

(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
29. Januar 2009 (29.01.2009)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/013244 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/72 (2006.01) *A61K 31/46* (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/059465

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

(22) Internationales Anmeldedatum:

18. Juli 2008 (18.07.2008)

(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.

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2007 034 157.3 21. Juli 2007 (21.07.2007) DE
61/051,933 9. Mai 2008 (09.05.2008) US

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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).

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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(54) Title: NOVEL MEDICAMENT IN POWDER FORM COMPRISING TIOTROPIUM AND SALMETEROL, AND LACTOSE AS EXCIPIENT

(54) Bezeichnung: NEUE PULVERFÖRMIGE ARZNEIMITTEL ENTHALTEND TIOTROPIUM UND SALMETEROL SOWIE LAKTOSE ALS HILFSSTOFF

(57) Abstract: The invention relates to stable preparations in powder form for inhalation comprising a tiotropium salt and salmeterol xinafoate, process for the production thereof, and the use thereof for manufacturing a medicament for the treatment of respiratory disorders, especially for the treatment of COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft stabile pulverförmige Zubereitungen für die Inhalation enthaltend ein Tiotropiumsalz und Salmeterolxinafoat, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma.

WO 2009/013244 A1

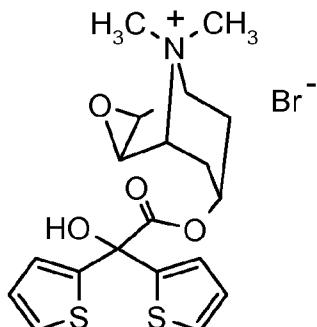
NEUE PULVERFÖRMIGE ARZNEIMITTEL ENTHALTEND TIOTROPIUM UND SALMETEROL SOWIE
LAKTROSE ALS HILFSSTOFF

Die Erfindung betrifft stabile Arzneimittelzusammensetzungen zur inhalativen
5 Anwendung, die eine Kombination von Tiotropiumsalzen **1** mit Salmeterolsalzen **2** als
Zubereitung mit Laktose beinhalten. Des Weiteren betrifft die Erfindung Verfahren zu
deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD
(chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und
10 Asthma.

Hintergrund der Erfindung

Sowohl Tiotropiumsalze **1** als auch Salmeterolsalze **2** sind aus dem Stand der Technik
15 bekannt und gelangen beide bei der Therapie von Atemwegserkrankungen zur
Anwendung.

Tiotropiumbromid ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und
weist die folgende chemische Struktur auf:



20

Auch die Kombination von Tiotropiumsalzen **1** und Salmeterolsalzen **2** ist im Stand der
Technik bekannt. Sie wird neben anderen Arzneimittelkombination von langwirksamen
Betamimetika mit langwirksamen Anticholinergika in der WO 00/69468 offenbart.

25

Pulverförmige Zubereitungen von Arzneimitteln zur Inhalation, welche die Kombination
von Salmeterolxinafoat und Tiotropiumsalzen beschreiben, sind in WO2004/058233

offenbart. Die dort offenbarten Formulierungen sind durch ein hohes Maß an Homogenität und Gleichförmigkeit gekennzeichnet.

- 5 Pulverinhalativa werden beispielsweise als Inhalationspulver in geeignete Kapseln abgefüllt und mittels Pulverinhalatoren appliziert werden. Ebenso sind weitere Systeme, in denen die zu applizierende Pulvermenge vordosiert ist (z.B. Blister) als auch Multidose Pulversysteme bekannt.
- Übliche Herstellverfahren von Pulverinhalativa, z.B. in Form von Kapseln zur Inhalation, werden beispielsweise in der DE-A-179 22 07 beschrieben. Ein weiterer bedeutender 10 Aspekt bei Pulverinhalativa ist, dass bei der inhalativen Applikation des Wirkstoffes nur Teilchen einer bestimmten aerodynamischen Größe in das Zielorgan Lunge gelangen. Die Teilchengröße dieser lungengängigen Partikel (inhalierbarer Anteil) liegt im Bereich weniger μm , typischerweise zwischen 1 und $10\mu\text{m}$, vorzugsweise zwischen 1 und $6\mu\text{m}$. Solche Partikel werden üblicherweise durch Mikronisierung (Luftstrahlmahlung) erzeugt.
- 15 Verpackungseinheiten für pharmazeutische Produkte, die die Aufrechterhaltung spezifischer Eigenschaften von inhalierbaren Arzneimittelzubereitungen gewährleisten sollen, sind in der Literatur in allgemeiner Art beschrieben. Die pharmazeutischen Wirkstoffe, z.B. in Form von Kapseln oder Tabletten, sind dabei häufig in Blisterkarten 20 verpackt, wobei die Kavitäten der Blisterkarten den Wirkstoff vor Umwelteinflüssen von außen schützen. Zum Schutz vor Feuchteeinflüssen können derartige Verpackungseinheiten zusätzlich Trockenmittel enthalten. Eine derartige Verpackungseinheit wird beispielsweise in Form einer Faltschachtel mit Blisterkarten durch die EP 0479282 A1 offenbart.
- 25 Beim Einsatz konventioneller Trockenmittel, wie beispielsweise Silicagel oder Molekularsieb (Zeolithe), stellt sich eine nicht kontrollierbare Restfeuchte in der Umgebung ein, beispielsweise in einem Schlauchbeutel aus einer Aluminium-Verbundfolie oder in einer HD-PE-Flasche, die Bestandteil einer Verpackungseinheit für 30 pharmazeutische Produkte sein können. Diese Feuchte ist abhängig von der Art des Trockenmittels, der bereits vorhandenen Wasserbeladung des Trockenmittels, der Menge an Trockenmittel und der vorhandenen Wasserquellen, beispielsweise der Feuchtegehalt der Packstoffe, des Arzneimittels und der eingeschlossenen Luft oder aber auch das während der Lagerung eindringende Wasser.

- In der Regel wird ein deutlicher Trockenmittelüberschuss in die Verpackung gegeben, um auf jeden Fall eine zuverlässige Trocknungswirkung zu erzielen. Eine solche Verpackungseinheit, welche ein Trockenmittel zur vollständigen Entfernung der Umgebungsfeuchte enthält, wird beispielsweise von der WO 2004/105727 A2 offenbart.
- 5 Bei der Verwendung von unkonditioniertem Trockenmittel hat dies aber zur Folge, dass eine Restfeuchte von weniger als 2 % rel. Feuchte erreicht werden kann..
- Überraschenderweise wurde gefunden, dass die aus dem Stand der Technik genannten Vorgehensweisen nicht dazu geeignet sind, Inhalationspulver bereitzustellen, die neben 10 Tiotropiumsalzen und Salmeterol den Hilfsstoff Laktose enthalten und die durch ein ausreichendes Maß an Stabilität gekennzeichnet sind.
- 15 Im Rahmen der vorliegenden Erfindungen werden unter stabilen Inhalationspulvern solche Inhalationspulver verstanden, deren Eigenschaften auch über einen längeren Zeitraum unverändert erhalten bleiben. Inhalationspulver verändern dann ihre Eigenschaften nicht, wenn sowohl die chemische Stabilität der einzelnen Komponenten in der Pulvermischung als auch deren physikalische bzw. physikochemische Stabilität gegeben ist. Dies setzt auch voraus, dass die Komponenten der Pulvermischung hinsichtlich ihrer polymorphen und morphologischen Eigenschaften unverändert bleiben.
- 20 Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, pulverförmige Arzneimittelzubereitungen zur Inhalation bereit zu stellen, die neben einem Tiotropiumsalz **1** und einem Salmeterolsalz **2** als Hilfsstoff Laktose enthalten und die durch ein hohes Maß an Stabilität gekennzeichnet ist.
- 25 Es ist ferner Aufgabe der vorliegenden Erfindung vorstehend genannte pulverförmige Arzneimittelzusammensetzungen bereitzustellen, deren Verwendung die Inhalation der Wirkstoffe mit hohem inhalierbarem Anteil erlaubt.
- 30 Der inhalierbare Anteil stellt dabei die Menge an inhalierbaren Wirkstoffpartikeln (< 5µm) dar, wie sie auf Basis der Pharm. Eur. 2.9.18 (European Pharmacopoeia, 6th edition 2008, Apparatus D – Andersen Cascade Impactor) bzw. USP30-NF25 <601> bestimmbar ist. Der inhalierbare Anteil wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als FPD (Fine Particle Dose) bezeichnet.

Es ist ferner Aufgabe der vorliegenden Erfindung vorstehend genannte pulverförmige Arzneimittelzusammensetzungen bereitzustellen, die durch einen hohen Fine Particle Fraction (FPF) gekennzeichnet sind. Dabei stellt die FPF die relative FPD bezogen auf die nominale Dosis pro Applikation dar. Die FPF ist somit dadurch erhältlich, indem die FPD 5 gemäß obigen Angaben bestimmt wird, und diese zur nominalen Dosis in Bezug gesetzt wird (Angabe in [%]).

Es ist insbesondere Aufgabe der vorliegenden Erfindung vorstehend genannte pulverförmige Arzneimittelzusammensetzungen bereitzustellen, die dadurch 10 gekennzeichnet sind, dass sich die FPF auch bei Lagerung über einen längeren Zeitraum, bevorzugt 18 Monate (Lagerbedingung gemäß ICH-Guideline 25°C und 60% relative Feuchte) durch eine hohe Konstanz auszeichnet.

Darüberhinaus ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Inhalationspulver 15 bereit zu stellen, deren inhalierbarer Anteil weitestgehend unabhängig von der Flussrate bei der Ausbringung ist (Ausbringung in Anlehnung an die Bestimmung der FPD, jedoch bei variiertem Fluss: 20L/min, 30 L/min, 40L/min, 60 L/min)

20 Ebenso stellt sich die Aufgabe, Herstellverfahren für erfindungsgemäße Arzneimittelzubereitungen zur Verfügung zu stellen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die eingangs genannten Aufgaben 25 erfindungsgemäße, pulverförmige, Zubereitungen für die Inhalation (Inhalationspulver) gelöst werden, die neben einem Tiotropiumsalz **1** ferner ein Salmeterolsalz **2** und den Hilfsstoff Laktose enthalten und die durch einen aw-Wert zwischen 0.05 und 0.5 gekennzeichnet sind.

Unter dem aw-Wert (auch Wasseraktivität oder Activity of Water) versteht man hierbei das 30 Maß für frei verfügbares Wasser in einem Material. Dieser ist definiert als Quotient des Wasserdampfdruckes (p) über einem Material, hier die Arzneimittelzubereitung, zu dem Wasserdampfdruck über reinem Wasser (p0) bei einer bestimmten Temperatur, hier 25°C, im Gleichgewicht:

$$aw\text{-Wert} = p/p_0.$$

Erfnungsgemäße Arzneimittelzubereitungen sind ferner dadurch gekennzeichnet, dass diese einen a_w -Wert zwischen 0.05 und 0.5, bevorzugt zwischen 0.10 und 0.45, besonders bevorzugt zwischen 0.10 und 0.40, im besonderen bevorzugt zwischen 0.15 und 0.40 und ganz besonders bevorzugt zwischen 0.15 und 0.35 aufweisen.

- 5 Erfnungsgemäß ist es hierbei möglich, dass die Arzneimittelzusammensetzungen mittels eines Konditionierschrittes in das Gleichgewicht mit der direkt über dem Produkt befindlichen relativen Feuchte gebracht werden, so dass ein a_w -Wert zwischen 0.05 und 0.5, bevorzugt zwischen 0.10 und 0.45, im besonderen bevorzugt zwischen 0.10 und 0.40, besonders bevorzugt zwischen 0.15 und 0.40 und ganz besonders bevorzugt zwischen 0.15 und 0.35 vorliegt.
- 10

Der für die erfungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen charakteristische a_w -Wert kennzeichnet hierbei die Arzneimittelzubereitungen, wie sie nach Herstellung der Bulkware, sowie nach deren Verpackung als auch während ihrer Laufzeit bis zur 15 Entnahme des Arzneimittels aus dem Packmittel (im Rahmen der bestimmungsgemäßen Anwendung als Arzneimittel) vorliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfnung ist das Salmeterolsalz **2** in Form eines Säureadditionssalzes enthalten. Besonders bevorzugte Inhalationspulver enthalten als 20 Salmeterolsalz **2** Salmeterolxinafoat (ie: (R,S)-4-Hydroxy- α 1-[[[6-(4-phenylbutoxy)hexyl]amino]methyl]-1,3-benzendimethanol 1-hydroxy-2-naphthalencarboxylat). Unter Salmeterol **2'** ist die freie Salmeterolbase zu verstehen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfnung werden unter Tiotropiumsalzen **1** Salze 25 verstanden, die durch von dem pharmakologisch wirksamen Kation Tiotropium **1'** gebildet werden. Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist eine explizite Bezugnahme auf das Kation Tiotropium durch Verwendung der Bezeichnung **1'** erkennbar. Unter Tiotropium **1'** ist das freie Ammoniumkation zu verstehen. Wird im Rahmen der vorliegenden Erfnung die Bezeichnung **1** verwendet, so ist dies als Bezugnahme auf 30 Tiotropium in Kombination mit einem entsprechenden Gegenion zu verstehen. Als Gegenion (Anion) kommen bevorzugt Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat oder para-Toluolsulfonat in Betracht. Von diesen Anionen ist das Bromid bevorzugt. Bevorzugt werden zur Herstellung der erfungsgemäßen Tiotropium-haltigen 35 Inhalationspulver die Hydrate des Tiotropiumbromids eingesetzt. Besonders bevorzugt wird dabei das aus der WO 02/30928 bekannte kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat

verwendet. Dieses kristalline Tiotropiumbromid-Monohydrat ist gekennzeichnet durch ein bei der thermischen Analyse mittels DSC auftretendes endothermes Maximum bei $230 \pm 5^\circ\text{C}$ bei einer Heizrate von 10K/min . Ferner ist es dadurch gekennzeichnet daß es im IR-Spektrum unter anderem bei den Wellenzahlen 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 und

5 720 cm^{-1} Banden aufweist. Schließlich weist dieses kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat, wie mittels Einkristallröntgenstrukturanalyse bestimmt, eine einfache monoklinische Zelle mit folgenden Dimensionen auf: $a = 18.0774 \text{ \AA}$, $b = 11.9711 \text{ \AA}$, $c = 9.9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102.691^\circ$, $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$.

- 10 Die oben genannten Wirkstoffe finden erfindungsgemäß ihren Einsatz in Form ihrer Mikronisate. Zur Durchführung des Prozesses können gängige Mühlen zum Einsatz gelangen. Bevorzugt wird die Mikronisierung dabei unter Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt, besonders bevorzugt unter Einsatz eines entsprechenden Inertgases, wie beispielsweise Stickstoff. Als besonders bevorzugt hat sich die Verwendung von
- 15 Luftstrahlmühlen erwiesen, in denen die Zerkleinerung des Mahlguts durch Aufeinanderprallen der Partikel miteinander sowie Aufprall der Partikel auf die Wände des Mahlbehälters erfolgt. Als Mahlgas gelangt erfindungsgemäß bevorzugt Stickstoff zur Anwendung. Das Mahlgut wird mittels des Mahlgases unter spezifischen Drücken (Mahldruck) gefördert. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird der Mahldruck
- 20 üblicherweise auf einen Wert zwischen etwa 2 und etwa 8 bar, bevorzugt zwischen etwa 3 und etwa 7 bar, besonders bevorzugt zwischen etwa 3,5 und etwa 6,5 bar eingestellt. Der Eintrag des Mahlgutes in die Luftstrahlmühle erfolgt mittels Speisegas unter spezifischen Drücken (Speisedruck). Im Rahmen der vorliegenden Erfindung hat sich ein Speisedruck zwischen etwa 2 und etwa 8 bar, bevorzugt zwischen etwa 3 und etwa 7 bar, besonders
- 25 bevorzugt zwischen etwa 3,5 und etwa 6 bar bewährt. Als Speisegas gelangt vorzugsweise ebenfalls ein Inertgas, besonders bevorzugt ebenfalls Stickstoff zur Anwendung. Die Zufuhr des Mahlguts kann dabei in einer Förderrate von etwa 3-65 g/min, bevorzugt mit 5 - 35 g/min, besonders bevorzugt mit etwa 10-30 g/min erfolgen.
- 30 Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen sind weiterhin dadurch gekennzeichnet, dass diese als pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff Laktose enthalten. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt als Hilfsstoff Lactosemonohydrat zur Anwendung.

Besonders bevorzugt werden Hilfsstoffe verwendet, die eine mittlere Teilchengröße von 15 bis 65 µm, in besonders bevorzugten Inhalationspulvern ist der Hilfsstoff durch eine mittlere Teilchengröße von 20 bis 47 µm, besonders bevorzugt von 27 bis 45 µm gekennzeichnet. Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im hier verwendeten Sinne 5 der 50 %-Wert aus der Volumenverteilung, gemessen mit einem Laserdiffraktometer nach der Trockendispersionsmethode verstanden.

Besonders bevorzugt werden ferner solche Hilfsstoffe verwendet, die einen 10%-Feinanteil von 1 bis 8 µm aufweisen. Dabei ist unter dem 10 %-Feinanteil im hier verwendeten Sinne der 10 %-Wert aus der mit einem Laserdiffraktometer gemessenen

10 Volumenverteilung zu verstehen. Mit anderen Worten steht im Sinne der vorliegenden Erfindung der 10%-Feinanteil-Wert für die Teilchengröße, unterhalb derer 10% der Teilchenmenge liegt (bezogen auf Volumenverteilung). Ferner sind insbesondere solche Inhalationspulver besonders bevorzugt, in denen der 10%-Feinanteil des Hilfsstoffes etwa 2 bis 7 µm, bevorzugt etwa 3 bis 6 µm beträgt.

15 Erfindungsgemäß bevorzugt sind ferner solche Inhalationspulver, in denen der Hilfsstoff eine spezifische Oberfläche zwischen 0,2 und 1,5 m²/g, bevorzugt zwischen 0,3 und 1,2 m²/g, besonders bevorzugt 0,4 und 1,0 m²/g besitzt.

20 Für die erfindungsgemäßen Pulverformulierungen werden bevorzugt Laktose hoher Kristallinität verwendet. Diese Kristallinität kann anhand der beim Lösen des Hilfsstoffs freiwerdenden Enthalpie (Lösungsenthalpie) beurteilt werden. Im Falle des erfindungsgemäß besonders bevorzugt zum Einsatz gelangenden Hilfsstoffs Laktosemonohydrat, wird vorzugsweise Laktose verwendet, die durch eine 25 Lösungsenthalpie von ≥ 45 J/g, bevorzugt von ≥ 50 J/g, besonders bevorzugt von ≥ 52 J/g gekennzeichnet ist.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind entsprechend der vorliegenden Erfindung zugrunde liegenden Aufgabe gekennzeichnet durch ein hohes Maß an 30 Homogenität im Sinne der Einzeldosierungsgenauigkeit. Diese liegt in einem Bereich von < 8%, bevorzugt < 6%, besonders bevorzugt < 4% (relative Standardabweichung bezogen auf Einzeldosen-Gehaltsbestimmungen).

Gegebenenfalls kann es hilfreich sein, alternativ zu den vorstehend genannten Hilfsstoffen 35 Hilfsstoffgemische zu verwenden, die aus einem Gemisch von größerem Hilfsstoff mit

einer mittleren Teilchengröße von 17 bis 50 μm , bevorzugt von 20 bis 40 μm , besonders bevorzugt 25 bis 35 μm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 8 μm , bevorzugt von 2 bis 7 μm , besonders bevorzugt 3 bis 6 μm bestehen. Auch hier wird unter der mittleren Teilchengröße der 50%-Wert aus der Volumenverteilung gemessen

5 mittels Laserbeugung nach der Trockendispersionsmethode verstanden.

Werden vorstehend genannte Hilfsstoffgemische verwendet, liegt der 10%-Feinanteil der größeren Hilfsstoffkomponente bei etwa 2 bis 5 μm , bevorzugt etwa 3 bis 4 μm , und der feineren Hilfsstoffkomponente bei etwa 0,5 bis 1,5 μm .

Bevorzugt sind Inhalationspulver bei denen der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der 10 Gesamtformulierung 2 bis 10%, bevorzugt 3 bis 7%, besonders bevorzugt 4 bis 6% beträgt. Wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung auf die Bezeichnung Hilfsstoffgemisch Bezug genommen, so ist hierbei stets eine Mischung zu verstehen, die durch Mischen zuvor klar definierter Komponenten erhalten wurde. Entsprechend sind beispielsweise als Hilfsstoffgemisch aus größeren und feineren Hilfsstoffanteilen nur solche Gemische zu verstehen, die durch Mischen einer größeren Hilfsstoffkomponente mit einer feineren 15 Hilfsstoffkomponente erhalten werden.

Dementsprechend sind erfindungsgemäße Arzneimittelzubereitungen derart zusammengesetzt, dass diese 3 μg bis 1000 μg , bevorzugt 5 μg bis 500 μg , besonders bevorzugt 10 μg bis 250 μg , ferner bevorzugt 15 μg bis 150 μg , erfindungsgemäß bevorzugt 20 μg bis 100 μg , im besonderen bevorzugt 25 μg bis 50 μg **2** pro Einmahlgabe enthalten, wobei dieser Wirkstoff in einer definierten Menge von Laktose, bevorzugt Laktose 20 Monohydrat, welche zwischen 5mg und 50 mg, z.B. 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9mg, 10mg, 11 mg, 12mg, 13mg, 14mg, 15mg, 16mg, 17mg, 18mg, 19mg, 20mg, 21mg, 22mg, 23mg, 25 24mg, 25mg oder jeden sonstigen Wert zwischen 5mg und 50mg, homogen verteilt vorliegt. Darüber hinaus enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen pro Einzeldosis 1 μg bis 5000 μg **1**, bevorzugt 2 μg bis 2000 μg **1**, besonders bevorzugt 3 μg bis 1000 μg **1**, ferner bevorzugt 4 μg bis 500 μg **1**, erfindungsgemäß bevorzugt 5 μg bis 250 μg **1**, darüber hinaus bevorzugt 6 μg bis 100 μg **1** und im besonderen darüber hinaus bevorzugt 30 7 μg bis 25 μg **1**.

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Arzneimittelzubereitungen, die pro Einmahlgabe die folgenden Mengen an **2'** und **1'** enthalten: **2'** 12.5 μg und **1'** 15 μg in 5 mg Laktose, **2'** 25 μg und **1'** 15 μg in 5 mg Laktose, **2'** 50 μg und **1'** 15 μg in 5 mg Laktose, **2'** 100 μg und **1'**

3.8 μ g in 20 mg Laktose, 2' 12.5 μ g und 1' 15 μ g in 25 mg Laktose, 2' 25 μ g und 1' 15 μ g in 25 mg Laktose, 2' 50 μ g und 1' 15 μ g in 25 mg Laktose, 2' 100 μ g und 1' 15 μ g in 25 mg Laktose, 2' 12.5 μ g und 1' 10 μ g in 25 mg Laktose, 2' 25 μ g und 1' 10 μ g in 25 mg Laktose, 2' 50 μ g und 1' 10 μ g in 25 mg Laktose, 2' 100 μ g und 1' 10 μ g in 25 mg Laktose, 2' 12.5 μ g und 1' 7.5 μ g in 25 mg Laktose, 2' 25 μ g und 1' 7.5 μ g in 25 mg Laktose, 2' 50 μ g und 1' 7.5 μ g in 25 mg Laktose, 2' 100 μ g und 1' 7.5 μ g in 25 mg Laktose, 2' 12.5 μ g und 1' 5 μ g in 25 mg Laktose, 2' 25 μ g und 1' 5 μ g in 25 mg Laktose, 2' 50 μ g und 1' 5 μ g in 25 mg Laktose, 2' 100 μ g und 1' 5 μ g in 25 mg Laktose, 2' 12.5 μ g und 1' 3.8 μ g in 25 mg Laktose, 2' 25 μ g und 1' 3.8 μ g in 25 mg Laktose, 2' 50 μ g und 1' 3.8 μ g in 25 mg Laktose, 2' 100 μ g und 1' 3.8 μ g in 25 mg Laktose enthalten sind.

Der erfindungsgemäße Konditionierschritt zur Einstellung eines spezifischen aw-Wertes bedingt ein weiteres Anfeuchten oder ein Trocknen der Arzneimittelzubereitung in Abhängigkeit der absoluten Feuchte der Arzneimittelzubereitung, wobei im Sinn der Erfindung hierbei die abgefüllte Arzneimittelzubereitung, z.B. abgefüllt in Inhalationskapseln oder in Blisterkavitäten verstanden wird.

Erfindungsgemäß werden die Aufgaben bei dem Verfahren zur Bereitstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen dadurch gelöst, dass als besondere Ausführung der Erfindung gezielt der Feuchtegehalt in einer Verpackungseinheit eingestellt wird, in dem vor der Einbringung beispielweise eines Trockenmittels in die Verpackungseinheit das Trockenmittel im Rahmen eines zusätzlichen Konditionierungsschrittes einer definierten Feuchtigkeitsatmosphäre mit einer bestimmten Restfeuchte ausgesetzt wird.

Aufgrund dieser Maßnahmen kann über die Lagerdauer eines Arzneimittels die Feuchtigkeit innerhalb der Verpackungseinheit in einer definierten Bandbreite kontrolliert werden, d.h. es kann sowohl die Überschreitung eines oberen Grenzwertes als auch die Unterschreitung eines unteren Grenzwertes sicher vermieden werden. Dadurch wird das Arzneimittel vor negativen Auswirkungen einer zu hohen und einer zu niedrigen Feuchte geschützt. Stabilitätsanforderungen, insbesondere bei komplexen Wirkstoffkombinationen, können somit besser erfüllt werden. Mögliche Strukturveränderungen bei manchen Wirkstoffen, die zu einer veränderten und damit unerwünschten, pharmazeutischen Wirkung führen, werden vermieden.

Zur Darstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel ist es zunächst erforderlich, die Ausgangsmaterialien der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen als homogene Pulvermischungen bereit zu stellen.

- Nach Einwaage der Ausgangsmaterialien erfolgt die Herstellung der Pulvermischungen
- 5 aus dem Hilfsstoff und dem Wirkstoff bzw. den Wirkstoffen unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren. Hierbei sei beispielsweise auf die Offenbarung der WO 02/30390 und WO2004/058233 verwiesen. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind dementsprechend beispielsweise gemäß der nachfolgend beschriebenen Vorgehensweise erhältlich. Bei den nachstehend beschriebenen
- 10 Herstellverfahren werden die genannten Komponenten in den Gewichtsanteilen eingesetzt, wie sie in den zuvor beschriebenen Zusammensetzungen der Inhalationspulver beschrieben wurden. Alternativ können die homogenen Pulvermischungen auch mittels High-Shearmischer (Intensiv-Mischer, Diosna-Mischer) sowie Low-Shearmischer (Schrauben-Mischer, Rubergmischer) hergestellt werden. Dabei kann beispielsweise ca. 1/3 der
- 15 Gesamtmenge des Hilfsstoffes (Trägermaterial) Laktose in den Mischbehälter vorgelegt werden. Die Zugabe erfolgt vorzugsweise über ein Sieb oder einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Als Variante kann dabei der Sieb mit dem Hilfsstoff zwischengespült werden, sofern die Zugabe des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffe
- 20 Portionsweise erfolgt. Nach der Zugabe des Wirkstoffes erfolgt ein Nachspülen des Siebes mit dem Hilfsstoff. Bevorzugt ist das abwechselnde, schichtweise Einsieben der verschiedenen Komponenten.

- Sofern die in den oben beschriebenen Verfahren eingesetzten Wirkstoffe nicht bereits nach
- 25 ihrer chemischen Herstellung in einer kristallinen Form erhältlich sind, die vorstehend genannte Teilchengrößen aufweist, können sie durch Mahlen in die Teilchengrößen überführt werden, die den vorstehend genannten Parametern genügen (sogenanntes Mikronisieren). Entsprechende Mikronisierverfahren sind aus dem Stand der Technik (z.B. WO2004/058233) bekannt. Besonders bewährt hat sich zur Mahlung der Salmeterolsalze 2
- 30 beispielsweise und ohne den Gegenstand der Erfindung darauf zu beschränken, als eine mögliche Ausführungsform einer Luftstrahlmühle das folgende Gerät: Chrispro Jet-Mill MC200, Mahlkammergröße = 200 mm mit Mahldüsen 2,25 mm, Firma Micro Macinazione SA, Via Cantonale, 6995 Molinazzo di Monteggio (CH). Dabei hat sich zur Mikronisierung der Salmeterolsalze 2 besonders bewährt, wenn der Mahldruck auf einen Wert zwischen etwa 2 und etwa 9 bar, bevorzugt zwischen etwa 3 und etwa 6 bar,

besonders bevorzugt zwischen etwa 3,5 und etwa 4,5 bar eingestellt ist. Der Eintrag des Mahlgutes in die Luftstrahlmühle erfolgt mittels des Speisegases unter spezifischen Drücken (Speisedruck). Im Rahmen der vorliegenden Erfindung hat sich eine Speisedruck zwischen etwa 2,5 und etwa 9,5 bar, bevorzugt zwischen etwa 3,5 und etwa 6,5 bar,
5 besonders bevorzugt zwischen etwa 4 und etwa 5 bar bewährt. Als Speisegas gelangt vorzugsweise ebenfalls ein Inertgas, besonders bevorzugt ebenfalls Stickstoff zur Anwendung. Die Zufuhr des Mahlguts (bevorzugt kristallines Salmeterolxinafoat) kann dabei in einer Förderrate von etwa 100 – 300 g/min, vorzugsweise mit etwa 150 - 250 g/min erfolgen.

10

Zur Durchführung des Prozesses können alternativ gängige Luftstrahl-Mühlen als auch Gegenstrahl-Mühlen zum Einsatz gelangen. Bevorzugt wird die Mikronisierung dabei unter Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt, besonders bevorzugt unter Einsatz eines entsprechenden Inertgases, wie beispielsweise Stickstoff. Als besonders bevorzugt hat sich die Verwendung von Luftstrahlmühlen erwiesen, in denen die Zerkleinerung des Mahlguts durch Aufeinanderprallen der Partikel miteinander sowie Aufprall der Partikel auf die Wände des Mahlbehälters erfolgt. Als Mahlgas gelangt erfindungsgemäß bevorzugt Stickstoff zur Anwendung. Das Mahlgut wird mittels des Mahlgases unter spezifischen Drücken (Mahldruck) zerkleinert.

15

Optional kann das so erhaltene Mahlgut anschließend unter den nachfolgend genannten spezifischen Bedingungen weiterverarbeitet werden. Hierzu wird das Mikronisat bei einer Temperatur von 15 - 40 °C, vorzugsweise 20 - 35 °C, besonders bevorzugt bei 25 - 30 °C Wasserdampf einer relativen Feuchte von wenigstens 40% ausgesetzt. Vorzugsweise wird die Feuchte auf einen Wert von 50 - 95% r.F., bevorzugt auf 60 - 90 % r.F., besonders bevorzugt auf 70 - 80 % r.F. eingestellt.

Unter relativer Feuchte (r.F.) wird hier der Quotient des Partialdruckes des Wasserdampfs und des Dampfdruckes des Wassers bei der betreffenden Temperatur verstanden. Vorzugsweise wird das aus vorstehend beschriebenem Mahlprozess erhältliche Mikronisat den oben genannten Raumbedingungen wenigstens über einen Zeitraum von 6 Stunden ausgesetzt. Bevorzugt wird das Mikronisat den genannten Raumbedingungen allerdings für etwa 12 bis etwa 48 Stunden, vorzugsweise etwa 18 bis etwa 36 Stunden, besonders bevorzugt etwa 20 bis etwa 28 Stunden ausgesetzt.

Das analog zu vorstehender Vorgehensweise erhältliche Mikronisat des Tiotropiumsalzes **1**, bevorzugt des Tiotropiumbromids – es sei hierbei auch auf WO2004/058233 verwiesen - weist eine mittlere Teilchengröße von zwischen 0,5 µm und 10 µm, bevorzugt zwischen 1µm und 6 µm, besonders bevorzugt zwischen 2 µm und 5,0µm und $Q_{(5,8)}$ von größer 60%, bevorzugt größer 70 %, besonders bevorzugt größer 80% auf. Dabei bezeichnet der Kennwert $Q_{(5,8)}$ die Teilchenmenge der Partikel, die bezogen auf die Volumenverteilung der Partikel unterhalb von 5.8 µm liegt. Die Partikelgrößen wurden im Rahmen der vorliegenden Erfindung mittels Laserbeugung (Fraunhoferbeugung) bestimmt. Detailliertere Angaben dazu sind den experimentellen Beschreibungen der Erfindung zu entnehmen.

Ebenso charakteristisch für das erfindungsgemäß bevorzugt zum Einsatz gelangende Tiotropium-Mikronisat, das nach obigem Prozeß dargestellt wurde, sind spezifische Oberflächenwerte im Bereich zwischen $2\text{ m}^2/\text{g}$ und $5\text{ m}^2/\text{g}$, im besonderen Maße Werte zwischen $2,5\text{ m}^2/\text{g}$ und $4,5\text{ m}^2/\text{g}$ und in besonders herausragendem Maße zwischen $3,0\text{ m}^2/\text{g}$ und $4,0\text{ m}^2/\text{g}$.

Salmeterolsalz-Mikronisat **2** weist eine mittlere Teilchengröße von zwischen 0,5 µm und 10 µm, bevorzugt zwischen 1µm und 6 µm, besonders bevorzugt zwischen 1,5 µm und 4,0µm und $Q_{(3,0)}$ von zwischen 50% und 90%, bevorzugt zwischen 60% und 80%, besonders bevorzugt zwischen 65% und 75% auf. Dabei bezeichnet der Kennwert $Q_{(3,0)}$ die Teilchenmenge der Partikel, die bezogen auf die Volumenverteilung der Partikel unterhalb von 3,0 µm liegt. Die Partikelgrößen wurden im Rahmen der vorliegenden Erfindung mittels Laserbeugung (Fraunhoferbeugung) bestimmt. Detailliertere Angaben dazu sind den experimentellen Beschreibungen der Erfindung zu entnehmen.

Ebenso charakteristisch für das erfindungsgemäß bevorzugt zum Einsatz gelangende Salmeterolsalz-Mikronisat, das nach obigem Prozeß dargestellt wurde, sind spezifische Oberflächenwerte im Bereich zwischen $5\text{ m}^2/\text{g}$ und $10\text{ m}^2/\text{g}$, im besonderen Maße Werte zwischen $5,5\text{ m}^2/\text{g}$ und $9\text{ m}^2/\text{g}$ und in besonders herausragendem Maße zwischen $6,0\text{ m}^2/\text{g}$ und $8\text{ m}^2/\text{g}$.

Als eine bevorzugte Variante kann das Herstellverfahren zur Bereitstellung eines Mikronisats vor Weiterverarbeitung desselben, d.h. vor Herstellung der Pulvermischung, einen weiteren Herstellschritt aufweisen. Hierbei werden die einzusetzenden

mikronisierten Wirkstoffe gemäß Struktur **1** und / oder **2**, durch einen Ultraschallsieb mit einer Maschenweite von 80 µm oder 63 µm oder 40 µm oder 25 µm oder durch einen Sieb mit einer Mascheneite zwischen 25µm und 80µm gegeben.

- 5 Die erfindungsgemäßen Pulverformulierungen finden bevorzugt Anwendung als vordosierte Arzneimittelzubereitung. Hierzu können erfindungsgemäße Pulvermischungen nach im Stand der Technik bekanntem Verfahren vordosiert werden. Bevorzugt ist dabei die Abfüllung einer definierten Menge, welche zwischen 5mg und 50 mg, z.B. 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9mg, 10mg, 11 mg, 12mg, 13mg, 14mg, 15mg, 16mg, 17mg, 18mg, 19mg,
- 10 20mg, 21mg, 22mg, 23mg, 24mg, 25mg oder jeden sonstigen Wert zwischen 5mg und 50mg betragen kann. Erfindungsgemäß bevorzugt ist dabei ein Dosisbehältnis in Form einer Kavität zur Aufnahme einer Pulvermenge, die als Einmaldosis verabreicht wird.

- 15 Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass sich im Nachgang an die Abfüllung ein Äquilibrierschritt / Konditionierschritt als vorteilhaft erweist. Darunter versteht man erfindungsgemäß einen Prozessschritt, indem der Wassergehalt des Produktes derart verändert wird, dass dieses als Folge dieses Prozessschrittes einen aw-Wert zwischen 0.05 und 0.5, bevorzugt zwischen 0.10 und 0.45, im besonderen bevorzugt zwischen 0.10 und 0.40, besonders bevorzugt zwischen 0.15 und 0.40 und ganz besonders bevorzugt zwischen 0.15 und 0.35 aufweist.
- 20

- 25 Technisch bedeutet dies, dass mittels des Konditionierschrittes dem Produkt entweder weiteres Wasser zugeführt oder abgeführt wird in Abhängigkeit des absoluten Wassergehaltes des Produktes. Hierbei hat sich gezeigt, dass mittels eines Einschritt-Prozesses die erfindungsgemäße Zielfeuchte unabhängig vom Ist-Zustand des Produktes nach Abfüllung des Inhalationspulver erreicht werden kann, wenn das Produkt einer spezifischen relativen Feuchte **RH** bei einer Temperatur **T** über einen Zeitraum **t** ausgesetzt wird. Geeignete Prozessparameter sind, wenn der Prozess bei **RH** = 15-35%, **T** = 15-30°C und **t** > 4h, bevorzugt bei **RH** = 18-27%, **T** = 16-28°C und **t** > 4h, besonders bevorzugt bei **RH** = 19-26%, **T** = 17-27°C und **t** > 4h, ganz besonders bevorzugt bei **RH** = 20-25%, **T** = 19-23°C und **t** > 4h durchgeführt wird und dabei die erfindungsgemäßen Arzneimittezubereitungen, z.B. abgefüllt in Kapseln, in einem geschlossenem Behälter diesen Prozessbedingungen ausgesetzt sind. Dabei ist erfindungsgemäß darauf zu achten, dass die Prozessparameter **RH** und **T** während der Durchführung des Prozesses innerhalb des angegebenen Bereiches gehalten und nachgeführt werden. Unter relativer Feuchte
- 30
- 35

(**RH**) wird hier der Quotient des Partialdruckes des Wasserdampfs und des Dampfdruckes des Wassers bei der betreffenden Temperatur verstanden. Es zeigt sich hierbei, dass eine Verlängerung der Prozesszeit **t** bei gleichzeitiger Einhaltung der möglichen Prozessparameter **RH** und **T** gemäß obigen Angaben auf **t > 8h**, **t > 12h**, **t > 24h** bzw. **t > 48h** für die Durchführung des Prozesses bevorzugt ist.

- Mögliche Verfahren jedoch nicht im Sinne einer abschließenden Auflistung zur Durchführung obigen Prozessschrittes können derart ausgestaltet sein, dass erfindungsgemäße abgefüllte Arzneimittelzubereitungen in einem Container dem 10 indirekten Kontakt, d.h. nicht Produkt-berührend, wobei ein Austausch der Feuchte über die Gasphase gegeben ist, einem vorkonditioniertem Trockenmittel ausgesetzt werden. Dabei ist ein unbegrenzter Gasaustausch zwischen Arzneimittelzubereitung und dem vorkonditioniertem Trockenmittel gegeben. In einem vorbereitenden Schritt ist hierbei das Trockenmittel mittels handelsüblicher Klimakammern (z.B. Weiss-Klimakammer, Firma 15 Weiss Klimatechnik GmbH, 35447 Reiskirchen-Lindenstruth, Deutschland) in das Gleichgewicht gemäß den Vorgaben obiger Prozessparameter **RH**, **T** und **t** zu bringen. Zum Einsatz können hierbei handelsübliche Trockenmittel wie beispielsweise Silicagel, Molekularsieb (Zeolithe), Betonit kommen, wobei dem Silicalgel eine herausragende Bedeutung zukommt.
- 20 Alternativ ist es auch möglich, erfindungsgemäße abgefüllte Arzneimittelzubereitungen in einem Container mittels eines Gasstromes, der obigen Prozessparametern für **RH**, **T** und **t** entspricht, kontinuierlich zu durchströmen. Des Weiteren ist alternativ ein Verfahren möglich, bei dem das Produkt direkt, z.B. 25 ausgebrettet auf Hordenblechen, den klimatischen Bedingungen gemäß obiger Prozessparameter in einer ausreichend regelbaren Klimakammer unter Einhaltung obiger Prozessparameter für **RH**, **T** und **t** ausgesetzt wird.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist eine Vordosierung der Arzneimittelzubereitung in ein Dosisbehältnis, welches aus einem Material hergestellt ist, das zumindest an der 30 Kontaktfläche zwischen dem Inhalationspulver ein Material aufweist, welches ausgewählt ist aus der Gruppe der synthetischen Kunststoffen. Ebenso sind erfindungsgemäß Dosisbehältnisse bevorzugt, welche aus einem Material ausgewählt sind, die durch ihre Eigenschaft, dass sie nicht-hygrokopisch sind, charakterisiert werden können. Darunter versteht man die Eigenschaft, Feuchtigkeit aus der Umgebung (meist in Form von 35 Wasserdampf aus der Luftfeuchtigkeit) zu binden und bei Bedarf sehr schnell wieder

abgeben zu können. Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist ein Material dann als nicht-hygrokopisch anzusehen, wenn dieses weniger als 0,5% (w/w), bevorzugt weniger als 0,2% (w/w), ganz bevorzugt weniger als 0,1% (w/w) Wasser aufnehmen bzw. abgeben kann bei einer Temperatur von 25°C bezogen auf eine Gleichgewichts-Umgebungsfeuchte von 5% rel. Feuchte im Vergleich zu 75% rel. Feuchte. Entsprechende Messverfahren sind dem Fachmann bekannt, stellvertretend und beispielhaft für einen möglichen Messaufbau ist hier auf das DVS-System der Fa. Porotec GmbH (D-65719 Hofheim, Germany) verwiesen. Erfindungsgemäß ebenso bevorzugt sind Dosisbehältnisse, die aus einem Material hergestellt sind, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass diese eine elektrische Leitfähigkeit σ (sigma) aufweisen, welche kleiner als 10^{-5} S cm⁻¹, bevorzugt kleiner 10^{-10} S cm⁻¹ ist.

Als eine bevorzugte vordosierte Arzneimittelzubereitung sind gefüllte Kapseln zu nennen, die die erfindungsgemäßen Inhalationspulver enthalten. Die Befüllung derselben erfolgt nach im Stand der Technik bekannten Verfahren der leeren Kapseln mit den erfindungsgemäßen Inhalationspulvern. Hierfür werden besonders bevorzugt solche Kapseln verwendet, deren Material ausgewählt ist aus der Gruppe der synthetischen Kunststoffe, besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylen, Polycarbonat, Polyester, Polypropylen und Polyethylenterephthalat. Besonders bevorzugt sind als synthetische Kunststoffmaterialien Polyethylen, Polycarbonat oder Polyethylenterephthalat. Wird Polyethylen als eines der erfindungsgemäß besonders bevorzugten Kapselmaterialien verwendet, gelangt vorzugsweise Polyethylen mit einer Dichte zwischen 900 und 1000 kg/m³, bevorzugt von 940 - 980 kg/m³, besonders bevorzugt von etwa 960 - 970 kg/m³ (high-density Polyethylen) zur Anwendung.

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

Die synthetischen Kunststoffe im Sinne der Erfindung können vielseitig mittels dem im Stand der Technik bekannten Herstellverfahren verarbeitet werden. Bevorzugt im Sinne der Erfindung wird die spritzgusstechnische Verarbeitung der Kunststoffe. Besonders bevorzugt wird die Spritzgusstechnik unter Verzicht auf die Verwendung von Formtrennmitteln. Dieses Herstellverfahren ist wohldefiniert und durch eine besonders gute Reproduzierbarkeit gekennzeichnet.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Kapseln, die vorstehend genanntes erfindungsgemäßes Inhalationspulver enthalten. Diese Kapseln können etwa 1 bis 20mg, bevorzugt etwa 3 bis 15, besonders bevorzugt etwa 4 bis 12 mg Inhalationspulver enthalten. Erfindungsgemäß bevorzugte Formulierungen enthalten 4 bis 5 6 mg Inhalationspulver. Von erfindungsgemäß gleichrangiger Bedeutung sind Inhalationskapseln, die die erfindungsgemäßen Formulierungen in einer Menge von 8 bis 12 mg, besonders bevorzugt 9 bis 11 mg enthalten.

Erfindungsgemäße vordosierte Arzneimittel sind zur Sicherstellung, dass das Produkt 10 einem erfindungsgemäßen aw -Wert entspricht, unter kontrollierten Prozessparametern **RH** und **T** zu verpacken, wobei hierbei erfindungsgemäß dies als ein Verpacken in ein Primärpackmittel zu verstehen ist. Beispielsweise kann hierbei eine Verpackung in Form von Blisterkarten zum Einsatz kommen. Hierbei dient der Blister als Primärpackmittel. Als geeignete Prozessparameter haben sich hierbei herausgestellt, wenn der Prozess bei **RH** = 15 15-35%, **T** = 15-30°C, bevorzugt bei **RH** = 18-27%, **T** = 16-28°C, besonders bevorzugt bei **RH** = 19-26%, **T** = 17-27°C, ganz besonders bevorzugt bei **RH** = 20-25%, **T** = 19-23°C durchgeführt wird. Vorteilhaft erweist es sich hierbei, wenn die Folien zu Herstellung 20 der Blister beginnend vom letzten Herstellschritt der Folien, sowie bei der Lagerung, dem Transport, ggf. Zwischenlagerung bis zu ihrem Einsatz im Rahmen der Verblisterung des erfindungsgemäßen Arzneimittels kontrollierten klimatischen Bedingungen ausgesetzt sind. Bevorzugte klimatische Bedingungen sind hierbei für die Temperatur der Bereich von 5°C bis 45°C und für die relative Feuchte 10% r.F. bis 60% r.F., besonders bevorzugt 5°C bis 40°C und 10% r.F. bis 50% r.F., darüber hinaus besonder bevorzugt 5°C bis 40°C und 15% r.F. bis 40% r.F., ganz besonders bevorzugt 10°C bis 30°C und 15% r.F. bis 40% r.F., 25 ganz besonders herausragend bevorzugt 10°C bis 30°C und 20% r.F. bis 30% r.F. und ganz besonderer herausragender Art und Weise 15°C bis 30°C und 20% r.F. bis 30% r.F.

Eine als Blisterverpackung ausgestaltete Verpackungseinheit, die im Rahmen der 30 Erfindung zur Verpackung von Inhalationskapseln, welche die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten, verwendet werden kann, besteht in der Regel aus einer Deckfolie und einer Bodenfolie, wobei in der Bodenfolie mehrere Kavitäten ausgebildet sind. Die Deckfolie und die Bodenfolie können aus einer oder mehreren Schichten verschiedener oder gleicher Materialien aufgebaut sein. Die Deckfolie wird mit der Bodenfolie z. B. durch Kleben, Schweißen oder Versiegeln abgedichtet verbunden. Die 35 Deckfolie und/oder die Trägerfolie ist in der Regel als Metall- und/oder Kunststoff-

und/oder Papierfolie ausgebildet. Diese Materialien können in mehreren Schichten vorhanden sein. Typische Metallfolien umfassen beispielsweise Aluminiumfolien und Aluminiumverbundfolien, die aus Aluminium und z.B. einem Kunststoff gefertigt sind. Als Material für die Kunststofffolien kann Polyvinylchlorid (PVC) Cycloolefin-Copolymer (COC), Polychlortrifluorethylen (PCFE), Polyethylen (PE), Polypropylen (PP),
5 Polyethylenterephthalat (PET), Polycarbonat (PC), Polyester (UP), Polyacrylat, Polyamid (PA) oder andere Kunststoffe verwendet werden. Bevorzugt ist hierbei die Verwendung der Kunststoffe PE und PP, besonders bevorzugt PP. Häufig besteht ein Blister aus einer Deckfolie aus Aluminium, die die Bodenfolie zur Aufnahme des pharmazeutischen
10 Produktes bzw. Wirkstoffes verschließt. Diese tiefgezogene Bodenfolie kann ebenfalls eine Aluminiumfolie umfassen, um den Eintritt von Wasser in die Kavität zur Aufnahme des pharmazeutischen Produktes zu verhindern. Zur Schaffung einer weiteren Diffusionsbarriere bzw. zur Erhöhung der mechanischen Stabilität des Blisters kann optional zumindest die Aluminiumfolie der Bodenfolie ein oder beidseitig mit weiteren
15 Kunststoff- und/oder Papierfolien bedeckt sein.

Zur Verwendung im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind insbesondere Blisterverpackungen mit folgender Schichtenabfolge vorgesehen. Die Deckfolie ist aus Aluminium gefertigt und weist eine Dicke von 10 bis 80 Mikrometer, bevorzugt von 20 bis
20 50 Mikrometer, insbesondere von 30 bis 40 Mikrometer auf. Die Deckfolie ist mittels eines Heißsiegellackes mit der die Kavitäten aufweisenden Bodenfolie abgedichtet verbunden. Die Bodenfolie besteht auf der Produkt berührenden Seite aus einer PVC-, PP-, PE-Schicht o. Ä. mit einer Dicke zwischen 10 bis 200 Mikrometer, bevorzugt zwischen 15 und 50 Mikrometer, insbesondere zwischen 20 und 40 Mikrometern. Diese Folie ist mit einer
25 Aluminiumfolie verbunden, deren Dicke bevorzugt 30 bis 60 Mikrometer, vorteilhafterweise 35 bis 50 Mikrometer beträgt. An die Aluminiumfolie schließt sich eine Polyamid-Folie an, die eine Dicke zwischen 10 und 40 Mikrometern, bevorzugt 15 bis 30 Mikrometer aufweist. Bei einer alternativen Bodenfolie ist die PCV-Folie auf der dem Produkt zugewandten Seite durch eine Polypropylenfolie oder dergleichen ersetzt. Bei
30 einer bevorzugten Blisterverpackung besteht die Deckfolie aus einer 38 µm dicken Aluminiumfolie und dem Heißsiegellack. Die Bodenfolie ist auf der dem pharmazeutischen Produkt zugewandten Seite aus einer 30 µm dicken PVC-Folie, einer sich daran anschließenden 45 µm dicken Aluminium-Folie sowie einer außenseitigen 20 µm dicken Polyamidfolie gefertigt.

Es ist von Vorteil, wenn die Erfindungs-gemäßen Arzneimittelzubereitungen, die beispielsweise in Blisterkarten verpackt sind, mittels eines zusätzlichen Pouches zum Zwecke der Langzeitlagerung zusätzlich geschützt werden. Dieser zusätzliche Schutz und somit folglich der Pouch entspricht einem Sekundärpackmittel.

5

Dabei kann der Pouch z. B. als Schlauchbeutel oder 4-Randsiegelbeutel derart ausgestaltet werden, dass die Oberfolie und die Unterfolie z. B. durch Kleben, Schweißen oder Versiegeln abgedichtet verbunden wird. Die Folien sind in der Regel als Metall- oder Metall-Kunststoffverbund- oder Metall-Kunststoff-Papierverbundfolie ausgebildet. Diese

10 Materialien können in mehreren Schichten vorhanden sein. Typische Metallfolien umfassen beispielsweise Aluminiumfolien und Aluminiumverbundfolien, die aus Aluminium und z.B. einem Kunststoff gefertigt sind. Als Material für die Kunststofffolien kann Polyvinylchlorid (PVC) Cycloolefin-Copolymer (COC), Polychlortrifluorethylen (PCFE), Polyethylen (PE), Polypropylen (PP), Polyethylenterephthalat (PET), Polycarbonat (PC), Polyester (UP), Polyacrylat, Polyamid (PA) oder andere Kunststoffe verwendet werden. Erfindungsgemäß bevorzugt sind ferner solche Folien, die eine Permeationsrate für Wasser von kleiner $5\text{g}/\text{m}^2\text{d}$, bevorzugt kleiner $2\text{g}/\text{m}^2\text{d}$, besonders bevorzugt kleiner $1\text{g}/\text{m}^2\text{d}$, ganz besonders bevorzugt kleiner $0,1\text{g}/\text{m}^2\text{d}$ und besonders herausragend bevorzugt kleiner $0,05\text{g}/\text{m}^2\text{d}$ aufweisen. Hierbei versteht man unter Permeationsrate ein Maß für die 15 Wasserdampfpermeabilität durch die Folie nach DIN 53122 bei 38°C und 90% rel. Luftfeuchtigkeit.

20

Dabei ist bevorzugt, wenn der Pouch derart ausgestaltet ist, dass in demselben ein vorbefeuchtetes Trockenmittelpäckchen neben einer oder mehr als einer Blisterkarte 25 eingelegt wird. Ein solches vorbefeuchtetes Trockenmittelpäckchen kann durch einen zusätzlichen Konditionierschritt erhalten werden.

Die Zeitdauer für diesen zusätzlichen Konditionierungsschritt wird, um ein vorbefeuchtetes Trockenmittelpäckchen zu erhalten, abhängig vom Erreichen eines 30 Feuchtigkeitsgleichgewichts zwischen dem Trockenmittel und der umgebenden Atmosphäre bemessen. Dabei wird die Restfeuchte der Feuchtigkeitsatmosphäre entsprechend der gewünschten minimalen Restfeuchte in der Verpackungseinheit nach dem Verpacken der pharmazeutischen Wirkstoffformulierung eingestellt. Damit kann das Trockenmittel gezielt, entsprechend den optimalen Lagerbedingungen des Wirkstoffes

bzw. der Wirkstoffformulierung, vorkonditioniert werden, beziehungsweise der entsprechende a_w -Wert eingehalten werden.

In weiterer Ausgestaltung des Konditionierschrittes zur Vorbefeuchtung der 5 Trockenmittelpäckchen wird eine homogene Verteilung der Feuchtigkeitsatmosphäre während des zusätzlichen Konditionierungsschrittes über dem Trockenmittel eingestellt. Dadurch ist sichergestellt, dass das gesamte Trockenmittel den gleichen Restfeuchtegehalt aufweist und nach dem Verpacken keine Änderung gegenüber dem gewünschten, voreingestellten Feuchtebereich infolge von Ausgleichsprozessen auftreten kann.

10

Wirkungsvoll und effizient hinsichtlich einer möglichst kurzen Prozesszeit und Homogenisierung kann dies geschehen, wenn das Trockenmittel, beispielsweise in Form eines losen Granulats oder abgepackt in atmungsaktiven Beuteln, während des zusätzlichen Konditionierungsschrittes innerhalb der Feuchtigkeitsatmosphäre umgewälzt wird, was 15 beispielsweise in Trommel- oder Rührvorrichtungen geschehen kann.

20

Eine Verpackungseinheit zur Aufnahme einer pharmazeutischen Wirkstoffformulierung, die zusätzlich ein Trockenmittel enthält, das mittels des zuvor beschriebenen Verfahrens vorkonditioniert wurde, bietet die Möglichkeit, hinsichtlich des Feuchtebereichs besonders empfindliche Arzneimittel sicher zu lagern.

25

Unter einem vorbefeuchteten Trockenmittelpäckchen kann hierbei beispielsweise eine abgepackte Menge an Silicagel, Molekularsieb (Zeolithe) oder Betonit verstanden werden, welches eine Wasserbeladung aufweist. Legt man das erfindungsgemäße Trockenmittelpäckchen in ein abgeschlossenes Gefäß (z.B. Pouch), so bedingt diese Wasserbeladung, dass die relative Feuchte in diesem abgeschlossenen Gefäß bei 25°C einen Wert zwischen 10% bis 40% aufweist. Dies kann dadurch erreicht werden, dass besagtes Trockenmittelpäckchen vor dem Einsatz als Hilfskomponente der erfindungsgemäßen verpackten Arzneimittelzubereitung beispielsweise in einer

30

Klimakammer bei 15-30°C und 15%-35% r.F., bevorzugt bei 20-28°C und 15-30% r.F., besonders bevorzugt bei 23-27°C und 20-30% r.F. vorkonditioniert wird. In Abhängigkeit der Strömungsbedingungen (Luftwechselrate) der zum Einsatz kommenden Klimakammer sowie der Substanz-spezifischen Sorptionskinetik des zum Einsatz kommenden Trockenmittels, ist ein Gleichgewicht der Wasserbeladung besagten Trockenmittels 35 üblicherweise nach 8h, bevorzugt nach 16h, besonders bevorzugt nach 24h erreicht.

Ebenso können erfindungsgemäße Arzneimittelzubereitungen derart verpackt werden, dass gemäß obigen Prozessschritt zur Konditionierung der Bulkware (z.B. abgefüllte Inhalationskapseln), dieselben in eine HD-PE-Flasche, welche eine vorbefeuchtete 5 Trockenpatrone enthält (Prozessparameter zur Vorbefeuchtung gemäß den Prozessparametern zur Bereitstellung der Trockenmittelpäckchen, welche in erfindungsgemäße Pouchverpackungen eingelegt werden können), verpackt und geschützt werden. Somit kann auch mit einer solchen Verpackungskonfiguration sichergestellt werden, dass die erfindungsgemäße Eigenschaft der Arzneimittelzubereitung gewährleistet 10 ist.

In einer weiteren Alternative ist es auch möglich, erfindungsgemäße vorkonditionierte und in Blister verpackte Arzneimittelzubereitungen zur Sicherstellung eines geeigneten aw-Wertes (gemessen direkt über der verpackten Arzneimittelzubereitung) in einem Pouch 15 zu verpacken, wobei durch beispielsweise Begasung des Pouches mit konditionierter Luft die Langzeitlagerfähigkeit sichergestellt wird. Zum Zwecke der Begasung eines solchen Pouches erweist sich erfindungsgemäß konditionierte Luft als vorteilhaft, welche beispielsweise eine Wasserlast von 10%-35% r.F., bezogen auf 25°C, bevorzugt eine Wasserlast 10%-30% r.F., bezogen auf 25°C, besonders bevorzugt eine Wasserlast 10%-25% r.F., 20 bezogen auf 25°C und ganz besonders bevorzugt eine Wasserlast 15%-25% r.F., bezogen auf 25°C aufweist. Hierbei sind technisch absolute Wasserlasten in der konditionierten Luft zur Begasung des Pouches erforderlich ebenso einsetzbar, wie sie sich durch Umrechnung gemäß Mollier-Diagramm aus dem Stand der Technik ergeben.

25 Es werden ausdrücklich Verpackungskonfigurationen, welche sicherstellen, dass die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen während der Laufzeit des Medikamentes bis einschließlich der Entnahme des Arzneimittels aus dem Packmittel, bevorzugt während eines Zeitraumes von mindestens 18 Monaten Lagerung einen aw-Wert zwischen 0.05 und 0.5, bevorzugt zwischen 0.10 und 0.45, besonders bevorzugt zwischen 0.15 und 0.40 und 30 Ganz besonders bevorzugt zwischen 0.15 und 0.35 aufweisen, hiermit ebenso umfasst. Dabei erfüllen erfindungsgemäße Arzneimittelzubereitungen die Stabilitätsanforderungen bei 25°C/18 Monaten der ICH-Guideline Q1A (R2), Februar 2003.

35 Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Inhalationskit, bestehend aus einer oder mehrerer der vorstehend beschriebenen, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßem

Inhalationspulver gekennzeichneten Kapseln in Verbindung mit dem Inhalator gemäß Figur 2.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der vorstehend genannten, durch 5 einen Gehalt an erfindungsgemäßem Inhalationspulver gekennzeichneten Kapseln, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäß 10 Inhalationspulver zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma, dadurch gekennzeichnet, dass der in Figur 2 dargestellte Inhalator zur Anwendung gelangt.

15 **Ausgangsmaterialien**

I) Hilfsstoff:

Ia. :

In den nachfolgenden Beispielen 1 bis 5 wird als Hilfsstoff Lactose-Monohydrat 20 verwendet. Dieser kann beispielsweise von der Firma Borculo Domo Ingredients, Borculo/NL unter der Produktbezeichnung *Lactochem Extra Fine Powder* bezogen werden. Die erfindungsgemäßigen Spezifikationen für die Teilchengröße und die spezifische Oberfläche werden von dieser Lactosequalität erfüllt. Ferner weist diese Lactose die vorstehend genannten, für Lactose erfindungsgemäß bevorzugten Lösungsenthalpie-Werte 25 auf. Beispielsweise wurden in den nachfolgenden Beispielen Lactosechargen verwendet, die die folgenden Spezifikationen aufwiesen:

- a) mittlere Teilchengröße: 17,9 µm; 10 %-Feinanteil: 2,3 µm; spezifische Oberfläche: 0,61 m²/g; oder
- b) mittlere Teilchengröße: 18,5 µm; 10 %-Feinanteil: 2,2 µm; spezifische Oberfläche: 30 0,83 m²/g;
- c) mittlere Teilchengröße: 21,6 µm; 10 %-Feinanteil: 2,5 µm; spezifische Oberfläche: 0,59 m²/g;
- d) mittlere Teilchengröße: 16,0 µm; 10 %-Feinanteil: 2,0 µm; spezifische Oberfläche: 0,79 m²/g

Ib.:

- In den nachfolgenden Beispielen 6 bis 9 wird als größerer Hilfsstoff Lactose-Monohydrat (200M) verwendet. Dieser kann beispielsweise von der Firma DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Pharmatose 200M bezogen werden. Diese Lactose ist gekennzeichnet durch eine mittlere Teilchengröße von etwa 30 bis 35 μm . Verwendete Lactosechargen 200M wiesen beispielsweise eine mittlere Teilchengröße von 31 μm bei einem 10%-Feinanteil von 3,2 μm oder auch eine mittlere Teilchengröße von 34 μm bei einem 10%-Feinanteil von 3,5 μm auf.
- 10 In den nachfolgenden Beispielen 6 bis 9 wird als feinerer Hilfsstoff Lactose-Monohydrat mit einer mittleren Teilchengröße von 3-4 μm verwendet. Dieses kann durch gängige Verfahren (Mikronisieren) aus kommerziell erhältlichem Lactose-Monohydrat, beispielsweise der vorstehend genannten Lactose 200M erhalten werden. Verwendete mikronisierte Lactosechargen wiesen beispielsweise eine mittlere Teilchengröße von 3,7 μm bei einem 10%-Feinanteil von 1,1 μm oder auch eine mittlere Teilchengröße von 3,2 μm bei einem 10%-Feinanteil von 1,0 μm auf.
- 15

Ic.:

- In den nachfolgenden Beispielen 10 bis 12 wird als Hilfsstoff Lactose-Monohydrat (200M) verwendet. Dieser kann beispielsweise von der Firma DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Pharmatose 200M bezogen werden. Diese Lactose ist gekennzeichnet durch eine mittlere Teilchengröße von etwa 30 bis 35 μm .

Id.:

- 25 In den nachfolgenden Beispielen 13 bis 19 wird als Hilfsstoff Lactose-Monohydrat (200M) verwendet. Dieser kann beispielsweise von der Firma DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Respitose ML003 bezogen werden. Diese Lactose ist gekennzeichnet durch eine mittlere Teilchengröße von etwa 30 bis 35 μm . Verwendete Lactosechargen Respitose ML003 wiesen beispielsweise eine mittlere Teilchengröße von 31 μm bei einem 10%-Feinanteil von 3,2 μm oder auch eine mittlere Teilchengröße von 34 μm bei einem 10%-Feinanteil von 3,5 μm auf.
- 30

II) Darstellung von erfindungsgemäßem Salmeterolxinafoat:

- 20 g Salmeterol-Base und 9,1 g 1-Hydroxy-2-Naphthoësäure werden in 260 ml Ethanol abs. und 260 ml tert. Butylmethylether suspendiert. Die Suspension wird auf 55-56°C

- erwärmt und gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Die Lösung wird filtriert und der Filter mit 30 ml Ethanol abs. und 30 ml tert. Butylmethylether ausgespült. Das Filtrat wird auf 38°C abgekühlt und mit einigen Kristallen Salmeterolxinafoat angeimpft. Die Lösung wird 1 h bei 34-37°C gerührt, wobei die Kristallisation einsetzt.
- 5 Die Suspension wird auf 1-3°C abgekühlt und ca. 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Der Niederschlag wird über einen Nutschfilter abgesaugt und mit 20 ml Ethanol und 120 ml tert. Butylmethylether gewaschen. Der Feststoff wird bei 45°C im Stickstoffstrom getrocknet. Ausbeute: 26 g (89,5%)
- 10 Das so erhaltene kristalline Salmeterolxinafoat weist ein Stampfvolumen von 0,27 g/cm³ auf.

III) Mikronisierung von Salmeterolxinafoat:

IIIa)

- 15 Das gemäß der vorstehenden Vorgehensweise erhältliche Salmeterolxinafoat wird mit einer Luftstrahlmühle vom Typ MC JETMILL 50 Firma Jetpharma; Via Sotto Bisio 42 a/c, 6828-Balerna, Schweiz, mikronisiert. Unter Verwendung von Stickstoff als Mahlgas werden dabei beispielsweise die folgenden Mahlparameter eingestellt: Mahldruck 7,5 bar, Speisedruck 8,0 bar.
- 20 Zufuhr (des kristallinen Salmeterolxinafoats) bzw. Fließgeschwindigkeit) 40 g/min.

IIIb)

- Das gemäß der vorstehenden Vorgehensweise erhältliche Salmeterolxinafoat wird mit einer Luftstrahlmühle vom Typ Chrispro Jet-Mill MC200, Mahlkammergröße = 200 mm mit Mahldüsen 2,25 mm, Firma Micro Macinazione SA, Via Cantonale, 6995 Molinazzo di Monteggio (CH). Unter Verwendung dieses Geräts wird der Mahlprozess mit folgenden Mahlparametern durchgeführt:
- 25 Mahldruck: 4 bar; Speisedruck: 4.5 bar; Zufuhr des Mahlguts: etwa 200 g/min

- 30 Das so erhaltene mikronisierte Salmeterolxinafoat weist ein Stampfvolumen von 0,19 g/cm³ auf.

IV) Mikronisierung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat:

- Das gemäß der WO 02/30928 erhältliche kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat wird mit einer Luftstrahlmühle vom Typ 2-Zoll Microniser mit Mahlring 0,8 mm-Bohrung,

Firma Sturtevant Inc., 348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, USA mikronisiert. Unter Verwendung von Stickstoff als Mahlgas werden dabei beispielsweise die folgenden Mahlparameter eingestellt:

- Mahldruck: 5,5 bar; Speisedruck: 5,5 bar;
 5 Zufuhr (des kristallinen Monohydrats) bzw. Fließgeschwindigkeit: 19 g/min.

Das erhaltene Mahlgut wird anschließend auf Hordenblechen (z.B. Hordentrocknerbleche Firma Glatt, 79589 Binzen, Deutschland) in einer Schichtdicke von etwa 1 cm ausgebreitet und für 24 - 24,5 Stunden den folgenden Klimabedingungen unterworfen:

- 10 Temperatur: 25 - 30 °C; Relative Feuchte: 70-80%.

Meßmethoden:

I) Röntgenstrukturanalyse von Salmeterolxinafoat:

15

Messgerät und Einstellungen:

Das Röntgenpulverdiagramm wurde im Rahmen der vorliegenden Erfindung aufgenommen mittels eines BRUKER D8 ADVANCED – Diffraktometers, ausgerüstet mit einem ortsempfindlichen Detektor (=OED) und einer Cu-Anode als Röntgenquelle (CuK α)

- 20 - Strahlung, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA).

Das für das erfindungsgemäße Salmeterolxinafoat erhaltene Röntgenpulverdiagramm ist in Figur 1 dargestellt. Nachstehende Tabelle 1 fasst die bei dieser spektroskopischen Analyse erhaltenen Daten zusammen:

25

Tabelle 1: Intensitäten (normalisiert) der Röntgenreflexe

2Θ [°]	d [Å]	I/I_o [%]
4,10	21,5	100
8,27	10,7	4
10,51	8,41	12
10,86	8,14	6
11,71	7,55	3
12,68	6,98	5
12,98	6,82	5

13,54	6,54	4
13,81	6,41	5
14,19	6,23	3
14,69	6,03	2
15,59	5,68	3
17,23	5,14	18
17,73	5,00	3
18,69	4,74	9
19,47	4,56	4
20,40	4,35	11
21,24	4,18	4
22,14	4,01	16
23,24	3,82	3
23,77	3,74	4
24,50	3,63	22
25,93	3,43	4
26,23	3,40	3
27,34	3,26	3
28,26	3,16	3
28,70	3,11	3
29,80	3,00	3
31,21	2,86	4
33,08	2,71	3
35,76	2,51	3

In vorstehender Tabelle steht der Wert "2 Θ [$^{\circ}$]" für den Beugungswinkel in Grad und der Wert "d [\AA]" für die bestimmten Gitterebenenabstände in \AA .

5 **II) Partikelgrößenbestimmung von Tiotropium Monohydrat, mikronisiert und Salmeterolxinafoat, mikronisiert:**

Messgerät und Einstellungen:

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

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

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

- Ca. 200 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen.
- 20 Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen. Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut.
- Nach dem Start der Messung wird die Frequenz der Schwingrinne so variiert, dass die Zufuhr der Probe möglichst kontinuierlich erfolgt. Die Produktmenge darf aber auch nicht 25 zu groß sein damit eine ausreichende Dispergierung erreicht wird.

III) Partikelgrößenbestimmung von Laktose:

- ##### Messgerät und Einstellungen
- 30 Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.
- Messgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS),
Sympatec (Partikelgrößenbestimmung mittels
Fraunhoferbeugung)
- 35 Dispergiereinheit: Trockendispergierer RODOS mit Saugtrichter,

		Sympatec
	Probenmenge:	200 mg \pm 100 mg
	Produktzufuhr:	Vibrationsrinne Typ VIBRI , Sympatec
	Frequenz d. Vibrationsrinne:	100 % ansteigend
5	Brennweite:	200 mm (Messbereich: 1,8 - 350 μ m)
	Messzeit/Wartezeit:	ca. 10 s (im Falle von 200 mg)
	Zykluszeit:	10 ms
	Start/Stop bei:	1 % auf Kanal 28
	Dispergiertas:	Druckluft
10	Druck:	3 bar
	Unterdruck:	maximal
	Auswertemodus:	HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

- 15 Ca. 200 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen. Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen. Das Pulver wird in die Vibrationsrinne überführt. Es wird ein Abstand von 1.2 bis 1.4 mm zwischen Vibrationsrinne und Trichter eingestellt. Nach dem Start der Messung wird die Amplitudeneinstellung der Schwingrinne möglichst kontinuierlich auf 100 % gegen Ende 20 der Messung gesteigert.

IV) Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Tiotropiumbromid-Monohydrat, mikronisiert und Salmeterolxinafoat, mikronisiert (Mehr-Punkt-BET-Methode):

25

Messgerät:

TriStar 3000, Firma Micromeretics

30 Probenvorbereitung:

- Verwenden von Probenrörchen $\frac{1}{2}$ inch
- Einwaage: ca. 1 – 3 g (so groß wie möglich → rote Markierung nicht überschreiten)
- Ausheizen der Probe für mind. 4 h bei 40 °C

35

Vorbereitungsstation: VacPrep 061

Methode: multi-8 point p/p 0:0,05 - 0,12

- Messgas: Stickstoff
- Totvolumen: zu bestimmen mittels Helium
- 5 • Sättigungsdruck p0: zu bestimmen
 - Messinterval: 120 Min
 - Temperatur: Siedetemperatur Stickstoff bei Umgebungsdruck (~ 77 K)
- Evakuierungsrate: 50,0 mmHg/sec
- 10 • Evakuierungszeit: 0,5 h
- Gleichgewichtsintervall: 15 sec

Durchführung:

- 15 Es werden 2 Substanzproben vermessen.
 Die Messwerte werden einzeln aufgelistet und anschließend gemittelt.

V) Bestimmung der Lösungswärme der Laktose (Lösungsenthalpie) E_c :

- 20 Die Bestimmung der Lösungsenthalpie erfolgt mittels eines Lösungskalorimeter 2225
Precision Solution Calorimeter der Fa. Thermometric.
 Die Lösungswärme wird anhand der - infolge des Löseprozesses - auftretenden
 Temperaturänderung und der aus der Basislinie berechneten systembedingten Temperatur-
 änderung berechnet. Vor und nach dem Ampullenbruch wird jeweils eine elektrische
 25 Kalibrierung mit einem integrierten Heizwiderstand genau bekannter Leistung
 durchgeführt. Hierbei wird eine bekannte Wärmeleistung über einen festgelegten Zeitraum
 an das System abgegeben und der Temperatursprung ermittelt.

Messgerät und Einstellungen

- 30 Lösungskalorimeter: 2225 Precision Solution Calorimeter,
 Fa. Thermometric
 Reaktionszelle: 100 ml
 Thermistorwiderstand: 30,0 k Ω (bei 25 °C)
 Rührergeschwindigkeit: 500 U/min
 35 Thermostat: Thermostat des 2277 Thermal Activity Monitor TAM, Fa.
 Thermometric

Temperatur:	25 °C ± 0.0001 °C (über 24h)
Meßampullen:	Crushing ampoules 1 ml, Fa. Thermometric
Dichtung:	Silikonstopfen und Bienenwachs, Fa. Thermometric
Einwaage:	40 bis 50 mg
5 Lösemittel:	Wasser, chemisch rein
Volumen Lösemittel:	100 ml
Badtemperatur:	25°C
Temperaturauflösung:	High
Starttemperatur:	-40mK (± 10mK) temperature-offset
10 Interface:	2280-002 TAM accessory interface 50 Hz, Fa. Thermometric
Software:	SolCal V 1.1 für WINDOWS
Auswertung:	Automatische Auswertung mit Menüpunkt CALCULATION/ ANALYSE EXPERIMENT. (Dynamik der Basislinie; 15 Kalibrierung nach dem Ampullenbruch).

Elektrische Kalibrierung:

Die elektrische Kalibrierung erfolgt während der Messung, einmal vor und einmal nach dem Ampullenbruch. Zur Auswertung wird die Kalibrierung nach dem Ampullenbruch 20 herangezogen.

Wärmemenge:	2,5 J
Heizleistung:	500 mW
Heizdauer:	10 s
25 Dauer der Basislinien:	5 min (vor und nach Heizen)

VI) Bestimmung des aw-Wertes:

Prinzipielles:

30 Zur Bestimmung des aw-Werts wird die Luftfeuchte nach Erreichen des Feuchtegleichgewichts bezogen auf 25°C unmittelbar über einer Probe (Wasserdampf-Partial-Differenzdruck) gemessen. Diese verhält sich proportional zum aw-Wert. Eine aussagekräftige aw-Wertmessung ist nur möglich, wenn die Probe während der Messung eine konstante Temperatur aufweist.
35 Die Bestimmung der Luftfeuchte, mit Hilfe dessen der aw-Wert berechnet werden kann, muss dabei der Art erfolgen, dass mit ausreichender Genauigkeit auch kleine

Probenvolumina, wie sie beispielsweise im Falle von Blisterkavitäten vorliegen, analysiert werden können. Dem Fachmann sind spezifische Verfahren diesbezüglich bekannt. Im speziellen soll im Rahmen dieser Erfindung auf das beschriebene Analyseverfahren von *Xu et al.* (Xu, H., Templeton, A.C., Zwierzynski, M., Mahajn R., Reed, R.A.; „Rapid, 5 simultaneous determination of headspace oxygen and moisture in pharmaceutical packages using µGC“, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 38 (2005), 225-231) verwiesen werden bzw. auf die Methode, welche in Anlehnung an Xu et al. im folgenden aufgeführt wird. Die im Rahmen vorliegender Erfindung angegebenen Messwerte beziehen sich auf das nachfolgende Analyseverfahren, mit Hilfe dessen der erfindungsgemäß 10 definierte Kennwert bestimmt werden kann. Alternativmöglichkeiten, die diese Aufgabe in vergleichbarer Art und Weise lösen, können prinzipiell ebenfalls zum Einsatz kommen.

Geräte / Material:

1.) Analysengerät

- 15 - Gaschromatographie – MikroGC, Modell 3000A, Hersteller / Firma Agilent
- Injektionsnadel mit seitlichem Loch (Lieferant: Teuner Analysentechnik GmbH)
- Trägergas: Helium 4.6, z.B. Fa. AirLiquide

2.) Kalibrierequipment

- 20 - Kalibrierkammern für 2 Sensoren, Hersteller / Firma Rotronic
- zertifizierte Feuchtenormale zu 55%, 10%, 20%, 35%, 50%, 65%, 75,3%, 80%,
Hersteller / Firma Rotronic

3.) Klimaüberwachung

- 25 - Klimaschrank KBF240, Hersteller / Firma Binder
- Klimamessgerät, z.B. Modell HygroPalm2 mit Sensor Modell HygroClip
- digitales Thermometer, z.B. Modell DigiTherm

4.) Material zur Probenvorbereitung

- 30 - Abdichtung des Einstichloches: Powerstrip, Hersteller / Firma Tesa
- Tesafilm, Hersteller / Firma Tesa
- Dorn bzw. Körner

35 Allgemeines:

Die Messungen werden bei konstanten Bedingungen von 25°C/50% r.F. in einem Klimaschrank durchgeführt.

Gaschromatographische Betriebsbedingungen der MikroGC, Modell 3000A, Fa. Agilent:

- 5 Die mit 2 Modulen versehene mikroGC wird seitens Modul (Kanal) A – Kanal zur Analyse von Stickstoff und Sauerstoff – deaktiviert und mittels Modul (Kanal) B – Kanal zur Analyse von Wasser - betrieben. Es ist zu berücksichtigen, dass diverse Einstellungen, wie z.B. Ladezeit und Probeneinlasstemperatur jedoch für das Gesamtsystem in Modul A eingetragen werden müssen. Es sei zusätzlich auf die Angaben des Geräteherstellers
- 10 verwiesen.

Das Trägergas wird mit einem Druck von 5,5 bar zur Verfügung gestellt.

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenstellung der gaschromatographischen Bedingungen:

Modul / Kanal / Säule		A	B
Säulentyp		Molekularsieb	Stabilwax
Säulendimension		10m x 320µm x 12µm	10m x 250µm x 0,5µm
Trennung von		[O ₂ und N ₂]	[H ₂ O]
Probeneinlasstemperatur		90	-
Injectortemperatur		100	100
Säulentemperatur		100	100
Ladezeit		1	-
Injectionszeit		20	200
Laufzeit		90	90
Nachanalysezeit		5	5
Druckequilibrierzeit		0	0
Säulendruck		2,0	1,0
Nachanalysedruck		2,0	1,0
Detektorglühdraht		deaktiviert	aktiviert
Detektorempfindlichkeit		Standard	Standard
Detektordatenrate		100	100
Basislinienverschiebung		0	0
Rückspülzeit		0	n/a
Dauer Chromatographie		1,5	1,5
Retentionszeit Wasser		-	0,90
Injectortyp		Rückspülung	Zeit
Trägergas		Helium 4.6	Helium 4.6
Detektortyp		WLD	WLD
Einlasstyp		beheizt	beheizt

5 Kalibrierung zur Ermittlung einer Kalibriergeraden:

Arbeitstäglich sind frisch angesetzte Kalibrierlösungen zu verwenden. Die Herstellung der Kalibrierproben (unterschiedliche relative Feuchte Konzentrationen) erfolgt gemäß Kalibrieranleitung der Fa. Rotronic AG. Dafür müssen Feuchtenormal und Kalibrierkammer auf die gleiche Temperatur wie das mikroGC gebracht werden. Der

- Inhalt einer Ampulle ist in die Mitte des Textilteils im Deckel der Kalibrierkammer zu entleeren und die Kalibrierkammer ist zu schließen. Nach der Equilibrierzeit werden mit der Injektionsnadel der mikroGC durch eine mit Tesafilm oder vergleichbarem Material abgedichteten Stelle gemäß den oben beschriebenen Gaschromatographischen
- 5 Bedingungen mindestens 7 Injektionen entnommen. Die ersten beiden Injektionen werden verworfen, die restlichen sind zur Auswertung der Erstellung der Kalibriergeraden heranzuziehen.

Messung der Probe zur Bestimmung des aw-Wertes:

- 10 Die Einstichstelle am Packmittel (z.B. Pouch oder Blisternapf) wird mit einem „Powerstrip“, Fa. Tesa versehen, auf welchem ein Tesafilm geklebt wird. PE-Flaschen sind gegebenenfalls durch den Powerstrip und Tesafilm mit einem Körner oder ähnlichem Werkzeug zu lochen, wobei unmittelbar nach diesem Lochen die Einstichstelle mit einem Tesafilm zu verschließen ist.
- 15 Die eigentliche Messung erfolgt durch Einstechen der Injektionsnadel der mikroGC direkt im Anschluss an die Vorbereitung der Einstichstellen gemäß den Gaschromatographischen Bedingungen (siehe auch Tabelle 2). In Abhängigkeit des freien Luftvolumens der zu vermessenden Probe werden 3 bis 5 Injektionen entnommen unter Beachtung der Temperatur während der Messung. Hierbei ist für die weitere Auswertung jeweils die erste
- 20 Injektion (bei 3 Injektionen) bzw. die ersten beiden Injektionen (bei mehr als 3 Injektionen) pro zu vermessendem Muster zu verwerfen.

Auswertung / Berechnung des aw-Wertes:

- 25 Die Auswertung erfolgt gegen die Kalibriergerade. Dabei ergibt sich der aw-Wert als der gemittelte Zahlenwert der abgelesenen relativen Feuchte geteilt durch 100 bezogen auf die Messtemperatur (hier 25°C).

- 30 **Darstellung der erfundungsgemäßen Pulverformulierungen:**

I) Apparatives

Zur Herstellung der Inhalationspulver können beispielsweise die folgenden Maschinen und Geräte Verwendung finden:

Mischbehälter bzw. Pulvermischer:

- Turbulamischer 2 L, Typ 2C; Hersteller Willy A. Bachofen AG, CH-4500 Basel

Alternative Mischer:

- 5
- Low Shearmischer (Schrauben-Mischer, Ruberg-Mischer)
 - High Shearmischer (Internsiv-Mischer, Diosna-Mischer)

Handsieb:

- 10
- 0,135 mm Maschenweite

Alternative Siebgeräte:

- Siebgranulatoren z.B. Quadro Comil oder Glatt Schnellsieb

15

Die Befüllung der leeren Inhalationskapseln mittels Wirkstoffkombination-haltigem Inhalationspulver kann händisch oder maschinell erfolgen. Beispielsweise kann nachstehendes Gerät verwendet werden.

20

Kapselfüllmaschine:

MG2, Typ G100, Hersteller: MG2 S.r.l, I-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO), Italien

25

Verfahren zur Einstellung eines spezifischen Eigen-Wassergehaltes (Alternativen):

- Konditionierung der Kapseln auf Horden (z.B. Hordentrocknerbleche Firma Glatt, 79589 Binzen, Deutschland) im Klimaraum
- Konditionierung der Kapseln in Klimakammern z.B. Weiss Klimakammer
- Konditionierung der Kapseln in Durchlauftrocknern z.B. O(n)L(ine)D(ryer) BI

30

- Konditionierung der Kapseln in Trocknungs-Containern durch konditionierte Luft
- Konditionierung der Kapseln in Trocknungs-Containern durch geeignete vorkonditionierte Trocknungsmittel (z.B. vom Typ Zeolith, Silikagel, Bentonit etc. oder vom Typ ungesättigte Salze / gesättigte Salz-/Salzlösungssysteme)

Konditionierung der Kapseln in dicht schließenden Beuteln (z.B. Alu-Beutel, beinhaltend geeignete vorkonditionierte Trocknungsmittel (z.B. vom Typ Zeolith, Silikagel, Bentonit

35

etc. oder vom Typ ungesättigte Salze / gesättigte Salz-/Salzlösungssysteme mit Zusätzen vorgelegt in Einhüllungen, die einen Flüssigkeitsaustritt verhindern)

5 **II) Experimentelle Beispiele**

Beispiel 1:

Pulvermischung :

10 Zur Herstellung der Pulvermischung werden 298,63 g Hilfsstoff, 0,28 g mikronisiertes Tiotropiumbromid-monohydrat und 1,09 g mikronisiertes Salmeterolxinafoat eingesetzt. In den daraus erhaltenen 300 g Inhalationspulver betragen die Wirkstoffanteile 0,09 % **1** und 0,36 % **2**.

15 Über ein Handsieb mit einer Maschenweite von 0,315 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 40-45 g Hilfsstoff vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd Tiotropiumbromid-monohydrat **1** in Portionen von ca. 40-70 mg und Hilfsstoff in Portionen von etwa 40-45 g schichtweise eingesiebt. Die Zugabe des Hilfsstoffs und des Wirkstoffs **1** erfolgt in 4 bis. 7 Schichten.

20 Die eingesiebten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen). Die Endmischung wird noch zweimal über ein Handsieb gegeben und anschließend jeweils gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

25 Anschließend werden über ein Handsieb mit einer Maschenweite von 0,315 mm in einen geeigneten Mischbehälter ca. 40-45 g der nach obiger Vorgehensweise erhältlichen, den Wirkstoff **1** enthaltenden Pulvermischung vorgelegt. Danach werden abwechselnd Salmeterolxinafoat **2** in Portionen von ca. 170-250 mg und den Wirkstoff **1** enthaltende Pulvermischung in Portionen von etwa 40-45 g schichtweise eingesiebt. Die Zugabe der den Wirkstoff **1** enthaltenden Pulvermischung und des Wirkstoffs **2** erfolgt in 4 bis 7 Schichten.

30 Die eingesiebten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen). Die Endmischung wird noch zweimal über ein Handsieb gegeben und anschließend jeweils gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

Gemäß oder in Analogie zu der in Beispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise können solche Inhalationspulver erhalten werden, die nach Befüllung der entsprechenden Kunststoffkapseln beispielsweise zu den nachstehenden Inhalationskapseln führen:

5 **Beispiel 2:**

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,00937 mg
	Salmeterolxinafoat	0,03632 mg
	Lactose Monohydrat:	5,45431 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
10	Total:	105,5 mg

Beispiel 3:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,004685 mg
	Salmeterolxinafoat	0,03632 mg
15	Lactose Monohydrat:	5,958995 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100 mg</u>
	Total:	106 mg

Beispiel 4:

20	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,00625 mg
	Salmeterolxinafoat	0,03632 mg
	Lactose Monohydrat:	9,95743 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100 mg</u>
	Total:	110 mg

25

Beispiel 5:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0125 mg
	Salmeterolxinafoat	0,07264 mg
	Lactose Monohydrat:	9,91486 mg
30	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100 mg</u>
	Total:	110 mg

Beispiel 6:

Pulvermischung (Zusammensetzung):

Zur Herstellung der Pulvermischung werden 298,63 g Hilfsstoff (95% Laktose Monohydrat „Pharmatose 200M“, Hersteller DMV + 5% mikronisierte Laktose Monohydrat), 0,28 g mikronisiertes Tiotropiumbromid-monohydrat und 1,09 g mikronisiertes Salmeterolxinafoat eingesetzt. In den daraus erhaltenen 300 g

5 Inhalationspulver beträgt der Wirkstoffanteil 0,09% 1 und 0,36 % 2.

Hilfsstoffmischung:

Als gröbere Hilfsstoffkomponente werden 283,7g Pharmatose 200M eingesetzt. Als feinere Hilfsstoffkomponente werden 14,93g mikronisierte Lactose Monohydrat eingesetzt. In den daraus erhaltenen 298,63g Hilfsstoffmischung beträgt der Anteil der feineren Hilfsstoffkomponente 5%.

Über einen geeigneten Siebgranulator mit einem Sieb mit einer Maschenweite von 0,5 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 7,5 g bis 11,3 g Pharmatose 200M vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd mikronisierte Laktose Monohydrat in Portionen von ca. 2 bis 5 g und Pharmatose 200M in Portionen von 2 bis 5 g schichtweise eingesiebt. Pharmatose 200M und mikronisierte Laktose Monohydrat werden in 31 bzw. in 30 Schichten (Toleranz: ±6 Schichten) zugegeben.

20 Die eingesiebten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen)

Endmischung:

Über ein Handsieb mit einer Maschenweite von 0,315 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 40-45 g Hilfsstoffmischung vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd Salmeterolxinafoat 2 in Portionen von ca. 90-110 mg und Hilfsstoff in Portionen von etwa 40-45 g sowie Tiotropium 1 in Portionen von ca. 22-28 mg schichtweise eingesiebt. Die Zugabe der Hilfsstoffsmischung und der Wirkstoffe 2 und 1 erfolgt in 8 bis 11 Schichten.

30 Die eingesiebten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen). Die Endmischung wird noch zweimal über ein Handsieb gegeben und jeweils anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

Gemäß oder in Analogie zu der in Beispiel 6 beschriebenen Vorgehensweise können solche Inhalationspulver erhalten werden, die nach Befüllung der entsprechenden Kunststoffkapseln beispielsweise zu den nachstehenden Inhalationskapseln führen:

5 **Beispiel 7:**

	Salmeterolxinafoat	0,03632 mg
	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0125 mg
	Lactose Monohydrat-Mischung:	5,46368 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	100 mg
10	Total:	105,5 mg

Beispiel 8:

	Salmeterolxinafoat	0,07264 mg
	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,00625 mg
15	Lactose Monohydrat-Mischung:	9,92736 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	100 mg
	Total:	110 mg

Beispiel 9:

20	Salmeterolxinafoat	0,07264 mg
	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,004685 mg
	Lactose Monohydrat-Mischung:	19,92736 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	100 mg
	Total:	120,0 mg

25

Beispiel 10:

Pulvermischung :

Zur Herstellung der Pulvermischung werden 298,63 g Hilfsstoff (Laktose Monohydrat „Pharmatose 200M“, Hersteller DMV) und 0,28 g mikronisiertes Tiotropiumbromid-monohydrat und 1,09 g mikronisiertes Salmeterolxinafoat eingesetzt. In den daraus erhaltenen 300 g Inhalationspulver betragen die Wirkstoffanteile 0,09 % 1 und 0,36 % 2.

Über ein Handsieb mit einer Maschenweite von 0,315 mm werden in einen geeigneten
35 Mischbehälter ca. 40-45 g Hilfsstoff vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd

Tiotropiumbromid-monohydrat **1** in Portionen von ca. 40-70 mg und Hilfsstoff in Portionen von etwa 40-45 g schichtweise eingesiebt. Die Zugabe des Hilfsstoffs und des Wirkstoffs **1** erfolgt in 4 bis. 7 Schichten.

- 5 Die eingesiebten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen). Die Endmischung wird noch zweimal über ein Handsieb gegeben und anschließend jeweils gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

- 10 Anschließend werden über ein Handsieb mit einer Maschenweite von 0,315 mm in einen geeigneten Mischbehälter ca. 40-45 g der nach obiger Vorgehensweise erhältlichen, den Wirkstoff **1** enthaltenden Pulvermischung vorgelegt. Danach werden abwechselnd Salmeterolxinafoat **2** in Portionen von ca. 170-250 mg und den Wirkstoff **1** enthaltende Pulvermischung in Portionen von etwa 40-45 g schichtweise eingesiebt. Die Zugabe der den Wirkstoff **1** enthaltenden Pulvermischung und des Wirkstoffs **2** erfolgt in 4 bis 7 Schichten.
- 15 Die eingesiebten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen). Die Endmischung wird noch zweimal über ein Handsieb gegeben und anschließend jeweils gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

- 20 Gemäß oder in Analogie zu der in Beispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise können solche Inhalationspulver erhalten werden, die nach Befüllung der entsprechenden Kunststoffkapseln beispielsweise zu den nachstehenden Inhalationskapseln führen:

Beispiel 11:

25	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,00937 mg
	Salmeterolxinafoat	0,03632 mg
	Lactose Monohydrat:	9,95431 mg
	Polyethylen-Kapseln:	100 mg
	Total:	110,0 mg

30 **Beispiel 12:**

35	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,00625 mg
	Salmeterolxinafoat	0,03632 mg
	Lactose Monohydrat:	9,95743 mg
	Polyethylen-Kapseln:	100 mg
	Total:	110 mg

Beispiel 13:**Pulvermischung :**

- 5 Zur Herstellung der Pulvermischung werden 5725,86g Hilfsstoff, 56,22 g mikronisiertes Tiotropiumbromid-monohydrat und 217,92 g mikronisiertes Salmeterolxinafoat eingesetzt. In den daraus erhaltenen 6 kg Inhalationspulver betragen die Wirkstoffanteile 0,0937 % **1** und 0.363 % **2**.
- 10 Mittels eines Siebgranulators der Fa. Glatt, GS180 mit einer Maschenweite von 0,45 mm (Rotorgeschwindigkeit 900 U/min) werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 50% des Hilfsstoffs Laktose Monohydrat der Qualität Respitose ML003 (200M), DMV, vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd Tiotropiumbromid-monohydrat **1** in einer Portion darauf folgend ca. 500g des Hilfsstoffs und dann die Gesamtmenge an **2** gefolgt von ca.
- 15 500g des Hilfsstoffeschichtweise eingesiebt. Danach folgt die Zugabe der Restmenge des Hilfsstoffs durch den Siebgranulator in den Mischbehälter. Die eingesiebten Bestandteile werden anschließend 8 min gemischt (Rührergeschwindigkeit 90 U/min, Zerhackergeschwindigkeit 1500 U/min).
- 20 Gemäß oder in Analogie zu der in Beispiel 13 beschriebenen Vorgehensweise können solche Inhalationspulver erhalten werden, die nach Befüllung der entsprechenden Kunststoffkapseln beispielsweise zu den nachstehenden Inhalationskapseln führen:

Beispiel 14:

25	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,00937 mg
	Salmeterolxinafoat	0,03632 mg
	Lactose Monohydrat:	9,95431 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	100 mg
30	Total:	110,0 mg

Beispiel 15:

35	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,009996 mg
	Salmeterolxinafoat	0,043587 mg
	Lactose Monohydrat:	9,946417 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	100 mg

Total: 110,0 mg

Beispiel 16:

5	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0087465 mg
	Salmeterolxinafoat	0,0334167 mg
	Lactose Monohydrat:	9,95784 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	100 mg
	Total:	110 mg

Beispiel 17:

10	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,004685 mg
	Salmeterolxinafoat	0,03632 mg
	Lactose Monohydrat:	9,958995 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	100 mg
	Total:	110,0 mg

15

Beispiel 18:

20	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,006247 mg
	Salmeterolxinafoat	0,03632 mg
	Lactose Monohydrat:	9,957433 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	100 mg
	Total:	110,0 mg

Beispiel 19:

25	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,012493 mg
	Salmeterolxinafoat	0,03632 mg
	Lactose Monohydrat:	9,951187 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	100 mg
	Total:	110,0 mg

30

Darstellung der erfindungsgemäßen abgefüllten und verpackten Arzneimittel, die erfindungsgemäße Inhalationspulver enthalten:

Bereitstellung von vorkonditionierten Trockenmittelbeutel für die Beispiele A bis D:

35 Die Konditionierung wird in einem geeigneten Klimaraum durchgeführt.

Das Trockenmittel Silicagel, Tyvekbeutel 25g bzw. 2g wird auf Hordenbleche (z.B. Hordentrocknerbleche Firma Glatt, 79589 Binzen, Deutschland) überlappungsfrei auflgelegt. Beim Einbringen der Hordenbleche in einem Hordenwagen in die Klimakammer ist zwischen den Blechen ein Abstand von mindestens 25cm zu lassen.

5

Prozessdaten	Soll	Toleranzen
Raumklima:	25 °C	23 °C - 27 °C
	25 % r.F.	20 % - 30 % r.F.*
Konditionierzeit	96 h	90 h - 126 h

Beispiel A :

Inhalationspulver entsprechend den Beispielen 1, 5, 10 oder 13 werden auf Hordenblechen in einer Dicke von maximal 1 cm verteilt. In einem Klimaraum oder einer Klimakammer 10 ist das Inhalationspulver mindestens 24h bei 25°C +/-2°C / 25 % +/- 3% rel. Feuchte zu konditionieren. Unter diesen klimatischen Bedingungen wird das Inhalationspulver in dicht verschließbare Stahlbehälter gefüllt.

15 Erfindungsgemäßes vorkonditioniertes Inhalationspulver wird direkt in einen Blisternapf gefüllt und verschlossen, wobei die Ausformung des Blisternapfes, das Abfüllen und der Versiegelungsprozess in einem klimatisiertem Arbeitsraum (22°-28°C / 20-30% rel. Feuchte) durchgeführt wird.

Derartige Blister (entspricht dem Primärpackmittel) werden zusätzlich gepoucht, wobei bei diesem Verpackungsschritt in den Pouch (entspricht dem Sekundärpackmittel) ein 2g 20 Trockenmittelbeutel, welches bei 25% rel. Feuchte (bezogen auf 25°C) vorkonditioniertes Silicagel in einem Tyvekbeutel (Qualität: Sorb-It®, 2g, Fa. Süd Chemie AG, D-85368 Moosburg) enthält.

Beispiel B:

In Analogie zu der in Beispiel A beschriebenen Vorgehensweise können solche 25 Arzneimittelblister, welche vorkonditionierte Inhalationspulver enthalten, auch direkt in Inhalationsdevices eingelegt werden. Nachfolgend ist hierbei das Inhalationsdevice zu pouchen, wobei in den Pouch (entspricht dem Sekundärpackmittel) ein 2g 30 Trockenmittelbeutel, welches bei 25% rel. Feuchte (bezogen auf 25°C) vorkonditioniertes Silicagel in einem Tyvekbeutel (Qualität: Sorb-It®, 2g, Fa. Süd Chemie AG, D-85368 Moosburg) enthält, eingelegt wird.

Beispiel C :

5 Pulverkapseln zur Inhalation, welche gemäß den Beispielen 2 bis 5, bzw. 6-9, bzw. 11 oder 12 bzw. 14 bis 19 hergestellt werden, werden in einen dicht verschließbaren Stahlcontainer gefüllt, so dass dieser zu 30 bis maximal 75% des Füllvolumens gefüllt ist. Pro 100.000 Kapseln wird ein Trockenmittelbeutel der Qualität Sorb-It®, 25g, Fa. Süd Chemie AG, D-85368 Moosburg welches bei 25% rel. Feuchte (bezogen auf 25°C) vorkonditioniertes Silicagel in einem Tyvekbeutel enthält, in einen Einsatz in den Container überführt, so dass ein freier Gasaustausch innerhalb des Containers stattfinden kann. Der Container wird verschlossen und bei 25°C für mindestens 5 Tage zur Erreichung einer Gleichgewichtsfeuchte gelagert.

10

Nach Beendigung der Konditionierung der Kapseln werden diese in einem klimatisiertem Arbeitsraum (20°-28°C / 20-30% rel. Feuchte) in PE-Flaschen (entspricht dem Primärpackmittel), welche eine vorkonditionierte (20-25% rel. Feuchte bei 25°C) Trockenmittelpatrone im Deckel besitzen, verpackt.

15

Beispiel D:

In Analogie zu der in Beispiel C beschriebenen Vorgehensweise können Arzneimittel, welche Inhalationskapseln enthalten, die nach der Containerkonditionierung gemäß Beispiel C konditioniert wurden, auch in erfindungsgemäße Blister (entspricht dem Primärpackmittel) verpackt werden. Die konditionierten Kapseln werden hierbei wahlweise in einem klimatisiertem Arbeitsraum (22°-28°C / 20-30% rel. Feuchte) oder einer gekapselten Verblisterungsmaschine, welche die klimatischen Bedingungen (22°-28°C / 20-30% rel. Feuchte) einhält, verblistert. Hierbei finden Blisterfolien Einsatz, welche vorzugsweise mindestens 12 Monate bei 20°-28°C / 20-30% rel. Feuchte aufbewahrt wurden.

Derartige Blister werden zusätzlich gepoucht, wobei bei diesem Verpackungsschritt in den Pouch (entspricht dem Sekundärpackmittel) ein 2g Trockenmittelbeutel, welches bei 25% rel. Feuchte (bezogen auf 25°C) vorkonditioniertes Silicagel in einem Tyvekbeutel (Qualität: Sorb-It®, 2g, Fa. Süd Chemie AG, D-85368 Moosburg) enthält, eingelegt wird.

30

III) Beispiele zur Darstellung der Eignung erfindungsgemäßer Inhalationspulver als inhalatives Arzneimittel

35

Die Darstellung der besonderen Eignung der erfundungsgemäßen Inhalationspulver ist beispielsweise dahingehend möglich, indem diese auf ihre inhalative Performance sowie deren Zersetzungsraten des Wirkstoffes als Funktion der Zeit getestet werden.

- 5 Die inhalative Performance ist dabei bestimmbar, indem die Fine Particle Fraxction (FPF) des Arzneimittels analysiert wird. Unter der FPF ist die inhalierbare Dosis (Partikel < 5 µm) zu verstehen, die auf Basis der Pharm. Eur. 2.9.18 (European Pharmacopoeia, 6th edition 2008, Apparatus D – Andersen Cascade Impactor) bzw. USP30-NF25 <601> bestimmbar ist, und in relativem Bezug zu der nominalen Wirkstoffdosis der getesteten 10 Menge (Dosis) gesetzt wird. Das Ergebnis ist folglich in % anzugeben.

Erfindungsgemäß erfolgte die Testung (gemäß folgenden Beispielen I und II) anhand von Inhalationspulver, die nach Beispiel 14 hergestellt wurden und mit einem Inhalator entsprechend Figur 2 ausgebracht wurden.

15

Beispiel I

- Ergebnisse der FPF (Tiotropium) von 4 Chargen sind in Figur 3 dargestellt. Von jeder der vier Chargen wurden Inhalationskapseln, wie sie nach Beispiel 14 erhältlich sind, einerseits direkt nach der Herstellung der Kapseln verpackt und andererseits in ein 20 Gleichgewicht mit einer Umgebungsfeuchte gebracht, so dass der aw-Wert, als Kenngröße des Inhalationspulvers kleiner 0.05 (bezogen auf 25°C) war. Das Muster, welches nach Herstellung ohne weitere Nachbehandlung analysiert wurde, befand sich in einem Gleichgewicht mit einem aw-Wert zwischen 0.45 und maximal 0.55 (bezogen auf 25°C).
- 25 Dabei zeigt sich, dass Inhalationspulver, enthaltend ein Salmeterolsalz und ein Tiotropiumsalz, und die im Gleichgewicht zu einem aw-Wert kleiner 0.05 stehen, eine niedrigere FPF aufweisen, als wenn sie im Gleichgewicht zu einem aw-Wert zwischen 0.45 und 0.55 (bezogen auf 25°C) gebracht sind. Die FPF (Tiotropium) für das Produkt, welches gekennzeichnet ist durch einen aw-Wert von 0.45 – 0.55 beträgt mehr als 30%.
 - 30 Die FPF für das Produkt, welches gekennzeichnet ist durch einen aw-Wert von kleiner 0.05 ist kleiner 30%.

Ein Rückgang / Differenz der FPF ist um 20% (bezogen auf den höheren FPF Wert) festzustellen.

35

Beispiel II

Ergebnisse der FPF von Salmeterol und von Tiotropium einer Charge, wie sie nach Beispiel 14 erhältlich sind, sind in Figur 4 dargestellt. Die vordere Säulenreihe entspricht der FPF des Tiotropiums, die hintere Säulenreihe der des Salmeterols. Das Produkt wurde 5 initial auf eine Gleichgewichtsfeuchte gebracht, so dass der a_w -Wert zwischen 0.28 (bezogen auf 25°C) betrag. Die initialen FPF für Tiotropium und Salmeterol dieser Charge entsprechen einem a_w -Wert von 0.28. Zur Überprüfung der Stabilität wurde das Produkt Bedingungen ausgesetzt, so dass das Inhalationspulver in den Kapseln im Gleichgewicht einer Umgebungsfeuchte stand, die einem a_w -Wert von 0.1, bzw. 0.3 bzw. 0.4 bzw. 0.6 10 entsprechen (bezogen auf 25°C).

Der initiale FPF des Salmeterols (a_w -Wert = 0.28) betrug ca. 40%. Der FPF des Salmeterols (a_w -Wert = 0.1, 0.3 und 0.4) betrug nach 18 Monaten Lagerung mehr als 15 30 %. Der initiale FPF des Tiotropiums (a_w -Wert = 0.28) betrug ca. 30%. Der FPF des Tiotropiums (a_w -Wert = 0.1, 0.3 und 0.4) betrug nach 18 Monaten Lagerung mehr als 25%. Der FPF des Salmeterols (a_w -Wert = 0.6) betrug nach 18 Monaten Lagerung weniger als 30%. Der FPF des Tiotropiumss (a_w -Wert = 0.6) betrug nach 18 Monaten Lagerung weniger als 25%.

	FPF [%]				
	initial	$a_w=0,1$ (18 Monate)	$a_w=0,3$ (18 Monate)	$a_w=0,4$ (18 Monate)	$a_w=0,6$ (18 Monate)
Wert FPF[%] - Sal	40	37	38	35	27
Wert FPF[%] - Tio	31	30	31	31	23

20 Während hingegen die FPF für Tiotropium wie auch Salmeterol nach 18 Monaten vergleichbar zum initialen Wert ist, ist eine Abnahme derselben von mehr als 25% (Tiotropium) bzw. mehr als 30% (Salmeterol) beobachtbar (jeweils bezogen auf initialen Wert).

25 Beispiel III

Ergebnisse des Zersetzungsvorlaufs von Salmeterol einer Charge, wie sie nach Beispiel 14 erhältlich sind, sind in Figur 5 dargestellt. Zur Überprüfung der Stabilität wurde das Produkt Bedingungen ausgesetzt, so dass das Inhalationspulver in den Kapseln im Gleichgewicht einer Umgebungsfeuchte stand, die einem a_w -Wert von 0.1, bzw. 0.3 bzw. 30 0.4 bzw. 0.6 entsprechen (bezogen auf 25°C). Es zeigt sich dabei, dass ein akzeptabler Zersetzungsvorlauf über einen Zeitraum von mindestens 18 Monaten nur dann

gewährleistet werden kann, wenn das Produkt im Gleichgewicht mit der Feuchte (gemessen direkt über dem Produkt) gehalten wird, der einem a_w -Wert von 0.1 oder 0.3 oder 0.4 entspricht.

Patentansprüche

- 1.) Inhalationspulver, enthaltend den Hilfsstoff Laktose, ein Säureadditionssalz des Salmeterols **2** und einem Tiotropiumsalz **1**, dadurch gekennzeichnet, dass diese einen aw-Wert zwischen 0.05 und 0.5 aufweisen.
5
- 2.) Inhalationspulver nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese einen aw-Wert zwischen 0.1 und 0.45 aufweisen.
- 10 3.) Inhalationspulver nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese einen aw-Wert zwischen 0.1 und 0.4 aufweisen.
- 15 4.) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3 wobei das Säureadditionssalz des Salmeterols das Salmeterolxinafoat, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von 124°C ist, sowie Tiotropium in Kombination mit einem entsprechenden Gegenion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat oder para-Toluolsulfonat, bevorzugt ist das Tiotropiumbromid-monohydrat, ausgewählt ist.
20
- 5.) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Tiotropiumsalz **1** und Salmeterolsalz **2** gemeinsam in Dosierungen von 5 bis 5000µg enthalten sind.
25
- 6.) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Tiotropium **1'** in einer Dosierung von 3.8 µg bis 15µg und Salmeterolxinafoat **2'** in einer Dosierung von 12.5 bis 50µg enthalten sind
30
- 7.) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die mittlere Partikelgröße x50 zwischen 15 µm und 65 µm und einen 10%-Feinanteil von 1 bis 8 µm aufweisen.
- 8.) Vordosiertes Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Dosis 1 bis 20mg, bevorzugt etwa 3 bis 15mg Inhalationspulver enthält.

- 9.) Vordosiertes Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Dosis 8 bis 12 mg Inhalationspulver enthält.
- 10.) Vordosierte Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch 5 gekennzeichnet, dass die FPF des Salmeterolssalzes mindestens 30% beträgt.
- 11.) Vordosierte Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 8, 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die FPF des Tiotropiumsalzes mindestens 25% beträgt.
- 10 12.) Vordosierte Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Gesamtzersetzung von Salmeterol nach 18 Monaten Lagerung im Packmittel (25°C und 60% rel.Feuchte) maximal 5%, die Abnahme der FPF des Salmeterolsalzes bezogen auf die initiale FPF nach 18 Monaten Lagerung im Packmittel weniger als 30% und die Abnahme der FPF des Tiotropiumsalzes bezogen 15 auf die initiale FPF nach 18 Monaten Lagerung im Packmittel (25°C und 60% rel.Feuchte) weniger als 25% beträgt.
- 13.) Vordosierte Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch 20 gekennzeichnet, dass die Gesamtzersetzung von Salmeterol nach 18 Monaten Lagerung im Packmittel (25°C und 60% rel.Feuchte) maximal 5%, die Abnahme der FPF des Salmeterolsalzes bezogen auf die initiale FPF nach 18 Monaten Lagerung im Packmittel (25°C und 60% rel.Feuchte) weniger als 20% und die Abnahme der FPF des Tiotropiumsalzes bezogen auf die initiale FPF nach 18 Monaten Lagerung im Packmittel (25°C und 60% rel.Feuchte) weniger als 20% beträgt.
- 25 14.) Vordosiertes Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Grenzfläche zwischen dem Inhalationspulver und dem Dosisbehältnis aus einem Material ausgewählt ist, das aus synthetischem Kunststoff besteht.
- 30 15.) Vordosiertes Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 8 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Dosisbehälter aus einem nicht-hygroskopischen Material ist, welches weniger als 0,5% (w/w), Wasser aufnehmen bzw. abgeben kann.

- 16.) Vordosiertes Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 8 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Dosisbehälter aus einem Material ist, welches eine elektrische Leitfähigkeit σ (sigma) aufweist, die kleiner als 10^{-5} S cm $^{-1}$ ist.
- 5 17.) In einer Kapsel vordosiertes Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 8 bis 16, wobei die Kapsel aus einem synthetischen Kunststoff besteht.
- 10 18.) Verpackte Arzneimittel, enthaltend ein Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 4 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass in dem Packmittel neben dem Inhalationspulver ein vorbefeuchtetes Trockenmittel enthalten ist, so dass im Packmittel ein a_w -Wert zwischen 0.05 und 0.5 vorliegt.
- 15 19.) Verpackte Arzneimittel, enthaltend ein Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 4 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass in dem Packmittel neben dem Inhalationspulver ein vorbefeuchtetes Trockenmittel enthalten ist, so dass im Packmittel ein a_w -Wert zwischen 0.1 und 0.45 vorliegt.
- 20 20.) Verpackte Arzneimittel, enthaltend ein Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 4 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass in dem Packmittel neben dem Inhalationspulver ein vorbefeuchtetes Trockenmittel enthalten ist, so dass im Packmittel ein a_w -Wert zwischen 0.1 und 0.4 vorliegt
- 25 21.) Verpackte Arzneimittel, enthaltend ein Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 4 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die verpackten Inhalationspulver sekundär verpackt sind und innerhalb des Primärpackmittels als auch zwischen Primärpackmittel und Sekundärpackmittel ein a_w -Wert zwischen 0.05 und 0.5 vorliegt.
- 30 22.) Verpackte Arzneimittel, enthaltend ein Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 4 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die verpackten Inhalationspulver sekundär verpackt sind und innerhalb des Primärpackmittels als auch zwischen Primärpackmittel und innerhalb des Sekundärpackmittels ein a_w -Wert zwischen 0.1 und 0.45 vorliegt.

- 23.) Verpackte Arzneimittel, enthaltend ein Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 4 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die verpackten Inhalationspulver sekundär verpackt sind und innerhalb des Primärpackmittels als auch zwischen Primärpackmittel und Sekundärpackmittel ein aw-Wert zwischen 0.1 und 0.4 vorliegt.
- 5
- 24.) Verpackte Arzneimittel, enthaltend ein Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 4 bis 17 dadurch gekennzeichnet, dass die verpackten Inhalationspulver sekundär verpackt sind, wobei das Sekundärpackmittel neben dem primär-verpackten Arzneimittel ein vorbefeuchtetes Trockenmittel enthält, so dass in demselben ein aw-Wert zwischen 0.05 und 0.5 vorliegt.
- 10
- 25.) Verpackte Arzneimittel, enthaltend ein Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 4 bis 17 dadurch gekennzeichnet, dass die verpackten Inhalationspulver sekundär verpackt sind, wobei das Sekundärpackmittel neben dem primär-verpackten Arzneimittel ein vorbefeuchtetes Trockenmittel enthält, so dass in demselben ein aw-Wert zwischen 0.1 und 0.45 vorliegt
- 15
- 26.) Verpackte Arzneimittel, enthaltend ein Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 4 bis 17 dadurch gekennzeichnet, dass die verpackten Inhalationspulver sekundär verpackt sind, wobei das Sekundärpackmittel neben dem primär-verpackten Arzneimittel ein vorbefeuchtetes Trockenmittel enthält, so dass in demselben ein aw-Wert zwischen 0.1 und 0.4 vorliegt
- 20
- 27.) Verpackte Arzneimittel nach einem der Ansprüche 22 oder 23, wobei das Sekundärpackmittel ein Pouchsystem darstellt.
- 25
- 28.) Verpackte Arzneimittel nach einem der Ansprüche 18 bis 20 oder 24 bis 27, wobei das vorbefeuchtete Trockenmittel ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Silikagel, Molekularsieb oder Betonit.
- 30
- 29.) Verpackte Arzneimittel nach einem der Ansprüche 28, wobei das vorbefeuchtete Trockenmittel vor Einsatz in ein Gleichgewicht seiner Wasserbeladung gebracht ist hinsichtlich 20-30% rel. Feuchte (bezogen auf 23° bis 27°C).

- 30.) Verpackte Arzneimittel nach einem der Ansprüche 28 oder 29, wobei das vorbefeuchtete Trockenmittel ein Silikagel darstellt, vorliegend in einem Wasserdampf-durchlässigen Beutel.
- 5 31.) Verpackte Arzneimittel nach einem der Ansprüche 18 bis 30, wobei die vordosierten Inhalationspulver in Blister als Primärpackmittel verpackt sind.
- 10 32.) Verfahren zur Bereitstellung von Inhalationspulver enthaltend Laktose, ein Salmeterolsalz und ein Tiotropiumsalz dadurch gekennzeichnet, dass das Inhalationspulver einer Feuchte ausgesetzt wird, so dass sich über dem Inhalationspulver ein a_w -Wert zwischen 0.05 und 0.5 im Gleichgewicht einstellt.
- 15 33.) Verfahren nach Anspruch 32 zur Bereitstellung von Inhalationspulver enthaltend Laktose, ein Salmeterolsalz und ein Tiotropiumsalz dadurch gekennzeichnet, dass das Inhalationspulver einer Feuchte ausgesetzt wird, so dass sich über dem Inhalationspulver ein a_w -Wert zwischen 0.1 und 0.45 im Gleichgewicht einstellt.
- 20 34.) Verfahren nach Anspruch 32 zur Bereitstellung von Inhalationspulver enthaltend Laktose, ein Salmeterolsalz und ein Tiotropiumsalz dadurch gekennzeichnet, dass das Inhalationspulver einer Feuchte ausgesetzt wird, so dass sich über dem Inhalationspulver ein a_w -Wert zwischen 0.1 und 0.4 im Gleichgewicht einstellt.
- 25 35.) Verfahren nach einem der Ansprüche 32, 33 oder 34, dadurch gekennzeichnet, dass die Inhalationspulver
- mind. 4 Stunden bei einer rel. Feuchte von 18 bis 27% und 16°C bis 28°C konditioniert werden
 - darauf folgend die vordosierten Inhalationspulver in einer Umgebungsfeuchte von 20 bis 30% und einer Temperatur von 23 bis 28°C verpackt werden.
- 30 36.) Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass zur Verpackung der vordosierten Inhalationspulver ein Packmaterial verwendet wird, welches gekennzeichnet ist durch eine Permeationsrate für Wasser von weniger als $5\text{g}/\text{m}^2\text{d.}$.

- 37.) Verfahren nach einem der Ansprüche 35 oder 36, dadurch gekennzeichnet, dass vordosierte Inhalationspulver in Kapseln zur Inhalation abgefüllt sind und das Packmittel in Form eines Blisters vorliegt.
- 5 38.) Verfahren zur Bereitstellung von verpackten Arzneimitteln zur Inhalation nach einem der Ansprüche 35 bis 37, wobei dieses die Schritte
- Bereitstellung von vordosierten Inhalationspulvern gemäß Anspruch 32 bis 34
 - darauf folgend primär-verpackte Inhalationspulver in einer Umgebungsfeuchte von 20 bis 30% und einer Temperatur von 23 bis 28°C sekundär verpackt werden
- 10 39.) Verfahren nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, dass zur Sekundär-Verpackung der primär-verpackten Inhalationspulver ein Packmaterial verwendet wird, welches gekennzeichnet ist durch eine Wasserdampfdurchlässigkeit von weniger als 5g/m²d
- 15 40.) Verfahren nach einem der Ansprüche 38 oder 39, dadurch gekennzeichnet, dass ein vorbefeuertete Trockenmittel in das Sekundärpackmittel zusammen mit dem primär verpackten, vordosierten Inhalationspulver eingelegt wird.
- 20 41.) Verfahren nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass das vorbefeuertete Trockenmittel ausgewählt aus Silikagel, Molekularsieb oder Betonit und dieses mindestens 24h vor Verwendung einer rel. Feuchte von 20-30% rel. Feuchte (bezogen auf 23° bis 27°C) ausgesetzt war.
- 25 42.) Arzneimittel, die nach einem Verfahren gemäß den Ansprüchen 32 bis 41 hergestellt sind.
- 30 43.) Inhalationskit enthaltend ein Inhalationsdevice, das zur Applikation von Inhalationspulvern aus pulverhaltigen Kapseln verwendet werden kann, und einem Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 1 bis 31 bzw. 42.
- 35 44.) Inhalationskit nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, daß der Inhalator gekennzeichnet ist durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in

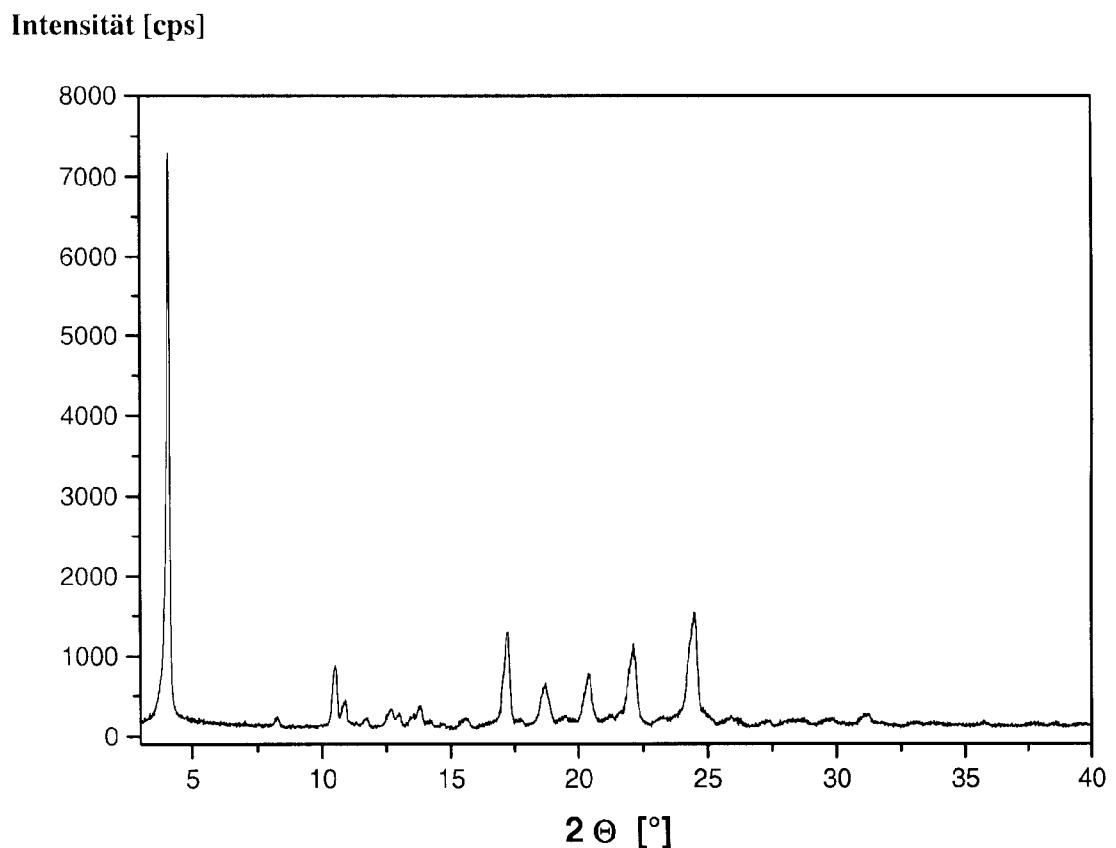
5

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, 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.

1/2

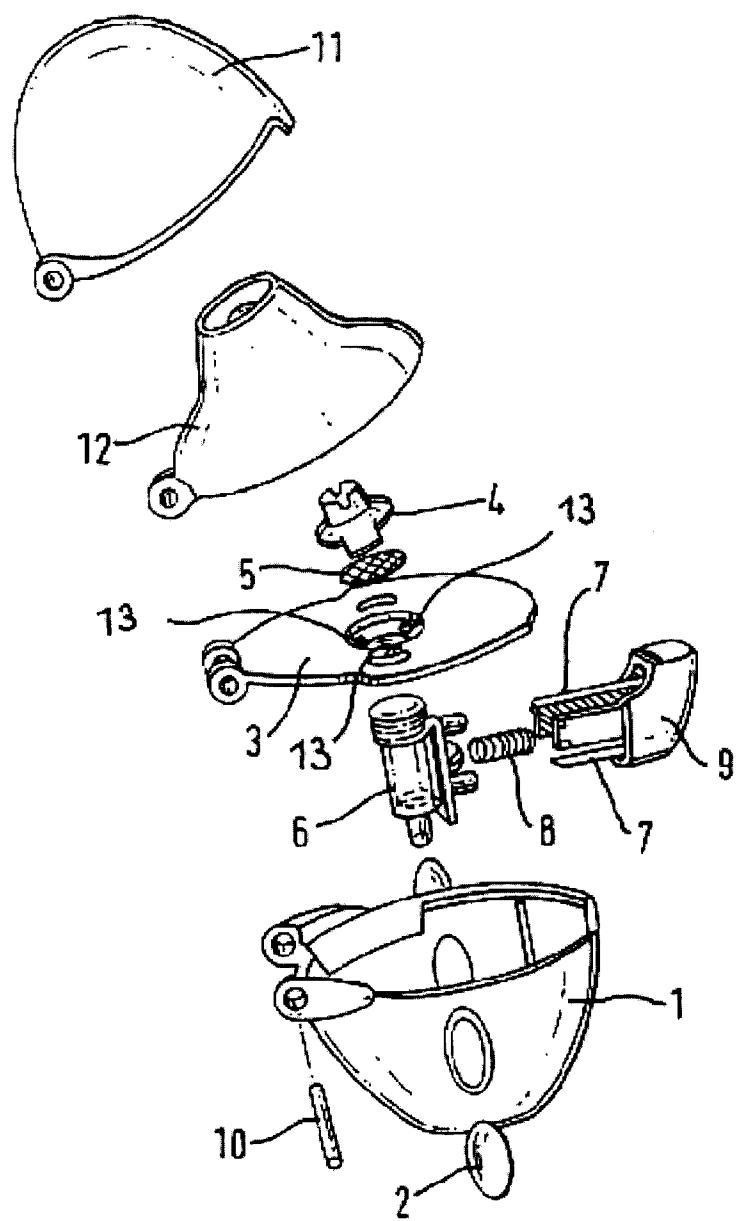
Figur 1:
Röntgenpulverdiagramm

5

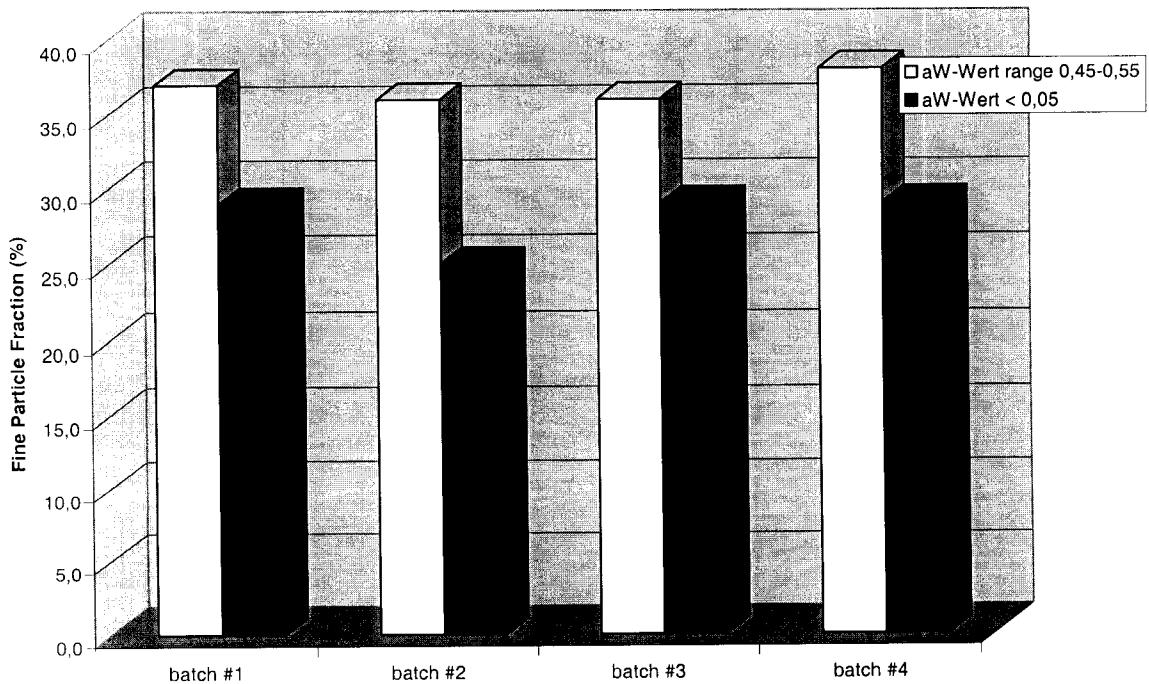


2/2

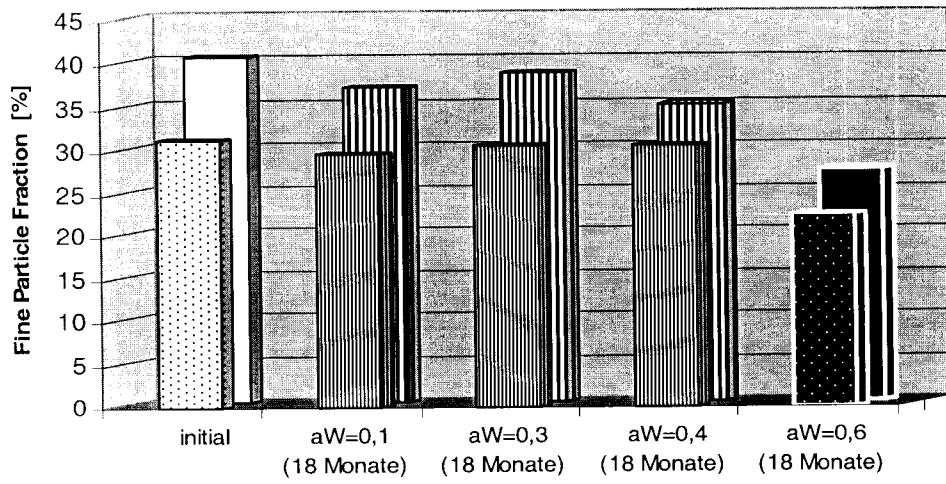
Figur 2:



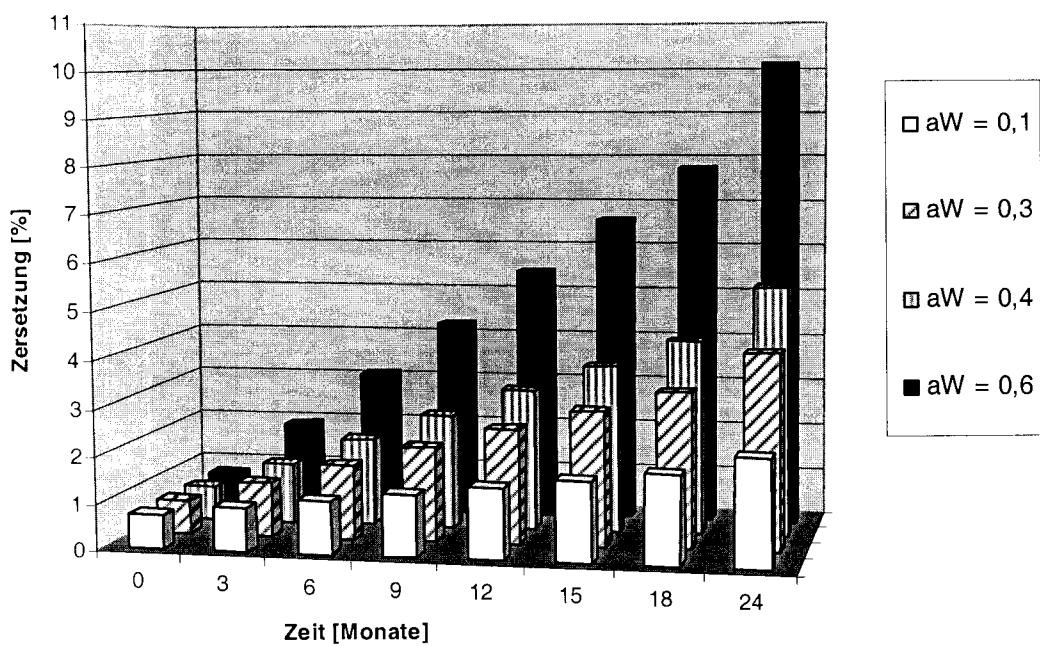
Figur 3:



Figur 4:



Figur 5:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/059465

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/72 A61K31/137 A61K31/46

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, 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.
Y	WO 2004/058233 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; GRAEBNER HAGEN [DE]; HARTIG MAREKE []) 15 July 2004 (2004-07-15) cited in the application examples 1-36 claims 1-16	1-44
Y	EP 1 514 549 A (SSP CO LTD [JP]) 16 March 2005 (2005-03-16) paragraphs [0020], [0022], [0024] example 1 claim 1	1-44 -/-

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 November 2008	13/11/2008
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 Hedegaard, Anette

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/059465

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 02/11803 A (MICRODRUG AG [CH]; NILSSON, THOMAS [SE]; NILSSON LARS GUNNAR [SE]) 14 February 2002 (2002-02-14) page 10, line 10 – page 11, line 7 page 13, line 4 page 14, line 30 -----	1-44
A	WO 2007/042822 A (INNOVATA BIOMED LTD [GB]; LUCKING SAMUEL WILLIAM [GB]; MARTYN GLEN PAT) 19 April 2007 (2007-04-19) claims 77,78 -----	1-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/059465

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 2004058233	A 15-07-2004	AU 2003288226 A1	BR 0317443 A	CA 2510779 A1	22-07-2004 16-11-2005 15-07-2004
		CN 1728988 A	DE 10351663 A1	EP 1581198 A1	01-02-2006 01-07-2004 05-10-2005
		FR 2848849 A1	HR 20050570 A2	JP 2006516135 T	25-06-2004 31-07-2006 22-06-2006
		KR 20050086930 A	MX PA05006519 A		30-08-2005 26-08-2005
EP 1514549	A 16-03-2005	AU 2003242369 A1	CA 2488026 A1	WO 03105859 A1	31-12-2003 24-12-2003 24-12-2003
		CN 1662244 A	JP 3691459 B2	JP 2004018440 A	31-08-2005 07-09-2005 22-01-2004
		US 2005163724 A1			28-07-2005
WO 0211803	A 14-02-2002	AU 8274301 A	AU 2001282743 B2	BR 0112903 A	18-02-2002 07-04-2005 01-07-2003
		CA 2417225 A1	CA 1468120 A	EP 1309369 A1	14-02-2002 14-01-2004 14-05-2003
		JP 2004505685 T	JP 360126 A1	PL 516555 C2	26-02-2004 06-09-2004 29-01-2002
		SE 0002822 A	US 6696090 B1	SE	29-01-2002 24-02-2004
WO 2007042822	A 19-04-2007	EP 1933909 A2	US 2008190424 A1		25-06-2008 14-08-2008

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/059465

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K9/72 A61K31/137 A61K31/46

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2004/058233 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; GRAEBNER HAGEN [DE]; HARTIG MAREKE [) 15. Juli 2004 (2004-07-15) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 1-36 Ansprüche 1-16 -----	1-44
Y	EP 1 514 549 A (SSP CO LTD [JP]) 16. März 2005 (2005-03-16) Absätze [0020], [0022], [0024] Beispiel 1 Anspruch 1 -----	1-44
		-/-

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 erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher 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
3. November 2008	13/11/2008
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 Hedegaard, Anette

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/059465

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02/11803 A (MICRODRUG AG [CH]; NILSSON THOMAS [SE]; NILSSON LARS GUNNAR [SE]) 14. Februar 2002 (2002-02-14) Seite 10, Zeile 10 – Seite 11, Zeile 7 Seite 13, Zeile 4 Seite 14, Zeile 30 -----	1-44
A	WO 2007/042822 A (INNOVATA BIOMED LTD [GB]; LUCKING SAMUEL WILLIAM [GB]; MARTYN GLEN PAT) 19. April 2007 (2007-04-19) Ansprüche 77,78 -----	1-44

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/059465

im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2004058233	A	15-07-2004	AU	2003288226 A1		22-07-2004
			BR	0317443 A		16-11-2005
			CA	2510779 A1		15-07-2004
			CN	1728988 A		01-02-2006
			DE	10351663 A1		01-07-2004
			EP	1581198 A1		05-10-2005
			FR	2848849 A1		25-06-2004
			HR	20050570 A2		31-07-2006
			JP	2006516135 T		22-06-2006
			KR	20050086930 A		30-08-2005
			MX	PA05006519 A		26-08-2005
EP 1514549	A	16-03-2005	AU	2003242369 A1		31-12-2003
			CA	2488026 A1		24-12-2003
			CN	1662244 A		31-08-2005
			WO	03105859 A1		24-12-2003
			JP	3691459 B2		07-09-2005
			JP	2004018440 A		22-01-2004
			US	2005163724 A1		28-07-2005
WO 0211803	A	14-02-2002	AU	8274301 A		18-02-2002
			AU	2001282743 B2		07-04-2005
			BR	0112903 A		01-07-2003
			CA	2417225 A1		14-02-2002
			CN	1468120 A		14-01-2004
			EP	1309369 A1		14-05-2003
			JP	2004505685 T		26-02-2004
			PL	360126 A1		06-09-2004
			SE	516555 C2		29-01-2002
			SE	0002822 A		29-01-2002
			US	6696090 B1		24-02-2004
WO 2007042822	A	19-04-2007	EP	1933909 A2		25-06-2008
			US	2008190424 A1		14-08-2008