

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/004704 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/19, 31/44, 31/4439, 31/522, A61P 11/00 // (A61K 31/522, 31:46) (A61K 31/46, 31:4439) (A61K 31/46, 31:44) (A61K 31/46, 31:19)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006668
- (22) Internationales Anmeldedatum:
25. Juni 2003 (25.06.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
102 30 769.5 9. Juli 2002 (09.07.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PAIRET, Michel [FR/DE]; Birkenharderstrasse 6, 88400 Biberach (DE). MEADE, Christopher, John, Montague [GB/DE]; Burgstrasse 104, 55411 Bingen (DE). PIEPER, Michael, P. [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 45, 88400 Biberach (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING NOVEL ANTICHOLINERGIC AGENTS AND PDE-IV INHIBITORS

(54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS NEUER ANTICHOLINERGIKA UND PDE-IV-INHIBITOREN

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

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis neuer Anticholinergika und PDE-IV-Inhibitoren, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.



WO 2004/004704 A1

Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis neuer Anticholinergika und PDE-IV-Inhibitoren

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

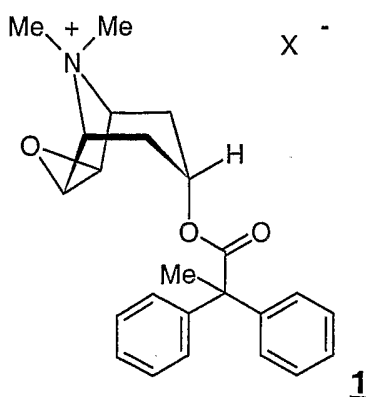
Beschreibung der Erfindung

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

Überraschenderweise kann ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt,
insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen
15 und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet werden, wenn ein oder
mehrere, bevorzugt ein neues Anticholinergikum der Formel **1** gemeinsam mit einem
oder mehreren, bevorzugt einem PDE-IV-Inhibitor **2** zur Anwendung gelangen.
Aufgrund dieses synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßen
Arzneimittelkombinationen unter geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der
20 sonst üblichen Monotherapie der Einzelverbindungen der Fall ist. Ferner lassen sich
dadurch unerwünschte Nebenwirkungen, wie sie bei der Applikation von PDE-IV-
Inhibitoren auftreten können, vermindern.

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

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



worin

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

Bevorzugt gelangen die Salze der Formel 1 zur Anwendung, worin

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

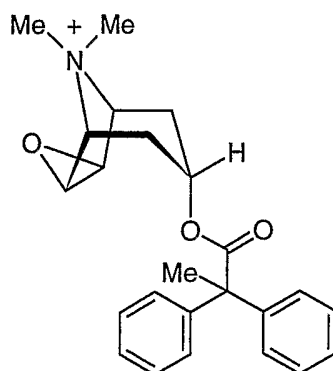
Besonders bevorzugt gelangen die Salze der Formel 1 zur Anwendung, worin

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

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

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

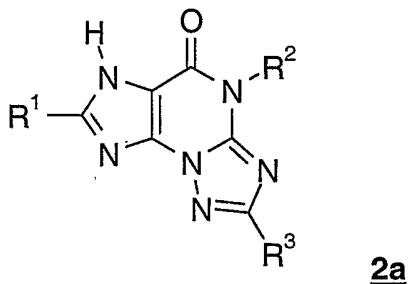
Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist eine explizite Bezugnahme auf das pharmakologisch aktive Kation der Formel



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

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

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter PDE-IV-Inhibitoren (im Folgenden **2**) Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline, Theophylline, Roflumilast, Ariflo (cilomilast), Bay-
 5 198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A, AWD-12-281, N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluoromethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid sowie den tricyclischen Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel **2a**



10 wobei

R^1 C₁-C₅-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder ein 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter heterocyclischer Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann;

15 R^2 C₁-C₅-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;

R^3 C₁-C₅-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy oder durch einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff
 20 enthalten kann, substituiert sein kann,

C₅-C₆-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie
 25 gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Von den vorstehend genannten Verbindungen der Formel **2a** gelangen im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt diejenigen Verbindungen der Formel **2a** zur
 30 Anwendung in denen

R^1 C₁-C₄-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Piperazinyl, Morpholinyl oder Phenyl;

R^2 C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;

R^3 C₁-C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy,

C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy, (C₁-C₄-Alkoxy)phenoxy, Piperazin oder Pyrrol substituiert sein kann, C₅-C₆-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl, bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Von den Verbindungen der Formel 2a gelangen im Rahmen der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugt diejenigen Verbindungen der Formel 2a zur Anwendung in denen

R¹ Ethyl, Propyl, Butyl, Cyclopentyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydropyranlyl, N-Morpholinyl oder Phenyl;
R² Ethyl, Propyl, Allyl oder Butenyl;
R³ Ethyl, Propyl, Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, Phenylethyl, Phenoxyethyl, Methoxybenzyl oder N-Pyrollylmethyl, bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt gelangen als Komponente 2 diejenigen Verbindungen der Formel 2a zur Anwendung, in denen

R¹ Ethyl, n-Propyl, tert-Butyl, Cyclopentyl, 3-Tetrahydrofuryl, N-Morpholinyl oder Phenyl;
R² Ethyl oder n-Propyl;
R³ Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, n-Butyl, t-Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, Phenylethyl, Phenoxyethyl, 4-Methoxybenzyl oder N-Pyrollylmethyl, bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen betrachtet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl oder neo-Pentyl. Gegebenenfalls

werden für vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, etc. verwendet.

Als Cycloalkylreste mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen werden Cyclopentyl oder
 5 Cyclohexyl bezeichnet. Als Beispiele 5- oder 6-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte heterocyclische Ringe, die ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten können, werden genannt: Furan,
 Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan,
 Tetrahydropyran, Dioxan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol,
 10 Imidazolin, Imidazolidin, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin,
 Morpholin, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Pyrazolidin.

Tabelle 1 faßt diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel **2a** zusammen, die
 im Rahmen der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugt in Kombination mit den
 15 Verbindungen **1** zum Einsatz gelangen.

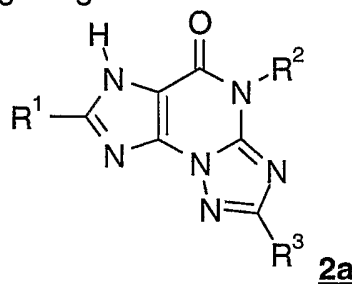


Tabelle 1:

Nr.	R ¹	R ²	R ³
1	Cyclopentyl	n-Propyl	i-Propyl
2	Cyclopentyl	n-Propyl	Ethyl
3	t-Butyl	Ethyl	4-Methoxybenzyl
4	Cyclopentyl	Ethyl	-CH ₂ CH ₂ Phenyl
5	3-Tetrahydrofuryl	Ethyl	Benzyl
6	Cyclopentyl	n-Propyl	n-Propyl
7	t-Butyl	Ethyl	Benzyl
8	Phenyl	n-Propyl	n-Propyl
9	Cyclopentyl	Ethyl	Benzyl
10	-n-Propyl	-n-Propyl	Benzyl
11	Cyclopentyl	Ethyl	N-Pyrrolylmethyl
12	Cyclopentyl	-n-Propyl	Benzyl
13	Cyclopentyl	-n-Propyl	-t-Butyl
14	Cyclopentyl	n-Propyl	n-Butyl

Fortsetzung Tabelle 1:

Nr.	R ¹	R ²	R ³
15	Cyclopentyl	Ethyl	-CH ₂ -OPhenyl
16	N-Morpho- linyl	-n-Propyl	Benzyl
17	Cyclopentyl	Ethyl	Cyclohexyl- methyl
18	Ethyl	Ethyl	Cyclohexyl- methyl
19	n-Propyl	n-Propyl	Cyclopentyl

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel **2a** kann in Analogie zu der durch den Stand der Technik für einige Vertreter der vorstehend definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) (Tenor et al., *Chem. Ber.* Vol. 97 (1964) S. 1373-1382) beschriebenen Vorgehensweise erfolgen, auf die an dieser Stelle inhaltlich Bezug genommen wird.

Weiterhin bevorzugt ist die Verbindung **2** ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline, Roflumilast, Ariflo und AWD-12-281, N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluoromethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid, wobei Ariflo, Roflumilast, AWD-12-281 sowie die vorstehend genannten Verbindungen der Formel **2a** als Verbindung **2** erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind.

Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten PDE-IV-Inhibitoren **2** schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

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

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus **1** und **2** erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels

entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a (auch TG134a genannt), HFA227 (auch TG227 genannt) oder deren Gemisch als Treibgas enthalten. Die inhalative Applikation kann ferner
5 mittels geeigneter Lösungen der Arzneimittelkombination bestehend aus 1 und 2 erfolgen.

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

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

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

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1 und 2 zur Herstellung eines therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 enthaltenden Arzneimittels zur
25 Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben
30 auch allergische und nicht allergische Rhinitis.

Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1 und 2
35 zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis, durch simultane oder sukzessive Applikation.

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

- 5 Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1 und 2 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Verbindungen 1 bzw. 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen
- 10 Molekulargewichts der verschiedenen Verbindungen sowie aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkstärke. In der Regel können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die Verbindungen 1 und 2 in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:100 bis 100:1, bevorzugt von 1:80 bis 80:1, liegen. Bei besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen liegen die
- 15 Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 besonders bevorzugt in einem Bereich, in dem 1 und 2 in Verhältnissen von 1:50 bis 50:1, ferner bevorzugt von 1:20 bis 20:1 enthalten sind.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können

20 bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und PDE-IV-Inhibitor 2 in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten:

1:65; 1:64; 1:63 1:62; 1:61; 1:60; 1:59; 1:58; 1:57; 1:56; 1:55; 1:54; 1:53; 1:52; 1:51;
1:50; 1:49; 1:48; 1:47; 1:46; 1:45; 1:44; 1:43; 1:42; 1:41; 1:40; 1:39; 1:38; 1:37; 1:36;
1:35; 1:34; 1:33; 1:32; 1:31; 1:30; 1:29; 1:28; 1:27; 1:26; 1:25; 1:24; 1:23; 1:22; 1:21;
25 1:20; 1:19; 1:18; 1:17; 1:16; 1:15; 1:14; 1:13; 1:12; 1:11; 1:10; 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5;
1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1; 7:1; 8:1; 9:1; 10:1; 11:1; 12:1; 13:1; 14:1;
15:1; 16:1; 17:1; 18:1; 19:1; 20:1.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen

30 aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß 1 und 2 gemeinsam in Dosierungen von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 1 bis 1500µg, ferner bevorzugt von 50 bis 1200µg pro Einmalgabe enthalten sind.

Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an 1 und PDE-IV-Inhibitor 2, daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe

35 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg,

375 μ g, 380 μ g, 385 μ g, 390 μ g, 395 μ g, 400 μ g, 405 μ g, 410 μ g, 415 μ g, 420 μ g, 425 μ g,
430 μ g, 435 μ g, 440 μ g, 445 μ g, 450 μ g, 455 μ g, 460 μ g, 465 μ g, 470 μ g, 475 μ g, 480 μ g,
485 μ g, 490 μ g, 495 μ g, 500 μ g, 505 μ g, 510 μ g, 515 μ g, 520 μ g, 525 μ g, 530 μ g, 535 μ g,
540 μ g, 545 μ g, 550 μ g, 555 μ g, 560 μ g, 565 μ g, 570 μ g, 575 μ g, 580 μ g, 585 μ g, 590 μ g,
5 595 μ g, 600 μ g, 605 μ g, 610 μ g, 615 μ g, 620 μ g, 625 μ g, 630 μ g, 635 μ g, 640 μ g, 645 μ g,
650 μ g, 655 μ g, 660 μ g, 665 μ g, 670 μ g, 675 μ g, 680 μ g, 685 μ g, 690 μ g, 695 μ g, 700 μ g,
705 μ g, 710 μ g, 715 μ g, 720 μ g, 725 μ g, 730 μ g, 735 μ g, 740 μ g, 745 μ g, 750 μ g, 755 μ g,
760 μ g, 765 μ g, 770 μ g, 775 μ g, 780 μ g, 785 μ g, 790 μ g, 795 μ g, 800 μ g, 805 μ g, 810 μ g,
815 μ g, 820 μ g, 825 μ g, 830 μ g, 835 μ g, 840 μ g, 845 μ g, 850 μ g, 855 μ g, 860 μ g, 865 μ g,
10 870 μ g, 875 μ g, 880 μ g, 885 μ g, 890 μ g, 895 μ g, 900 μ g, 905 μ g, 910 μ g, 915 μ g, 920 μ g,
925 μ g, 930 μ g, 935 μ g, 940 μ g, 945 μ g, 950 μ g, 955 μ g, 960 μ g, 965 μ g, 970 μ g, 975 μ g,
980 μ g, 985 μ g, 990 μ g, 995 μ g, 1000 μ g, 1005 μ g, 1010 μ g, 1015 μ g, 1020 μ g, 1025 μ g,
1030 μ g, 1035 μ g, 1040 μ g, 1045 μ g, 1050 μ g, 1055 μ g, 1060 μ g, 1065 μ g, 1070 μ g,
1075 μ g, 1080 μ g, 1085 μ g, 1090 μ g, 1095 μ g, 1100 μ g oder ähnliches beträgt.
15 Vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe sind nicht als auf die
explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen, sondern dienen nur als
beispielhaft offenbarte Dosierungen. Selbstverständlich sind beispielsweise auch
Dosierungen, die um o.g. Zahlenwerte in einem Bereich von ca. +/- 2,5 μ g
schwanken, von den vorliegenden exemplarisch erläuterten Werten umfaßt. Bei
20 diesen Dosierungsbereichen können die Wirkstoffe 1' und 2 in den vorhergehend
beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten sein.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können
die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an 1' und
25 PDE-IV-Inhibitor 2 enthalten, daß pro Einmalgabe 16,5 μ g 1' und 25 μ g 2, 16,5 μ g 1'
und 50 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 100 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 200 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 300 μ g 2,
16,5 μ g 1' und 400 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 500 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 600 μ g 2, 16,5 μ g 1'
und 700 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 800 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 900 μ g 2, 16,5 μ g 1' und 1000 μ g
30 2, 33,1 μ g 1' und 25 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 50 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 100 μ g 2, 33,1 μ g 1'
und 200 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 300 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 400 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 500 μ g 2,
33,1 μ g 1' und 600 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 700 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 800 μ g 2, 33,1 μ g 1'
und 900 μ g 2, 33,1 μ g 1' und 1000 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 25 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 50 μ g 2,
49,5 μ g 1' und 100 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 200 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 300 μ g 2, 49,5 μ g 1'
und 400 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 500 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 600 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 700 μ g 2,
35 49,5 μ g 1' und 800 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 900 μ g 2, 49,5 μ g 1' und 1000 μ g 2, 82,6 μ g 1'
und 25 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 50 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 100 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 200 μ g 2,
82,6 μ g 1' und 300 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 400 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 500 μ g 2, 82,6 μ g 1'
und 600 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 700 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 800 μ g 2, 82,6 μ g 1' und 900 μ g 2,
82,6 μ g 1' und 1000 μ g 2, 165,1 μ g 1' und 25 μ g 2, 165,1 μ g 1' und 50 μ g 2, 165,1 μ g 1'

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

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 für das Bromid steht, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2:

20µg 1 und 25µg 2, 20µg 1 und 50µg 2, 20µg 1 und 100µg 2, 20µg 1 und 200µg 2, 20µg 1 und 300µg 2, 20µg 1 und 400µg 2, 20µg 1 und 500µg 2, 20µg 1 und 600µg 2, 20µg 1 und 700µg 2, 20µg 1 und 800µg 2, 20µg 1 und 900µg 2, 20µg 1 und 1000µg 2, 40µg 1 und 25µg 2, 40µg 1 und 50µg 2, 40µg 1 und 100µg 2, 40µg 1 und 200µg 2, 40µg 1 und 300µg 2, 40µg 1 und 400µg 2, 40µg 1 und 500µg 2, 40µg 1 und 600µg 2, 40µg 1 und 700µg 2, 40µg 1 und 800µg 2, 40µg 1 und 900µg 2, 40µg 1 und 1000µg 2, 60µg 1 und 25µg 2, 60µg 1 und 50µg 2, 60µg 1 und 100µg 2, 60µg 1 und 200µg 2, 60µg 1 und 300µg 2, 60µg 1 und 400µg 2, 60µg 1 und 500µg 2, 60µg 1 und 600µg 2, 60µg 1 und 700µg 2, 60µg 1 und 800µg 2, 60µg 1 und 900µg 2, 60µg 1 und 1000µg 2, 100µg 1 und 25µg 2, 100µg 1 und 50µg 2, 100µg 1 und 100µg 2, 100µg 1 und 200µg 2, 100µg 1 und 300µg 2, 100µg 1 und 400µg 2, 100µg 1 und 500µg 2, 100µg 1 und 600µg 2, 100µg 1 und 700µg 2, 100µg 1 und 800µg 2, 100µg 1 und 900µg 2, 100µg 1 und 1000µg 2, 200µg 1 und 25µg 2, 200µg 1 und 50µg 2, 200µg 1 und 100µg 2, 200µg 1 und 200µg 2, 200µg 1 und 300µg 2, 200µg 1 und 400µg 2, 200µg 1 und 500µg 2, 200µg 1 und 600µg 2, 200µg 1 und 700µg 2, 200µg 1 und 800µg 2, 200µg 1 und 900µg 2, 200µg 1 und 1000µg 2, 250µg 1 und 25µg 2, 250µg 1 und 50µg 2, 250µg 1 und 100µg 2, 250µg 1 und 200µg 2, 250µg 1 und 300µg 2, 250µg 1 und 400µg 2, 250µg 1 und 500µg 2, 250µg 1 und 600µg 2, 250µg 1 und 700µg 2, 250µg 1 und 800µg 2, 250µg 1 und 900µg 2, 250µg 1 und 1000µg 2, 500µg 1 und 25µg 2, 500µg 1 und 50µg 2, 500µg 1 und 100µg 2, 500µg 1 und 200µg 2, 500µg 1 und 300µg 2, 500µg 1 und 400µg 2, 500µg 1 und 500µg 2, 500µg 1 und 600µg 2, 500µg 1 und 700µg 2, 500µg 1 und 800µg 2, 500µg 1 und 900µg 2, 500µg 1 und 1000µg 2 oder 500µg 1 und 1000µg 2,

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

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

A) Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:

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

Sind die Wirkstoffe 1 und 2 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen

25 Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose, Trehalose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt

30 gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

- 35 Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen.

Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1 und 2, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10 μm , besonders bevorzugt von 1 bis 5 μm , der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können mittels aus dem Stand der Technik bekannten Inhalatoren appliziert werden.

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

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen. Dieser Inhalator (Handihaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12 sowie Luftdurchlasslöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstandes.

Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg, bevorzugt von 3 bis 20mg, bevorzugt 5 bis

10 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1 und 2 genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

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

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

Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropan oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a und TG227 und Mischungen derselben.

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

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

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

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

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

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

10

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

Gegebenenfalls erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 und 2, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

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

Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).

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

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

10

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

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

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

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

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der

aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

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

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

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

25 Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der
30 Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

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

- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,

- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- 5 - ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

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

20

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

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

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

35 Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen

mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer,

5 besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

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

15

Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen

20 oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

25

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

30 Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der

35 Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

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

- 5 Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen
10 der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.
- 15 In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.
- 20 Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.
- 25 Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es
30 die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

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

Figur 6a der WO 97/12687, auf die an dieser Stelle explizit Bezug genommen wird, zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder. Figur 6b der

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

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

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

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

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

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

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

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

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

35

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

Formulierungsbeispiele

A) Inhaltspulver:

5 1)

Bestandteile	μg pro Kapsel
1' -Bromid	200
AWD-12-281	200
Lactose	4778,3
Summe	25000

2)

Bestandteile	μg pro Kapsel
1' -Bromid	100
Verbindung d. Formel 2a	125
Lactose	12350
Summe	12500

3)

Bestandteile	μg pro Kapsel
1' -Bromid	200
Ariflo	250
Lactose	12250
Summe	12500

10

4)

Bestandteile	μg pro Kapsel
1' -Bromid	200
Roflumilast	200
Lactose	24600
Summe	25000

5)

Bestandteile	μg pro Kapsel
<u>1</u> '-Bromid	100
Roflumilast	250
Lactose	12150
Summe	12500

6)

Bestandteile	μg pro Kapsel
<u>1</u> '-Bromid	200
Roflumilast	50
Lactose	12250
Summe	12500

5

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:

1) Suspensionsaerosol:

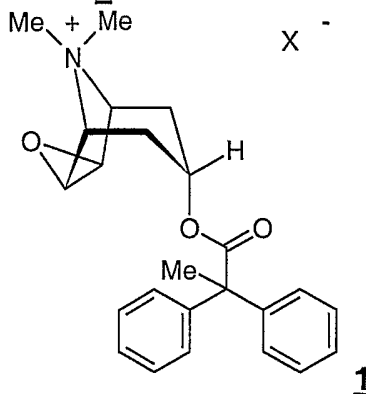
Bestandteile	Gew-%
<u>1</u> '-Bromid	0,020
AWD-12-281	0,060
Sojalecithin	0,2
TG 227 : TG 134a = 2:3	ad 100

10 2) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
<u>1</u> '-Bromid	0,039
Ariflo	0,033
TG 134a	ad 100

Patentansprüche

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



5

worin

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

10

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

15

- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.

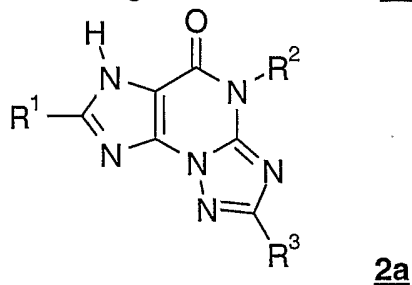
20

- 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß in den Verbindungen der Formel 1 X^- ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat bedeutet.

25

- 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß in den Verbindungen der Formel 1 X^- für Bromid steht.

- 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß **2** ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline, Theophylline, Roflumilast, Ariflo, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A, AWD-12-281, N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluoromethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid sowie den tricyclischen Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel **2a**



wobei

- 10 **R¹** C₁-C₅-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder ein 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter heterocyclischer Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann;
- R²** C₁-C₅-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;
- 15 **R³** C₁-C₅-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy oder durch einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann, substituiert sein kann,
- 20 C₅-C₆-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen
- 25 Säureadditionssalze.
- 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß **2** ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline, Roflumilast, Ariflo, AWD-12-281, N-(3,5-Dichloro-1-oxo-pyridin-4-yl)-4-difluoromethoxy-3-cyclopropylmethoxybenzamid sowie den tricyclischen
- 30 Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel **2a**.

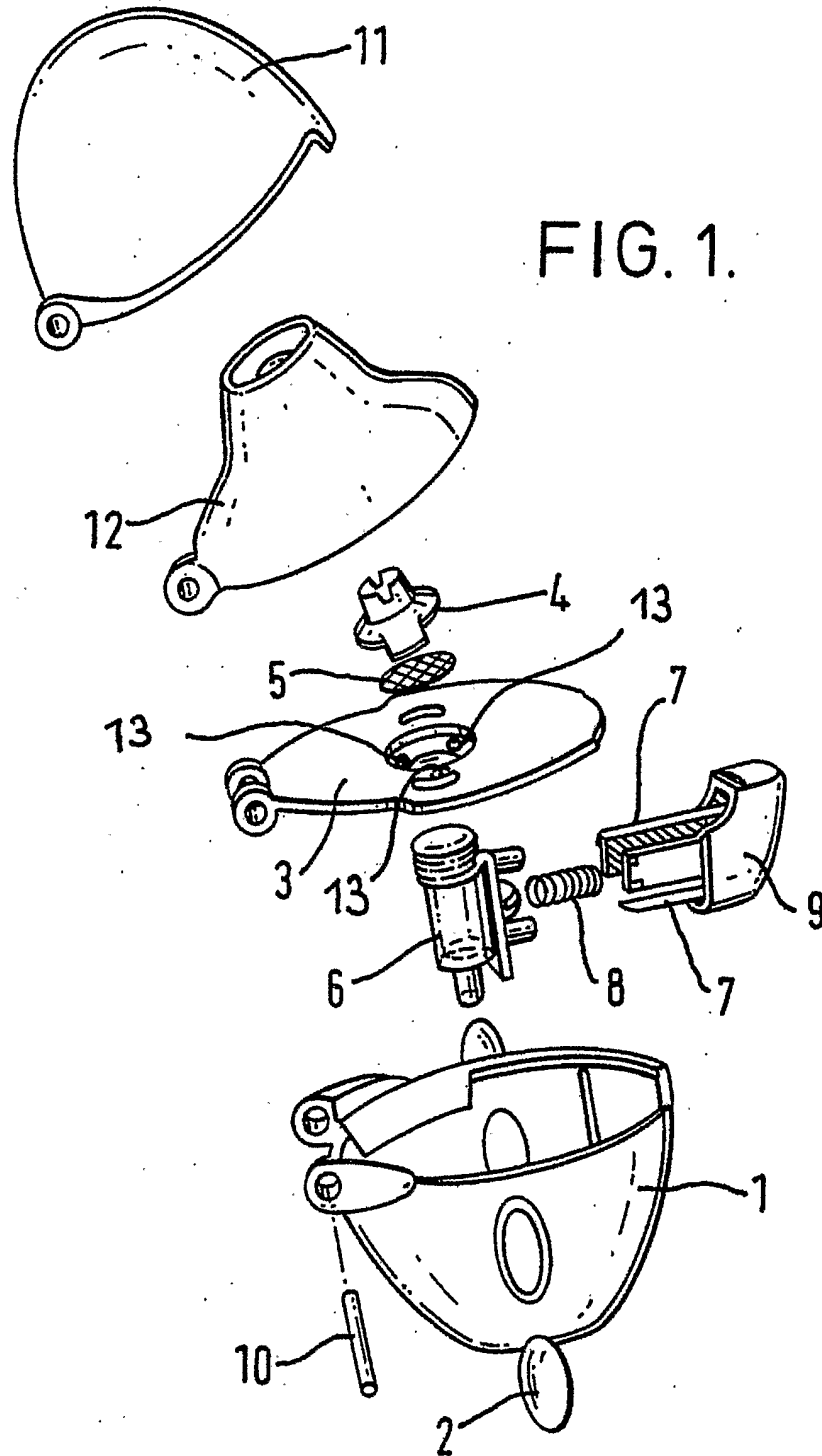
- 7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 in einem Bereich von 1:100 bis 100:1, bevorzugt von 1:80 bis 80:1 liegen.
- 5 8) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine einmaliger Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1 und 2 von 0,01 bis 10000 μ g, bevorzugt von 0,1 bis 2000 μ g entspricht.
- 10 9) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 15 10) Arzneimittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder -suspensionen handelt.
- 20 11) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinandenthält.
- 25 12) Inhalationspulver nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250 μ m, bevorzugt zwischen 10 und 150 μ m aufweist.
- 30 13) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 11 oder 12.
- 35 14) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.
- 15) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 16) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-

Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluorierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.

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

- 24) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Co-Solventien Bestandteile enthält, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise
5 Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykoether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- 25) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 23 oder 24,
10 dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, Geschmacksstoffe, pharmakologisch unbedenkliche Salze und/oder Vitamine enthält.
- 15 26) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Editinsäure oder ein Salz der Editinsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthält.
- 27) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 25 oder 26, dadurch
20 gekennzeichnet, daß sie als Antioxidantien, Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin E und Tocopherole enthält.
- 28) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 25, 26 oder 27, dadurch
25 gekennzeichnet, daß sie als Konservierungsmittel Verbindungen ausgewählt aus Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Benzoessäure und Benzoaten enthält.
- 29) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 23 bis 28,
30 dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat enthält.
- 30) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 23 bis 28,
35 dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid enthält.
- 31) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 20 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Konzentrat oder eine sterile gebrauchsfertige Inhalationslösung oder -suspension handelt.

- 32) Verwendung einer Kapsel gemäß Anspruch 13 in einem Inhalator, bevorzugt im Handihaler.
- 5 33) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß einem der Ansprüche 20 bis 30 zur Vernebelung in einem Inhalator gemäß der WO 91/14468 oder einem wie in den Figuren 6a und 6b der WO 97/12687 beschriebenen Inhalator.
- 10 34) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß Anspruch 31 zur Vernebelung in einem energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.
- 15 35) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 31 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PL 1/EP 03/06668

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/19 A61K31/44 A61K31/4439 A61K31/46 A61K31/522
 A61P11/00 //(A61K31/522, 31:46), (A61K31/46, 31:4439), (A61K31/46,
 31:44), (A61K31/46, 31:19)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 02 069945 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); PAIRET MICH) 12 September 2002 (2002-09-12) claims 1-35 -----	1-35
P, Y	WO 03 011274 A (GLAXO GROUP LTD ;WARD PETER (GB); KNOWLES RICHARD GRAHAM (GB)) 13 February 2003 (2003-02-13) page 4, line 13-27; claims 1-9 -----	1-35
P, Y	WO 02 096463 A (YEADON MICHAEL ;WATSON JOHN W (US); PFIZER (US); ARMSTRONG ROISIN) 5 December 2002 (2002-12-05) page 1, line 18-22; claims 1,8,9 ----- -/---	1-35

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 17 October 2003	Date of mailing of the international search report 31/10/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Tardi, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06668

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02 09689 A (EDELSON JEFFREY D ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US)) 7 February 2002 (2002-02-07) page 6, line 3 -page 7, line 10; claims 1,2 page 8, line 1,2 ---	1-35
Y	WO 02 32899 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); POHL GERALD) 25 April 2002 (2002-04-25) page 6, line 10,12; claims 8,10; example 1 page 24, line 31 -page 25, line 16 ---	1-35
A	US 2002/052312 A1 (BACH MARK A ET AL) 2 May 2002 (2002-05-02) paragraphs '0024!', '0037!; claims 1,9,11,18 ---	1-35
A	GIEMBYCZ M A: "DEVELOPMENT STATUS OF SECOND GENERATION PDE4 INHIBITORS FOR ASTHMA AND COPD: THE STORY SO FAR" MONALDI ARCHIVES FOR CHEST DISEASES, NAPLES, IT, vol. 57, no. 1, February 2002 (2002-02), pages 48-64, XP001107008 ISSN: 1122-0643 the whole document ---	
A	MARX D ET AL: "THE N VIVO ACTIVITY OF AWD 12-281, A POTENT PDE4 INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC ASTHMA" JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, MOSBY - YEARLY BOOK, INC, US, vol. 103, no. 1, PART 2, January 1999 (1999-01), page S127 XP001098342 ISSN: 0091-6749 abstract ---	
A	CHRISTENSEN S B ET AL: "THE EVOLUTION OF ARIFLO(TM) (SB207499), A SECOND GENERATION PDE4 INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF ASTHMA AND COPD" AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. ABSTRACTS OF PAPER. AT THE NATIONAL MEETING, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 217, no. 1/2, 1999, page MEDI269 XP001029595 ISSN: 0065-7727 abstract -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/06668

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02069945	A	12-09-2002	DE 10110772 A1	12-09-2002
			WO 02069945 A2	12-09-2002
			US 2002193393 A1	19-12-2002
WO 03011274	A	13-02-2003	WO 03011274 A2	13-02-2003
WO 02096463	A	05-12-2002	WO 02096463 A1	05-12-2002
WO 0209689	A	07-02-2002	AU 7902301 A	13-02-2002
			BR 0112682 A	24-06-2003
			CA 2417336 A1	07-02-2002
			CN 1444476 T	24-09-2003
			EP 1320361 A1	25-06-2003
			NO 20030332 A	22-01-2003
			WO 0209689 A1	07-02-2002
WO 0232899	A	25-04-2002	DE 10050994 A1	18-04-2002
			AU 1397502 A	29-04-2002
			CA 2425557 A1	11-04-2003
			EE 200300151 A	16-06-2003
			WO 0232899 A1	25-04-2002
			EP 1325001 A1	09-07-2003
			NO 20031693 A	28-05-2003
			US 2002115680 A1	22-08-2002
US 2002052312	A1	02-05-2002	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

tionales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06668

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/19 A61K31/44 A61K31/4439 A61K31/46 A61K31/522
 A61P11/00 //(A61K31/522,31:46),(A61K31/46,31:4439),(A61K31/46,
 31:44),(A61K31/46,31:19)

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikations symbole)

IPK 7 A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, Y	WO 02 069945 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); PAIRET MICH) 12. September 2002 (2002-09-12) Ansprüche 1-35 -----	1-35
P, Y	WO 03 011274 A (GLAXO GROUP LTD ;WARD PETER (GB); KNOWLES RICHARD GRAHAM (GB)) 13. Februar 2003 (2003-02-13) Seite 4, Zeile 13-27; Ansprüche 1-9 -----	1-35
P, Y	WO 02 096463 A (YEADON MICHAEL ;WATSON JOHN W (US); PFIZER (US); ARMSTRONG ROISIN) 5. Dezember 2002 (2002-12-05) Seite 1, Zeile 18-22; Ansprüche 1,8,9 ----- -/-	1-35

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	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
17. Oktober 2003	31/10/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Tardi, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02 09689 A (EDELSON JEFFREY D ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US)) 7. Februar 2002 (2002-02-07) Seite 6, Zeile 3 -Seite 7, Zeile 10; Ansprüche 1,2 Seite 8, Zeile 1,2 ---	1-35
Y	WO 02 32899 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;PIEPER MICHAEL PAUL (DE); POHL GERALD) 25. April 2002 (2002-04-25) Seite 6, Zeile 10,12; Ansprüche 8,10; Beispiel 1 Seite 24, Zeile 31 -Seite 25, Zeile 16 ---	1-35
A	US 2002/052312 A1 (BACH MARK A ET AL) 2. Mai 2002 (2002-05-02) Absätze '0024!', '0037!'; Ansprüche 1,9,11,18 ---	1-35
A	GIEMBYCZ M A: "DEVELOPMENT STATUS OF SECOND GENERATION PDE4 INHIBITORS FOR ASTHMA AND COPD: THE STORY SO FAR" MONALDI ARCHIVES FOR CHEST DISEASES, NAPLES, IT, Bd. 57, Nr. 1, Februar 2002 (2002-02), Seiten 48-64, XP001107008 ISSN: 1122-0643 das ganze Dokument ---	
A	MARX D ET AL: "THE N VIVO ACTIVITY OF AWD 12-281, A POTENT PDE4 INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC ASTHMA" JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY, MOSBY - YEARLY BOOK, INC, US, Bd. 103, Nr. 1, PART 2, Januar 1999 (1999-01), Seite S127 XP001098342 ISSN: 0091-6749 Zusammenfassung ---	
A	CHRISTENSEN S B ET AL: "THE EVOLUTION OF ARIFLO(TM) (SB207499), A SECOND GENERATION PDE4 INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF ASTHMA AND COPD" AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. ABSTRACTS OF PAPER. AT THE NATIONAL MEETING, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 217, Nr. 1/2, 1999, Seite MEDI269 XP001029595 ISSN: 0065-7727 Zusammenfassung -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06668

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02069945	A	12-09-2002	DE 10110772 A1	12-09-2002
			WO 02069945 A2	12-09-2002
			US 2002193393 A1	19-12-2002
WO 03011274	A	13-02-2003	WO 03011274 A2	13-02-2003
WO 02096463	A	05-12-2002	WO 02096463 A1	05-12-2002
WO 0209689	A	07-02-2002	AU 7902301 A	13-02-2002
			BR 0112682 A	24-06-2003
			CA 2417336 A1	07-02-2002
			CN 1444476 T	24-09-2003
			EP 1320361 A1	25-06-2003
			NO 20030332 A	22-01-2003
			WO 0209689 A1	07-02-2002
WO 0232899	A	25-04-2002	DE 10050994 A1	18-04-2002
			AU 1397502 A	29-04-2002
			CA 2425557 A1	11-04-2003
			EE 200300151 A	16-06-2003
			WO 0232899 A1	25-04-2002
			EP 1325001 A1	09-07-2003
			NO 20031693 A	28-05-2003
			US 2002115680 A1	22-08-2002
US 2002052312	A1	02-05-2002	KEINE	