 1 und 25µg 2, 60µg 1 und 50µg 2, 60µg 1 und 100µg 2, 60µg 1 und 150µg 2, 60µg 1 und 200µg 2, 60µg 1 und 250µg 2, 100µg 1 und 25µg 2, 100µg 1 und 50µg 2, 100µg 1 und 100µg 2, 100µg 1 und 150µg 2, 100µg 1 und 200µg 2, 100µg 1 und 250µg 2, 200µg 1 und 25µg 2, 200µg 1 und 50µg 2, 200µg 1 und 100µg 2, 200µg 1 und 150µg 2, 200µg 1 und 200µg 2, 200µg 1 und 250µg 2, 250µg 1 und 25µg 2, 250µg 1 und 50µg 2, 250µg 1 und 100µg 2, 250µg 1 und 150µg 2, 250µg 1 und 200µg 2, 250µg 1 und 250µg 2, 500µg 1 und 25µg 2, 500µg 1 und 50µg 2, 500µg 1 und 100µg 2, 500µg 1 und 150µg 2, 500µg 1 und 200µg 2, 500µg 1 und 250µg 2.

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

30 Als inhalierbare Darreichungsformen kommen erfindungsgemäß 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 genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Gegebenenfalls wird im
 35 Rahmen der vorliegenden Erfindung statt des Begriffs Hilfsstoffs auch der Begriff

Trägerstoff verwendet. 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 getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

A) Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen 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 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, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe. 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 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 mit einer mittleren Teilchengröße von $0,5$ bis $10\mu\text{m}$, besonders bevorzugt von 1 bis $5\mu\text{m}$, 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 Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

- 5 Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.
- Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 und 2 ferner einen oder mehrere physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer
- 10 Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere 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 Hilfsstoffe enthalten, allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958
- 15 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

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
- 20 ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer
- 25 Kappe 11 verbundenes Mundstück 12 sowie Luftdurchlaßlöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstands.

- Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen
- 30 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 bzw. 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

- 5 Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 und 2 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder gegebenenfalls nur eine Komponente gelöst und die andere Komponente 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

- 10 bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propan, Butans, Cyclopropan oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG11, TG12,
15 TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan) und TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben, wobei die Treibgase TG134a, TG227 und Gemische derselben bevorzugt sind.

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere

- 20 Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel, Konservierungsmittel 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

- 25 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

- 30 bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 μm , bevorzugt von 0,1 bis 6 μm , besonders bevorzugt von 1 bis 5 μm auf.

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers)

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

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

Erfindungsgemäße treibgasfreie Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen enthalten beispielsweise wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische, gegebenenfalls ethanolische im Gemisch mit wässrigen Lösungsmitteln. Im Falle wässrig/ethanolischer Lösungsmittelgemische ist der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent Ethanol. Die restlichen Volumenprozent 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 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 und Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die gegebenenfalls 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
5 (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/100ml, bevorzugt unter 50 mg/100ml, besonders bevorzugt unter 20
10 mg/100ml. Generell sind solche Inhlationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

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

15 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 physiologisch
20 verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem physiologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den
25 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
30 Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch physiologisch 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,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- 15 - 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 genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens
25 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 besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

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

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

5 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
10 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°.

15 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.

20 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.

25 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,
30 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 Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

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 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 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 zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste 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 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

35

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.

5

In den dieser Patentanmeldung beigelegten Figuren 2a/b, die identisch sind mit den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

10 Figur 2a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 2b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

Das Gehäuseoberteil (51) enthält das 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) 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) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

25

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das 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.

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.

- 5 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
10 ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

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

- 15 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
20 vorliegende Erfindung auf treibgasfreie 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 erfindungsgemäße treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

- 25 Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe
30 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 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 gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, 5 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 10 Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

Nachfolgend wird zunächst die Darstellung von der im Rahmen der vorliegenden Erfindung zum Einsatz gelangenden Verbindungen 1 beschrieben, die noch nicht im Stand 15 der Technik bekannt sind.

Darstellung der Verbindungen der Formel 1:

1.a.: 2,2-Diphenylpropionsäurechlorid:

20 Zu einer Suspension aus 25,0 g (0,11 mol) 2,2-Diphenylpropionsäure, 100 ml Dichlormethan und 4 Tropfen Dimethylformamid werden bei 20° C 52,08g (0,33 mol) Oxalylchlorid langsam zugetropft. Es wird 1 h bei 20°C und 0,5 h bei 50° C gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der verbleibende Rückstand ohne weitergehende 25 Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

1.b.: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester:

Der aus Stufe 1.a. erhaltene Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 40° C tropfenweise mit einer Lösung aus 51,45 g (0,33 mol) Scopin in 200 ml Dichlormethan versetzt. Die entstandene Suspension wird 24 h bei 40° C gerührt, anschließend der 30 entstandene Niederschlag abgesaugt und das Filtrat zunächst mit Wasser, dann wässriger Salzsäure sauer extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit wässriger Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, zur Trockene eingedampft und aus dem Rückstand das Hydrochlorid gefällt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Acetonitril. 35 Ausbeute: 20,85 g (= 47 % d. Th.)

DC: Rf-Wert: 0,24 (Laufmittel: sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser 75:15:10);
Smp.: 203-204°C.

1.c: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid :

- 5 11,98 g (0,033 mol) der Verbindung aus Stufe 1.b , 210 ml Acetonitril, 70 ml
Dichlormethan und 20,16 g (0,1 mol) 46,92 % iges Brommethan in Acetonitril werden bei
20°C zusammengegeben und 3 Tage stehen gelassen. Die Lösung wird zur Trockene
eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.
Ausbeute: 11,34 g (= 75 % d. Th); Smp.: 208-209°C.
- 10 $C_{24}H_{28}NO_3xBr$ (458,4);
Elementaranalyse: berechnet: C (62,89) H (6,16) N (3,06)
gefunden.: C (62,85) H (6,12) N (3,07).

- 15 In zu Stufe 1.3 analoger Art und Weise lassen sich jene Salze 1 erhalten, in denen X⁻ für
ein anderes einfach negativ geladenes Anion als Bromid steht.

- Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele, die in Analogie zu im Stand der Technik an
sich bekannten Verfahren erhalten werden können, dienen einer weitergehenden
20 Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne allerdings den Umfang der Erfindung auf
selbige zu beschränken.

Formulierungsbeispiele:

- 25 A) Inhalationspulver

1)

Bestandteile	µg pro Kapsel
<u>1</u> '-Bromid	100
Budesonid	200
Lactose	4700
Summe	5000

2)

Bestandteile	μg pro Kapsel
<u>1'</u>-Bromid	100
Fluticasone-propionat	125
Lactose	4775
Summe	5000

5

3)

Bestandteile	μg pro Kapsel
<u>1'</u>-Bromid	100
Mometasone-furoat X H ₂ O	250
Lactose	4650
Summe	5000

4)

Bestandteile	μg pro Kapsel
<u>1'</u>-Bromid	100
Ciclesonide	250
Lactose	4650
Summe	5000

10 5)

Bestandteile	μg pro Kapsel
<u>1'</u>-Bromid	50
Budesonid	125
Lactose	4825
Summe	25000

6)

Bestandteile	μg pro Kapsel
<u>1'</u>-Bromid	50
Fluticasone-propionat	200
Lactose	4750
Summe	5000

7)

Bestandteile	μg pro Kapsel
<u>1'</u>-Bromid	75
Mometasone-furoat X H ₂ O	250
Lactose	4675
Summe	5000

5 8)

Bestandteile	μg pro Kapsel
<u>1'</u>-Bromid	75
Ciclesonide	250
Lactose	4675
Summe	5000

9)

Bestandteile	μg pro Kapsel
<u>1'</u>-Bromid	100
ST-126	250
Lactose	4650
Summe	5000

10)

Bestandteile	μg pro Kapsel
<u>1'</u>-Bromid	50
ST-126	125
Lactose	4825
Summe	5000

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:

1) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
<u>1</u> '-Bromid	0,020
Budesonid	0,4
Sojalecithin	0,2
TG 134a : TG227 = 2:3	ad 100

5

2) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
<u>1</u> '-Bromid	0,020
Fluticasone-propionat	0,3
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

3) Suspensionsaerosol:

10

Bestandteile	Gew-%
<u>1</u> '-Bromid	0,020
Mometasone-furoat X H ₂ O	0,6
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

4) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
<u>1</u> '-Bromid	0,020
Ciclesonide	0,4
Isopropylmyristat	0,1
TG 134a : TG227 = 2:3	ad 100

5) Lösungsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
<u>1</u> '-Bromid	0,039
Budesonid	0,4
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 134a : TG227 = 2:3	ad 100

5 6) Lösungsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
<u>1</u> '-Bromid	0,039
Fluticasone-propionat	0,3
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 134a : TG227 = 2:3	ad 100

7) Lösungsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
<u>1</u> '-Bromid	0,039
Mometasone-furoat X H ₂ O	0,6
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 134a : TG227 = 2:3	ad 100

8) Lösungsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
<u>1</u> '-Bromid	0,039
Ciclesonide	0,4
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 134a : TG227 = 2:3	ad 100

9) Lösungsaerosol:

5

Bestandteile	Gew-%
<u>1</u> '-Bromid	0,039
ST-126	0,6
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 134a : TG227 = 2:3	ad 100

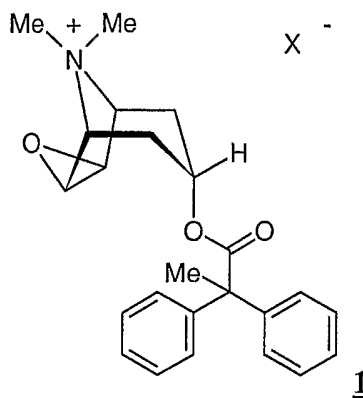
10) Lösungsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
<u>1</u> '-Bromid	0,039
ST-126	0,4
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 134a : TG227 = 2:3	ad 100

Patentansprüche

1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren, bevorzugt einem Salz der Formel 1

5



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,

10

in Kombination mit einem oder mehreren, bevorzugt einem Steroid 2, gegebenenfalls in Form ihrer Diastereomere, Gemische der Diastereomere oder in Form der Racemate, gegebenenfalls in Form der Solvate oder Hydrate sowie gegebenenfalls gemeinsam mit einem pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff.

15

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.

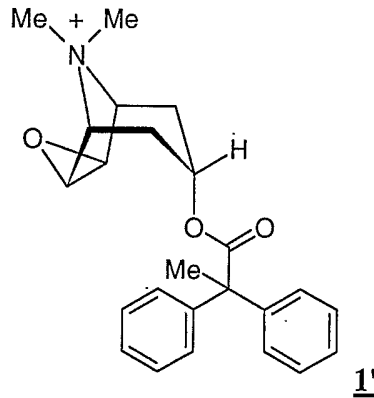
20

3) Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Steroiden 2 um Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide, Rofleponide, ST-126 oder Dexametasone handelt.

25

4) Arzneimittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Steroiden 2 um Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide oder ST-126 handelt.

- 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von 1'

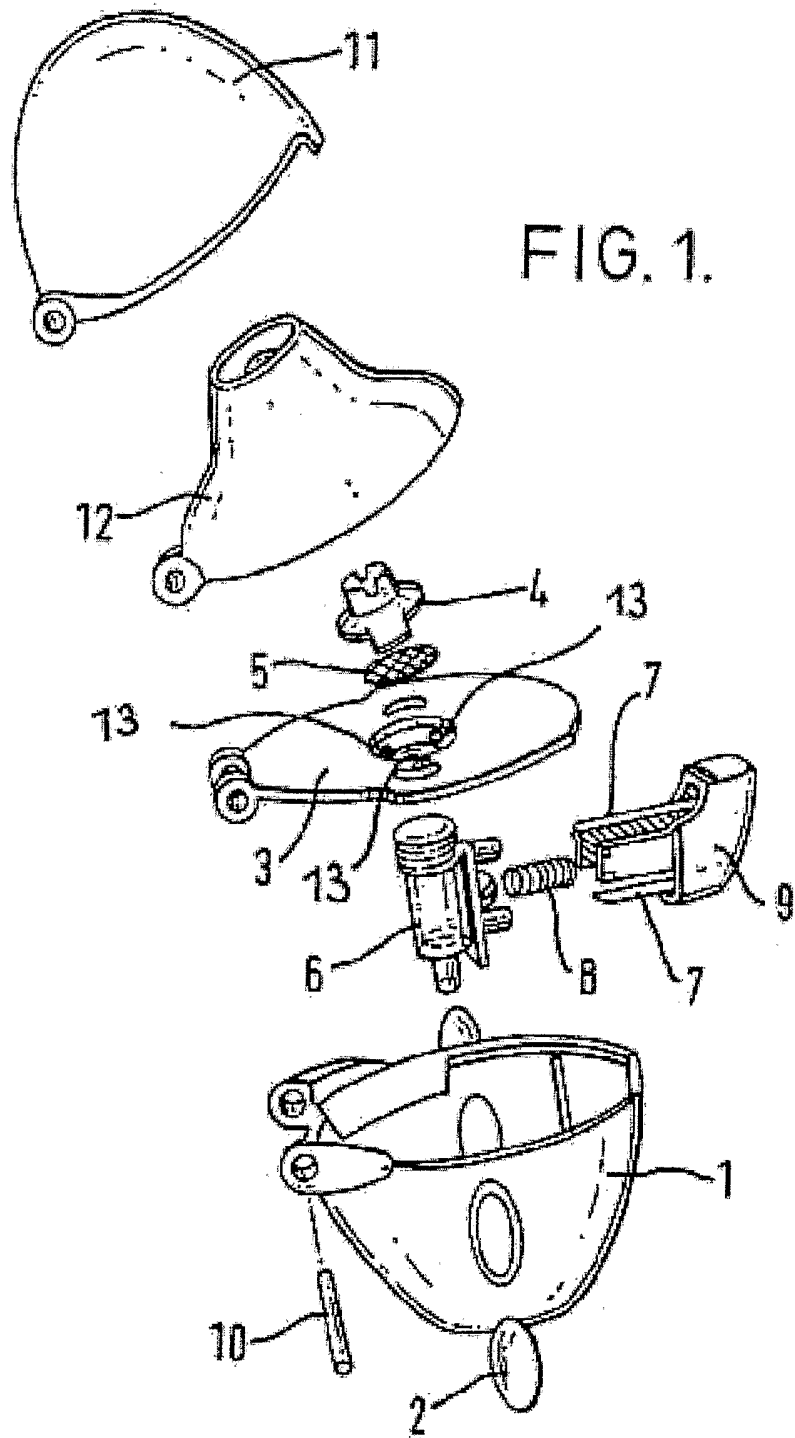


- zu Steroid 2 in einem Bereich von etwa 1:250 bis 250:1, bevorzugt in einem Bereich von
5 1:150 bis 150:1 liegen.

- 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 10 7) Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgasaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder -suspensionen handelt.
- 15 8) Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosacchariden, Disacchariden, Oligo- und Polysacchariden, Polyalkoholen, Salzen, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe enthält.
- 20 9) Inhalationspulver nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm aufweist.
- 25 10) Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.

- 11) Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 5 12) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluoriierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.
- 10 13) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG11, TG12, TG134a, TG227 oder Gemische davon, bevorzugt TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 14) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 11, 12 oder 13, gekennzeichnet,
15 daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten kann.
- 15) Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 20 16) Inhalationslösung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weiter Co-Solventien und/oder Hilfsstoffe enthält.
- 17) Inhalationslösung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Co-
25 Solventien Bestandteile enthalten, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykoether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- 30 18) Inhalationslösungen nach einem der Ansprüche 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe, Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, Geschmäckstoffe und/oder Vitamine enthalten.

- 19) Inhalationslösungen nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Editinsäure oder ein Salz der Editinsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthalten.
- 5 20) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD.



2 / 3

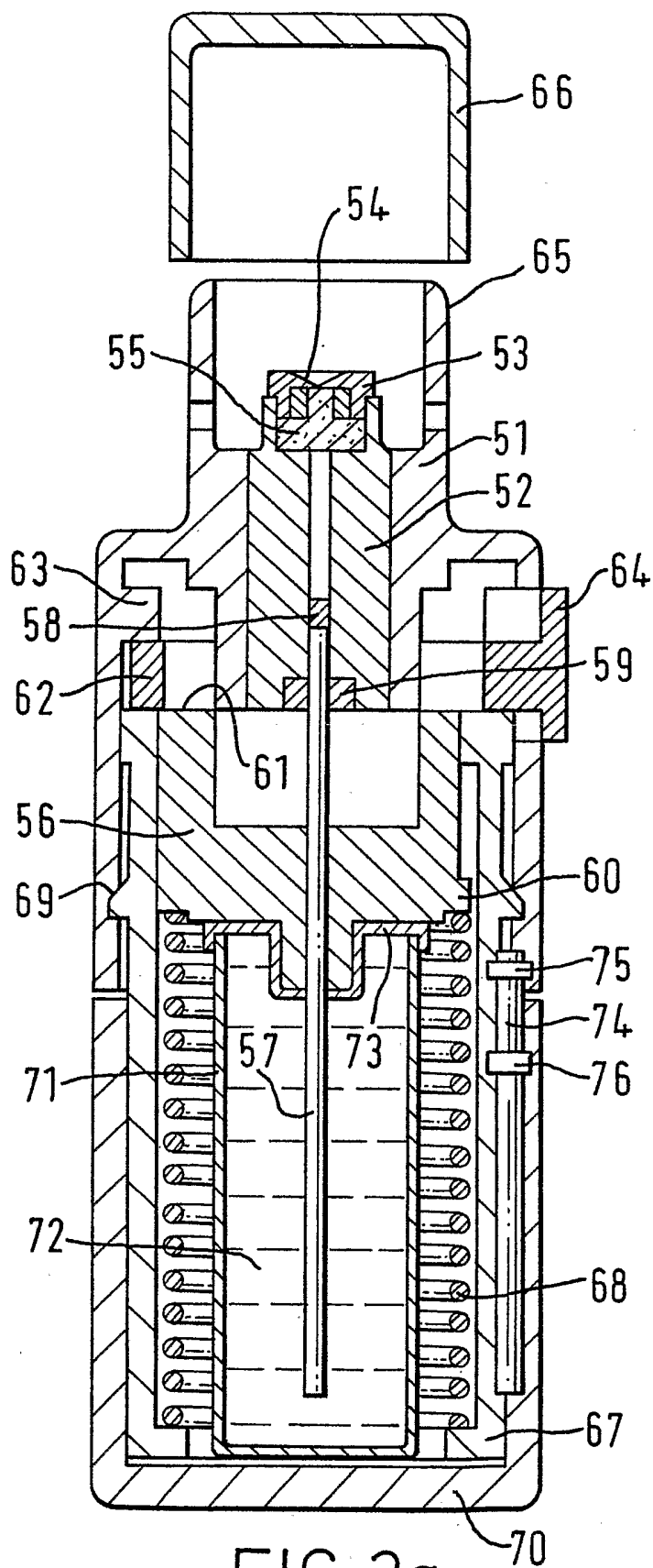


FIG. 2a.

3 / 3

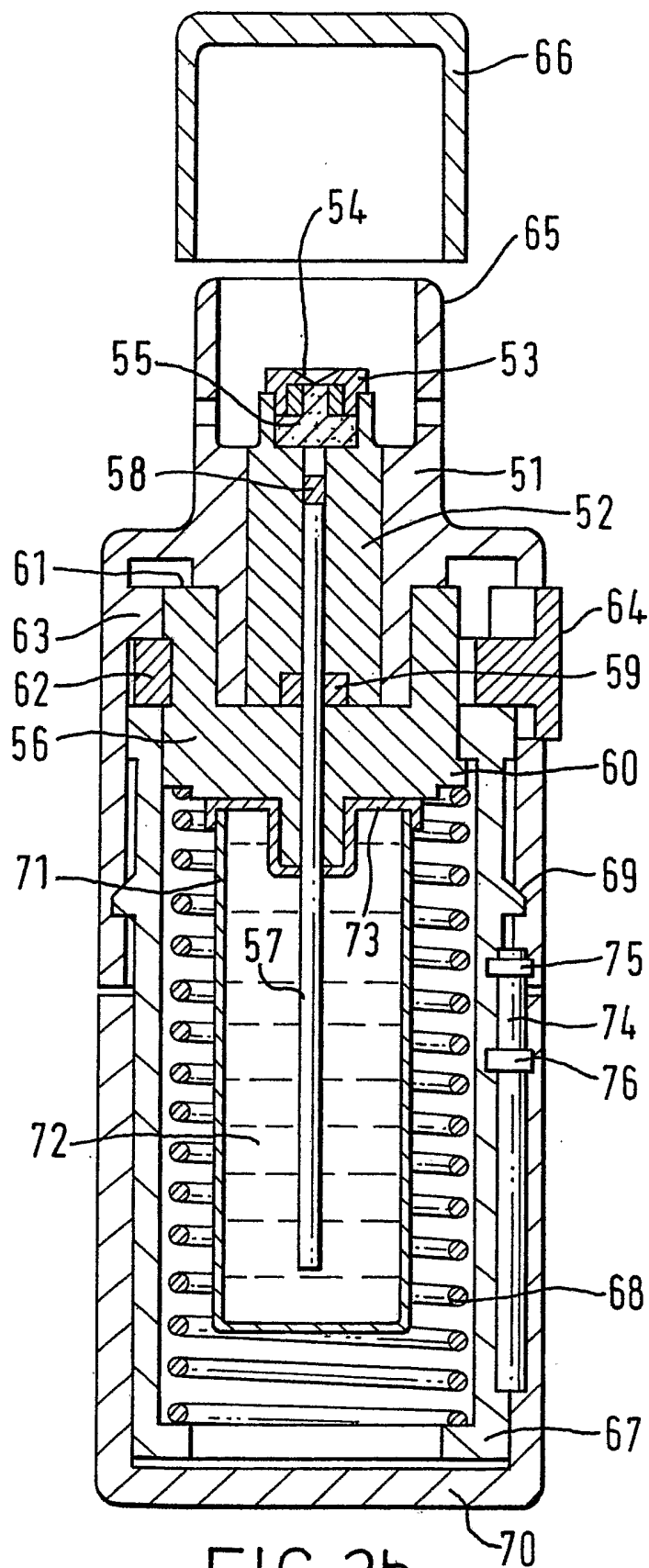


FIG. 2b.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/03668

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/46 A61K31/56		
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, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, SCISEARCH		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 02 36106 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); PAIRET MICH) 10 May 2002 (2002-05-10)	
P,X	WO 02 32899 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); POHL GERALD) 25 April 2002 (2002-04-25) page 1, paragraph 1 - paragraph 2 page 25, paragraph 2 page 26, line 26 - line 38 claims 8,10	20
Y	WO 01 78745 A (GLAXO GROUP LTD ; ROCHE TREVOR CHARLES (GB); GAVIN BRIAN CHARLES (I) 25 October 2001 (2001-10-25) page 1, line 1 - line 17	20
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/>
		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		Date of mailing of the international search report
18 July 2003		13/08/2003
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 Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/03668

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 823 423 A (BANYU PHARMA CO LTD) 11 February 1998 (1998-02-11) page 1 -----	20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/03668

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

The current Claims 1, 2 and 5-20 relate to a disproportionately large number of possible compounds (steroids), of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is the parts concerning the compounds as given in Claim 3.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/EP 03/03668

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 0236106	A	10-05-2002	DE 10062712 A1	20-06-2002			
			AU 1057502 A	15-05-2002			
			AU 1403002 A	15-05-2002			
			AU 2174102 A	15-05-2002			
			DE 10152369 A1	08-05-2002			
			WO 0236591 A2	10-05-2002			
			WO 0236163 A2	10-05-2002			
			WO 0236106 A2	10-05-2002			
			US 2002151541 A1	17-10-2002			
			US 2002137764 A1	26-09-2002			
			US 2002183292 A1	05-12-2002			
			AU 2492602 A	24-06-2002			
			AU 3169102 A	24-06-2002			
			WO 0247667 A2	20-06-2002			
			WO 0247668 A2	20-06-2002			
			WO 0232899	A	25-04-2002	DE 10050994 A1	18-04-2002
						AU 1397502 A	29-04-2002
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						
WO 0178745	A	25-10-2001	AU 4672301 A	30-10-2001			
			WO 0178745 A1	25-10-2001			
EP 0823423	A	11-02-1998	AU 700837 B2	14-01-1999			
			AU 5513996 A	18-11-1996			
			EP 0823423 A1	11-02-1998			
			JP 2993124 B2	20-12-1999			
			US 5750540 A	12-05-1998			
			CA 2218479 A1	31-10-1996			
			WO 9633973 A1	31-10-1996			

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/46 A61K31/56		
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, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, SCISEARCH		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	WO 02 36106 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); PAIRET MICH) 10. Mai 2002 (2002-05-10)	
P, X	WO 02 32899 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); POHL GERALD) 25. April 2002 (2002-04-25) Seite 1, Absatz 1 - Absatz 2 Seite 25, Absatz 2 Seite 26, Zeile 26 - Zeile 38 Ansprüche 8,10	20
Y	WO 01 78745 A (GLAXO GROUP LTD ;ROCHE TREVOR CHARLES (GB); GAVIN BRIAN CHARLES (I) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 1, Zeile 1 - Zeile 17	20
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
^o 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 *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 18. Juli 2003		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 13/08/2003
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 Bonzano, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 823 423 A (BANYU PHARMA CO LTD) 11. Februar 1998 (1998-02-11) Seite 1 -----	20

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1,2,5-20 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen (Steroide), von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen, wie sie in Anspruch 3 gegeben werden.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 03/03668

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung			
WO 0236106	A	10-05-2002	DE	10062712 A1	20-06-2002			
			AU	1057502 A	15-05-2002			
			AU	1403002 A	15-05-2002			
			AU	2174102 A	15-05-2002			
			DE	10152369 A1	08-05-2002			
			WO	0236591 A2	10-05-2002			
			WO	0236163 A2	10-05-2002			
			WO	0236106 A2	10-05-2002			
			US	2002151541 A1	17-10-2002			
			US	2002137764 A1	26-09-2002			
			US	2002183292 A1	05-12-2002			
			AU	2492602 A	24-06-2002			
			AU	3169102 A	24-06-2002			
			WO	0247667 A2	20-06-2002			
			WO	0247668 A2	20-06-2002			
			WO 0232899	A	25-04-2002	DE	10050994 A1	18-04-2002
						AU	1397502 A	29-04-2002
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						
WO 0178745	A	25-10-2001	AU	4672301 A	30-10-2001			
			WO	0178745 A1	25-10-2001			
EP 0823423	A	11-02-1998	AU	700837 B2	14-01-1999			
			AU	5513996 A	18-11-1996			
			EP	0823423 A1	11-02-1998			
			JP	2993124 B2	20-12-1999			
			US	5750540 A	12-05-1998			
			CA	2218479 A1	31-10-1996			
			WO	9633973 A1	31-10-1996			