

(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
3. Juni 2010 (03.06.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/060875 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/047 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/70 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/065621

(22) Internationales Anmeldedatum:

23. November 2009 (23.11.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

08170072.6 27. November 2008 (27.11.2008) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WEILER, Claudius** [DE/DE]; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
EGEN, Marc [DE/DE]; c/o Boehringer Ingelheim

GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(74) Anwälte: **HAMMANN, Heinz** et al.; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

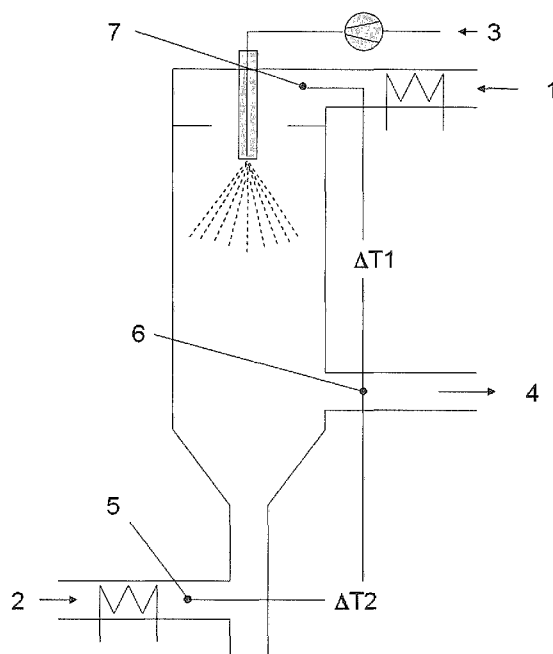
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL POWDERED CRYSTALLINE MEDICINES FOR INHALATION

(54) Bezeichnung : NEUE PULVERFÖRMIGE KRISTALLINE ARZNEIMITTEL ZUR INHALATION

Figur 1:



(57) Abstract: The invention relates to a manufacturing method for preparing inhalation powders and to stable and crystalline inhalation powders manufactured using said method. The invention also relates to the use of said inhalation powder for preparing a medicine for treatment of respiratory tract illnesses, in particular for treating COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Herstellungsverfahren für die Bereitstellung von Inhalationspulver, sowie die mit diesem Verfahren hergestellten stabilen und kristallinen Inhalationspulver. Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung dieser Inhalationspulver zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma.

WO 2010/060875 A1



SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent
zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderun-
gen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

NEUE PULVERFÖRMIGE KRISTALLINE ARZNEIMITTEL ZUR INHALATION

Die Erfindung betrifft stabile Arzneimittelzusammensetzungen zur inhalativen Anwendung, wobei ein oder mehrere Wirkstoffe in einer kristallinen Matrix eines Hilfsstoffes eingebettet sind. Die Erfindung betrifft im besonderen sprühgetrocknete, kristalline und lagerstabile Pulver, wobei ein oder mehrere Wirkstoffe in einer kristallinen Mannitol-Matrix eingebettet vorliegen. Des Weiteren betrifft die Erfindung Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma.

Hintergrund der Erfindung

Bei der Applikationsform Pulverinhalativa werden Inhalationspulver, die beispielsweise in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, mittels Pulverinhalatoren in der Lunge ausgebracht. Ebenso sind weitere Systeme, in denen die zu applizierende Pulvermenge vordosiert ist (z.B. Blister), als auch Multidose-Pulversysteme bekannt. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter pulverförmiger Inhalationsaerosole, die beispielsweise in HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas suspendiert sind, erfolgen.

Bei der Pulverinhalation werden die Mikropartikel eines reinen Wirkstoffs durch die Atemwege auf der Lungenoberfläche, z.B. in den Alveolen, mittels des Inhalationsvorganges appliziert. Diese Partikel sedimentieren auf der Oberfläche und können erst nach dem Lösevorgang durch aktive und passive Transportvorgänge im Körper aufgenommen werden.

Bekannt in der Literatur sind Inhalationssysteme, in denen der Wirkstoff in Form von Feststoffpartikeln entweder als mikronisierte Suspension in einem passenden Lösungsmittelsystem als Träger vorliegt oder in Form eines trockenen Pulvers. Üblicherweise werden Pulverinhalativa, z.B. in Form von Kapseln zur Inhalation, auf Basis der allgemeinen Lehre, wie sie in DE-A-179 22 07 beschrieben ist, hergestellt. Ein kritischer Faktor bei solchen Mehrstoffsystemen ist eine gleichmäßige Verteilung des Arzneimittels in der Pulvermischung.

Ein weiterer bedeutender Aspekt bei Pulverinhalativa ist, dass bei der inhalativen Applikation des Wirkstoffes nur Teilchen einer bestimmten aerodynamischen Größe in das Zielorgan Lunge gelangen. Die mittlere Teilchengröße dieser lungengängigen Partikel (inhalierbarer Anteil) liegt im Bereich weniger Mikrometer, typischerweise zwischen 0.1 und 10 μm , vorzugsweise unterhalb von 6 μm . Solche Partikel werden üblicherweise durch Mikronisierung (Luftstrahlmahlung) erzeugt. Daraus ergibt sich oftmals, dass solche Partikel durch diesen mechanischen Schritt hinsichtlich ihrer Kristalleigenschaften komplex zusammengesetzt sein können.

- 10 Literaturbekannt ist, dass mittels Sprühtrocknung Partikel im Bereich kleiner 10 μm hergestellt werden können. Die Sprühtrocknung von reinen Wirkstoffen für inhalative Zwecke (Pulverinhalation) ist im Stand der Technik ebenfalls beschrieben [z.B.: EP 0 072 046 A1; WO 2000 000176 A1; US 6019968; A. Chawla, K.M.G. Taylor, J.M. Newton, M.C.R. Johnson, Int. J. Pharm, 108 (3), (1994), 233-240].
- 15 Besonders im Bereich der pulmonalen Therapie ist die Sprühtrocknung ein geeignetes Verfahren um peptid-/proteinhaltige Pulver zur Behandlung verschiedener Erkrankungen herzustellen [US 5,626,874; US 5,972,388]

- Dem Fachmann bekannt sind hierbei Formulierungssysteme, wobei Co-Sprühmikronisate aus Wirkstoffen und physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen [WO 9952506] zur inhalativen Applikation offenbart sind. Ebenso bekannt sind Pulverzubereitungen beinhaltend Co-Sprühmikronisate aus SLPI Protein in physiologisch unbedenklichen Trägermaterialien [WO 9917800]; Co-sprühgetrocknetes Interferon mit einem Trägermaterial [WO 9531479] und Co-Sprühmikronisate aus einem Wirkstoff und
- 25 Cellulose-Derivaten [WO 9325198].

- Die spezifische Verwendung von Mannitol als Hilfsstoff für Co-Sprühmikronisate zur Stabilisierung von Peptiden und Proteinen ist in WO 05/020953 beschrieben. Hierin werden Formulierungen offenbart, die dadurch gekennzeichnete sind, dass komplexe Proteine in einer amorphen Matrix in Form von Einbettungspartikeln vorliegen, die sich durch eine gute Langzeitstabilität und Inhalierbarkeit auszeichnen.
- 30

- Übliche inhalative Sprühtrocknungsformulierungen sowie deren Herstellverfahren basieren somit in dem Konzept, dass der primär durch die Sprühtrocknung erhaltene amorphe beziehungsweise glasartige Zustand stabilisiert und zum Zwecke der Langzeitstabilität
- 35

beibehalten wird. Die Eigenschaft der Langzeitstabilität im Sinne der Erfindung kann durch Stresslagerung simuliert werden. Dabei kann eine Lagerung gemäß den Bedingungen „40°C bei 75% relativer Feuchte, 1 Woche offen gelagert“ als Merkmal herangezogen werden, um eine Bewertung zu treffen, dass eine inhalative Formulierung als Langzeit-stabil gilt. Nach Trocknungsverfahren, wie sie beispielsweise durch WO 05/020953 offenbart sind, dienen hierbei zur Reduktion des Wasseranteils, um somit den amorphen Zustand dieser Sprühtrocknungsformulierungen zu stabilisieren, die mit einer unregelmäßigen Kristallisation einhergehen kann.

10 Aufgabe der Erfindung ist es, kristalline Partikel für die inhalative Applikation bereitzustellen, wobei mindestens eine pharmazeutisch aktive Substanz in eine kristalline Matrix eines Hilfsstoffes eingebettet ist.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, die stabilisierende Wirkung des kristallinen Zustandes für sprühtrocknete inhalierbare Einbettungspartikel nutzbar zu machen.

Eine grundsätzliche Aufgabe der Erfindung besteht darin, sprühtrocknete Pulver zur Verfügung zu stellen, die sich durch eine gute Langzeitstabilität und Inhalierbarkeit auszeichnen. Entscheidend hierbei ist eine ausgewogene Balance zwischen beiden Kriterien.

Aufgabe der Erfindung ist es auch, Herstellverfahren zur Bereitstellung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Pulver bereitzustellen.

25 Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, pharmazeutische Zubereitungen für die inhalative Applikation, sei es in Form eines trockenen Pulvers, eines treibgashaltigen Dosieraerosols oder einer treibgasfreien Inhalationslösung.

30

Zusammenfassung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die aus dem Stand der Technik genannten Vorgehensweisen nicht dazu geeignet sind, Inhalationspulver bereitzustellen, die einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe und einen Matrixbildner enthalten, wobei der

Matrixbildner in kristalliner Form vorliegt. Die Pulver zeichnen sich durch eine hohe Stabilität aus.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindungen werden unter stabilen Inhalationspulvern solche Inhalationspulver verstanden, deren Eigenschaften auch über einen längeren Zeitraum unverändert erhalten bleiben. Inhalationspulver verändern dann ihre Eigenschaften nicht, wenn sowohl die chemische Stabilität der einzelnen Komponenten in der Pulvermischung als auch deren physikalische bzw. physikochemische Stabilität gegeben ist. Dies setzt auch voraus, dass die Komponenten der Pulvermischung hinsichtlich ihrer polymorphen und morphologischen Eigenschaften unverändert bleiben. Für Inhalationspulver spielt die physikalische Stabilität eine herausragende Rolle.

In einer bevorzugten Ausführungsform besteht das Pulver überwiegend aus feinteiligen inhalierbaren Partikeln mit einer mittleren aerodynamischen Teilchengröße (mass median aerodynamic diameter = MMAD) von $\leq 10 \mu\text{m}$, vorzugsweise von $0,5\text{-}7,5 \mu\text{m}$, weiter bevorzugt von $1\text{-}5 \mu\text{m}$. Die Matrixbildner können hierbei Zucker, Polyole, Polymere oder eine Kombination aus diesen sein. Bevorzugt sind hierbei Polyole, wobei dem Mannitol eine herausragende Rolle zukommt.

Erfindungsgemäße Pulver zeichnen sich dadurch aus, dass diese einen hohen inhalierbaren Anteil aufweisen. Die Fine Particle Dose stellt dabei die Menge an inhalierbaren Wirkstoffpartikeln ($< 5 \mu\text{m}$) dar, wie sie auf Basis der Pharm. Eur. 2.9.18 (European Pharmacopoeia, 6th edition 2008, Apparatus D – Andersen Cascade Impactor) bzw. USP30-NF25 <601> bestimmbar ist.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden die inhalierbaren Partikel als „Volumenanteil $< 5 \mu\text{m}$ nach Ausbringung“ bestimmt. Darunter versteht man den Anteil des Inhalationspulvers, deren Partikel kleiner als $5 \mu\text{m}$ sind, gemessen mittels Laserbeugung (angegeben in [%]). Hierbei erfolgt die Erzeugung der Aerosolwolke durch eine Deagglomeration der Probe mittels Ausbringung aus einem Inhalator (Handihaler).

Die erfindungsgemäßen Pulver stellen Formulierungen von pharmazeutischen Produkten, vorwiegend für inhalative Applikationen, dar, die eines der hier beschriebenen erfindungsgemäßen Pulver enthalten. In diesem Zusammenhang umfasst die Erfindung auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die die erfindungsgemäßen Pulver als treibgashaltige Dosieraerosole oder als treibgasfreie Inhalationslösungen enthalten.

- Die Erfindung stellt ferner ein Verfahren, bestehend aus Sprühtrocknung und zusätzlicher, integrierter zweiter Trocknungszone, zur Herstellung von Zubereitungen kristalliner Sprühtrocknungspartikel, bereit. Mit Hilfe dieser zweiten Trocknungszone erfolgt zunächst ein Entzug des Lösungsmittels und anschließend eine Kristallisation des Matrixbildners im Sprühturm. Durch eine zweite Trockenstufe findet die vollständige Trocknung der kristallisierten Partikel statt, noch bevor eine Abscheidung im Sammelgefäß des Sprühtrockners erfolgt.
- 10 Die Temperatur für den Sprühtrocknungsprozess liegt unterhalb von 135°C (Einströmtemperatur), vorzugsweise unterhalb von 105°C des Trocknungsgas 1. Als zweite Trocknungsstufe wird Umgebungsluft angesaugt und dem Prozess zugeführt (Trocknungsgas 2), wobei die Temperatur desselben zwischen 300°C und 400°C liegt und das Verhältnis Trocknungsgas 1 zu Trocknungsgas 2 zwischen 20 zu 1 und 3 zu 1 liegt.
- 15 Die resultierende Ausgangstemperatur liegt im Bereich von ca. 50°C bis 70°C.

- Die vorliegende Erfindung stellt sprühgetrocknete kristalline Pulver mit verbesserten Eigenschaften in Bezug auf deren Eigenschaften wie Fließeigenschaft, Dispergierbarkeit und Lager- und Prozessstabilität zur Verfügung. Die vorliegende Erfindung weist sich durch hohe Konstanz der Ausbringung des Wirkstoffes bei variiertem Fluss aus. Die vorliegende Erfindung löst somit Probleme, die sich bei der bisherigen Formulierungs-entwicklung, insbesondere bei der Verwendung von mannitolhaltigen Sprühtrocknungspulvern ergeben haben, da deren unzureichende Kristallinität einen negativen Einfluss auf die physikalische und chemische Stabilität der Pulver hatten.
- 20
- 25

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

- Mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung eines Inhalationspulvers zur pulmonalen (oder nasalen) Inhalation wird der Wirkstoff (oder ein physiologisch verträgliches Salz davon) physikalisch stabil als Feststoff in eine kristalline Feststoffmatrix eines Hilfsstoffes eingebaut.
- 30
- Durch entsprechende Auswahl von Hilfsstoffen, kann mit dem erfindungsgemäßen Verfahren der Wirkstoff derartig in die Feststoffmatrix eingearbeitet werden, so dass dieser Hilfsstoff als Matrixbildner dient und damit die physikalische Stabilität der sprühgetrockneten Partikel verbessert. Überraschenderweise wurde gefunden, dass die
- 35

nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten kristallinen Matrixpartikel die eingangs genannten Aufgaben lösen.

Matrixbildner können grundsätzlich Zucker, Polyole, Polymere, Aminosäuren, Di-, Tri-,
5 Oligo-, Polypeptide, Proteine, oder auch Salze sein. Als Beispiele besonders geeigneter Zucker sind hierbei Raffinose und Galactose zu nennen. Als Beispiele besonders geeigneter Zuckeralkohole sind hierbei Mannitol, Xylitol, Maltitol, Galaktitol, Arabinitol, Adonitol, Laktitol, Sorbitol (Glucitol), Pyranosylsorbitol, Inositol, Myoinositol und meso-Erythritol zu nennen, bevorzugt sind Mannitol, Xylitol, Maltitol und Sorbitol zu nennen. Als Beispiele
10 für besonders geeignete Aminosäuren können Leucin, Lysin und Glycin bevorzugt Leucin genannt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt erweisen sich als Matrixbildner Zucker sowie deren korrespondierenden Alkohole als vorteilhaft, die einen Tg-Wert von kleiner 40°C aufweisen. Dem Mannitol kommt hierbei eine herausragende Rolle zu. Der Tg eines Pulvers lässt sich experimentell mittels DSC bestimmen (DSC = Differential Scanning
15 Calorimetry) (Breen et al., 2001, Pharm. Res., 18(9), 1345-1353). Hierbei wird die Zunahme der Wärmekapazität in Abhängigkeit von der Temperatur aufgezeichnet.

Ein Festkörper wird kristallin genannt, wenn seine kleinsten Teile regelmäßig angeordnet sind. Das Gegenteil dazu ist amorph. Methoden zur Bestimmung der Kristallinität sind
20 DSC, Dichtemessung, Röntgenbeugung, IR-Spektroskopie oder NMR. Unter kristallin im Sinne der vorliegenden Erfindung versteht man, wenn die pulverförmigen Formulierungen eine Kristallinität von mindestens 90%, vorzugsweise mindestens 92,5% und insbesondere mindestens 95% besitzt. Ebenso insbesondere bevorzugt sind eine Kristallinität von mindestens 96%, von mindestens 97%, von mindestens 98%, sowie von mindestens 99%.
25 Die Kristallinität im Sinne der vorliegenden Erfindung ist hierbei gemäß den Angaben im Abschnitt „Methoden“ bestimmbar.

Inhalationspulver, welche entsprechend dem erfindungsgemäßen Herstellverfahren bereitgestellt werden, enthalten einen pharmazeutischen Wirkstoff. In einer eigenständigen
30 Ausführungsform enthalten die Inhalationspulver, welche entsprechend dem erfindungsgemäßen Herstellverfahren bereitgestellt werden, eine Kombination von 2 oder 3 pharmazeutischen Wirkstoffen. Unter einem „pharmazeutischen Wirkstoff“ ist eine Substanz, ein Arzneimittel, eine Zusammensetzung oder eine Kombination hieraus zu verstehen, die einen pharmakologischen, zumeist positiven, Effekt auf einen Organismus,
35 ein Organ, und/oder eine Zelle ausübt, wenn der Wirkstoff mit dem Organismus, Organ

oder der Zelle in Kontakt gebracht wird. Eingebracht in einen Patienten, kann der Effekt zu einem lokal oder systemisch sein.

Die im folgenden aufgeführten chemischen Verbindungen (Wirkstoffe) können dabei
 5 allein oder in Kombination als Arzneimittel-relevanter Bestandteil der erfindungsgemäßen Inhalationspulver Eingang finden.

In den unten genannten Verbindungen ist **W** einen pharmakologisch, aktiver Wirkstoff und (beispielsweise) ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, LTD4-Antagonisten, EGFR-
 10 Hemmern, Dopamin-Agonisten, H1-Antihistaminika, PAF-Antagonisten und PI3-Kinase Inhibitoren. Weiterhin können zwei- oder dreifach Kombinationen von **W** kombiniert werden und zur Anwendung in der erfindungsgemäßen Vorrichtung gelangen. Beispielfhaft genannte Kombinationen von **W** wären:

- **W** stellt ein Betamimetika dar, kombiniert mit einem Anticholinergika,
 15 Corticosteroide, PDE4-Inhibitore, EGFR-Hemmern oder LTD4-Antagonisten,
- **W** stellt ein Anticholinergika dar, kombiniert mit einem Betamimetika, Corticosteroiden, PDE4-Inhibitoren, EGFR-Hemmern oder LTD4-Antagonisten,
- **W** stellt ein Corticosteroiden dar, kombiniert mit einem PDE4-Inhibitoren, EGFR-Hemmern oder LTD4-Antagonisten
- 20 - **W** stellt ein PDE4-Inhibitoren dar, kombiniert mit einem EGFR-Hemmern oder LTD4-Antagonisten
- **W** stellt ein EGFR-Hemmern dar, kombiniert mit einem LTD4-Antagonisten.

Als Betamimetika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die
 25 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Albuterol, Arformoterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenaline, Ibuterol, Isoetharine, Isoprenaline, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrine, Metaproterenol, Orciprenaline, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrine, Salmefamol, Salmeterol, Soterenol, Sulphonterol, Terbutaline, Tiaramide, Tolubuterol,
 30 Zinterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248 und

- 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzyl-sulfonamid
- 5-[2-(5,6-Diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on
- 4-Hydroxy-7-[2-{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl}ethyl]-amino}ethyl]-
 35 2(3H)-benzothiazolon

- 1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol
- 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol
- 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol
- 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol
- 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol
- 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol
- 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on
- 1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäureethylester)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-phenoxy-essigsäure)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 8-{2-[1,1-Dimethyl-2-(2,4,6-trimethylphenyl)-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 8-{2-[2-(4-Ethyl-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 8-{2-[2-(4-Ethoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 4-(4-{2-[2-Hydroxy-2-(6-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-8-yl)-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenoxy)-buttersäure
- 8-{2-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-1-hydroxy-ethyl}-6-hydroxy-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 1-(4-Ethoxy-carbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol

- 2-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-benzaldehyd
- N-[2-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(2-hydroxy-2-phenyl-ethylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-phenyl]-formamid
- 5 - 8-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-{2-[4-(6-methoxy-biphenyl-3-ylamino)-phenyl]-ethylamino}-ethyl)-1H-quinolin-2-on
- 8-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(6-phenethylamino-hexylamino)-ethyl]-1H-quinolin-2-on
- 5-[2-(2-{4-[4-(2-Amino-2-methyl-propoxy)-phenylamino]-phenyl}-ethylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on
- 10 - [3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-5-methyl-phenyl]-harnstoff
- 4-(2-{6-[2-(2,6-Dichloro-benzyloxy)-ethoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol
- 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzylsulfonamid
- 15 - 3-(3-{7-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-heptyloxy}-propyl)-benzylsulfonamid
- 4-(2-{6-[4-(3-Cyclopentanesulfonyl-phenyl)-butoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol
- 20 - N-Adamantan-2-yl-2-(3-{2-[2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamid

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

- 25 Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

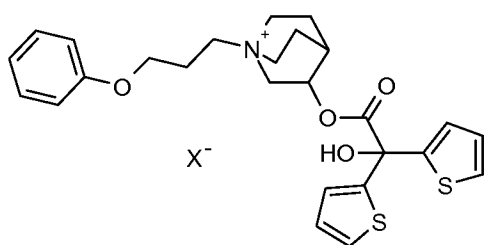
30

Als Anticholinergika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Oxitropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Flutropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Ipratropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Glycopyrroniumsalzen,

- 35 bevorzugt das Bromidsalz, Trosipiumsalzen, bevorzugt das Chloridsalz, Tolterodin. In den

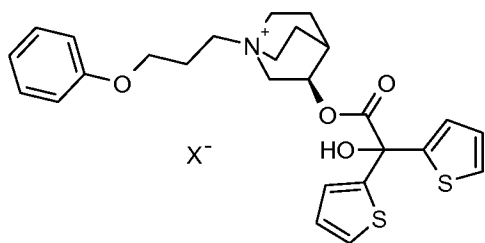
vorstehend genannten Salzen stellen die Kationen die pharmakologisch aktiven Bestandteile dar. Als Anionen können die vorstehend genannten Salze bevorzugt enthalten Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat oder p-Toluolsulfonat, wobei Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat als Gegenionen bevorzugt sind. Von allen Salzen sind die Chloride, Bromide, Iodide und Methansulfonate besonders bevorzugt.

Ebenfalls bevorzugte Anticholinergika sind ausgewählt aus den Salzen der Formel **AC-1**



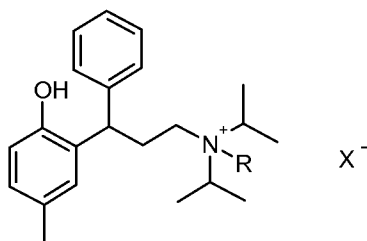
AC-1

worin X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat, bevorzugt ein einfach negativ geladenes Anion, besonders bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Methansulfonat und p-Toluolsulfonat, insbesondere bevorzugt Bromid, bedeutet gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate. Von besonderer Bedeutung sind solche Arzneimittelkombinationen, die die Enantiomere der Formel **AC-1-en**



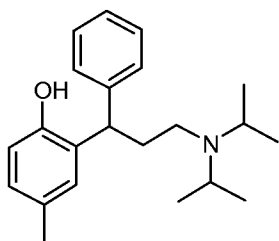
AC-1-en

enthalten, worin X⁻ die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen kann. Weiterhin bevorzugte Anticholinergika sind ausgewählt aus den Salzen der Formel **AC-2**

**AC-2**

worin R entweder Methyl oder Ethyl bedeuten und worin X⁻ die vorstehend genannte Bedeutungen aufweisen kann. In einer alternativen Ausführungsform kann die Verbindung der Formel **AC-2** auch in Form der freien Base **AC-2-base** vorliegen.

5

**AC-2-base**

Weiterhin genannte Verbindungen sind:

- 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid
- 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid
- 10 - 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäurescopinester-Methobromid
- 2-Fluor-2,2-Diphenylelessigsäuretropenolester-Methobromid
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
- 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
- 15 - 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
- 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
- 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 20 - 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 25 - 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid

- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester-Methobromid
- 5 - 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 10 - 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid

Die vorstehend genannten Verbindungen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als Salze einsetzbar, in denen statt des Methobromids, die Salze Metho-X zur Anwendung gelangen, wobei X die vorstehend für X⁻ genannten Bedeutungen haben kann.

15

Als Corticosteroide gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Beclomethason, Betamethason, Budesonid, Butixocort, Ciclesonid, Deflazacort, Dexamethason, Etiprednol, Flunisolid, Fluticason, Loteprednol, Mometason, Prednisolon, Prednison, Rofleponid, Triamcinolon, RPR-

20 106541, NS-126, ST-26 und

- 6,9-Difluor-17-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure (S)-fluoromethylester
- 6,9-Difluor-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17-carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester,
- 25 - 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tertamethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17 β -carbonsäure cyanomethyl ester

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate. Jede Bezugnahme auf Steroide schließt eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende

30 Salze oder Derivate, Hydrate oder Solvate mit ein. Beispiele möglicher Salze und Derivate der Steroide können sein: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Dichloroacetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

Als PDE4-Inhibitoren gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Theophyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Tofimilast, Pumafentrin, Lirimilast, Arofyllin, Atizoram, D-4418, Bay-198004, BY343, CP-325,366, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370 und

- N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluormethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid
- (-)p-[(4aR*,10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[s][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid
- (R)-(+)-1-(4-Brombenzyl)-4-[(3-cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidon
- 3-(Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-methyl-isothioureido]benzyl)-2-pyrrolidon
- cis[4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure]
- 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-on
- cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol]
- (R)-(+)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat
- (S)-(-)-Ethyl[4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat
- 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(2-thienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin
- 9-Cyclopentyl-5,6-dihydro-7-ethyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der PDE4-Inhibitoren ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als LTD4-Antagonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321 und

- 1-(((R)-(3-(2-(6,7-Difluor-2-quinolinyl)ethenyl)phenyl)-3-(2-(2-hydroxy-2-propyl)phenyl)thio)methylcyclopropan-essigsäure,
 - 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-Dichlorthieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropanessigsäure
 - 5 - [2-[[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure
- gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind diese Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat,
- 10 Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.
- Unter Salzen oder Derivaten zu deren Bildung die LTD4-Antagonisten gegebenenfalls in der Lage sind, werden beispielsweise verstanden: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalisalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate,
- 15 Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

Als EGFR-Hemmer gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 und

- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 25 - 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 30 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin
- 35

- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl} amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin
- 5 - 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl} amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl} amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 10 - 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl} amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl} amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 25 - 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinyl-carbonyl)amino]-chinazolin
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
- 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-chinolin
- 30 - 4-{[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl}-furan-2-yl)chinazolin
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin

- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl} amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 5 - 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{[4-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-10 7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[4-(2-oxo-morpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin
- 25 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 30 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 35

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 5 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-
- 10 methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-
- 20 amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy- chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin
- 25 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-
- 30 methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-
- 35 amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 5 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 10 - 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropylloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 20 - 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 25 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 30 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 35

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 5 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 10 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[trans-4-(N-methansulfonyl-N-methyl-amino)-cyclohexan-1-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-dimethylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

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

- 25 Erfindungsgemäß bevorzugt sind diese Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

- 30 Als Dopamin-Agonisten gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurid und Viozan, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze,
- 35 Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind diese Säureadditionssalze

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

5

Als H1-Antihistaminika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin, Dimetinden, Clemastin, Bamipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, Doxylamin, Chlorphenoxamin, 10 Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Desloratidin und Meclozin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind diese Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, 15 Hydromethansulfonat, Hydronitrat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

Als pharmazeutisch wirksame Substanzen, Substanzformulierungen oder Substanzmischungen werden alle inhalierbaren Verbindungen eingesetzt, wie z.B. auch 20 inhalierbare Makromoleküle, wie in EP 1 003 478 offenbart. Vorzugsweise werden Substanzen, Substanzformulierungen oder Substanzmischungen zur Behandlung von Atemwegserkrankungen eingesetzt, die im inhalativen Bereich Verwendung finden.

Weiterhin kann die Verbindung aus der Gruppe der Derivate von Mutterkornalkaloiden, 25 der Triptane, der CGRP-Hemmern, der Phosphodiesterase-V-Hemmer stammen, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

30 Als Derivate der Mutterkornalkaloide: Dihydroergotamin, Ergotamin.

Im Allgemeinen beträgt der Anteil des entsprechenden Matrixbildners in den erfindungsgemäßen Pulvern mehr als 20% (w/w), besonders bevorzugt mehr als 30% (w/w) der Trockenmasse des Pulvers. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der 35 Erfindung beträgt der Anteil des entsprechenden Matrixbildners, z.B. der Polyol- oder

Mannitolanteil mehr als 20% (w/w) der Trockenmasse des Pulvers, vorzugsweise zwischen 30-80% (w/w), besonders bevorzugt zwischen 30-70% (w/w). Entsprechend dieser Ausführungsformen, kann der Anteil an dem entsprechenden Matrixbildner von daher ungefähr 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 oder 99% (w/w) der Trockenmasse des Pulvers betragen. Die entsprechenden Ausführungsformen gelten insbesondere für Pulver, bei denen Polyole, insbesondere bei denen Mannitol als Matrixbildner verwendet wird.

10

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße Pulver Matrixbildner in einer Konzentration, so dass das Verhältnis Wirkstoff : Matrixbildner 1:999 bis 1:1, besonders bevorzugt von 1:99 bis 1:2 beträgt (Angaben: w/w). In Sinne dieser Angaben ist unter Wirkstoff gleichrangig auch eine Wirkstoffkombination zu

15 verstehen.

Enthalten die erfindungsgemäßen Pulver Anticholinergika, bevorzugt in Kombination mit Betamimetika und Steroiden, so beträgt der Anteil des Wirkstoffes beziehungsweise der Summe der Wirkstoffe normalerweise zwischen 0,1 bis 50% (w/w), vorzugsweise zwischen 0,2 bis 40% (w/w), ebenso bevorzugt zwischen 0,2 bis 30% (w/w) und zwischen 0,2 bis 20% (w/w) am Gesamtgewicht des Pulvers.

20

In einer weiteren bevorzugten Form enthalten erfindungsgemäß die Inhalationspulver einen pharmazeutischen Wirkstoff aus der Gruppe der EGFR-Antagonisten.

Erfindungsgemäße Inhalationspulver mit einem Wirkstoff aus dieser Wirkstoffgruppe

weisen einen Wirkstoffanteil auf, der zwischen 10 und 80% (w/w), vorzugsweise zwischen 20 und 80% (w/w), besonders bevorzugt zwischen 30 und 80% (w/w) am Gesamtgewicht des Pulvers betragen kann.

25

Weiter bevorzugt ist eine Ausführungsform, in der ausschließlich Mannitol als Matrixbildner eingesetzt ist.

30

Die Erfindung umfasst entsprechende Herstellverfahren zur Erzeugung erfindungsgemäßer Inhalationspulver. Solche Pulver lassen sich sowohl direkt als Pulverinhalativa (Mehrdosis-Systeme, pre-metered Mehrdosissysteme und Eindosis-Systeme) als auch als Komponente, die mit weiteren (z.B. grobkörnigem) Hilfsstoff abgemischt werden,

35

verwenden.

- Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde überraschenderweise gefunden, dass eine effiziente Nachtrocknung sprühgetrockneter Pulver, die als Matrixbildner Zucker,
- 5 Aminosäuren oder Polyole, vorzugsweise Mannitol und Leucin, besonders bevorzugt Mannitol, enthalten, besonders lagerstabil sind, insbesondere bei Temperaturen von größer 20°C, und sich durch eine hohe Dispergierbarkeit auszeichnen, wobei diese Nachtrocknung in der Sprühkammer durch Zuführen eines zweiten Trockngases erfolgt. Durch die Zuführung des zweiten Trocknungsgases erfolgt somit ein zweiter
- 10 Trocknungsschritt, der innerhalb des Sprühtrocknungsprozesses noch vor der Partikelabscheidung erfolgt. Dabei ist der Energieeintrag des zweiten Trocknungsschrittes bevorzugt derart zu wählen, dass die Ausgangstemperatur im Bereich von 40°C bis 100°C liegt.
- 15 Erfindungsgemäße Herstellverfahren umfassen folgende Schritte:
- (a) Lösen eines oder mehrere Wirkstoffe sowie des Matrixbildners in Wasser, einem organischen Lösungsmittel oder einem organisch-wässrigen Lösungsmittelgemisch zur Herstellung einer Lösung mit einem Feststoffanteil zwischen 1 Gew.-% und 20 Gew.-%, bevorzugt zwischen 2 Gew.-% und 10
- 20 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 3 Gew.-% und 8 Gew.-%,
- (b) Versprühen der so gewonnenen Lösung auf übliche Weise, so dass ein Sprühnebel mit einer Tropfengröße mit
- (i) dem Kennwert $Q_{(5,8)}$ zwischen 50% und 100% und
- 25 (ii) der mittleren Tröpfchengröße X_{50} im Bereich von 1 µm bis 20 µm, bevorzugt von 1 µm bis 8 µm, besonders bevorzugt von 1 µm bis 3 µm, erzielt wird,
- (c) Trocknen des so erhaltenen Sprühnebels mit Hilfe eines Trocknungsgases unter Anwendung folgender Parameter:
- 30 (i) einer Eingangstemperatur des Trocknungsgases (1) von 80°C bis 200°C, bevorzugt von 80°C bis 150°C, weiter bevorzugt von 90°C bis 160°C, weiter bevorzugt von 90°C bis 140°C weiter bevorzugt von 100°C bis 150°C und besonders bevorzugt von 100°C bis 130°C

- (ii) Nachtrocknen des Aerosol in der Sprühkammer durch ein zweites Trocknungsgases (2), wobei die Temperatur des Trocknungsgases (2) zwischen 200°C und 400°C liegt,
 - (iii) das Verhältnis des Volumenstroms Trocknungsgas (1) : Trocknungsgas (2) zwischen 20:1 und 3:1 liegt,
 - (iv) der Trocknungsgaskoeffizient V_1 zwischen 100 K und 2000 K sowie der Trocknungskoeffizient V_2 zwischen 250 K und 4000 K liegt und
 - (v) einer Ausgangstemperatur des Trocknungsgases von 40°C bis 90°C und
- (d) Abtrennen der getrockneten Feststoffpartikel aus dem Trocknungsgasstrom auf übliche Weise.

Als geeignet hat sich herausgestellt, den Wirkstoff oder eine Kombination von Wirkstoffen mit einem oder mehreren Hilfsstoffen, bevorzugt mit einem Polyol, besonders bevorzugt mit Mannitol in Wasser, einem organischen Lösemittel oder einem organisch-wässrigen Lösemittelgemisch zu lösen. Als Lösungsmittel werden dabei erfindungsgemäß neben Wasser organische Lösemittel mit einem Siedepunkt zwischen 40°C und 130°C, bevorzugt Alkohole, verwendet. Bevorzugt sind dabei organische Lösungsmittel, die entweder pharmazeutisch verträglich sind oder sich in einem ausreichenden Maß (ggf. zulassungsrelevanten Maß) aus der pharmazeutischen Formulierung entfernen lassen. Besonders bevorzugt werden erfindungsgemäß Ethanol, Methanol, Propanol, Dichlormethan, Wasser oder eine Mischung aus diesen Lösemitteln verwendet. Die Feststoff-Konzentration der Sprühlösung dienen dazu, den Prozess wirtschaftlich zu gestalten. Dabei sind jedoch der einzustellenden Wirkstoffkonzentration Grenzen gesetzt, die dadurch vorgegeben werden, dass die Oberflächeneigenschaften der Partikel inklusive der Partikelgröße durch ein bestimmtes Verhältnis zwischen Tropfengröße und Feststoffkonzentration optimiert werden können. Üblicherweise ist eine Konzentration zwischen 1 Gew.-% und 20 Gew.-%, in bevorzugter Art und Weise zwischen 2 Gew.-% und 10 Gew.-%, in sehr bevorzugter Art und Weise zwischen 3 Gew.-% und 8 Gew.-% zu wählen. Die Tropfengröße, die beim Prozess gewählt werden soll, kann durch den Parameter X_{50} , der im Bereich von 1 µm bis 20 µm, bevorzugt von 1 µm bis 8 µm und besonders bevorzugt von 1 µm bis 3 µm, liegt, und den Kennwert $Q(5.8)$, der zwischen 30% und 100% und bevorzugt zwischen 60% und 100 % liegt, charakterisiert werden. Dabei stellt der Parameter X_{50} für die Tropfengröße die mittlere, Volumen-bezogene Tröpfchengröße dar. Dabei bezeichnet der Kennwert $Q_{(5.8)}$ die Teilchenmenge der

Tröpfchen, die bezogen auf die Volumenverteilung der Tröpfchen unterhalb von $5.8\ \mu\text{m}$ liegt. Die Tröpfchengrößen wurden im Rahmen der vorliegenden Erfindung mittels Laserbeugung (Fraunhoferbeugung) bestimmt. Detailliertere Angaben dazu sind den experimentellen Beschreibungen der Erfindung zu entnehmen.

5

Technisch umgesetzt wird dies im Rahmen der Sprühtrocknung, in dem eine entsprechende kommerzielle Düse, z. B. Zweistoffdüse, die in Abhängigkeit des angesetzten Zerstäubungsdruckes und des daraus resultierenden Massestroms des Zerstäubungsgases sowie der Spray-Rate (Volumenstrom "Sprühlösung") diese Charakteristika aufweist, eingesetzt wird. Neben den besonderen Bedingungen, die im eigentlichen Sprühprozess eingehalten werden müssen, um geeignete Tröpfchen für den Trocknungsprozess zu generieren, zeigt sich, dass die Eigenschaften der Partikel durch die Wahl der Trocknungsparameter positiv / gezielt beeinflusst werden können.

10

15

Erfindungsgemäßes Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass der Sprühnebel durch Einleiten von mindestens zwei Trocknungsgasströmen einem Trocknungsprozess ausgesetzt ist. Dabei erweist es sich als vorteilhaft, wenn der Trocknungsgasstrom (1) in unmittelbarer Nähe der Erzeugung des Sprühnebels in gleichgerichteter Art und Weise in die Sprühkammer eingeleitet wird. Dagegen erfolgt der Zustrom des zweiten

20

Trocknungsgases als ergänzende Nachtrocknung des Aerosols noch vor der Partikelabscheidung durch Zustrom eines Trocknungsgases (2) in Gegenstromrichtung im Inneren der Sprühkammer. Gekennzeichnet ist dieser Nachtrocknungsschritt auch dadurch, dass die Nachtrocknung der sprühgetrockneten Partikel derart erfolgt, dass die Partikel in aerosolisierte Form vorliegen, bevorzugt in der Sprühkammer. Das durch einen solchen Prozess erhaltene Aerosol, bestehend aus getrockneten Partikeln, welche in dispergiertem Zustand im Volumenstrom des Trocknungsgases vorliegen, wird aus der Sprühkammer abgeführt (siehe Fig.1: Auslass der Sprühkammer, gekennzeichnet mit Ziffer 4). Das Abtrennen der getrockneten Feststoffpartikel aus dem Trocknungsgasstrom erfolgt nach üblicher Art und Weise. Dies kann beispielsweise durch Separation mittels eines Zyklons erfolgen.

25

30

Kenngrößen, die in den Trocknungsschritt einfließen, sind Eingangstemperatur und Massenstrom des Trocknungsgases (1) und des Trocknungsgases (2) sowie der Massenstrom der Sprühflüssigkeit (M_I) und die Ausgangstemperatur des Trocknungsgases. Dabei spielt das Verhältnis aus dem Massenstrom des jeweiligen Trocknungsgases (M_{g1} ,

35

$Mg2$) und dem Massenstrom der Sprühflüssigkeit (Ml) in Verbindung mit der Temperaturdifferenz ($\Delta T1$, $\Delta T2$) zwischen dem jeweiligen Trocknungsgas ($T1$, $T2$) und der Ausgangstemperatur (Ta) eine wichtige Rolle.

- 5 Die Eingangstemperatur $T1$ des Trocknungsgases (1) – das Trocknungsgas (1) ist gekennzeichnet durch Ziffer 1 in Fig. 1 - stellt hierbei die Temperatur dar, die das Trocknungsgas beim Einleiten in den Sprühzylinder aufweist (Messpunkt siehe Ziffer 7, Fig. 1). Der Massenstrom des Trocknungsgases Mg stellt die Menge des Gases bestimmt als Masse pro Zeiteinheit dar, wobei $Mg1$ den Massestrom des Trocknungsgases (1) und
- 10 $Mg2$ den Massenstrom des Trocknungsgases (2) angibt. Die Ausgangstemperatur (Ta) des Trocknungsgases kann gemäß Fig. 1 an der Messstelle 6 (Ziffer 6, Fig. 1) bestimmt werden. Die Eingangstemperatur $T2$ des Trocknungsgases (2) – das Trocknungsgas (2) ist gekennzeichnet durch Ziffer 2 in Fig. 1 – stellt hierbei die Temperatur des Trocknungsgases (2) dar, welche vor Einleiten des Trocknungsgases in die Sprühzylinder
- 15 gemessen werden kann (siehe Ziffer 5, Fig. 1). Unter dem Massenstrom der Sprühflüssigkeit (Ml) (siehe Ziffer 3, Fig. 1) versteht man die Menge (bestimmt als Masse) an Sprühlösung pro Zeiteinheit. Die Temperaturdifferenzen $\Delta T1$ und $\Delta T2$ stellen jeweils die Temperaturdifferenzen zwischen den gemäß Fig. 1 gekennzeichneten Messpunkten des erfinderischen Prozesses dar.
- 20 Erfindungsgemäß kann das Verfahren zur Bereitstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch den Trocknungskoeffizienten $V1$ und den Trocknungskoeffizienten $V2$ charakterisiert werden. Die Parameter $V1$ und $V2$ sind entsprechend den mathematischen Beziehungen Gleichung 1 und Gleichung 2 zugänglich.

$$25 \quad V1 = \frac{Mg1}{Ml} \cdot \Delta T1 \quad \text{mit} \quad \Delta T1 = T1 - Ta \quad \text{Gleichung 1}$$

$$V2 = \frac{Mg2}{Ml} \cdot \Delta T2 \quad \text{mit} \quad \Delta T2 = T2 - Ta \quad \text{Gleichung 2}$$

- Das Verfahren zur Bereitstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver ist dadurch
- 30 gekennzeichnet, dass die Eingangstemperatur des Trocknungsgases (1) zwischen von 80°C bis 150°C, bevorzugt von 90°C bis 140°C und besonders bevorzugt von 100°C bis 130°C und die Eingangstemperatur des Trocknungsgases (2) zwischen 200°C und 400°C liegt. Weiterhin erfolgt die Trocknung des Sprühnebels derart, dass der Trocknungskoeffizient $V1$ (siehe Gleichung 1) einen Wert zwischen 100 K bis 2000 K, bevorzugt zwischen 200 K

bis 1500 K und besonders bevorzugt zwischen 400 K bis 1000 K und der Trocknungskoeffizient $V/2$ (siehe Gleichung 2) einen Wert zwischen 250 K bis 4000 K, bevorzugt zwischen 500 K bis 3000 K und besonders bevorzugt zwischen 1000 K bis 2000 K aufweist.

5

In bevorzugter Art und Weise ist der Prozessschritt des Trocknens dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis des Massenstroms $Mg1$: Massestrom $Mg2$ zwischen 20:1 und 3:1 liegt.

- 10 Das Herstellungsverfahren zeichnet sich auch dadurch aus, dass die Ausgangstemperatur des Trocknungsgases, gemessen am Auslass der Sprühkammer eine Temperatur von 40°C bis 90°C, bevorzugt 40°C bis 90°C aufweist.

- Die in Fig. 1 dargestellte Herstellapparatur stellt ein Ausführungsbeispiel dar, mit Hilfe
15 dessen das erfindungsgemäße Verfahren durchgeführt werden kann. Die Zeichnung (Fig. 1) zeigt einen modifizierten Sprühtrockner Büchi B-191 mit Nachtrocknungszone.

- Gemäß Fig. 1 wird die Sprühlösung (3) in der Sprühkammer beispielsweise mit Hilfe einer handelsüblichen Zweistoffdüse zerstäubt. Das Trocknungsgas (1) wird erwärmt und im
20 Gleichstrom zum Sprühnebel in die Sprühkammer eingeleitet. Mit der Nr. (7) ist die Messstelle der Eingangstemperatur des Sprühgases (1) gekennzeichnet. Das Trocknungsgas (2) wird erwärmt und im Gegenstrom in den Sprühzylinder eingeleitet. Mit der Nr. (5) ist die Messstelle der Eingangstemperatur des Trocknungsgases (2) gekennzeichnet. Kennzeichnung Nr. (6) stellt die Messstelle für die Ausgangstemperatur
25 des Trocknungsgases dar, wobei (4) den Auslass für das getrocknete Aerosol/Trocknungsgas darstellt.

- Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht somit die Bereitstellung von Inhalationspulvern, wobei die Partikel einen kristallinen Matrixbildner, bevorzugt
30 Mannitol enthalten. Erfindungsgemäße Partikel können dabei Wirkstoffe enthalten, wobei der oder die Wirkstoffe in kristalline Hilfsstoffkomponente eingebaut sind, so dass der oder die Wirkstoffe durch diese „Gerüstbildung“ des Hilfsstoffes physikalisch und chemisch stabilisiert werden. In einer spezifischen Ausführungsform zeigt sich überraschenderweise, dass hierbei physikalisch stabile Mikropartikel hergestellt werden
35 können, die einen hohen Anteil an Wirkstoff erlauben.

Gekennzeichnet sind so hergestellte Pulver durch eine Partikelgröße, z.B. gemessen mittels Laserbeugung, durch eine mittlere Partikelgröße x_{50} im Bereich von 1 μm bis 10 μm , bevorzugt von 1 μm bis 6 μm . Dabei wird unter der mittleren Partikelgröße im hier verwendeten Sinne der 50 % - Wert aus der Volumenverteilung, gemessen mit einem
5 Laserdiffraktometer nach der Trockendispersionsmethode verstanden.

Erfindungsgemäß umfasst sind auch Arzneimittelzubereitungen, wobei diese durch eine Vordosierung der Inhalationspulver in ein Dosisbehältnis gekennzeichnet sind. Die Dosisbehältnisse können dabei bevorzugt aus einem Material hergestellt sein, das
10 zumindest an der Kontaktfläche zu dem Inhalationspulver ein Material aufweist, welches ausgewählt ist aus der Gruppe der synthetischen Kunststoffe.

Als eine bevorzugte vordosierte Arzneimittelzubereitung sind befüllte Kapseln zu nennen, die die erfindungsgemäßen Inhalationspulver enthalten. Die Befüllung derselben erfolgt nach im Stand der Technik bekannten Verfahren der leeren Kapseln mit den
15 erfindungsgemäßen Inhalationspulvern. Hierfür werden besonders bevorzugt solche Kapseln verwendet, deren Material ausgewählt ist aus der Gruppe der synthetischen Kunststoffe, besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylen, Polycarbonat, Polyester, Polypropylen und Polyethylenterephthalat. Besonders bevorzugt sind als synthetische Kunststoffmaterialien Polyethylen, Polycarbonat oder
20 Polyethylenterephthalat. Wird Polyethylen als eines der erfindungsgemäß besonders bevorzugten Kapselmaterialien verwendet, gelangt vorzugsweise Polyethylen mit einer Dichte zwischen 900 und 1000 kg/m^3 , bevorzugt von 940 - 980 kg/m^3 , besonders bevorzugt von etwa 960 - 970 kg/m^3 (high-density Polyethylen) zur Anwendung. Die synthetischen Kunststoffe im Sinne der Erfindung können vielseitig mittels dem im
25 Stand der Technik bekannten Herstellverfahren verarbeitet werden. Bevorzugt im Sinne der Erfindung wird die spritzgusstechnische Verarbeitung der Kunststoffe. Besonders bevorzugt wird die Spritzgusstechnik unter Verzicht auf die Verwendung von Formtrennmitteln. Dieses Herstellverfahren ist wohl definiert und durch eine besonders gute Reproduzierbarkeit gekennzeichnet.

30 Erfindungsgemäß sind den Kapseln Pulverreservoirs gleichgestellt, in welche die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen produkt-berührend abgefüllt sind. Darunter versteht man, dass erfindungsgemäße Pulverreservoirs derart ausgestaltet sind, dass zumindest das die Arzneimittelzubereitung kontaktierende Material aus einem Material ausgewählt ist aus der Gruppe der synthetischen Kunststoffe.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Kapseln, die vorstehend genanntes erfindungsgemäßes Inhalationspulver enthalten. Diese Kapseln können etwa 1 bis 25 mg, bevorzugt etwa 2 bis 25 mg, besonders bevorzugt etwa 3 bis 20 mg Inhalationspulver enthalten.

- 5 Entsprechend dieser Ausführungsformen, können die Kapseln 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 oder 25 mg Inhalationspulver enthalten.

- 10 Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Inhalationskit, bestehend aus einer oder mehrerer der vorstehend beschriebenen, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßigem Inhalationspulver gekennzeichneten Kapseln in Verbindung mit einem Trockenpulver-Inhalator.

- 15 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma, dadurch gekennzeichnet, dass der in WO2004047796 (siehe dort Fig. 1) offenbarte Inhalator zur Anwendung gelangt.

20 Beispiele

Beispiel 1 (Trocknung mit zusätzlichem Trocknungsgas (2)):

- Herstellung von Inhalationspulver mittels Sprühtrocknung zur Bereitstellung von Einbettungspartikeln. Die so erhaltenen Partikel enthalten eine Kombination von Wirkstoffen (Glucocorticoid, Anticholinergikum und Beta-Agonisten) in einer kristallinen Mannitolmatrix.
- 25

Durchführung:

- In einem Erlenmeyerkolben wird das Lösungsmittel (H₂O:EtOH 1:0.9 m/m) vorgelegt. Die Zugabe des Einbettungsmaterials (Mannitol) erfolgt portionsweise unter starkem Rühren (Magnetrührer) und unter Erwärmung (40°C) im Ultraschallbad. Sobald die Lösung klar ist, erfolgt die Zugabe der Wirkstoffe. Nach vollständigem Lösen schließt sich umgehend die Sprühtrocknung an. Die Zusammensetzung der Lösung ist in der nachfolgenden Tabelle 1 wiedergegeben.
- 30

35

Tabelle 1: Lösungszusammensetzung Beispiel 1.

Lösungsmittel (H ₂ O:EtOH 1:0.9 m/m)	944.6 g
Mannitol	13.7 g
Ciclesonid	6.188 g
Beta-Agonist CL	0.059 g
Tiotropium BR	0.032 g

- Hierbei stellt Beta-Agonist CL die Substanz 2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-one, 6-hydroxy-8-[(1R)-1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]ethyl]-, monohydrochloride und Tiotropium BR die Substanz Tiotropiumbromid, wie sie aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt ist, dar.

- Die Sprühtrocknung erfolgt mit einem BÜCHI Mini-Spray Dryer (B-191) in Verbindung mit einer Zwei-Stoff-Düse (Büchi, 0.5 mm Art.-Nr. 4363). Der Sprühtrockner wurde dahingehend modifiziert, dass der Aspirator entfernt wurde. Über den Prozessgaseintritt wird N₂ als Trockengas zugeführt (ca. 17 m³/h mit ca. 90°C), so dass das Gerät im Überdruckbereich durchströmt wird (entspricht Trocknungsgas (1)). Als zweite Trocknungsstufe wird Umgebungsluft angesaugt und dem Prozess zugeführt (ca. 3 m³/h mit ca. 400°C) (entspricht Trocknungsgas (2)). Der Ausgangsfilter zwischen Zyklon und Aspirator wurde entfernt und der Gasaustritt direkt abgeleitet. Der Massenstrom des Düsengasdurchsatzes wird über ein externes Messgerät (Kobold DSM212) ermittelt und von dem ursprünglichen Schwebekörperdurchflussmesser entkoppelt. Die Düse wird bei einem Gasdurchsatz von 18 l/min (ca. 2 bar Überdruck) betrieben. Der Lösungsmitteldurchsatz beträgt ca. 16 g/min. Die resultierende Ausgangstemperatur liegt im Bereich von ca. 58°C. Die verwendeten Prozessparameter sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Sprühtrocknungsparameter Beispiel 1 (*Trocknung mit zusätzlichem Trocknungsgas (2)*).

Massenstrom Lösung: M_l	0,0156 kg/min
Sprühdruk (Düsentyp)	2 bar Überdruck N_2 (BÜCHI Sprühdüse 0.5 mm, modifiziert)
Volumenstrom Düsengas (Düsentyp)	18 l/min (BÜCHI Sprühdüse 0.5 mm, modifiziert)
Massenstrom Trocknungsgas (1): M_{g1}	0,38 kg/min
Eingangstemperatur Trocknungsgas (1): T_1	90°C
Massenstrom Trocknungsgas (2): M_{g2}	0,07 kg/min
Eingangstemperatur Trocknungsgas (2): T_2	400°C
Ausgangstemperatur: T_a	58°C
ΔT_1	32 K
ΔT_2	342 K
Trocknungskoeffizient: V_1	779 K
Trocknungskoeffizient: V_2	1535 K
Querschnitt Trockenturm	105 mm

Die Zusammensetzung des gemäß Beispiel 1 erhaltenen Pulvers ist in Tabelle 3 dargestellt.

5

Tabelle 3: Zusammensetzung Feststoffpartikel (rechnerisch) Beispiel 1 (*Trocknung mit zusätzlichem Trocknungsgas (2)*).

Feststoff	In 5 mg trockenem Pulver
Mannitol	3,43 mg
Ciclesonid	1547 µg
Beta-Agonist CL	14.7 µg
Tiotropium BR	8.1 µg

Charakterisierung der erhaltenen Partikel / des Inhalationspulvers:

Charakteristische Eigenschaften der gemäß Beispiel 2 erhaltenen Inhalationspulver sind in Tabelle 4 aufgeführt. Es wurden die geometrische mittlere Partikelgröße (Laserbeugung: Sympatec Trockendispergierung) direkt nach Herstellung bestimmt.

- 5 Darüber hinaus wurden die inhalierbaren Partikel als „*Volumenanteil < 5 µm nach Ausbringung*“ bestimmt. Darunter versteht man die Menge an Pulver, deren Partikel kleiner als 5 µm sind (angegeben in Volumen-%), gemessen mittels Laserbeugung. Hierbei erfolgt die Erzeugung der Aerosolwolke durch eine Deagglomeration der Probe mittels Ausbringung aus einem Inhalator (Handihaler) - nähere Angaben siehe Abschnitt
10 Methodenteil.

- Es ist ersichtlich, dass der „*Volumenanteil < 5 µm nach Ausbringung*“ der Inhalationspulver gemäß Beispiel 1 stabil ist. Die Abnahme des „*Volumenanteil < 5 µm nach Ausbringung*“ nach Lagerung (1 Woche, offen, 40°C / 75% r.h.) ist
15 vernachlässigbar. Als vernachlässigbar ist eine Abnahme von weniger als 5%-Punkte, bevorzugt weniger als 4%-Punkte, besonders bevorzugt weniger als 3%-Punkte und herausragend bevorzugt weniger als 2%-Punkte und besonders herausragend weniger als 1%-Punkte nach Lagerung (1 Woche, offen, 40°C / 75% r.h.) anzusehen. Dabei sind unter
20 der Angabe %-Punkte Prozentanteile bezogen auf 100% zu verstehen (Volumen-Prozent).

Tabelle 4: Pulvereigenschaften Beispiel 1 (*Trocknung mit zusätzlichem Trocknungsgas (2)*).

Sympatec Trockendispergierung		
Partikelgröße x ₅₀	2.9 µm	
„Volumenanteil <5 µm nach Ausbringung“ aus einem Inhalator (HandiHaler):		
Flussrate	direkt nach Herstellung / Sprühtrocknung	1 Wo. 40°C/75%
39 l/min:	69%	69%
60 l/min:	76%	76%

Messmethoden

I) Partikelgrößenbestimmung mittels Laserbeugung (Sympatec Trockendispergierung) zur Bestimmung der mittleren Partikelgröße x_{50} :

5

Messgerät und Einstellungen:

Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

10	Messgerät:	Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Sympatec (Partikelgrößenbestimmung mittels Fraunhoferbeugung)
	Dispergiereinheit:	Trockendispergierer RODOS mit Saugtrichter, Sympatec
	Probenmenge:	200 mg \pm 150 mg
	Produktzufuhr:	Schwingrinne Vibri, Fa. Sympatec
15	Frequenz d. Vibrationsrinne:	bis 100 % ansteigend
	Dauer der Probenzufuhr:	15 bis 25 sek. (im Fall von 200 mg)
	Brennweite:	100 mm (Messbereich: 0,9 - 175 μ m)
	Messzeit/Wartezeit:	ca. 15 s (im Fall von 200 mg)
	Zykluszeit:	20 ms
20	Start/Stop bei:	1 % auf Kanal 28
	Dispergiergas:	Druckluft
	Druck:	3 bar
	Unterdruck:	maximal
	Auswertemodus:	HRLD

25

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

Ca. 200 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen.

Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen.

30 Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut.

Nach dem Start der Messung wird die Frequenz der Schwingrinne so variiert, dass die Zufuhr der Probe möglichst kontinuierlich erfolgt. Die Produktmenge darf aber auch nicht zu groß sein damit eine ausreichende Dispergierung erreicht wird.

II) Bestimmung des „*Volumenanteil < 5µm nach Ausbringung*“ als Ausbringung aus einem Inhalator (HandiHaler):

Zur Bestimmung wird der Inhalator HandiHaler® verwendet. Das zu analysierende
5 Inhalationspulver wird in Kunststoffkapseln (Polyethylen) der Kapselgröße 3 eingefüllt, wie sie in EP 1100474 offenbart sind. Die Inhalationskapseln werden mit 20 mg befüllt.

Durchführung:

(Die Ausbringung zur Bestimmung des „*Volumenanteil < 5µm nach Ausbringung*“ erfolgt
10 gemäß dem technischen Aufbau siehe Fig. 2.)

Der HandiHaler® wird über einen Gasanschluss an der Eintrittsöffnung der Kapselkammer mit Druckluft (8) betrieben. Die angelegten Flussraten betragen 39 l/min und 60 l/min (bevorzugt bei 39 l/min, da dies einem Druckabfall am HandiHaler® von 4 kPa entspricht). Mit Hilfe eines Zeit-gesteuerten 2-Wege-Magnetventils (9) wird über einen Zeitraum von
15 10 Sekunden dem Inhalator (12) Druckluft zugeführt. Die Einstellung der Flussrate wird über ein Durchflusskontrollventil (10) und die Kontrolle der Flussrate über ein Massenstromdurchflussmesser Kobold DMS-614C3FD23L (11) vorgenommen.

Die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung erfolgt direkt an der Aerosolwolke, indem die Partikelgrößenmessung im Abstand von $2 \pm 0,5$ cm hinter dem Pulveraustritt aus dem
20 Inhalator mittels HELOS-Laserdiffraktometer Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld (13) vorgenommen wird. Direkt hinter der Messzone werden die Partikel durch einen Staubsauger (14) abgesaugt.

Messbedingungen:

25 Die Brennweite der Laserdiffraktometrie beträgt $f = 100$ mm (Messbereich: $0,9 - 175$ µm). Die Auswertung erfolgt im hochauflösenden Modus (Fraunhofer HRLD, Softwareversion WINDOX 4.1.2.0) unter der Annahme des Kugelmodells (Formfaktor = 1).

Auswertung:

30 Die Zielgröße „*Volumenanteil < 5µm nach Ausbringung*“ entspricht dem Volumenanteil der Partikel angegeben in Prozent, welche kleiner als 5 µm sind.

III) Bestimmung der Kristallinität

Messgerät und Einstellungen:

	Messgerät:	Temperatur modulierte DSC (TMDSC)
5		Q1000 TA Instruments
	Probentiegel:	Standardtiegel, gelocht
	Probenmenge:	10 mg \pm 2 mg
	Modulation:	$\pm 0,54^\circ\text{C}$, Periode 40 Sekunden
	Heizrate:	$5^\circ\text{C}/\text{min}$
10	Temperaturbereich:	-40°C bis 200°C

Auswertung:

	Software:	TA Instruments Universal 2000 (Version 4.2)
	RevCP-Signal:	Smooth = 4; Stufenanalyse Tg
	1. Tg [$^\circ\text{C}$]:	Mittelpunkt der Cp-Stufe aus dem RevCp Signal
15	2. ΔCp [$\text{J}/(\text{g}\cdot^\circ\text{C})$]:	Anstieg der Wärmekapazität am Glasübergang aus dem RevCp Signal

Die Glasstufe wird mittels TA Instruments Software (Universal 2000, Version 4.2) über die Funktion „Analyze/Glass Transition...“ aus dem RevCP Signal ermittelt. Die

20 Grenzpunkte werden hierbei auf die Basislinie vor und nach der Glasstufe wie z. B. bei McPhillips et al. beschrieben, angelegt [McPhillips, H.; Craig, D.Q.M.; Royall, P.G.; Hill, L.: Characterisation of the glass transition of HPMC using modulated temperature differential scanning calorimetry; International Journal of Pharmaceutics (1999) No. 180, 83-90].

25 Sofern die Probe amorphe Anteile aufweist, kann ein Cp-Anstieg am Glasübergang der Probe ($\Delta\text{Cp}_{(P)}$) beobachtet werden. Für eine solche Probe kann der Grad an Kristallinität aus den Größen Cp-Anstieg am Glasübergang der Probe ($\Delta\text{Cp}_{(P)}$), dem Cp-Anstieg des vollständig amorphen Matrixbildners ($\Delta\text{Cp}_{(M,a)}$) und dem Anteil des in der Probe

30 vorhandenen Matrixbildners ($A_{(M)}$) gemäß Gleichung 3 bestimmt werden,

$$\text{Kristallinität [\%]} = 100 - \frac{\Delta\text{Cp}_{(P)} \cdot 10000}{\Delta\text{Cp}_{(M,a)} \cdot A_{(M)}} \quad (\text{Gleichung 3})$$

wobei

$\Delta\text{Cp}_{(P)}$ [$\text{J}/(\text{g}\cdot^\circ\text{C})$]: Cp-Anstieg am Glasübergang der Probe

$\Delta C_{p(M,a)}$ [J/(g·°C)]: Cp-Anstieg am Glasübergang des vollständig amorphen Matrixbildners

$A_{(M)}$ [%]: Massenanteil des Matrixbildners in der Probe

5 darstellt.

Amorphes Referenzmaterial zur Bestimmung der Kristallinität:

Zur Bestimmung von $\Delta C_{p(M,a)}$ wird gemäß Gleichung 3 der Matrixbildner in amorpher Form als Referenzmaterial benötigt. Die Herstellung der amorphen Referenzsubstanz
 10 geschieht z.B. durch Schmelzen und schlagartiges Abkühlen (Quenchen) der Substanz. Hierzu werden 10 ± 2 mg des Matrixbildners in einem DSC Tiegel eingewogen und im TMDSC-Gerät bis etwa 10 bis 30°C über der Schmelztemperatur erhitzt. Der Tiegel wird bei dieser Temperatur entnommen und umgehend in tiefkalten flüssigen Stickstoff getaucht. Die Bestimmung des Cp-Anstieges $\Delta C_{p(M,a)}$ erfolgt, in dem die Probe des
 15 vollständig amorphen Matrixbildner im Anschluss an die Herstellung in den Ofen des TMDSC-Gerätes eingebracht und vermessen wird. Die Messung wird mindestens 20°C unterhalb des erwarteten Glasübergangpunktes gestartet. Die Messung erfolgt gemäß oben aufgeführten Geräteparameter (TA Instruments Software; Universal 2000, Version 4.2) über die Funktion „Analyze/Glass Transition...“).

20

IV) Bestimmung der Tropfengröße mittels Laserbeugung

Meßmethode: Zur Bestimmung der Tropfengröße wird der Sprühkegel (Spray) der Düse direkt in der Laser-Meßzone bezüglich der
 25 Tropfengrößenverteilung analysiert. Unter dem Medianwert X_{50} versteht man die Tropfengröße, unterhalb derer 50% der Tropfenmenge liegt. Der Kennwert $Q_{(5.8)}$ – Wert beschreibt den prozentualen Anteil der Tropfen, die eine Größe unterhalb von 5.8 µm aufweisen. Es wird H₂O als Lösung verwendet. Der Kennwert wird als
 30 mittlere Tröpfchengröße X_{50} bezeichnet.

Meßgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Fa. Sympatec

Software: WINDOX Version 4

Dispergiereinheit: RODOS / Dispergierdruck: 3 bar

Brennweite: 100 mm [Meßbereich: 0.9.....175 µm]

35 Auswertemodus: Mie (V 4)

Patentansprüche

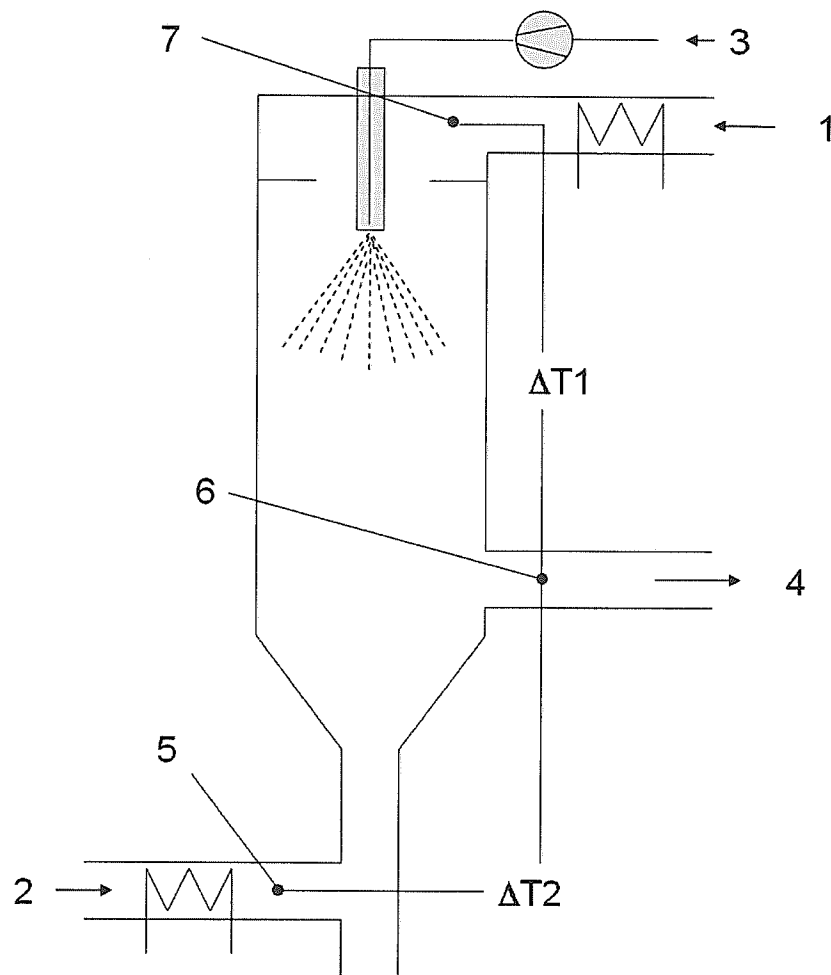
- 1.) Verfahren zur Bereitstellung von Inhalationspulver enthaltend einen kristallinen Matrixbildner, welcher ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Zucker,
5 Polyole, Polymere, Aminosäuren, Proteine, Di-, Tri-, Oligo- und Polypeptide; sowie einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe,
- dadurch gekennzeichnet, dass eine Sprühlösung, welche den Matrixbildner und den pharmazeutischen Wirkstoff umfasst, sprühgetrocknet wird, umfassend die Schritte:
- 10 (a) Lösen eines oder mehrerer Wirkstoffe und des Matrixbildners in Wasser, einem organischen Lösungsmittel oder einem organisch-wässrigen Lösungsmittelgemisch zur Herstellung einer Lösung mit einem gelösten Feststoffanteil zwischen 1 Gew.-% und 20 Gew.-%, bevorzugt zwischen 2 Gew.-% und 10 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 3 Gew.-% und 8 Gew.-%,
- 15 (b) Versprühen der so gewonnenen Lösung auf übliche Weise, so dass ein Sprühnebel mit einer Tropfengröße mit
- (i) dem Kennwert $Q_{(5,8)}$ zwischen 50% und 100% und
- (ii) der mittleren Tröpfchengröße X_{50} im Bereich von 1 μm bis 20 μm ,
bevorzugt von 1 μm bis 8 μm , besonders bevorzugt von 1 μm bis 3 μm ,
20 erzielt wird,
- (c) Trocknen des so erhaltenen Sprühnebels mit Hilfe eines Trocknungsgases unter Anwendung folgender Parameter:
- (i) einer Eingangstemperatur des Trocknungsgases (1) von 80°C bis 200°C,
bevorzugt von 90°C bis 160°C und besonders bevorzugt von 100°C bis
25 150°C und
- (ii) Nachtrocknen des Aerosol in der Sprühkammer durch ein zweites Trocknungsgases (2), wobei die Temperatur des Trocknungsgases (2) zwischen 200°C und 400°C liegt,
- (iii) das Verhältnis des Volumenstroms Trocknungsgas (1) : Trocknungsgas (2)
30 zwischen 20:1 und 3:1 liegt,
- (iv) der Trocknungsgaskoeffizient V_1 zwischen 100 K und 2000 K sowie der Trocknungskoeffizient V_2 zwischen 250 K und 4000 K liegt und
- (v) einer Ausgangstemperatur des Trocknungsgases von 40°C bis 90°C und
- (d) Abtrennen der getrockneten Feststoffpartikel aus dem Trocknungsgasstrom auf
35 übliche Weise.

- 2.) Verfahren nach Anspruch 1 zur Bereitstellung von Inhalationspulver enthaltend einen kristallinen Matrixbildner dadurch gekennzeichnet, dass der Matrixbildner ausgewählt ist aus einem Polyol.
- 5
- 3.) Verfahren nach Anspruch 2 zur Bereitstellung von Inhalationspulver enthaltend einen kristallinen Matrixbildner dadurch gekennzeichnet, dass der Matrixbildner Mannitol ist.
- 10
- 4.) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, dass der oder die Wirkstoffe vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Anticholinergika, Betamimetika, Steroiden, Phosphodiesterase-IV-Inhibitoren, LTD4-Antagonisten, EGFR-Kinase-Hemmern, Dopamin-Agonisten, H1-Antihistaminika, PAF-Antagonisten, P13-Kinase Inhibitoren, P38 MAP-Kinase Inhibitoren,
- 15
- Antiallergika und Phosphodiesterase-V-Inhibitoren ist.
- 5.) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur des Trocknungsgases (2) zwischen 300°C und 380°C liegt.
- 20
- 6.) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis des Volumenstroms Trocknungsgas (1) : Trocknungsgas (2) zwischen 18:1 und 10:1 (Massenverhältnisse) liegt.
- 7.) Sprühgetrocknetes Pulver erhältlich nach einem Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass dieses Mannitol als Matrixbildner und als Wirkstoff einen EGFR-Inhibitor enthält, wobei das Verhältnis Wirkstoff : Matrixbildner zwischen 1:1 bis 3:1 (Massenverhältnisse) liegt.
- 25
- 8.) Sprühgetrocknetes Pulver erhältlich nach einem Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass dieses Mannitol als Matrixbildner und als Wirkstoff eine Kombination eines Anticholinergikums, Betamimetikums und Steroids wobei das Verhältnis der Summe der Wirkstoffe Wirkstoff : Matrixbildner zwischen 1:1 bis 3:1 (Massenverhältnisse) liegt
- 30

- 9.) Inhalationskit enthaltend ein Inhalationsdevice, das zur Applikation von Inhalationspulvern aus pulverhaltigen Kapseln verwendet werden kann, und ein sprühgetrocknetes Pulver gemäß den Ansprüchen 7 bis 8 enthält.

1/2

Figur 1:

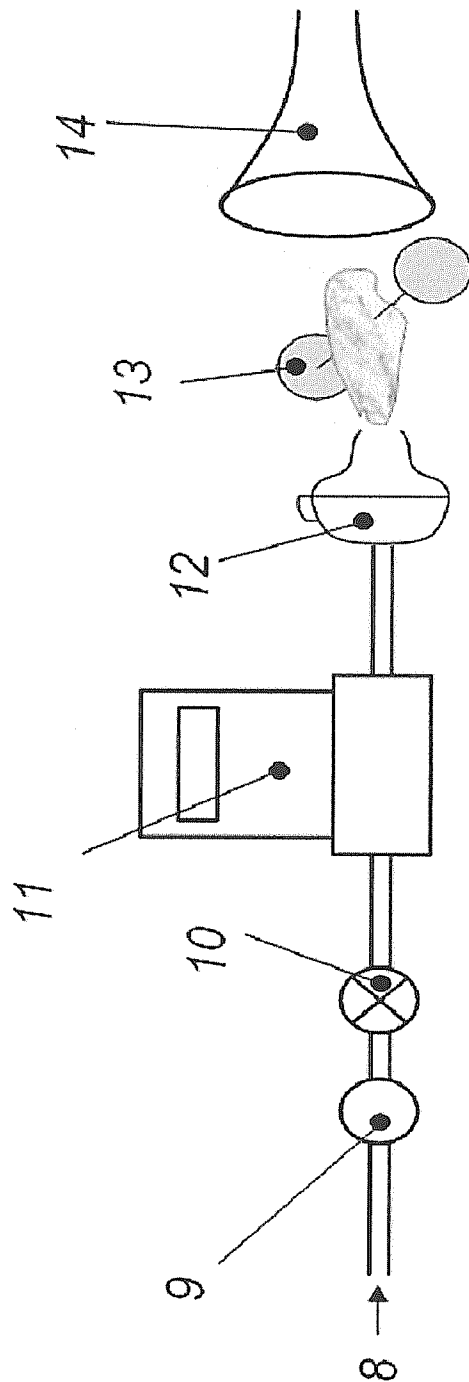


5

10

2/2

Figur 2:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/065621

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K9/16 A61K31/047 A61K31/70

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EP0-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/55362 A (GENENTECH INC [US]) 4 November 1999 (1999-11-04) claim 1	1-9
X	WO 2005/020953 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BECHTOLD-PETERS KAROLINE [DE]; FRIES) 10 March 2005 (2005-03-10) page 7, line 11 - line 19; claims 1-3,5,18-22	1-9
A	WO 96/32149 A (INHALE THERAPEUTIC SYST [US]) 17 October 1996 (1996-10-17) page 15, line 21 - line 33; claims 1,12,16,17; example 1	1-9
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 March 2010

Date of mailing of the international search report

19/03/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Giese, Hans-Hermann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/065621

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/030659 A (ACUSPHERE INC [US]) 15 April 2004 (2004-04-15) page 25, line 1 - line 10; claims 1,18; example 1 page 27, line 26 - page 28, line 18 -----	1-9
A	WO 95/31479 A (INHALE THERAPEUTIC SYST [US]; PLATZ ROBERT M [US]; KIMURA NARINOBU [JP] 23 November 1995 (1995-11-23) claims 1,5; example 3 -----	1-9
A	WO 2005/112892 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; FUHRHERR RICHARD [DE]; BASSARAB STEF) 1 December 2005 (2005-12-01) page 10, line 9 - page 10, line 29; claims 1-3 -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/065621

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9955362	A	04-11-1999	AU 3764199 A	16-11-1999
WO 2005020953	A	10-03-2005	AT 388688 T	15-03-2008
			CA 2536319 A1	10-03-2005
			DE 10339197 A1	24-03-2005
			DK 1658047 T3	16-06-2008
			EP 1658047 A1	24-05-2006
			ES 2302021 T3	01-07-2008
			JP 2007503380 T	22-02-2007
			KR 20070054590 A	29-05-2007
			US 2007298116 A1	27-12-2007
WO 9632149	A	17-10-1996	AT 261742 T	15-04-2004
			AU 2369599 A	08-07-1999
			AU 702150 B2	18-02-1999
			AU 5482796 A	30-10-1996
			CA 2218116 A1	17-10-1996
			DE 69631881 D1	22-04-2004
			DE 69631881 T2	19-08-2004
			EP 0825885 A1	04-03-1998
			ES 2215191 T3	01-10-2004
			JP 11503731 T	30-03-1999
			JP 2008163033 A	17-07-2008
			US 2003068279 A1	10-04-2003
			US 2007042048 A1	22-02-2007
			US 5780014 A	14-07-1998
			US 6258341 B1	10-07-2001
			US 6019968 A	01-02-2000
WO 2004030659	A	15-04-2004	AU 2003279070 A1	23-04-2004
			CA 2500065 A1	15-04-2004
			CN 1694689 A	09-11-2005
			EP 1556018 A1	27-07-2005
			JP 2006503865 T	02-02-2006
			KR 20050056222 A	14-06-2005
WO 9531479	A	23-11-1995	AT 299892 T	15-08-2005
			AU 696387 B2	10-09-1998
			AU 2514295 A	05-12-1995
			CA 2190502 A1	23-11-1995
			CN 1151168 A	04-06-1997
			DE 69534318 D1	25-08-2005
			DE 69534318 T2	20-04-2006
			EP 0759939 A1	05-03-1997
			ES 2245780 T3	16-01-2006
			JP 10500672 T	20-01-1998
WO 9531479	A		NZ 285664 A	28-07-1998
			US 6123936 A	26-09-2000
			US 6479049 B1	12-11-2002
			US 6231851 B1	15-05-2001
WO 2005112892	A	01-12-2005	CA 2564324 A1	01-12-2005
			DE 102004022926 A1	15-12-2005
			EP 1778188 A1	02-05-2007
			JP 2007536313 T	13-12-2007
			KR 20070037441 A	04-04-2007

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K9/00 A61K9/16 A61K31/047 A61K31/70

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99/55362 A (GENENTECH INC [US]) 4. November 1999 (1999-11-04) Anspruch 1	1-9
X	WO 2005/020953 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BECHTOLD-PETERS KAROLINE [DE]; FRIES) 10. März 2005 (2005-03-10) Seite 7, Zeile 11 - Zeile 19; Ansprüche 1-3,5,18-22	1-9
A	WO 96/32149 A (INHALE THERAPEUTIC SYST [US]) 17. Oktober 1996 (1996-10-17) Seite 15, Zeile 21 - Zeile 33; Ansprüche 1,12,16,17; Beispiel 1	1-9
	----- -/-	



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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. März 2010

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19/03/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Giese, Hans-Hermann

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WO 2004/030659 A (ACUSPHERE INC [US]) 15. April 2004 (2004-04-15) Seite 25, Zeile 1 - Zeile 10; Ansprüche 1,18; Beispiel 1 Seite 27, Zeile 26 - Seite 28, Zeile 18 -----</p>	1-9
A	<p>WO 95/31479 A (INHALE THERAPEUTIC SYST [US]; PLATZ ROBERT M [US]; KIMURA NARINOBU [JP] 23. November 1995 (1995-11-23) Ansprüche 1,5; Beispiel 3 -----</p>	1-9
A	<p>WO 2005/112892 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; FUHRHERR RICHARD [DE]; BASSARAB STEF) 1. Dezember 2005 (2005-12-01) Seite 10, Zeile 9 - Seite 10, Zeile 29; Ansprüche 1-3 -----</p>	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/065621

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9955362	A	04-11-1999	AU	3764199 A	16-11-1999
WO 2005020953	A	10-03-2005	AT	388688 T	15-03-2008
			CA	2536319 A1	10-03-2005
			DE	10339197 A1	24-03-2005
			DK	1658047 T3	16-06-2008
			EP	1658047 A1	24-05-2006
			ES	2302021 T3	01-07-2008
			JP	2007503380 T	22-02-2007
			KR	20070054590 A	29-05-2007
			US	2007298116 A1	27-12-2007
WO 9632149	A	17-10-1996	AT	261742 T	15-04-2004
			AU	2369599 A	08-07-1999
			AU	702150 B2	18-02-1999
			AU	5482796 A	30-10-1996
			CA	2218116 A1	17-10-1996
			DE	69631881 D1	22-04-2004
			DE	69631881 T2	19-08-2004
			EP	0825885 A1	04-03-1998
			ES	2215191 T3	01-10-2004
			JP	11503731 T	30-03-1999
			JP	2008163033 A	17-07-2008
			US	2003068279 A1	10-04-2003
			US	2007042048 A1	22-02-2007
			US	5780014 A	14-07-1998
			US	6258341 B1	10-07-2001
			US	6019968 A	01-02-2000
WO 2004030659	A	15-04-2004	AU	2003279070 A1	23-04-2004
			CA	2500065 A1	15-04-2004
			CN	1694689 A	09-11-2005
			EP	1556018 A1	27-07-2005
			JP	2006503865 T	02-02-2006
			KR	20050056222 A	14-06-2005
WO 9531479	A	23-11-1995	AT	299892 T	15-08-2005
			AU	696387 B2	10-09-1998
			AU	2514295 A	05-12-1995
			CA	2190502 A1	23-11-1995
			CN	1151168 A	04-06-1997
			DE	69534318 D1	25-08-2005
			DE	69534318 T2	20-04-2006
			EP	0759939 A1	05-03-1997
			ES	2245780 T3	16-01-2006
			JP	10500672 T	20-01-1998
WO 9531479	A		NZ	285664 A	28-07-1998
			US	6123936 A	26-09-2000
			US	6479049 B1	12-11-2002
			US	6231851 B1	15-05-2001
WO 2005112892	A	01-12-2005	CA	2564324 A1	01-12-2005
			DE	102004022926 A1	15-12-2005
			EP	1778188 A1	02-05-2007
			JP	2007536313 T	13-12-2007
			KR	20070037441 A	04-04-2007