

(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
7. Mai 2009 (07.05.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/056603 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/48 (2006.01) A61M 15/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/064743

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. Oktober 2008 (30.10.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102007052871.1
2. November 2007 (02.11.2007) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BALTHES, Eduard**

[DE/DE]; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
GESER, Johannes [DE/DE]; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

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

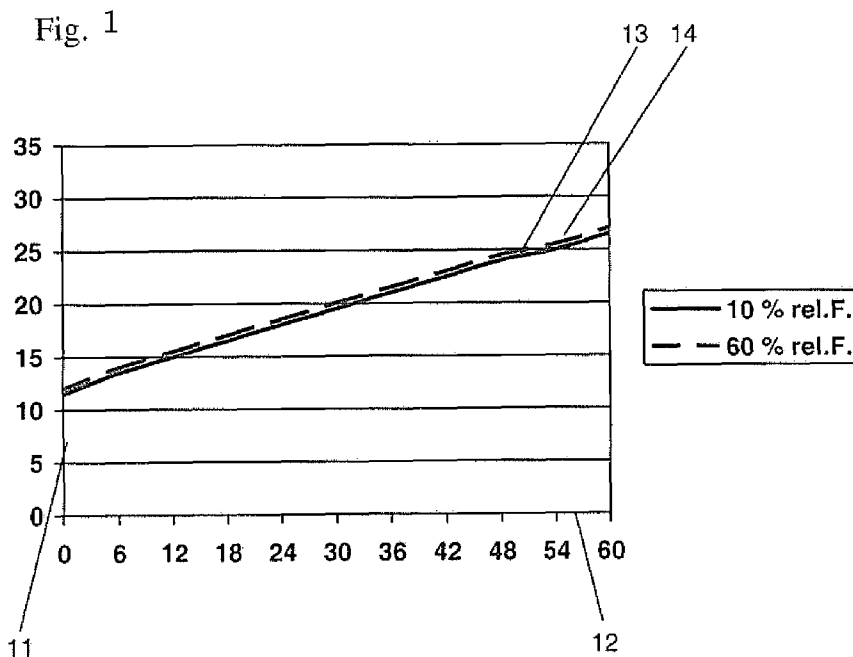
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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, 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,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: CAPSULE FOR RECEIVING PHARMACEUTICAL ACTIVE INGREDIENT FORMULATIONS

(54) Bezeichnung: KAPSEL ZUR AUFNAHME VON PHARMAZEUTISCHEN WIRKSTOFFFORMULIERUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to a capsule for receiving pharmaceutical active ingredient formulations, as a primary packing component of a packing unit. Said capsule consists entirely of a water-absorbent material and is packed at a low relative humidity.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2009/056603 A1



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, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

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

(57) Zusammenfassung: Eine Kapsel zur Aufnahme von pharmazeutischen Wirkstoffformulierungen als Primärverpackungskomponente einer Verpackungseinheit besteht Kapseln vollständig aus einem wasseraufnahmefähigen Material und ist bei einer niedrigen relativen Feuchte konditioniert.

Kapsel zur Aufnahme von pharmazeutischen
Wirkstoffformulierungen

5

Beschreibung

- 10 Die Erfindung bezieht sich auf eine Kapsel zur Aufnahme von pharmazeutischen Wirkstoffformulierungen als Primärverpackungskomponente einer Verpackungseinheit und eine Verwendung dazu.
- 15 Kapseln mit pharmazeutischen Wirkstoffformulierungen werden vielfältig in der Therapie und Diagnose von Krankheiten eingesetzt. Die Kapseln können oral verabreicht werden oder kommen in bestimmten medizinischen Vorrichtungen, wie Pulverinhalatoren, zum Einsatz. In der Regel be-
20 stehen die Kapseln aus zwei Teilen, nämlich einem Kapselkörper und einer Kapselkappe, die teleskopartig ineinander geschoben werden. Auch mehrteilige Kapseln sind bekannt.
- 25 Über eine längere Zeitspanne hinweg wurde Gelatine als Kapselmaterial zur Primärverpackung pharmazeutischer Produkte verwendet. Neben einer Reihe von Vorteilen weist die Gelatinekapsel allerdings auch entscheidende Nachteile auf, unter anderem wird sie bei niedriger Umgebungs-
30 feuchte brüchig wird. Darüber hinaus führte die Diskussion um BSE (Bovine spongiforme Enzephalopathie) u.a. zur

Hinterfragung der Gelatine als Produkt tierischen Ursprungs in der Herstellung von Kapseln. Gegebenenfalls muss Gelatine durch alternative Materialien ersetzt werden muss. Als eine der Alternativen zu Gelatine wird die
5 Verwendung von Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) diskutiert.

Bei der derzeitigen Suche nach Alternativen wird angestrebt, möglichst Kunststoffe zu verwenden, die unter an-
10 derem einen sehr geringen Wassergehalt aufweisen, um selbst möglichst wenig Wasser in die Verpackung einzubringen. Die sehr geringe Wasseraufnahmefähigkeit erweist sich jedoch zunehmend als entscheidender Nachteil gegenüber der stark wasseraufnahmefähigen Gelatine kapsel. Es
15 ist technisch nicht zu vermeiden, dass über die restlichen Verpackungsmaterialien, wie z.B. Folien, Flaschen und dergleichen, sowie durch das Produkt selbst Feuchte in eine Primärverpackung eingetragen wird. Diese Feuchte ist nach dem Verpackungsprozess in der Primärverpackung
20 eingeschlossen und kann nur langsam heraus diffundieren. Je nach den Werten der relativen Feuchte in bzw. außerhalb der Verpackung diffundiert sogar noch weitere Feuchte in die Primärverpackung hinein. Mangels wasseraufnahmefähiger Verpackungsmaterialien innerhalb der Primärver-
25 packung steigt dadurch die relative Feuchte dort beträchtlich an und gefährdet somit das Produkt. Eine Zersetzung, ein Verklumpen bzw. eine Rekristallisation von Pulvern usw. kann die Folge sein.

30 Die WO 2006/122790 A1 offenbart eine Kapsel zur Verpackung von Inhalationsformulierungen, bei der wenigstens

ein Hohlraum von einer Wandung umschlossen ist. Zumindest ein Teil der Wandung weist eine Polymerzusammensetzung auf, die mindestens ein Adsorbens enthält. Hierbei ist nicht die Polymerzusammensetzung selbst das Adsorbens, sondern das Adsorbens, beispielsweise Silicagel, trocknende bzw. Feuchtigkeit oder Wasser adsorbierende Tone, Alumosilicate wie Zeolithe oder Bentonite, Molekularsiebe, Aktivkohle, Erdalkalioxide, Calciumsulfat oder deren Mischungen, ist der Polymerzusammensetzung beigefügt. Das Adsorbens hat auch einen Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften der Polymerzusammensetzung.

Derzeit wird versucht, diesen Feuchteanstieg mit relativ hohem Aufwand zu verhindern, indem z.B. Packmittelkomponenten konditioniert werden, der Verpackungsprozess selbst in konditioniertem Klima vorgesehen wird und/oder Primärverpackungen mit trockenmittelbestückten Sekundärverpackungen (Pouches) umgeben werden. Eine derartige Verpackungseinheit ist beispielsweise in Form einer Faltschachtel mit Blisterkarten in der EP 0 479 282 A1 beschrieben.

Die EP 1 100 474 A1 offenbart z.B. Kunststoffkapseln, die aus einem Kapselkörper und einer Kapselkappe bestehen, die beide aus dem gleichen nicht-wasserlöslichen, hydrophoben Kunststoff bestehen und die so miteinander verbunden werden können, dass ein stabiler, abgeschlossener Hohlraum von definiertem Volumen gebildet wird. Insbesondere handelt es sich bei dem Kunststoff um Polyethylen.

30

Derartige Kapseln sind unter anderem zur Verwendung in

Pulverinhalatoren bestimmt. Als Beispiele für derartige
Pulverinhalatoren seien genannt: HandiHaler[®], wie er z.B.
in der EP 1 342 483 offenbart wurde, Spinhaler[®], Rotaha-
ler[®], Aerolizer[®], Flowcaps[®], Turbospin[®], AIR DPI[®], Orbital[®]
5 oder Directhaler[®] so wie Inhalatoren, die u.a. in den
Schriften DE 3345722, EP 0591136, DE 4318455, WO91/02558,
FR-A-2146202, US-A-4069819, EP 666085, EP 869079, US
3,991,761, WO99/45987, WO 200051672, Bell, J. Pharm. Sci.
60, 1559 (1971); Cox, Brit. Med. J. 2, 634 (1969), be-
10 schrieben sind.

Es ist Aufgabe der Erfindung zur Vermeidung der oben ge-
nannten Nachteile eine hinsichtlich des Feuchteschutzes
optimierte Kapsel der eingangs genannten Art bereitzu-
15 stellen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, dass die
Kapsel vollständig aus einem wasseraufnahmefähigen Mate-
rial besteht und bei einer niedrigen relativen Feuchte
20 konditioniert ist.

Im Gegensatz zu der eingangs beschriebenen Kapsel gemäß
der WO 2006/122790 A1 stellt das Material, aus dem die
Kapsel bzw. deren Wandung hergestellt ist, selbst ein Ad-
25 sorbens dar und ist nicht aus einem Grundmaterial und ei-
nem Adsorbens zusammengesetzt. Dadurch, dass die Kapsel
aus dem wasseraufnahmefähigen Material gefertigt ist, das
bei einer niedrigen relativen Feuchte konditioniert ist,
also durch die Behandlung eine verhältnismäßige Rest-
30 feuchte aufweist, nimmt Kapsel selbst den größten Teil
der Feuchtigkeit in der Verpackung auf („Feuchte-Senke“)

und senkt somit die Feuchtigkeit im Produkt. Die Konditionierung dieses Kapselmaterials vor dem Verpackungsprozess bei geringer Feuchte dient der Maximierung der Wasseraufnahmefähigkeit und damit der Absorberfunktion. Die Startfeuchte in der Verpackungseinheit kann dadurch drastisch reduziert werden. Weiterhin kann die Startfeuchte durch geeignete Wahl der Konditionierung festgelegt und kontrolliert werden. Darüber hinaus hält ein derartiger Feuchteabsorber durch seine hohe Wasseraufnahmefähigkeit die relative Feuchte in der Verpackungseinheit über den Haltbarkeitszeitraum hinweg bei geringen Werten und schützt damit das Produkt. Ein weiterer Vorteil gegenüber dem Stand der Technik ist, dass das Material der Kapsel in seinen mechanischen Eigenschaften nicht durch ein Adsorbens beeinflusst wird, sondern die Wasseraufnahmefähigkeit des Materials der Kapsel die relative Feuchte bestimmt.

Als wasseraufnahmefähiges Material ist insbesondere Polyamid (PA-6, PA-6.6) oder Celluloseacetat von besonderem Vorteil. Diese Kunststoffe weisen eine gegenüber anderen Kunststoffen extrem hohe Wasseraufnahmefähigkeit auf und eignen sich daher besonders zum gezielten Einsatz als Wasser-Absorber.

25

Alternativ ist bevorzugt als wasseraufnahmefähiges Material Gelatine geeignet, die zuvor erhitzt ist. Eine hinreichende Erhitzung ist im Hinblick auf eine Prävention bezüglich BSE (Bovine spongiforme Enzephalopathie) von Vorteil.

30

In weiterer Ausgestaltung weist das wasseraufnahmefähige Material eine Wasseraufnahmefähigkeit von größer oder gleich 1,5 % bei Normklima gemäß ISO 62 auf. Dies wird insbesondere durch Polyamide erreicht. Wasseraufnahmen im Bereich über 3 %, vorzugsweise bis 3 %, können mit diesen Materialien erzielt werden.

Zweckmäßigerweise ist das wasseraufnahmefähige Material bei einer relativen Feuchte von kleiner oder gleich 20 % konditioniert. Damit kann bereits eine effektive Feuchtereduzierung erzielt werden. Um eine besonders effektive Feuchtereduzierung zu erreichen, ist das wasseraufnahmefähige Material bei einer relativen Feuchte von kleiner oder gleich 10 % konditioniert.

Zur Erzielung einer einfachen Konditionierung mit geringem prozesstechnischem Aufwand ist das wasseraufnahmefähige Material als Bulkware konditioniert. Dadurch kann der Startwert in der Verpackung gezielt bestimmt werden.

Bevorzugt ist das wasseraufnahmefähige Material durch einen einzigen Konditionierungsschritt konditioniert. Dadurch kann eine starke Vereinfachung des Verpackungsprozesses realisiert werden.

In weiterer Ausgestaltung ist das Kapselmaterial innerhalb der Verpackungseinheit das einzige wasseraufnahmefähige Material. Hierdurch ist eine Stabilisierung geringer Feuchtwerte in der Verpackung über einen langen Zeitraum ohne weitere Hilfsmittel, wie beispielsweise Pouch oder Trockenmittel, gegeben.

Eine vorteilhafte Verwendung der Kapsel sieht den Einsatz als Primärverpackung zur Aufnahme von besonders feucht-empfindlichen Arzneimitteln, z.B. von fein pulverisierten pharmazeutischen Wirkstoffen, vor. Insbesondere bei derartigen Inhalativen ist eine Feuchteabsorption von Bedeutung.

Die unten genannten Verbindungen können allein oder in Kombination zur Anwendung in der erfindungsgemäßen Vorrichtung gelangen. 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-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. Beispielsweise genannte Kombinationen von W wären:

- W stellt ein Betamimetika dar, kombiniert mit einem Anticholinergika, 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
- 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 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, Zinteterol, 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-{[2-{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl}ethyl]-amino}ethyl]-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

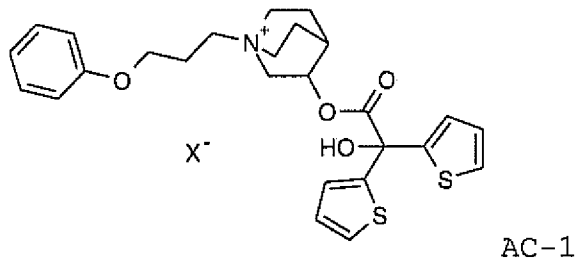
- 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol
- 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on
5
- 1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-methoxy-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-ethyl}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on
- 10 - 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
15
- 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
20
- 6-Hydroxy-8-{1-hydroxy-2-[2-(4-isopropyl-phenyl)-1,1dimethyl-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
25
- 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
30

- 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
- 5 - 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
- 10 - 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-
- 15 quinolin-2-on
- [3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-5-methyl-phenyl]-harnstoff
- 20 - 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
- 3-(3-{7-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-
- 25 phenyl)-ethylamino]-heptyloxy}-propyl)-benzylsulfonamid
- 4-(2-{6-[4-(3-Cyclopentanesulfonyl-phenyl)-butoxy]-hexylamino}-1-hydroxy-ethyl)-2-hydroxymethyl-phenol
- N-Adamantan-2-yl-2-(3-{2-[2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-
- 30 hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-propyl}-phenyl)-acetamid

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

Als Anticholinergika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiums Salzen, bevorzugt das Bromidsalz, Oxitropiums Salzen, bevorzugt das Bromidsalz, Flutropiums Salzen, bevorzugt das Bromidsalz, Ipratropiumsalzen, bevorzugt das Bromidsalz, Glycopyrroniumsalzen,
20 bevorzugt das Bromidsalz, Trospiums Salzen, 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,
25 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,
30 Iodide und Methansulfonate besonders bevorzugt.

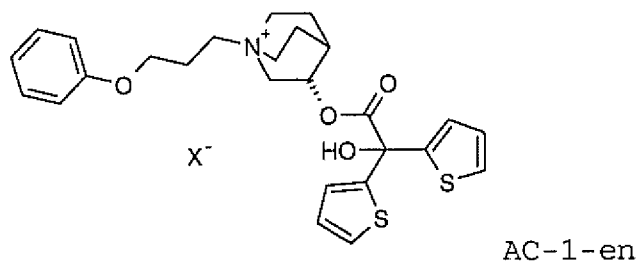
Ebenfalls bevorzugte Anticholinergika sind ausgewählt aus den Salzen der Formel AC-1



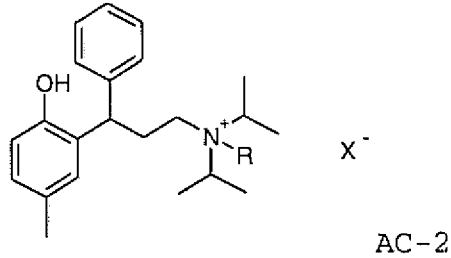
5

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

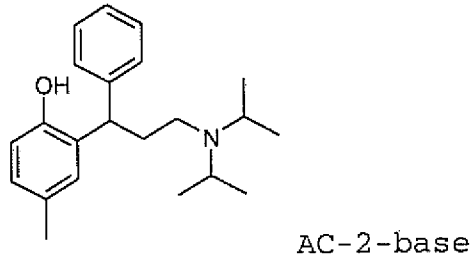
20



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



worin R entweder Methyl oder Ethyl bedeuten und worin X -
 5 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.



10

Weiterhin genannte Verbindungen sind:

- 2,2-Diphenylpropionsäuretropenolester-Methobromid
- 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid
- 15 - 2-Fluor-2,2-Diphenyllessigsäurescopinester-Methobromid
- 2-Fluor-2,2-Diphenyllessigsäuretropenolester-Methobromid
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
- 20 - 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
- 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
- 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid

- 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid
- 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 5 - 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 10 - 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 15 - 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 20 - 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid
- 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester-Methobromid
- 25 - 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 30 - 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester-Methobromid

- 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid
- 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.

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-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,
 - 6,9-difluoro-11-hydroxy-16-methyl-3-oxo-17-(2,2,3,3-tertamethylcyclopropylcarbonyl)oxy-androsta-1,4-diene-17-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 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.

10

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, Cl-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370 und

- 20 - 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
- 25 - (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]
- 30

- 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-on
- cis[4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol]
- 5 - (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
- 10 - 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.

25 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)-5-ethenyl)phenyl)-3-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropan-essigsäure
 - [2-[[2-(4-tert-Butyl-2-thiazolyl)-5-benzofuranyl]oxymethyl]phenyl]essigsäure
- 10 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, 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, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch
- 25 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

30 und

- 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-
5 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
- 10 - 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl) amino]-6-{{4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{{4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 15 - 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
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{{2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino]-6-{{4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 25 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl) amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl] amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin
- 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
- 30 - 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-methoxyethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 5 - 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
- 10 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N,N-dimethylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N,N-dimethylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(cyclopropyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N,N-dimethylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-chinazolin
- 25 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N,N-dimethylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-((S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxyethoxy)-chinazolin
- 30 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

- 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin
- 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-ethoxy-
5 chinolin
- 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-
10 oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-
methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(morpholin-4-
yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-
yl)methoxy]-chinazolin
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-
methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-
[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{{4-(5,5-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-chinazolin
- 20 - 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]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-
2-yl)methoxy]-chinazolin
- 25 - 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-
30 chinazolin

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 5 - 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
- 10 - 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-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylaminoethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin
- 25 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-
- 30 methoxy-chinazolin

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-
[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-
methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-
5 [(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-
10 4-yloxy)-7-(2-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-
15 chinazolin
- 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-
20 [(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-amino}-cyclohexan-
1-yloxy)-7-methoxy- chinazolin
- 25 - 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
- 30 - 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-methoxy-chinazolin
- 5 - 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
- 10 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-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
- 15 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin
- 25 - 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin
- 30 - 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
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropylloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-
5 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-
10 methoxy-chinazolin
- 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
- 15 - 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 20 - 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin
- 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
25
- 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
30

- 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
- 10 - 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
- 15 - 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
- 20 - 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
- 25 - 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
- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

30 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer pharmakolo-

gisch verträglichen Säureadditionssalze, 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.

10

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, 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.

25

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, Cexch-

30

lorpheniramin, Pheniramin, Doxylamin, Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Desloratidin und Meclozin, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere und gegebenenfalls in
5 Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, Solvate oder Hydrate. Erfindungsgemäß bevorzugt sind diese Säureadditionssalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Hydrosulfat, Hydrophosphat, Hydromethansulfonat, Hydronitrat,
10 rat, Hydromaleat, Hydroacetat, Hydrocitrat, Hydrofumarat, Hydrotartrat, Hydrooxalat, Hydrosuccinat, Hydrobenzoat und Hydro-p-toluolsulfonat.

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

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

Als Derivate der Mutterkornalkaloide: Dihydroergotamin,
30 Ergotamin.

Weitere Vorteile der erfindungsgemäßen Kapsel ergeben sich im Hinblick auf eine einfachere Herstellung und Handhabung. So ist beispielsweise eine einfache Konditionierung auf einen bestimmten relativen Feuchtewert möglich, was auch reversibel gestaltet werden kann. Im Gegensatz dazu kann der Feuchtegehalt aus Materialien mit integriertem Trockenmittel oft nicht mehr zerstörungsfrei entfernt bzw. reduziert werden. Falsch gelagerte Kapseln mit integriertem Trockenmittel werden dadurch unbrauchbar. Weiterhin kann durch die Ausgestaltung des Kapselmaterials eine geringere Wandstärke realisiert werden. Zusammen mit einem geringeren spezifischen Gewicht des Kapselmaterials gegenüber demjenigen mit integriertem Trockenmittel kann ein deutlich geringeres Gesamtgewicht der Kapsel erzielt werden. Dies lässt insbesondere im Hinblick auf den Einsatz in einem Inhalationsgerät (Inhaler) eine stärkere Vibration und damit eine schnellere und vollständige Entleerung der Kapsel zu.

Es versteht sich, dass die vorstehend genannten und nachstehend noch zu erläuternden Merkmale nicht nur in der jeweils angegebenen Kombination, sondern auch in anderen Kombinationen verwendbar sind. Der Rahmen der Erfindung ist nur durch die Ansprüche definiert.

Die Erfindung wird im Folgenden anhand einer Simulationsrechnung, deren Ergebnis in der Fig. in Form eines Diagramms dargestellt ist, näher erläutert.

Im Rahmen der Simulationsrechnung wurde als Beispiel das

Material Polyamid-6 als Kapselmaterial in einer gängigen Kapsel-Blister-Kombination eingesetzt.

Folgende Annahmen wurden zugrunde gelegt:

- 5 • Bodenfolie: Aluminium / Polypropylen (60 μm); Konditionierung bei 60 % rel. Feuchte, Permeationsrate 0,4 $\mu\text{g/d}$ (aus Spurenfeuchte),
- Deckfolie: Aluminium / Heißsiegelack (7 g/m^2); Konditionierung bei 60 % rel. Feuchte,
- 10 • Klima bei Verblisterung: 60 % rel. Feuchte bzw. 10 % rel. Feuchte,
- Temperatur: 25 °C,
- Wasseraufnahmefähigkeit von Polyamid-6 (PA-6): ca. 1,9 % bei Normklima gemäß ISO 62 (Literaturwert); einige
- 15 Literaturwerte gehen für PA-Materialien sogar von wesentlich höheren Werten aus (PA-6 bis zu 3 % und PA-6.6 bis 2,8 %),
- Konditionierung der PA-Kapsel inkl. angenommener Lactose-Füllung bei 10 % rel. Feuchte,
- 20 • Lagerung der Blister nach der Verpackung bei 25 °C und 60 % rel. Feuchte ohne Umverpackung (d.h. ohne Pouch).

In dem Diagramm sind zwei Verlaufskurven 13, 14 der relativen Feuchte 11 in % innerhalb der Blisterkavität bei

25 verschiedenen Bedingungen in Abhängigkeit von der Zeit 12 (Lagerdauer) in Monaten gezeigt. Die Verlaufskurve 13 berücksichtigt ein Klima von 10 % rel. Feuchte bei der Verblisterung und die Verlaufskurve 14 hingegen ein Klima von 60 % rel. Feuchte bei der Verblisterung.

30

Das aus dem Diagramm erkennbare Ergebnis zeigt, dass die

hohe Wasseraufnahmefähigkeit des Absorbers, also des Polyamid-6, dazu führt, dass der Feuchteeintrag der übrigen Komponenten kaum zu einem nennenswert erhöhten Feuchte-Startwert führt, da die Feuchte aus den Verpackungsmaterialien vom Absorber aufgenommen wird. Bei einer angenommenen Konditionierung des Absorbers vor der Verpackung bei 10 % rel. Feuchte liegen die errechneten Startwerte in der Verpackung lediglich bei ca. 12 % rel. Feuchte. Eine möglichst niedrige Startfeuchte in einer Verpackung ist sehr oft ausschlaggebend für die Stabilität eines Produkts.

Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der Simulationsrechnung, dass mit Hilfe einer einzigen - der dominanten - Komponente einer Verpackung die Startfeuchte gezielt gesteuert und kontrolliert werden kann. Diese Option stellt eine beträchtliche Verringerung des Aufwandes beim Verpackungs- und dessen Kontrollprozess dar.

Im Übrigen wurde die Simulationsrechnung an einem derzeit bereits realisierten Blistersystem durchgeführt. Als einzige Änderung wurde die hierbei verwendete Kapsel durch eine PA-Kapsel ersetzt.

Die Ergebnisse zeigen außerdem durch den geringen Feuchteanstieg, dass die während der Lagerdauer eindiffundierende Feuchte in einem hohen Maße von der PA-Kapsel aufgenommen werden kann. Dies führt dazu, dass sogar nach 60 Monaten Lagerdauer bei 60 % rel. Feuchte die relative Feuchte 11 innerhalb der Blisterkavität noch deutlich unterhalb von 30 % rel. Feuchte gehalten werden kann.

Patentansprüche

- 5 1. Kapsel zur Aufnahme von pharmazeutischen Wirkstoffformulierungen als Primärverpackungskomponente einer Verpackungseinheit, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Kapsel vollständig aus einem wasseraufnahmefähigen Material besteht und bei einer niedrigen relativen Feuchte
10 konditioniert ist.
2. Kapsel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass das wasseraufnahmefähige Material aus Polyamid oder Celluloseacetat besteht.
- 15 3. Kapsel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass das wasseraufnahmefähige Material aus Gelatine besteht, die zuvor erhitzt ist.
- 20 4. Kapsel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass das wasseraufnahmefähige Material eine Wasseraufnahmefähigkeit von größer oder gleich 1,5 % bei Normklima gemäß ISO 62 aufweist.
- 25 5. Kapsel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass das wasseraufnahmefähige Material bei einer relativen Feuchte von kleiner oder gleich 20 % konditioniert ist.
- 30 6. Kapsel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass das wasseraufnahmefähige Material

bei einer relativen Feuchte von kleiner oder gleich 10 % konditioniert ist.

- 5 7. Kapsel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass das wasseraufnahmefähige Material als Bulkware konditioniert ist.
- 10 8. Kapsel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass das wasseraufnahmefähige Material durch einen einzigen Konditionierungsschritt konditioniert ist.
- 15 9. Kapsel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Kapselmaterial innerhalb der Verpackungseinheit das einzige wasseraufnahmefähige Material ist.
- 20 10. Verwendung der Kapsel nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Aufnahme von Arzneimitteln.
11. Verwendung der Kapsel nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Aufnahme von Inhalativen.

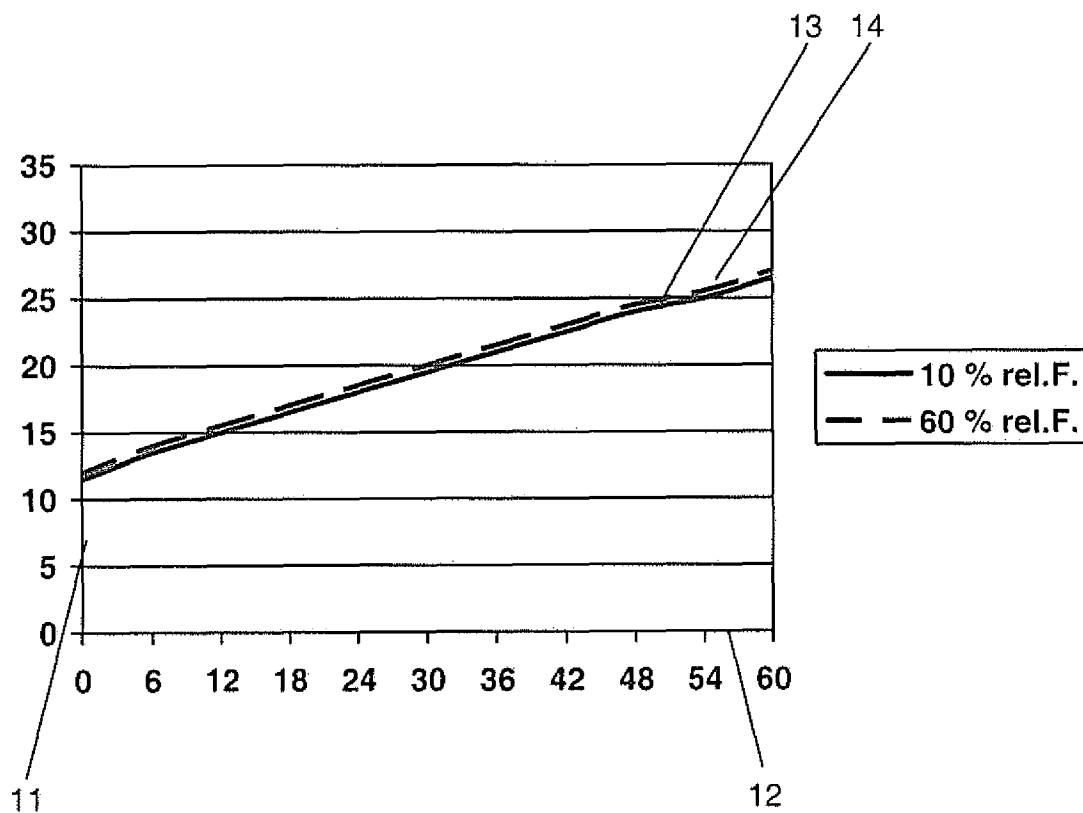


Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/064743

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K9/48	A61K9/00 A61M15/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BAUER, K.H., FRÖMMING, K.-H., FÜHRER, C.: "Pharmazeutische Technologie" 1993, GEORG THIEME VERLAG STUTTGART, STUTTGART, XP002519951 ISBN: 3-13-692504-1 page 165, right-hand column, line 33 - page 167, left-hand column, line 22 -----	1-9
X	DE 605 541 C (AUGUST ADOLF DULITZ) 13 November 1934 (1934-11-13) page 1, left-hand column, lines 1-11 -----	1,2,4
X	DE 101 26 924 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 5 December 2002 (2002-12-05) paragraphs [0001], [0007], [0008], [0010] - [0022] ----- -/--	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 18 März 2009		Date of mailing of the international search report 30/03/2009
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 Schwald, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/064743

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/043064 A1 (IORIO THEODORE L [US] ET AL) 4 March 2004 (2004-03-04) paragraphs [0001], [0011], [0012], [0017] - [0019], [0042], [0049], [0098] table 1 -----	1,2,4-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/064743

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 605541	C	13-11-1934	NONE	
DE 10126924	A1	05-12-2002	AT 285752 T	15-01-2005
			AU 2002344354 B2	07-08-2008
			BG 108380 A	30-11-2004
			BR 0209366 A	08-06-2004
			CA 2448425 A1	12-12-2002
			CN 1512875 A	14-07-2004
			CZ 20033579 A3	12-05-2004
			EA 5188 B1	30-12-2004
			EE 200300595 A	16-02-2004
			EG 24227 A	10-11-2008
			WO 02098874 A2	12-12-2002
			EP 1379220 A2	14-01-2004
			ES 2236590 T3	16-07-2005
			HR 20030993 A2	31-08-2005
			HU 0400666 A2	29-03-2005
			IL 158917 A	03-11-2008
			JP 2005500279 T	06-01-2005
			JP 2006143747 A	08-06-2006
			JP 2008050364 A	06-03-2008
			MX PA03010990 A	27-02-2004
			NO 20035265 A	27-11-2003
			NZ 530356 A	27-05-2005
			PL 364108 A1	13-12-2004
			PT 1379220 T	31-03-2005
			SK 16202003 A3	04-05-2004
			UA 75659 C2	15-03-2004
			YU 93503 A	25-05-2006
			ZA 200308340 A	21-05-2004
US 2004043064	A1	04-03-2004	AU 2003260067 A1	19-03-2004
			WO 2004019853 A2	11-03-2004

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61K9/48 A61K9/00 A61M15/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K A61M

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, EMBASE, WPI Data, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BAUER, K.H., FRÖMMING, K.-H., FÜHRER, C.: "Pharmazeutische Technologie" 1993, GEORG THIEME VERLAG STUTTGART, STUTTGART, XP002519951 ISBN: 3-13-692504-1 Seite 165, rechte Spalte, Zeile 33 - Seite 167, linke Spalte, Zeile 22	1-9
X	DE 605 541 C (AUGUST ADOLF DULITZ) 13. November 1934 (1934-11-13) Seite 1, linke Spalte, Zeilen 1-11	1,2,4
X	DE 101 26 924 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 5. Dezember 2002 (2002-12-05) Absätze [0001], [0007], [0008], [0010] - [0022]	1-11
	----- -/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
 - *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 - *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 - *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
18. März 2009	30/03/2009
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 Schwald, Claudia

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2004/043064 A1 (IORIO THEODORE L [US] ET AL) 4. März 2004 (2004-03-04) Absätze [0001], [0011], [0012], [0017] - [0019], [0042], [0049], [0098] Tabelle 1 -----	1,2,4-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/064743

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 605541	C	13-11-1934	KEINE	
DE 10126924	A1	05-12-2002	AT 285752 T	15-01-2005
			AU 2002344354 B2	07-08-2008
			BG 108380 A	30-11-2004
			BR 0209366 A	08-06-2004
			CA 2448425 A1	12-12-2002
			CN 1512875 A	14-07-2004
			CZ 20033579 A3	12-05-2004
			EA 5188 B1	30-12-2004
			EE 200300595 A	16-02-2004
			EG 24227 A	10-11-2008
			WO 02098874 A2	12-12-2002
			EP 1379220 A2	14-01-2004
			ES 2236590 T3	16-07-2005
			HR 20030993 A2	31-08-2005
			HU 0400666 A2	29-03-2005
			IL 158917 A	03-11-2008
			JP 2005500279 T	06-01-2005
			JP 2006143747 A	08-06-2006
			JP 2008050364 A	06-03-2008
			MX PA03010990 A	27-02-2004
			NO 20035265 A	27-11-2003
			NZ 530356 A	27-05-2005
			PL 364108 A1	13-12-2004
			PT 1379220 T	31-03-2005
			SK 16202003 A3	04-05-2004
			UA 75659 C2	15-03-2004
			YU 93503 A	25-05-2006
			ZA 200308340 A	21-05-2004
US 2004043064	A1	04-03-2004	AU 2003260067 A1	19-03-2004
			WO 2004019853 A2	11-03-2004