

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-521134

(P2004-521134A)

(43) 公表日 平成16年7月15日(2004.7.15)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06	A 6 1 K 45/06	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	4 C O 8 4
A 6 1 K 9/10	A 6 1 K 9/10	4 C O 8 6
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	4 C 2 O 6
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 66 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-569122 (P2002-569122)	(71) 出願人	503137975
(86) (22) 出願日	平成14年2月26日 (2002.2.26)		ペーリンガー インゲルハイム ファルマ
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月8日 (2003.9.8)		ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/001988		テル ハフツング ウント コンパニー
(87) 国際公開番号	W02002/069945		コマンディトゲゼルシャフト
(87) 国際公開日	平成14年9月12日 (2002.9.12)		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(31) 優先権主張番号	101 10 772.2		ハイム アム ライン (番地なし)
(32) 優先日	平成13年3月7日 (2001.3.7)	(74) 代理人	100059959
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 中村 稔
		(74) 代理人	100067013
			弁理士 大塚 文昭
		(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100065189
			弁理士 穴戸 嘉一
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 抗コリン作動薬およびPDE - I V阻害剤を主成分とする新規な医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、抗コリン作動薬およびPDE IV阻害剤を主成分とする新規な医薬組成物並びに気道の諸疾患の治療におけるその使用に関するものである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一種以上のPDE-IV阻害剤(2)と組み合わせた、一種以上の抗コリン作動薬(1)を、場合によりそのエナンチオマー、そのエナンチオマーの混合物としてまたはそのラセミ体として、場合によりその溶媒和物または水和物として、および場合により製薬上許容される賦形剤と共に含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 2】

該活性物質 1 および 2 が、単一の処方物中に一緒に、あるいは 2 つの異なる処方物中に存在する、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

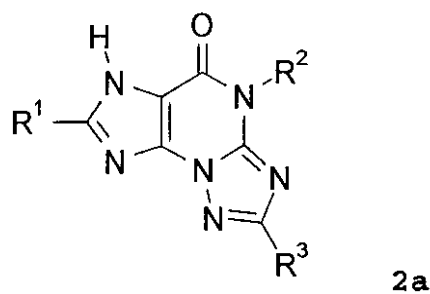
該活性物質 1 が、チオトロピウム塩、オキシトロピウム塩またはイプラトロピウム塩からなる群から選択され、好ましくはチオトロピウム塩である、請求項 1 又は 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

該活性物質 1 が塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホネート、p-トルエンスルホネートまたはメチル硫酸塩として存在する、好ましくは臭化物として存在する、請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

該活性物質 2 がエンプロフィリン、ロフルミラスト、アリフロ、ベイ 198004、CP-325,366、BY343、D-4396(Sch-351591)、V-11294A、AWD-12-281および以下の一般式 2a で表される三環式含窒素ヘテロ環式化合物からなる群から選択され：



ここで、R¹はC₁-C₅-アルキル基、C₅-C₆-シクロアルキル基、フェニル、ベンジルまたは酸素および窒素から選択される1または2個のヘテロ原子を含むことができる、5-または6-員の、飽和または不飽和ヘテロ環式リングを表し、

R²はC₁-C₅-アルキル基またはC₂-C₄-アルケニル基を表し、

R³は場合によりC₁-C₄-アルコキシ基、C₅-C₆-シクロアルキル基、フェノキシまたは酸素および窒素から選択される1または2個のヘテロ原子を含むことができる、5-または6-員の飽和または不飽和ヘテロ環式リングで置換されていても良いC₁-C₅-アルキル基、又は場合によりC₁-C₄-アルコキシ基で置換されていても良いフェニルまたはベンジル基又はC₅-C₆-シクロアルキル基を表し、

該活性物質 2 が、場合によりそのラセミ体として、そのエナンチオマーとして、そのジアステレオマーとしておよびこれらの混合物として存在し、場合によりその互変異性体として、および場合によりその薬理的に許容される酸付加塩として存在する、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

該活性物質 2 が、エンプロフィリン、ロフルミラスト、アリフロ、AWD-12-281および上記一般式 2a で表される三環式含窒素ヘテロ環式化合物から選択される、請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

該活性物質 1 対 2 の質量比が、1:300 ~ 50:1、好ましくは1:250 ~ 40:1なる範囲にある、請

10

20

30

40

50

求項 1 ~ 6 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

一回の投与が、0.01 ~ 10000 μ g、好ましくは 0.1 ~ 2000 μ g なる範囲の、該活性物質の組合せ 1 および 2 の用量に相当する、請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

該組成物が、吸入に適した処方物形状にある、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

該組成物が吸入性の粉末、プロペラント 含有計量エアゾルおよびプロペラントを含まない吸入性溶液または懸濁液から選択される処方物である、請求項 9 記載の医薬組成物。

10

【請求項 11】

該組成物が吸入性の粉末であり、該粉末が、単糖類、二糖類、オリゴ糖および多糖類、ポリアルコール類、塩類、またはこれら賦形剤相互の混合物から選択される、適当な生理的に許容される賦形剤との混合物として、該活性物質 1 および 2 を含む、請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

該賦形剤が 250 μ m まで、好ましくは 10 ~ 150 μ m なる範囲の最大平均粒径を持つ、請求項 11 記載の吸入性粉末。

【請求項 13】

請求項 11 または 12 に記載の吸入性粉末を含むことを特徴とする、カプセル。

20

【請求項 14】

該組成物が吸入性の粉末であり、該粉末が、その成分として、唯一の活性物質 1 および 2 を含む、請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 15】

該組成物がプロペラント 含有吸入性エアゾルであり、該エアゾルが、溶解したまたは分散した状態で該活性物質 1 および 2 を含む、請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 16】

該エアゾルが、プロペラントガスとして、n-プロパン、n-ブタンまたはイソブタン等の炭化水素、またはメタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパンまたはシクロブタンの塩素化および/またはフッ素化誘導体等のハロ炭化水素を含む、請求項 15 記載の医薬組成物。

30

【請求項 17】

該プロペラントガスが、TG134a、TG227 またはこれらの混合物である、請求項 16 記載のプロペラント 含有吸入性エアゾル。

【請求項 18】

該エアゾルが、場合により、補助溶媒、安定剤、界面活性剤、酸化防止剤、滑剤および pH を調節するための手段から選択される、1 またはそれ以上の他の成分を含む、請求項 15、16 または 17 記載のプロペラント 含有吸入性エアゾル。

【請求項 19】

該エアゾルが 5 質量 % までの該活性物質 1 および/または 2 を含むことができる、請求項 15 ~ 18 の何れか 1 項に記載のプロペラント 含有吸入性エアゾル。

40

【請求項 20】

該組成物がプロペラントを含まない吸入性の溶液または懸濁液であり、該溶液または懸濁液が、溶媒として、水、エタノールまたは水とエタノールとの混合物を含む、請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 21】

pH が 2 ~ 7、好ましくは 2 ~ 5 なる範囲にある、請求項 20 記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項 22】

該 pH を、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸

50

、マレイン酸、琥珀酸、フマル酸、酢酸、蟻酸およびプロピオン酸またはこれらの混合物からなる群から選択される酸によって調節する、請求項21記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項23】

該溶液または懸濁液が、場合により、他の補助溶剤および/または賦形剤を含む、請求項20～22の何れか1項に記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項24】

該溶液または懸濁液が、ヒドロキシル基または他の極性基を含む補助溶剤として、例えばアルコール、特にイソプロピルアルコール、グリコール、特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコールおよびポリエチレン脂肪酸エステルを含む、請求項23記載の吸入性の溶液または懸濁液。

10

【請求項25】

該溶液または懸濁液が、賦形剤として、界面活性剤、安定化剤、錯化剤、酸化防止剤および/または保存剤、香味付与剤、薬理的に許容される塩および/又はビタミンを含む、請求項23または24の何れかに記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項26】

該溶液または懸濁液が、錯化剤として、エデト酸またはエデト酸の塩、好ましくはエデト酸ナトリウムを含む、請求項25記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項27】

該溶液または懸濁液が、酸化防止剤として、アスコルビン酸、ビタミンA、ビタミンEおよびトコフェロールからなる群から選択される化合物を含む、請求項25または26の何れかに記載の吸入性の溶液または懸濁液。

20

【請求項28】

該溶液または懸濁液が、保存剤として、セチルピリジニウムクロリド、ベンザルコニウムクロリド、安息香酸および安息香酸塩から選択される化合物を含む、請求項25、26または27の何れかに記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項29】

該溶液または懸濁液が、該活性物質1および2並びに該溶剤に加えて、塩化ベンザルコニウムおよびエデト酸ナトリウムのみを含む、請求項23～28の何れか1項に記載の吸入性の溶液または懸濁液。

30

【請求項30】

該溶液または懸濁液が、該活性物質1および2並びに該溶剤に加えて、塩化ベンザルコニウムのみを含む、請求項23～28の何れか1項に記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項31】

該溶液または懸濁液が、濃縮物または直ぐに使用できる殺菌した吸入性の溶液または懸濁液である、請求項20～30の何れか1項に記載の吸入性の溶液または懸濁液。

【請求項32】

吸入器、好ましくはハンディー吸入器における、請求項13記載のカプセルの使用。

【請求項33】

W0 91/14468に記載の吸入器またはW0 97/12687の図6aおよび6bに記載の吸入器で噴霧するための、請求項20～30の何れか1項に記載の吸入性溶液の使用。

40

【請求項34】

ベンチュリーの原理または他の原理によって、超音波または圧縮空気で吸入性のエアゾルを生成する、エネルギー作動式の自立型または持運び可能なネブライザーで噴霧するための、請求項31記載の吸入性溶液の使用。

【請求項35】

気道の炎症性のまたは閉塞性の諸疾患を治療するための、医薬を調製するための、請求項1～31の何れか1項に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

50

【 0 0 0 1 】

本発明は、抗コリン作動薬およびPDE-IV阻害剤を主成分とする新規な医薬組成物、その製造方法および呼吸性諸疾患の治療におけるその使用に関するものである。

【 0 0 0 2 】

本発明は、抗コリン作動薬およびPDE-IV阻害剤を主成分とする新規な医薬組成物、その製造方法および呼吸性諸疾患の治療におけるその使用に関するものである。

驚いたことに、気道の炎症性および閉塞性の諸疾患において、一種以上、好ましくは一種の抗コリン作動薬を、一種以上、好ましくは一種のPDE-IV阻害剤と共に使用した場合に、予想外に有利な治療上の効果、特に相乗効果が観測できる。この相乗効果の観点から、本発明の医薬の組合せは、通常の方法での単独療法において使用された、個々の化合物の場合に見られるよりも、少量で使用する事ができる。更に、この組合せは、例えばPDE-IV阻害剤を投与した場合に、起こる可能性のあるような、望まぬ副作用を減じる。

上記効果は、これら二種の活性物質を、単一の活性物質処方物として、同時に投与した場合、およびこれら活性物質を別々の処方物として連続的に投与した場合両者において観測できる。本発明によれば、これら二種の活性物質成分を、単一の処方物として同時に投与することが好ましい。

【 0 0 0 3 】

本発明の範囲内において、用語「抗コリン作動薬 1」とは、好ましくはチオトロピウム(tiotropium)塩、オキシトロピウム(oxitropium)塩およびイプラトロピウム(ipratropium)塩からなる群から選択され、最も好ましくはチオトロピウム塩およびイプラトロピウム塩からなる群から選択される塩を意味する。上記塩において、カチオンチオトロピウム、オキシトロピウムおよびイプラトロピウムが、薬理的に活性な成分である。本特許出願の範囲内において、上記カチオンのあらゆる言及は、番号 1' の使用により示される。化合物 1 に関するあらゆる言及は、当然その成分 1' (チオトロピウム、オキシトロピウムまたはイプラトロピウム) に対する言及をも包含する。

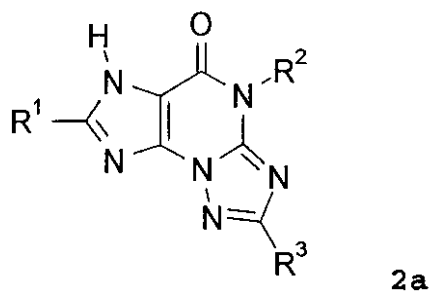
本発明の範囲内で使用可能な塩 1 とは、チオトロピウム、オキシトロピウムまたはイプラトロピウムに加えて、その対イオン(アニオン)として塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホネートまたはp-トルエンスルホネートを含む化合物を意味する。本発明の範囲内においては、該塩 1 全ての中で、メタンスルホネート、塩化物、臭化物およびヨウ化物が好ましく、メタンスルホネートおよび臭化物が、特に重要である。本発明においてとりわけ重要なのは、チオトロピウムブロミド、オキシトロピウムブロミドおよびイプラトロピウムブロミドから選択される塩 1 である。チオトロピウムブロミドが、特に好ましい。

【 0 0 0 4 】

本発明の範囲内において、PDE-IV阻害剤(以下化合物または活性物質 2 と言う)とは、エンプロフィリン、ロフルミラスト、アリフロ、bay-198004、CP-325、366、BY343、D-4396 (Sch-351591)、V-11294A、AWD-12-281、および以下の一般式 2a の 3 環式含窒素ヘテロ環式化合物から選択される化合物を意味する：

【 0 0 0 5 】

【 化 1 】



【 0 0 0 6 】

ここでR¹はC₁-C₅-アルキル基、C₅-C₆-シクロアルキル基、フェニル、ベンジルまたは酸素

10

20

30

40

50

および窒素から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含むことができる、5-または6-員の、飽和または不飽和ヘテロ環式リングをあらわし、

R^2 は C_1-C_5 -アルキル基または C_2-C_5 -アルケニル基を表し、

R^3 は場合により C_1-C_4 -アルコキシ基、 C_5-C_6 -シクロアルキル基、フェノキシまたは酸素および窒素から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含むことができる、5-または6-員の、飽和または不飽和ヘテロ環式リングで置換されていても良い、 C_1-C_5 -アルキル基、又は C_5-C_6 -シクロアルキル基または場合により C_1-C_4 -アルコキシ基で置換されていても良い、フェニルまたはベンジル基を表し、

該化合物は、そのラセミ体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマーおよびこれらも混合物であってよく、場合によりその互変異性体であって良く、また場合によりその薬理的に許容される酸付加塩類であってても良い。

10

【0007】

上記一般式 2a の化合物の中で、本発明の範囲内で好ましく使用されるものは、上記一般式 2a において、 R^1 が C_1-C_4 -アルキル基、 C_5-C_6 -シクロアルキル基、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはフェニルをあらわし、 R^2 は C_1-C_4 -アルキル基または C_2-C_4 -アルケニル基を表し、 R^3 が場合により C_1-C_4 -アルコキシ基、 C_5-C_6 -シクロアルキル基、フェノキシ、(C_1-C_4 -アルコキシ)フェニルオキシ、ピペラジンまたはで置換されていても良い、 C_1-C_4 -アルキル基、 C_5-C_6 -シクロアルキル基または場合により C_1-C_4 -アルコキシ基で置換されていても良い、フェニルまたはベンジル基を表すものであり、該化合物は、場合によりそのラセミ体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマーおよびこれらも混合物であってよく、場合によりその互変異性体であって良く、また場合によりその薬理的に許容される酸付加塩類であってても良い。

20

【0008】

上記一般式 2a の化合物の中で、本発明の範囲内で最も好ましく使用されるものは、上記一般式 2a において、 R^1 がエチル、プロピル、ブチル、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、N-モルホリニルまたはフェニル基であり、 R^2 がエチル、プロピル、アリルまたはブテニル基を表し、 R^3 がエチル、プロピル、ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、フェニルエチル、フェノキシメチル、メトキシベンジルまたはN-ピロリルメチル基を表すものであり、該化合物は、場合によりそのラセミ体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマーおよびこれらも混合物であってよく、場合によりその互変異性体であって良く、また場合によりその薬理的に許容される酸付加塩類であってても良い。

30

最も好ましくは、該活性成分 2 として使用される該化合物は、上記一般式 2a において、 R^1 がエチル、n-プロピル、t-ブチル、シクロペンチル、3-テトラヒドロフリル、N-モルホリニルまたはフェニル基であり、 R^2 がエチルまたはn-プロピル基であり、エチル、i-プロピル、n-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルメチル、ベンジル、フェニルエチル、フェノキシメチル、4-メトキシベンジルまたはN-ピロリルメチル基を表すものであり、該化合物は、場合によりそのラセミ体、そのエナンチオマー、そのジアステレオマーおよびこれらも混合物であってよく、場合によりその互変異性体であって良く、また場合によりその薬理的に許容される酸付加塩類であってても良い。

40

【0009】

アルキル基(他の基の一部であるアルキル基をも含む)の例は、炭素原子数 1 ~ 5 の分岐および直鎖アルキル基、例えばメチル、エチル、i-プロピル、n-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチルまたはneo-ペンチル基である。略語 Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu等を、場合により上記基に対して使用することができる。

炭素原子数 5 または 6 のシクロアルキル基の例は、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基を含む。酸素および窒素から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含むことのできる、5-または6-員の飽和または不飽和ヘテロ環式リングの例は、フラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロフラノン、ブチロラクトン、ピラン、ピラン、ジオキサソラ

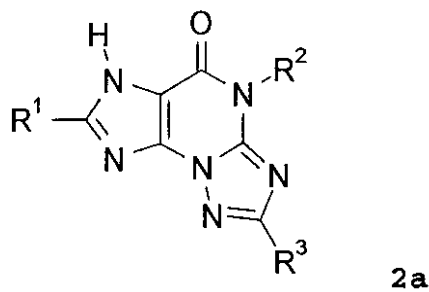
50

ン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ピロール、ピロリン、ピロリジン、ピラゾール、ピラゾリン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピリジン、ピペリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、モルホリン、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジンおよびピラゾリジンを包含する。

以下の表 1 に、本発明の範囲内で該化合物 1 と共に使用される、最も好ましい上記一般式 2a で示される化合物を列挙する。

【 0 0 1 0 】

【 化 2 】



10

【 0 0 1 1 】

【 表 1 】

No.	R ¹	R ²	R ³
1	シクロペンチル	n-プロピル	i-プロピル
2	シクロペンチル	n-プロピル	エチル
3	t-ブチル	エチル	4-メトキシベンジル
4	シクロペンチル	エチル	-CH ₂ CH ₂ -フェニル
5	3-テトラヒドロフリル	エチル	ベンジル
6	シクロペンチル	n-プロピル	n-プロピル
7	t-ブチル	エチル	ベンジル
8	フェニル	n-プロピル	n-プロピル
9	シクロペンチル	エチル	ベンジル
10	n-プロピル	n-プロピル	ベンジル
11	シクロペンチル	エチル	N-ピロリルメチル
12	シクロペンチル	n-プロピル	ベンジル
13	シクロペンチル	n-プロピル	t-ブチル
14	シクロペンチル	n-プロピル	n-ブチル
15	シクロペンチル	エチル	-CH ₂ -O-フェニル
16	N-モルホリニル	n-プロピル	ベンジル
17	シクロペンチル	エチル	シクロヘキシルメチル
18	エチル	エチル	シクロヘキシルメチル
19	n-プロピル	n-プロピル	シクロペンチル

20

30

40

【 0 0 1 2 】

該一般式 2a の化合物は、一般式 (I) で示される、上記化合物の幾つかに関して、従来技術 (Tenor 等, Chem. Ber., 1964, 97:1373-1382) に記載された方法と同様に調製できる。この文献を本発明の参考とする。

好ましくは、また該化合物 2 は、エンプロフィリン、ロフルミラスト、アリフロおよび AWD-12-281 から選択され、一方 AWD-12-281 および一般式 2a の上記化合物は、本発明による化合物 2 として特に好ましい。

本発明の範囲内において、上記 PDE-IV 阻害剤 2 に対するあらゆる言及は、存在し得る、該阻害剤の任意の薬理的に許容される、酸付加塩類をも包含する。

50

該化合物 2 から製造できる、該薬理的に許容される酸付加塩類とは、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、琥珀酸、乳酸、クエン酸、酒石酸またはマレイン酸との塩から選択される、薬理的に許容される塩を意味する。特に好ましい、本発明による化合物 2 の塩は、酢酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩およびメタンスルホン酸塩から選択されるものである。

【0013】

本発明による該化合物 1 および 2 の製薬上の組合せは、好ましくは吸入により投与される。適当なカプセル(インハレット(inhalettes))に収容された適当な吸入性の粉末は、適当な粉末吸入器を用いて投与できる。あるいは、また適当な吸入用エアゾルの適用によって、この薬物を吸入させることが可能である。これらは、またプロペラントガスとして、HF 10
A134a (TG134aとしても知られる)、HFA227 (TG227としても知られる)またはこれらの混合物を含む吸入用エアゾルをも含む。該薬物は、また該化合物 1 および 2 からなる該製薬上の組合せの、適当な溶液を用いて吸入することも可能である。

従って、一局面において、本発明は、該化合物 1 および 2 の組合せを含む、医薬組成物にも関連する。

【0014】

もう一つの局面では、本発明は、1 種以上の該化合物 1 の塩および 1 種以上の該化合物 2 を、場合によりそれらの溶媒和物または水和物として含む、医薬組成物に関連する。ここでも、該活性物質は、単一の調剤として組合せまたは二つの異なる処方物中に含めることができる。上記活性物質 1 および 2 を単一の調剤中に含む医薬組成物が、本発明において 20
好ましい。

もう一つの局面において、本発明は、治療上有効な量の該化合物 1 および 2 に加えて、製薬上許容される賦形剤を含む、医薬組成物に関する。別の局面において、本発明は、治療上有効な量の該化合物 1 および 2 以外に、如何なる製薬上許容される賦形剤をも含まない、医薬組成物に関する。

【0015】

本発明は、また気道の炎症性および/または閉塞性諸疾患、特に喘息または慢性の閉塞性肺疾患(COPD)、およびその合併症、例えば肺高血圧症、並びにアレルギー性および非アレルギー性の鼻炎を治療するための、治療上有効な量の該化合物 1 および 2 を含有する医薬組成物の製造における、該化合物 1 および 2 の使用にも関連する。 30

本発明は、また同時のあるいは継続的な投与によって、気道の炎症性および/または閉塞性諸疾患、特に喘息または慢性の閉塞性肺疾患(COPD)、およびその合併症、例えば肺高血圧症、並びにアレルギー性および非アレルギー性の鼻炎を治療するための、上記化合物 1 および 2 の製薬上の組合せの、治療上有効な量の同時のあるいは継続的な使用にも関連する。

本発明による該活性物質 1 および 2 の組合せにおいて、該成分 1 および 2 は、そのエナンチオマー、エナンチオマー混合物またはそのラセミ体として存在し得る。

【0016】

これら 2 種の活性物質 1 および 2 が、本発明による該活性物質の組合せにおいて使用できる割合は、変えることができる。該活性物質 1 および 2 は、その溶媒和物または水和物として存在し得る。該化合物 1 および 2 の選択により、本発明の範囲内において使用できる 40
質量比は、様々な該化合物の異なる分子量およびその異なる能力に基いて変動する。概して、本発明による該製薬上の組合せは、1:300~50:1、好ましくは1:250~40:1なる範囲内の質量比で該化合物 1 および 2 を含むことができる。該化合物 1 としてチオトロピウム塩を含む、特に好ましい製薬上の組合せにおいて、該化合物 1 対 2 の質量比は、最も好ましくは、イプラトロピウムまたはチオトロピウム 1' および 2 が、1:150~30:1、最も好ましくは1:50~20:1なる範囲内の割合で存在するような範囲内にある。

例えば、本発明の範囲を限定するつもりはないが、本発明による該化合物 1 および 2 の好ましい組合せは、以下のような質量比で、チオトロピウム 1' および PDE-IV 阻害剤 2 を含むことができる：

【 0 0 1 7 】

1:80、1:79、1:78、1:77、1:76、1:75、1:74、1:73、1:72、1:71、1:70、1:69、1:68、1:67、1:66、1:65、1:64、1:63、1:62、1:61、1:60、1:59、1:58、1:57、1:56、1:55、1:54、1:53、1:52、1:51、1:50、1:49、1:48、1:47、1:46、1:45、1:44、1:43、1:42、1:41、1:40、1:39、1:38、1:37、1:36、1:35、1:34、1:33、1:32、1:31、1:30、1:29、1:28、1:27、1:26、1:25、1:24、1:23、1:22、1:21、1:20、1:19、1:18、1:17、1:16、1:15、1:14、1:13、1:12、1:11、1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1。

該化合物 1 および 2 の組合せを含む、本発明の医薬組成物は、通常該化合物 1 および 2 が、用量中に、単位投薬量当たり 0.01 ~ 10000 μ g、好ましくは 0.1 ~ 2000 μ g、より好ましくは 1 ~ 1500 μ g、より一層良好には 50 ~ 1200 μ g なる範囲の量と一緒に存在する。例えば、本発明による該化合物 1 および 2 の組合せは、チオトロピウム 1' および PDE-IV 阻害剤を、単位投薬量当たりの全用量が、ほぼ以下に列挙する値となるような量で含む：

【 0 0 1 8 】

100 μ g、105 μ g、110 μ g、115 μ g、120 μ g、125 μ g、130 μ g、135 μ g、140 μ g、145 μ g、150 μ g、155 μ g、160 μ g、165 μ g、170 μ g、175 μ g、180 μ g、185 μ g、190 μ g、195 μ g、200 μ g、205 μ g、210 μ g、215 μ g、220 μ g、225 μ g、230 μ g、235 μ g、240 μ g、245 μ g、250 μ g、255 μ g、260 μ g、265 μ g、270 μ g、275 μ g、280 μ g、285 μ g、290 μ g、295 μ g、300 μ g、305 μ g、310 μ g、315 μ g、320 μ g、325 μ g、330 μ g、335 μ g、340 μ g、345 μ g、350 μ g、355 μ g、360 μ g、365 μ g、370 μ g、375 μ g、380 μ g、385 μ g、390 μ g、395 μ g、400 μ g、405 μ g、410 μ g、415 μ g、420 μ g、425 μ g、430 μ g、435 μ g、440 μ g、445 μ g、450 μ g、455 μ g、460 μ g、465 μ g、470 μ g、475 μ g、480 μ g、485 μ g、490 μ g、495 μ g、500 μ g、505 μ g、510 μ g、515 μ g、520 μ g、525 μ g、530 μ g、535 μ g、540 μ g、545 μ g、550 μ g、555 μ g、560 μ g、565 μ g、570 μ g、575 μ g、580 μ g、585 μ g、590 μ g、595 μ g、600 μ g、605 μ g、610 μ g、615 μ g、620 μ g、625 μ g、630 μ g、635 μ g、640 μ g、645 μ g、650 μ g、655 μ g、660 μ g、665 μ g、670 μ g、675 μ g、680 μ g、685 μ g、690 μ g、695 μ g、700 μ g、705 μ g、710 μ g、715 μ g、720 μ g、725 μ g、730 μ g、735 μ g、740 μ g、745 μ g、750 μ g、755 μ g、760 μ g、765 μ g、770 μ g、775 μ g、780 μ g、785 μ g、790 μ g、795 μ g、800 μ g、805 μ g、810 μ g、815 μ g、820 μ g、825 μ g、830 μ g、835 μ g、840 μ g、845 μ g、850 μ g、855 μ g、860 μ g、865 μ g、870 μ g、875 μ g、880 μ g、885 μ g、890 μ g、895 μ g、900 μ g、905 μ g、910 μ g、915 μ g、920 μ g、925 μ g、930 μ g、935 μ g、940 μ g、945 μ g、950 μ g、955 μ g、960 μ g、965 μ g、970 μ g、975 μ g、980 μ g、985 μ g、990 μ g、995 μ g、1000 μ g、1005 μ g、1010 μ g、1015 μ g、1020 μ g、1025 μ g、1030 μ g、1035 μ g、1040 μ g、1045 μ g、1050 μ g、1055 μ g、1060 μ g、1065 μ g、1070 μ g、1075 μ g、1080 μ g、1085 μ g、1090 μ g、1095 μ g、1100 μ g 等。上記の単位投薬量当たりの示唆された用量は、実際に列挙した数値のみに限定されるものではなく、例示の目的で記載された用量であると考えべきである。勿論、約 $\pm 2.5 \mu$ g なる範囲内で、上記数値近傍で揺らぐことのできる用量も、例示の目的で上に与えられた値に含まれる。これら用量範囲において、該活性物質 1' および 2 は、上に与えられた質量比で存在できる。

【 0 0 1 9 】

例えば、本発明の範囲を制限することなしに、本発明による該化合物 1 および 2 の組合せは、各単一の用量に対して、以下に列挙するような量で、チオトロピウム 1' および PDE-IV 阻害剤を含むことができる：5 μ g のチオトロピウム 1' および 25 μ g の該化合物 2、5 μ g のチオトロピウム 1' および 50 μ g の該化合物 2、5 μ g のチオトロピウム 1' および 100 μ g の該化合物 2、5 μ g のチオトロピウム 1' および 200 μ g の該化合物 2、5 μ g のチオトロピウム 1' および 300 μ g の該化合物 2、5 μ g のチオトロピウム 1' および 400 μ g の該化合物 2、5 μ g のチオトロピウム 1' および 500 μ g の該化合物 2、5 μ g のチオトロピウム 1' および 600 μ g の該化合物 2、5 μ g のチオトロピウム 1' および 700 μ g の該化合物 2、5 μ g のチオトロピウム 1' および 800 μ g の該化合物 2、5 μ g のチオトロピウム 1' および 900

30

40

50

30

40

50

よび500 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物1および600 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物1
および700 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物1および800 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物
1および900 μ gの化合物2、22.5 μ gの化合物1および1000 μ gの化合物2、25 μ gの化合
物1および25 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および50 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1
および100 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および200 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1お
よび300 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および400 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1およ
び500 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および600 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1およ
び700 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および800 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1およ
び900 μ gの化合物2、25 μ gの化合物1および1000 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1およ
び25 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および50 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1およ
び100 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および200 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1およ
び300 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および400 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1およ
び500 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および600 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1およ
び700 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および800 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1およ
び900 μ gの化合物2、45 μ gの化合物1および1000 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1およ
び25 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および50 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1およ
び100 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および200 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1およ
び300 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および400 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1およ
び500 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および600 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1およ
び700 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および800 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1およ
び900 μ gの化合物2、50 μ gの化合物1および1000 μ gの化合物2。

10

20

【0022】

本発明による化合物1および2を含む活性物質の組合せは、好ましくは吸入により投与さ
れる。この目的のためには、成分1および2は、吸入に適した形状で入手する必要がある
。吸入性の調剤は、吸入性の粉末、プロペラント-含有計量エアゾルまたはプロペラント
を含まない吸入性の溶液を含む。該活性物質1および2の組合せを含む本発明による吸入
性の粉末は、該活性物質自体または生理的に許容される賦形剤と該活性物質との混合物か
らなるものであり得る。本発明の範囲内において、プロペラントを含まない吸入性の溶液
は、また直ぐに使用できる濃縮物または無菌の吸入性溶液をも包含する。本発明による調
剤は、単一の処方物中で一緒に、または2種の別々の処方物中に含めることができる。本
発明の範囲内で使用可能な、これら処方物を、本明細書の以下の部分においてより詳しく
説明する。

30

【0023】

A) 本発明による活性物質1および2の組合せを含む、吸入性粉末：

本発明の該吸入性の粉末は、該活性物質1および2を、それ自体または適当な生理的に許
容される賦形剤との混合物の何れかとして含むことができる。
該活性物質1および2が、生理的に許容される賦形剤との混合物として存在する場合、以
下に記載する生理的に許容される賦形剤を使用して、本発明によるこれら吸入性の粉末を
調製することができる：単糖類(例えば、グルコースまたはアラビノース)、二糖類(例
えば、ラクトース、サッカロース、マルトース)、オリゴ糖および多糖類(例えば、デキスト
ラン)、多価アルコール(例えば、ソルビトール、マニトールおよびキシリトール)、塩(例
えば、塩化ナトリウムおよび炭酸カルシウム)またはこれら賦形剤相互の混合物。好まし
くは、単糖類または二糖類が使用されるが、ラクトースまたはグルコースの使用が特に好
ましいが、その水和物に制限されない。本発明の目的にとって、ラクトースが特に好まし
い賦形剤であるが、ラクトース-水和物が最も好ましい。

40

【0024】

本発明による該吸入性粉末の範囲内において、該賦形剤は250 μ mまで、好ましくは10~15
0 μ m、最も好ましくは15~80 μ mなる範囲の最大平均粒子径を持つ。上記の賦形剤に、1~
9 μ mなる平均粒径を持つより微細な賦形剤画分を添加することが、しばしば適当であると
考えられる。これらより微細な賦形剤も、前に列挙した可能な賦形剤の群から選択される

50

。最後に、本発明による吸入性の粉末を調製するためには、微細化された活性物質 1 および 2、好ましくは $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $1 \sim 5 \mu\text{m}$ なる範囲の平均粒径を持つ該活性物質を、該賦形剤混合物に添加する。粉碎し、微粉化し、最後に上記成分と一緒に混合することによって、本発明の吸入性粉末を製造する方法は、従来から知られている。本発明による吸入性の粉末は、該活性成分 1 および 2 両者を含む単一の粉末混合物、あるいは該活性成分 1 または 2 のみを含む別々の吸入性混合物の何れかとして、調製しかつ投与することができる。

【0025】

本発明による吸入性の粉末は、当分野において公知の吸入器を用いて投与できる。該活性物質 1 および 2 に加えて、生理的に許容される賦形剤を含む本発明の吸入性の粉末は、例えば US 4570630A に記載されているような計量チャンバーを用いる供給源から、単一投与量を放出する吸入器によって、あるいは DE 3625685A に記載されているような他の手段によって投与できる。好ましくは、該活性物質 1 および 2 に加えて、生理的に許容される賦形剤を含む本発明の吸入性の粉末は、例えば WO 94/28958 に記載されているような吸入器で使用される、カプセル(所謂インハレット(inhalettes)を製造するための)内に収容する。

インハレット状の本発明の薬剤の組合せを使用するための、特に好ましい吸入器を、図 1 に示す。

【0026】

カプセルから粉末化された医薬組成物を吸入するための、この吸入器(ハンディー吸入器(Handyhaler))は、2つの窓 2 を含むハウジング 1、空気導入口があり、かつスクリーンハウジング 4 を介して固定されたスクリーン 5 を備えたデッキ 3、2つの鋭いピン 7 を備え、パネ 8 に対して移動できる押しボタン 9 を有する、デッキ 3 と接続された吸入チャンバー 6、およびスピンドル 10 を介して該ハウジング 1、該デッキ 3 およびカバー 11 と接続して、迅速な開閉が可能なマウスピース 12 によって特徴付けられる。

本発明による該吸入性の粉末が、上記の好ましい利用のためにカプセル(インハレット)に収容されている場合、各カプセルに収容すべきその量は、 $1 \sim 30\text{mg}$ 、好ましくは $3 \sim 20\text{mg}$ 、より具体的には $5 \sim 10\text{mg}$ の吸入性粉末を、一カプセルにつき収容すべきである。本発明によれば、これらカプセルは、各単一投与に対して、上記のように該活性物質 1 および 2 の用量を、一緒にまたは別々に含む。

【0027】

B) 活性物質 1 および 2 の組合せを含む、プロペラント ガス推進式吸入エアゾル

本発明によるプロペラントガスを含む吸入エアゾルは、該プロペラントガス中に溶解された、または分散された状態で、該物質 1 および 2 を含むことができる。これら物質 1 および 2 は、別々の処方物中に、または単一の調剤中に存在することができ、ここで該物質 1 および 2 は、両者ともに溶解しているか、両者共に分散しているか、あるいは一方の成分のみが溶解し、かつ他方の成分が分散している。本発明による吸入エアゾルを調製するのに使用できる該プロペラントガスは、従来技術において知られている。適当なプロペラントガスは炭化水素、例えば n-プロパン、n-ブタンまたはイソブタンおよびハロ炭化水素、例えば好ましくはメタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパンまたはシクロブタンのフッ素化誘導体からなる群から選択される。上記プロペラントガスは、単独でまたはその混合物として使用できる。特に好ましいプロペラントガスは、TG134a、TG227 およびこれらの混合物から選択されるハロゲン化アルカン誘導体である。

【0028】

本発明のプロペラント 推進吸入エアゾルは、また補助溶剤、安定剤、界面活性剤、酸化防止剤、滑剤および pH 調節剤等の他の成分を含むこともできる。これら成分全ては、当分野において公知である。

本発明によるプロペラントガスを含む吸入エアゾルは、5 質量%までの該活性物質 1 および/または 2 を含むことができる。本発明によるエアゾルは、例えば $0.002 \sim 5$ 質量%、 $0.01 \sim 3$ 質量%、 $0.015 \sim 2$ 質量%、 $0.1 \sim 2$ 質量%、 $0.5 \sim 2$ 質量%または $0.5 \sim 1$ 質量%の

10

20

30

40

50

活性物質 1 および/または 2 を含む。

該活性物質 1 および/または 2 が分散状態で存在する場合、該活性物質の粒子は、好ましくは $10\mu\text{m}$ までの、好ましくは $0.1\sim 5\mu\text{m}$ 、より好ましくは $1\sim 5\mu\text{m}$ なる範囲の平均粒径を持つ。

【0029】

上記本発明のプロペラント 推進吸入エアゾルは、当分野において公知の吸入器(MDI=計量投与量吸入器)を用いて吸入できる。従って、もう一つの局面によれば、本発明は上記のようなプロペラント 推進エアゾルとしての医薬組成物に関連し、これはこれらエアゾルを投与するのに適した一種以上の吸入器と組み合わせられる。更に、本発明は、本発明による上記のプロペラントガス 含有エアゾルを含むことにより特徴付けられる、吸入器に関連する。本発明は、また適当なバルブを備え、また適当な吸入機内で使用でき、更に本発明による上記のプロペラントガス 含有吸入エアゾルの一種を含む、カートリッジにも関連する。適当なカートリッジおよび本発明によるプロペラントガスを含む吸入性エアゾルで、これらカートリッジを満たす方法は、従来技術から公知である。

10

【0030】

C) 本発明による活性物質 1 および 2 の組合せを含む、プロペラントを含まない吸入性溶液または懸濁液：

プロペラントを含まない吸入性溶液または懸濁液として、本発明による該活性物質の組合せを使用することが特に好ましい。使用する溶剤は、水性またはアルコール性のものであり得、好ましくはエタノール性溶液である。該溶剤は水自体または水とエタノールとの混合物であり得る。水に対するエタノールの相対的な割合は制限されないが、その最大値は 70 容量%まで、より特定のには 60 容量%まで、および最も好ましくは 30 容量%までである。該容量の残部は水で補充される。別々にまたは一緒に該活性物質 1 および 2 を含む該溶液または懸濁液は、 $2\sim 7$ 、好ましくは $2\sim 5$ なる範囲の pH に、適当な酸を用いて調節される。この pH は、無機または有機酸から選択される酸を用いて調節できる。適当な無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸および/またはリン酸を含む。特に適した有機酸の例は、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、琥珀酸、フマル酸、酢酸、蟻酸および/またはプロピオン酸等を包含する。好ましい無機酸は、塩酸および硫酸である。該活性物質の一方と既に酸付加塩を形成している酸を用いることも可能である。該有機酸としては、アスコルビン酸、フマル酸およびクエン酸が好ましい。所望ならば、上記酸の混合物を、特に酸性化性能に加えて、他の特性、例えば香味付与、酸化防止性または錯化剤としての特性をも併せ持つ酸、例えばクエン酸またはアスコルビン酸の場合に、使用することができる。本発明によれば、該 pH の調節のために塩酸を使用することが特に好ましい。

20

30

【0031】

本発明によれば、エデト酸(EDTA)またはその公知の塩の一種、エデト酸ナトリウムの、安定剤または錯化剤としての添加は、本発明の処方物では不要である。他の態様では、この化合物またはこれら化合物を含むことができる。好ましい一態様において、エデト酸ナトリウムに基く含有率は、 $100\text{mg}/100\text{ml}$ 未満、好ましくは $50\text{mg}/100\text{ml}$ 未満、より好ましくは $20\text{mg}/100\text{ml}$ 未満である。一般に、エデト酸ナトリウムの含有率が $0\sim 10\text{mg}/100\text{ml}$ なる範囲にある、吸入性溶液が好ましい。

40

補助溶剤および/または他の賦形剤は、本発明のプロペラントを含まない吸入性溶液に添加できる。好ましい補助溶剤は、ヒドロキシル基または他の極性基を含むもの、例えばアルコール、特にイソプロピルアルコール、グリコール、特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコールおよびポリオキシエチレン脂肪酸エステルである。本明細書において、用語賦形剤および添加剤とは、活性物質ではないが、該活性物質またはその混合物と共に、薬理的に適当な溶剤中に処方して、該活性物質を含む処方物の定性的特性を改善することのできる、薬理的に許容される任意の物質を意味する。好ましくは、これら物質は、薬理的作用を持たず、あるいは所望の療法との関連において、認識できるある

50

いは少なくとも望ましくない薬理作用を持たない。該賦形剤および添加剤は、例えば界面活性剤、例えば大豆レシチン、オレイン酸、ソルビタンエステル、例えばポリソルベート、ポリビニルピロリドン、他の安定剤、錯化剤、完成された薬剤処方物の保存寿命を保証しまたは延長する酸化防止剤および/または保存剤、香味付与剤、ビタミンおよび/または当分野において公知の他の添加剤を包含する。該添加剤は、更に等張剤として、薬理的に許容される塩、例えば塩化ナトリウムをも含む。

【0032】

好ましい賦形剤は、例えばpHの調節に使用されていないことを条件に、アスコルビン酸等の酸化防止剤、ビタミンA、ビタミンE、トコフェロールおよび人体において生じる同様なビタミンおよびプロビタミンを包含する。

保存剤は、病原体による汚染から該処方物を保護するために、使用することができる。適当な保存剤は当分野において公知のものであり、特に当分野において公知の濃度の、セチルピリジニウムクロリド、ベンザルコニウムクロリドまたは安息香酸またはベンゾエート、例えばナトリウムベンゾエートである。上記保存剤は、好ましくは50mg/100mlまで、より好ましくは5~20mg/100mlなる範囲の濃度で存在する。

好ましい処方物は、溶剤としての水および該活性物質1および2の組合せに加えて、ベンザルコニウムクロリドおよびエデト酸ナトリウムのみを含む。もう一つの好ましい態様では、エデト酸ナトリウムは存在しない。

【0033】

本発明によるプロペラントを含まない吸入性溶液は、特に数秒間以内に、治療上の投与量の、少量の液体処方物を噴霧することのできる類の吸入器を用いて投与して、治療上の吸入に適したエアゾルを生成する。本発明の範囲内において、好ましい吸入器は、100 μ L未満、好ましくは50 μ L未満、より好ましくは20~30 μ Lの活性物質の溶液を、好ましくは一回のスプレイ操作で噴霧して、平均粒径20 μ m未満、好ましくは10 μ m未満のエアゾルを、該エアゾルの吸入可能な部分が治療上有効な量に相当するように、生成することのできるものである。

計量した量の吸入用液状医薬組成物を、プロペラントによらずに放出するための、この種の装置は、例えば国際特許出願W0 91/14468およびW0 97/12687(cf. 特に図6aおよび6b)に記載されている。ここに記載されているネブライザー(装置)は、RespimatTMなる名称の下で知られている。

このネブライザー(RespimatTM)は、有利には該活性物質1および2の組合せを含む、本発明の吸入可能なエアゾルを生成するのに使用できる。その円筒状の形状および長さ9~15cmおよび幅2~4cm未満の取り扱い易いサイズのために、このデバイスは、患者が常に携行することができる。このネブライザーは、小さなノズルを介して、高い圧力を用いて、薬剤処方物の所定の体積を噴霧して、吸入性のエアゾルを生成する。

【0034】

好ましい噴霧器は、本質的に上部ハウジング部分、ポンプハウジング、ノズル、閉鎖機構、バネハウジング、バネおよび貯蔵容器からなり、該上部ハウジング部分に固定され、かつその一端に、該ノズルまたはノズル集成装置を備えたノズル本体を含むポンプハウジング、バルブ本体を備えた中空プランジャー、該中空プランジャーが固定されており、かつ該上部ハウジング部分に配置された動力取り出しフランジ、該上部ハウジング部分に位置する閉鎖機構、内部に収容されたバネを含み、回転軸受けによって該上部ハウジング部分に回動可能に取り付けられたバネハウジング、軸方向に該バネハウジング上に取り付けられた下部ハウジング部分によって特徴付けられる。

該バルブ本体を備えた中空プランジャーは、W0 97/12687に記載されているデバイスに対応する。これは、部分的に該ポンプハウジングのシリンダ内に突き出ており、また該シリンダ内で軸方向に移動できる。特に図1~4、とりわけ図3およびその関連する説明部分を参照する。該バルブ本体を備えた中空プランジャーは、該バネが作動された瞬間に、その高圧末端において、該流体、即ち該計量された量の活性物質溶液に、5~60MPa(約50~600 bar)、好ましくは10~60MPa(約100~600 bar)なる圧力を及ぼす。10~50 μ Lなる

10

20

30

40

50

範囲の体積が好ましいが、 $10 \sim 20 \mu\text{L}$ なる範囲の体積が特に好ましく、また一回の噴霧当たり $15 \mu\text{L}$ なる体積が、最も好ましい。

【0035】

該バルブ本体は、好ましくは該バルブ本体に面した該中空プランジャーの端部に取り付けられる。

該ノズル本体内の該ノズルは、微小構造を持ち、即ちマイクロテクノロジーによって作られたものである。微小構造を持つバルブ本体は、例えばW0 94/07607に記載されており、この明細書の内容、特に図1および関連する説明を参考とする。

該バルブ本体は、例えば一緒にしっかりと結合された2枚のガラスおよび/またはシリコンシートからなり、少なくともその一つは、一以上の微小構造のチャンネルをもち、該チャンネルは該ノズル入口端部と該ノズルの出口端部とを接続している。該ノズルの出口端部には、深さ $2 \sim 10 \mu\text{m}$ および幅 $5 \sim 15 \mu\text{m}$ の、少なくとも一つの丸いまたは丸くない開口があり、その深さは好ましくは $4.5 \sim 6.5 \mu\text{m}$ なる範囲にあり、一方その長さは好ましくは $7 \sim 9 \mu\text{m}$ なる範囲にある。

10

【0036】

複数の好ましくは2つのノズル開口がある場合、該ノズル本体における該ノズルのスプレイ方向は、相互に平行に伸びているか、あるいは該ノズルの開口方向に相互に傾斜させることが可能である。該出口端部における少なくとも2つのノズル開口を持つノズル本体において、該スプレイの方向は、相互に対して $20 \sim 160^\circ$ 、好ましくは $60 \sim 150^\circ$ 、最も好ましくは $80 \sim 100^\circ$ なる範囲の角度とすることができる。該ノズルの開口は、好ましくは $10 \sim 200 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $10 \sim 100 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは $30 \sim 70 \mu\text{m}$ なる範囲の間隔で配置される。 $50 \mu\text{m}$ なる間隔が最も好ましい。該噴霧の方向は、従って該ノズルの開口近傍で一緒になるであろう。

20

該液状薬剤処方物は、 60MPa (600 bar)までの、好ましくは $20 \sim 30\text{MPa}$ ($200 \sim 300 \text{ bar}$)なる範囲の、入口圧力で該ノズル本体に突き当たり、また該ノズル開口を介して吸入性のエアゾルに霧化される。このエアゾルの好ましい粒径または液滴の径は、 $20 \mu\text{m}$ まで、好ましくは $3 \sim 10 \mu\text{m}$ なる範囲にある。

【0037】

該閉鎖機構は、機械的なエネルギーの貯蔵庫としてのバネ、好ましくは円筒状の圧縮コイルバネを含む。このバネは、動きが閉鎖部材の位置によって決定される、作動部材としての該動力取り出しフランジに作用する。この動力取り出しフランジの移動は、上部および下部停止手段によって正確に制限されている。このバネは、好ましくは動力増速機、例えば螺旋状スラストギアを介して、該上部ハウジング部分が、該下部ハウジング部分内の該バネハウジングと反対側に回転する際に、発生する外部トルクによって、偏向させられる。この場合、該上部ハウジング部分および該動力取り出しフランジは、単一のまたは複数のV字型ギアをもつ。

30

閉鎖表面を嵌合する該閉鎖部材は、該動力取り出しフランジの回りのリングに配置されている。これは、例えば本来動径方向に弾性的に変形する、プラスチックまたは金属製のリングからなる。このリングは、該噴霧器の軸に対して、直角をなす面内に配置される。このバネを偏向させた後、該閉鎖部材の該閉鎖表面は、該動力取り出しフランジの通路内に移動し、該バネが緩むのを防止する。この閉鎖部材は、ボタンによって動作させる。この作動ボタンは、該閉鎖部材と接続または結合されている。この閉鎖機構を作動させるためには、該作動ボタンを該環状面に対して平行に、好ましくは該噴霧器内で移動し、該変形性のリングを該環状面内で変形させる。該閉鎖機構の構成に関する詳細は、W0 97/20590に与えられている。

40

【0038】

該下部ハウジング部分は、該バネハウジング上で軸方向に押され、マウント、該スピンドルの駆動装置および該液体の貯蔵容器を覆う。

該噴霧器を動作させた場合、該上部ハウジング部分は該下部ハウジング部分に対して回転し、該下部ハウジング部分は、該バネハウジングを支持する。結果として、このバネは圧

50

縮され、該螺旋状スラストギアによって偏向され、また該閉鎖機構は自動的に嵌合する。該回転角は、360°分の整数度、例えば180度である。該バネが偏向されると同時に、該上部ハウジング部分における該動力取出し部分は、所定距離だけ移動し、該中空プランジャーは、該ポンプハウジング内のシリンダ内部に取り出され、その結果として、該流体の幾分か、該貯蔵容器から吸出され、該ノズル前方の高圧容器に送られる。

所望ならば、噴霧すべき流体を含む多数の交換可能な貯蔵容器を、次々と該噴霧器に送り出して、連続的に使用することもできる。該貯蔵容器は、本発明による水性エアゾル処方物を含む。

【0039】

この噴霧法は、穏やかに該作動ボタンを押すことにより開始する。結果として、該閉鎖機構は、該動力取出し部材用の通路を広げる。該偏向されたバネは、該プランジャーを該ポンプハウジングの該シリンダ内部に押込む。該流体は、霧化された状態で該噴霧器のノズルを離れる。

構成の更なる詳細は、PCT出願W0 97/12683およびW0 97/20590に記載されており、これら特許出願を本発明の参考とする。

該噴霧器(ネブライザー)の構成部品は、その目的に適した材料で作られる。該噴霧器のハウジングおよび作動可能な場合には、他の部品も、例えば射出成型によって、好ましくはプラスチックから作られる。医学的目的に対しては、生理的に安全な材料が用いられる。

W0 97/12687の図6a/6bと同等な、本特許出願に添付した図2a/2bは、ネブライザー(RespimatTM)を示し、これは本発明による水性エアゾル処方物を吸入するのに有利に使用できる

。図2aは、偏向されたバネを持つ噴霧器を通る、長手方向の断面図であり、一方図2bは、緩められたバネを持つ噴霧器を通る、長手方向の断面図である。

【0040】

該上部ハウジング部分(51)は、該ポンプハウジング(52)を含み、その端部には該噴霧器ノズル用のホルダ(53)が取付けられている。該ホルダには該ノズル本体(54)およびフィルタ(55)がある。該閉鎖機構の該動力取出しフランジ(56)内に固定された、該中空のプランジャー(57)は、部分的に該ポンプハウジングのシリンダ内に突出している。その端部において、該中空のプランジャーが、該バルブ本体を担持している。この中空プランジャーは、封止手段(59)によって封止される。該上部ハウジング部分の内部には、該停止手段(60)があり、その上には、該バネが緩んでいる場合に、該動力取出しフランジが隣接している。該動力取出しフランジ上には、該停止手段(61)があり、その上には、該バネが偏向されている場合に、該動力取出しフランジが隣接している。該バネを偏向させた後に、該閉鎖機構(62)は、該上部ハウジング部分において、該停止手段(61)と支持体(63)との間を移動する。該作動ボタン(64)は、該閉鎖部材と接続している。該上部ハウジング部分は、該マウスピース(65)で終端しており、またその上に配置できる保護カバー(66)によって封止される。

【0041】

圧縮バネ(68)を備えた、該バネハウジング(67)は、スナップインラグ(69)および回転軸受けによって、該上部ハウジング部分に、回動自在に取付けられている。該下部ハウジング部分(70)は、該バネハウジングに押付けられる。該バネハウジング内部には、噴霧すべき流体(72)用の、交換可能な貯蔵容器(71)がある。この貯蔵容器は、ストッパー(73)により封止され、これを介して該中空プランジャーが、該貯蔵容器内に突き出し、かつその端部において、該流体中に浸漬される(活性物質溶液の供給)。

機械的計数器用の該スピンドル(74)は、該バネハウジングのカバーに取付けられている。該上部ハウジング部分に面した該スピンドルの端部には、駆動ピニオン(75)がある。スライダ(76)が、該スピンドル上に位置する。

上記のネブライザーは、本発明によるエアゾル処方物を噴霧して、吸入に適したエアゾルを生成するのに適している。

【0042】

10

20

30

40

50

本発明による処方物を、上記方法を利用して(RespimatTM)噴霧する場合、放出される量は、該吸入器の全操作(噴霧動作)の少なくとも97%、好ましくは少なくとも98%において、該放出すべき量の25%以下、好ましくはその20%以下の許容量をもつ、所定量に対応すべきである。好ましくは、処方量の5~30mg、最も好ましくは処方量の5~20mgなる範囲を、各作動における規定された質量として放出する。

しかし、本発明の処方物は、上記以外の吸入器、例えばジェット流吸入器または他の固定式ネブライザーによって、噴霧することも可能である。

従って、更なる局面において、本発明は、上記のようなプロペラントを含まない吸入性溶液または懸濁液状態にある薬剤処方物と、これら処方物を投与するのに適した、デバイスとの組合せ、好ましくは該RespimatTMとの組み合わせに関する。好ましくは、本発明は、プロペラントを含まない吸入性溶液または懸濁液に係り、これは本発明による活性物質1および2の組合せと、RespimatTMなる名称の下で公知のデバイスとの組合せによって特徴付けられる。更に、本発明は、上記の吸入用デバイス、好ましくはRespimatTMに係り、これは上記のような本発明によるプロペラントを含まない吸入性溶液または懸濁液を含むことを特徴とする。

10

20

30

40

50

【0043】

本発明による該プロペラントを含まない吸入性の溶液または懸濁液は、直ぐに使用できる濃縮物または無菌吸入性溶液または懸濁液、並びにRespimatTM内で使用するように設計された上記の溶液および懸濁液の形態をとることができる。直ぐに使用できる処方物は、例えば等張性の塩溶液を添加することによって、該濃縮物から製造できる。直ぐに使用できる無菌処方物は、エネルギーで作動する固定されたまたは持運び可能なネブライザーを使用して投与することができ、該ネブライザーは超音波または圧縮空気により、ベンチュリーの原理または他の原理によって吸入性のエアゾルを生成し得る。

従って、もう一つの局面において、本発明は、上記のプロペラントを含まない吸入性の溶液または懸濁液としての、医薬組成物に関連し、これは濃縮物または直ぐに使用できる無菌処方物の形状であり、これら溶液を投与するのに適したデバイスと組み合わせられ、該デバイスが、エネルギーで作動する自立型のまたは持運び可能なネブライザーであり、該ネブライザーは、超音波または圧縮空気により、ベンチュリーの原理または他の方法によって吸入性のエアゾルを生成することを特徴とする。

【実施例】

【0044】

以下の実施例は、例としての以下の態様に本発明の範囲を限定することなしに、本発明を更に詳細に説明するのに役立つ。

出発物質

チオトロピウムブロミド：以下の処方例において使用するチオトロピウムブロミドは、欧州特許出願418 716 A1に記載のようにして得ることができる。

本発明の吸入性粉末を調製するために、結晶性のチオトロピウムブロミドー水和物を使用することも可能である。この結晶性のチオトロピウムブロミドー水和物は、以下に記載する方法で得ることができる。

【0045】

15.0 kgのチオトロピウムブロミドを、適当な反応容器内の水25.7 kg中に入れる。この混合物を、80 90 に加熱し、一定温度にて透明な溶液が生成されるまで攪拌する。水で湿らせた活性炭(0.8 kg)を、4.4 kgの水中に懸濁させ、この混合物を、該チオトロピウムブロミドを含む該溶液に添加し、得られる混合物を4.3 kgの水で洗浄する。かくして得た混合物を、80 90 にて少なくとも15分間攪拌し、次いで加熱したフィルタを通して濾過し、70 の外部温度まで予熱した装置に入れる。該フィルタを、8.6 kgの水で洗浄する。この装置の内容物を、20分毎に3 5 なる割合で20 25 まで冷却する。この装置を、更に冷水を用いて10 15 まで冷却し、少なくとも更に1時間攪拌することによって、結晶化を完了させる。該結晶を吸引フィルタ乾燥機を用いて分離し、この単離した結晶スラリーを、9 Lの冷水(10 15)および冷アセトン(10 15)で洗浄する。得られた該結晶を

、窒素気流中で2時間に渡り、25℃にて乾燥する。

収率：13.4 kgのチオトロピウムブロミド水和物(理論値の86%)。

【0046】

このようにして得たチオトロピウムブロミド水和物を、公知の方法で微細化し、本発明の規格に対応する平均粒径を持つ形状の、該活性物質を調製する。

処方物の例

A) 吸入性粉末

【0047】

【表2】

吸入性粉末1

10

成分	カプセル当たりの量(μg)
チオトロピウムブロミド	21.7
AWD-12-281	200
ラクトース	4778.3
総量	5000

【0048】

【表3】

吸入性粉末2

20

成分	カプセル当たりの量(μg)
チオトロピウムブロミド	21.7
AWD-12-281	125
ラクトース	4853.3
総量	5000

【0049】

【表4】

吸入性粉末3

30

成分	カプセル当たりの量(μg)
チオトロピウムブロミド×H ₂ O	22.5
AWD-12-281	250
ラクトース	4727.5
総量	5000

【0050】

【表5】

吸入性粉末4

40

成分	カプセル当たりの量(μg)
チオトロピウムブロミド	21.7
AWD-12-281	250
ラクトース	4728.3
総量	5000

【0051】

【表6】

吸入性粉末 5

成分	カプセル当たりの量(μ g)
チオトロピウムブロミド \times H ₂ O	22.5
AWD-12-281	495
ラクトース	4482.5
総量	5000

【 0 0 5 2 】

【 表 7 】

10

吸入性粉末 6

成分	カプセル当たりの量(μ g)
チオトロピウムブロミド	21.7
AWD-12-281	400
ラクトース	4578.3
総量	5000

【 0 0 5 3 】

【 表 8 】

20

吸入性粉末 7

成分	カプセル当たりの量(μ g)
チオトロピウムブロミド \times H ₂ O	22.5
一般式2aの化合物	250
ラクトース	4727.5
総量	5000

【 0 0 5 4 】

B) 吸入用のプロペラントガス 含有エアゾル

30

懸濁液エアゾル

【 0 0 5 5 】

【 表 9 】

懸濁液エアゾル 1

成分	量(質量%)
チオトロピウムブロミド	0.015
AWD-12-281	0.066
大豆レシチン	0.2
TG 134a: TG 227 = 2:3	全体を100とするのに必要な量

40

【 0 0 5 6 】

【 表 1 0 】

懸濁液エアゾル2

成分	量(質量%)
チオトロピウムブロミド	0.029
AWD-12-281	0.033
絶乾エタノール	0.5
イソプロピルミリステート	0.1
TG 227	全体を100とするのに必要な量

【0057】

10

【表11】

懸濁液エアゾル3

成分	量(質量%)
チオトロピウムブロミド	0.029
AWD-12-281	0.033
絶乾エタノール	0.5
イソプロピルミリステート	0.1
TG 227	全体を100とするのに必要な量

【0058】

20

【表12】

懸濁液エアゾル4

成分	量(質量%)
チオトロピウムブロミド	0.029
AWD-12-281	0.033
絶乾エタノール	0.5
イソプロピルミリステート	0.1
TG 227	全体を100とするのに必要な量

【0059】

30

【表13】

懸濁液エアゾル5

成分	量(質量%)
チオトロピウムブロミド	0.029
AWD-12-281	0.033
絶乾エタノール	0.5
イソプロピルミリステート	0.1
TG 227	全体を100とするのに必要な量

40

【国際公開パンフレット】

(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
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/069945 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/00 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01988
- (22) Internationales Anmeldedatum: 26. Februar 2002 (26.02.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 10: 10 772.2 7. März 2001 (07.03.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEADE, Christopher, John, Montague [GB/DE]; Burgstrasse 104, 55411 Bingen (DU). PAIRET, Michel [FR/DE]; August-Gerlach-Str. 22, 55442 Strömsberg (DU). PIEPER, Michael, Paul [DE/DE]; Selzthalstr. 108, 55218 Ingelheim (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 02/069945 A2

(54) Title: NOVEL MEDICAMENT COMPOSITIONS ON THE BASIS OF ANTICHOLINERGICS AND PDE IV INHIBITORS

(54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTEL-KOMPOSITIONEN AUF DER BASIS VON ANTICHOLINERGIKA UND PDE-IV-INHIBITOREN

(57) Abstract: The invention relates to novel medicament compositions on the basis of anticholinergics and PDE IV inhibitors, to methods for producing them and to the use thereof in the therapy of respiratory tract diseases.

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

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

**Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika
und PDE-IV-Inhibitoren**

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

Beschreibung der Erfindung

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

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

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

30 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Anticholinergika 1 Salze
verstanden, die bevorzugt ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus
Tiotropiumsalzen, Oxitropiumsalzen und Ipratropiumsalzen, besonders bevorzugt
sind dabei Tiotropiumsalze. In den vorstehend genannten Salzen stellen die
Kationen Tiotropium, Oxitropium und Ipratropium die pharmakologisch wirksamen
35 Bestandteile dar. Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist eine
Bezugnahme auf vorstehende Kationen durch Verwendung der Bezeichnung 1'
anzusehen. Eine Bezugnahme auf Verbindungen 1 schließt naturgemäß eine
Bezugnahme auf die Bestandteile 1' (Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium) mit
ein.

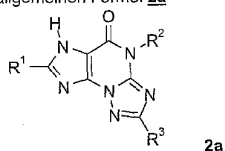
WO 02/069945

PCT/EP02/01988

2

Unter den im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Salzen **1** sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder Methylsulfat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von allen Salzen **1** das Methansulfonat, Chlorid, Bromid oder Iodid bevorzugt, wobei dem Methansulfonat oder dem Bromid besondere Bedeutung zukommt. Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung sind Salze **1**, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid und Ipratropiumbromid. Besonders bevorzugt ist das Tiotropiumbromid.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter PDE-IV-Inhibitoren (im Folgenden **2**) Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Enprofyllin, Roflumilast, Arflo, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A, AWD-12-281 sowie den tricyclischen Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel **2a**



- wobei
- 20** R^1 C₁-C₅-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder ein 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter heterocyclischer Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann;
- R^2 C₁-C₅-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;
- 25** R^3 C₁-C₅-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy oder durch einen 5- oder 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann, substituiert sein kann,
- 30** C₅-C₆-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

3

gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen
Säureadditionssalze.

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

- R^1 C₁-C₄-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl,
Piperazinyl, Morpholinyl oder Phenyl;
 R^2 C₁-C₄-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;
10 R^3 C₁-C₄-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy,
C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy, (C₁-C₄-Alkoxy)phenyloxy, Piperazin oder
Pyrrol substituiert sein kann, C₅-C₆-Cycloalkyl oder
gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl,
bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer
15 Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische,
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

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

- R^1 Ethyl, Propyl, Butyl, Cyclopentyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl,
N-Morpholinyl oder Phenyl;
 R^2 Ethyl, Propyl, Allyl oder Butenyl;
25 R^3 Ethyl, Propyl, Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, Phenylethyl,
Phenoxymethyl, Methoxybenzyl oder N-Pyrollylmethyl,
bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in
Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer
Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen
30 Säureadditionssalze.

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

- R^1 Ethyl, n-Propyl, tert-Butyl, Cyclopentyl, 3-Tetrahydrofuranyl, N-Morpholinyl
35 oder Phenyl;
 R^2 Ethyl oder n-Propyl;
 R^3 Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, n-Butyl, t-Butyl, Cyclopentyl, Cyclohexylmethyl,
Benzyl, Phenylethyl, Phenoxymethyl, 4-Methoxybenzyl oder

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

4

N-Pyrrollylmethyl, bedeuten können gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen betrachtet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl oder neo-Pentyl. Gegebenenfalls werden für vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, etc. verwendet.

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

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

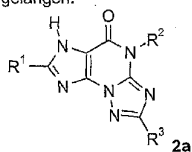


Tabelle 1:

Nr.	R ¹	R ²	R ³
1	Cyclopentyl	n-Propyl	i-Propyl
2	Cyclopentyl	n-Propyl	Ethyl
3	t-Butyl	Ethyl	4-Methoxybenzyl

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

5

Fortsetzung Tabelle 1:

Nr.	R ¹	R ²	R ³
4	Cyclopentyl	Ethyl	-CH ₂ CH ₂ Phenyl
5	3-Tetrahydrofuryl	Ethyl	Benzyl
6	Cyclopentyl	n-Propyl	n-Propyl
7	t-Butyl	Ethyl	Benzyl
8	Phenyl	n-Propyl	n-Propyl
9	Cyclopentyl	Ethyl	Benzyl
10	-n-Propyl	-n-Propyl	Benzyl
11	Cyclopentyl	Ethyl	N-Pyrrolylmethyl
12	Cyclopentyl	-n-Propyl	Benzyl
13	Cyclopentyl	-n-Propyl	-t-Butyl
14	Cyclopentyl	n-Propyl	n-Butyl
15	Cyclopentyl	Ethyl	-CH ₂ -OPhenyl
16	N-Morpholinyl	-n-Propyl	Benzyl
17	Cyclopentyl	Ethyl	Cyclohexylmethyl
18	Ethyl	Ethyl	Cyclohexylmethyl
19	n-Propyl	n-Propyl	Cyclopentyl

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

Weiterhin bevorzugt ist die Verbindung **2** ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Enpropylline, Roflumilast, Arifo und AWD-12-281, wobei AWD-12-281 sowie die vorstehend genannten Verbindungen der Formel **2a** als Verbindung **2** erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind.

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

Unter den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von **2** gebildet werden können, werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

6

verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure sind. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Verbindungen 2 die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Acetat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, und Methansulfonat.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2 erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a (auch TG134a genannt), HFA227 (auch TG227 genannt) oder deren Gemisch als Treibgas enthalten. Die inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter Lösungen der Arzneimittelkombination bestehend aus 1 und 2 erfolgen.

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

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

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

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1 und 2 zur Herstellung eines therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD),

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

7

sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension, daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis.

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

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

Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1 und 2 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Verbindungen 1 bzw. 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Verbindungen sowie aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkstärke. In der Regel können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die Verbindungen 1 und 2 in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:300 bis 50:1, bevorzugt von 1:250 bis 40:1, liegen. Bei den besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen, die Tiotropiumsalz als Verbindung 1 enthalten, liegen die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 besonders bevorzugt in einem Bereich, in dem Tiotropium 1 und 2 in Verhältnissen von 1:150 bis 30:1, ferner bevorzugt von 1:50 bis 20:1 enthalten sind.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 Tiotropium 1 und PDE-IV-Inhibitor 2 in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten:

1:80; 1:79; 1:78; 1:77; 1:76; 1:75; 1:74; 1:73; 1:72; 1:71; 1:70; 1:69; 1:68; 1:67; 1:66; 1:65; 1:64; 1:63; 1:62; 1:61; 1:60; 1:59; 1:58; 1:57; 1:56; 1:55; 1:54; 1:53; 1:52; 1:51; 1:50; 1:49; 1:48; 1:47; 1:46; 1:45; 1:44; 1:43; 1:42; 1:41; 1:40; 1:39; 1:38; 1:37; 1:36; 1:35; 1:34; 1:33; 1:32; 1:31; 1:30; 1:29; 1:28; 1:27; 1:26; 1:25; 1:24; 1:23; 1:22; 1:21; 1:20; 1:19; 1:18; 1:17; 1:16; 1:15; 1:14; 1:13; 1:12; 1:11; 1:10; 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5; 1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1; 7:1; 8:1; 9:1; 10:1; 11:1; 12:1; 13:1; 14:1; 15:1; 16:1; 17:1; 18:1; 19:1; 20:1.

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

8

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus **1** und **2** erfolgt üblicherweise so, daß **1** und **2** gemeinsam in Dosierungen von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg, besonders bevorzugt von **1** bis 1500µg, ferner bevorzugt von 50 bis 1200µg pro Einmalgabe enthalten sind.

- 5 Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus **1** und **2** eine solche Menge an Tiotropium **1'** und PDE-IV-Inhibitor **2**, daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg, 530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg, 580µg, 585µg, 590µg, 595µg, 600µg, 605µg, 610µg, 615µg, 620µg, 625µg, 630µg, 635µg, 640µg, 645µg, 650µg, 655µg, 660µg, 665µg, 670µg, 675µg, 680µg, 685µg, 690µg, 695µg, 700µg, 705µg, 710µg, 715µg, 720µg, 725µg, 730µg, 735µg, 740µg, 745µg, 750µg, 755µg, 760µg, 765µg, 770µg, 775µg, 780µg, 785µg, 790µg, 795µg, 800µg, 805µg, 810µg, 815µg, 820µg, 825µg, 830µg, 835µg, 840µg, 845µg, 850µg, 855µg, 860µg, 865µg, 870µg, 875µg, 880µg, 885µg, 890µg, 895µg, 900µg, 905µg, 910µg, 915µg, 920µg, 925µg, 930µg, 935µg, 940µg, 945µg, 950µg, 955µg, 960µg, 965µg, 970µg, 975µg, 980µg, 985µg, 990µg, 995µg, 1000µg, 1005µg, 1010µg, 1015µg, 1020µg, 1025µg, 1030µg, 1035µg, 1040µg, 1045µg, 1050µg, 1055µg, 1060µg, 1065µg, 1070µg, 1075µg, 1080µg, 1085µg, 1090µg, 1095µg, 1100µg oder 25
ähnliches beträgt. Vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe sind nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen, sondern dienen nur als beispielhaft offenbarte Dosierungen. Selbstverständlich sind beispielsweise auch Dosierungen, die um o.g. Zahlenwerte in einem Bereich von ca. 30 +/- 2,5µg schwanken, von den vorliegenden exemplarisch erläuterten Werten umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen können die Wirkstoffe **1'** und **2** in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten sein.

- Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können 35 die erfindungsgemäßen Kombinationen aus **1** und **2** eine solche Menge an Tiotropium **1'** und PDE-IV-Inhibitor **2** enthalten, daß pro Einmalgabe 5µg **1'** und 25µg **2**, 5µg **1'** und 50µg **2**, 5µg **1'** und 100µg **2**, 5µg **1'** und 200µg **2**, 5µg **1'** und 300µg **2**, 5µg **1'** und 400µg **2**, 5µg **1'** und 500µg **2**, 5µg **1'** und 600µg **2**, 5µg **1'** und 700µg **2**, 5µg **1'** und 800µg **2**, 5µg **1'** und 900µg **2**, 5µg **1'** und 1000µg **2**, 10µg **1'** und 25µg **2**,

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

9

10µg 1' und 50µg 2, 10µg 1' und 100µg 2, 10µg 1' und 200µg 2, 10µg 1' und 300µg 2, 10µg 1' und 400µg 2, 10µg 1' und 500µg 2, 10µg 1' und 600µg 2, 10µg 1' und 700µg 2, 10µg 1' und 800µg 2, 10µg 1' und 900µg 2, 10µg 1' und 1000µg 2, 18µg 1' und 25µg 2, 18µg 1' und 50µg 2, 18µg 1' und 100µg 2, 18µg 1' und 200µg 2, 18µg 1' und 300µg 2, 18µg 1' und 400µg 2, 18µg 1' und 500µg 2, 18µg 1' und 600µg 2, 18µg 1' und 700µg 2, 18µg 1' und 800µg 2, 18µg 1' und 900µg 2, 18µg 1' und 1000µg 2, 20µg 1' und 25µg 2, 20µg 1' und 50µg 2, 20µg 1' und 100µg 2, 20µg 1' und 200µg 2, 20µg 1' und 300µg 2, 20µg 1' und 400µg 2, 20µg 1' und 500µg 2, 20µg 1' und 600µg 2, 20µg 1' und 700µg 2, 20µg 1' und 800µg 2, 20µg 1' und 900µg 2, 20µg 1' und 1000µg 2, 36µg 1' und 25µg 2, 36µg 1' und 50µg 2, 36µg 1' und 100µg 2, 36µg 1' und 200µg 2, 36µg 1' und 300µg 2, 36µg 1' und 400µg 2, 36µg 1' und 500µg 2, 36µg 1' und 600µg 2, 36µg 1' und 700µg 2, 36µg 1' und 800µg 2, 36µg 1' und 900µg 2, 36µg 1' und 1000µg 2, 40µg 1' und 25µg 2, 40µg 1' und 50µg 2, 40µg 1' und 100µg 2, 40µg 1' und 200µg 2, 40µg 1' und 300µg 2, 40µg 1' und 400µg 2, 40µg 1' und 500µg 2 oder 40µg 1' und 600µg 2, 40µg 1' und 700µg 2, 40µg 1' und 800µg 2, 40µg 1' und 900µg 2, 40µg 1' und 1000µg 2 appliziert werden.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 Tiotropiumbromid bedeutet, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2:
 6µg 1 und 25µg 2, 6µg 1 und 50µg 2, 6µg 1 und 100µg 2, 6µg 1 und 200µg 2, 6µg 1 und 300µg 2, 6µg 1 und 400µg 2, 6µg 1 und 500µg 2, 6µg 1 und 600µg 2, 6µg 1 und 700µg 2, 6µg 1 und 800µg 2, 6µg 1 und 900µg 2, 6µg 1 und 1000µg 2, 12µg 1 und 25µg 2, 12µg 1 und 50µg 2, 12µg 1 und 100µg 2, 12µg 1 und 200µg 2, 12µg 1 und 300µg 2, 12µg 1 und 400µg 2, 12µg 1 und 500µg 2, 12µg 1 und 600µg 2, 12µg 1 und 700µg 2, 12µg 1 und 800µg 2, 12µg 1 und 900µg 2, 12µg 1 und 1000µg 2, 21,7µg 1 und 25µg 2, 21,7µg 1 und 50µg 2, 21,7µg 1 und 100µg 2, 21,7µg 1 und 200µg 2, 21,7µg 1 und 300µg 2, 21,7µg 1 und 400µg 2, 21,7µg 1 und 500µg 2, 21,7µg 1 und 600µg 2, 21,7µg 1 und 700µg 2, 21,7µg 1 und 800µg 2, 21,7µg 1 und 900µg 2, 21,7µg 1 und 1000µg 2, 24,1µg 1 und 25µg 2, 24,1µg 1 und 50µg 2, 24,1µg 1 und 100µg 2, 24,1µg 1 und 200µg 2, 24,1µg 1 und 300µg 2, 24,1µg 1 und 400µg 2, 24,1µg 1 und 500µg 2, 24,1µg 1 und 600µg 2, 24,1µg 1 und 700µg 2, 24,1µg 1 und 800µg 2, 24,1µg 1 und 900µg 2, 24,1µg 1 und 1000µg 2, 43,3µg 1 und 25µg 2, 43,3µg 1 und 50µg 2, 43,3µg 1 und 100µg 2, 43,3µg 1 und 200µg 2, 43,3µg 1 und 300µg 2, 43,3µg 1 und 400µg 2, 43,3µg 1 und 500µg 2, 43,3µg 1 und 600µg 2, 43,3µg 1 und 700µg 2, 43,3µg 1 und 800µg 2, 43,3µg 1 und 900µg 2, 43,3µg 1 und 1000µg 2, 48,1µg 1 und 25µg 2, 48,1µg 1 und 50µg 2, 48,1µg 1 und 100µg 2, 48,1µg 1 und 200µg 2, 48,1µg 1 und 300µg 2, 48,1µg 1 und 400µg 2, 48,1µg 1 und 500µg 2, 48,1µg 1 und 600µg 2, 48,1µg 1 und 700µg 2, 48,1µg 1 und 800µg 2, 48,1µg 1 und 900µg 2, 48,1µg 1 und 1000µg 2.

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

10

500µg 2, 48,1µg 1 und 600µg 2, 48,1µg 1 und 700µg 2, 48,1µg 1 und 800µg 2,
48,1µg 1 und 900µg 2 oder 48,1µg 1 und 1000µg 2.

- Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die
- 5 Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 Tiotropiumbromidmonohydrat bedeutet, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1 und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: 6,2µg 1 und 25µg 2, 6,2µg 1 und 50µg 2, 6,2µg 1 und 100µg 2, 6,2µg 1 und 200µg 2, 6,2µg 1 und 300µg 2, 6,2µg 1 und 400µg 2, 6,2µg 1 und 500µg 2, 6,2µg 1 und 600µg 2, 6,2µg 1 und 700µg 2, 6,2µg 1 und 800µg 2, 6,2µg 1 und 900µg 2, 6,2µg 1 und 1000µg 2, 12,5µg 1 und 25µg 2, 12,5µg 1 und 50µg 2, 12,5µg 1 und 100µg 2, 12,5µg 1 und 200µg 2, 12,5µg 1 und 300µg 2, 12,5µg 1 und 400µg 2, 12,5µg 1 und 500µg 2, 12,5µg 1 und 600µg 2, 12,5µg 1 und 700µg 2, 12,5µg 1 und 800µg 2, 12,5µg 1 und 900µg 2, 12,5µg 1 und 1000µg 2, 22,5µg 1 und 25µg 2, 22,5µg 1 und 50µg 2, 22,5µg 1 und 100µg 2, 22,5µg 1 und 200µg 2, 22,5µg 1 und 300µg 2, 22,5µg 1 und 400µg 2, 22,5µg 1 und 500µg 2, 22,5µg 1 und 600µg 2, 22,5µg 1 und 700µg 2, 22,5µg 1 und 800µg 2, 22,5µg 1 und 900µg 2, 22,5µg 1 und 1000µg 2, 25µg 1 und 25µg 2, 25µg 1 und 50µg 2, 25µg 1 und 100µg 2, 25µg 1 und 200µg 2, 25µg 1 und 300µg 2, 25µg 1 und 400µg 2, 25µg 1 und 500µg 2, 25µg 1 und 600µg 2, 25µg 1 und 700µg 2, 25µg 1 und 800µg 2, 25µg 1 und 900µg 2, 25µg 1 und 1000µg 2, 45µg 1 und 25µg 2, 45µg 1 und 50µg 2, 45µg 1 und 100µg 2, 45µg 1 und 200µg 2, 45µg 1 und 300µg 2, 45µg 1 und 400µg 2, 45µg 1 und 500µg 2, 45µg 1 und 600µg 2, 45µg 1 und 700µg 2, 45µg 1 und 800µg 2, 45µg 1 und 900µg 2, 45µg 1 und 1000µg 2, 50µg 1 und 25µg 2, 50µg 1 und 50µg 2, 50µg 1 und 100µg 2, 50µg 1 und 200µg 2, 50µg 1 und 300µg 2, 50µg 1 und 400µg 2, 50µg 1 und 500µg 2, 50µg 1 und 600µg 2, 50µg 1 und 700µg 2, 50µg 1 und 800µg 2, 50µg 1 und 900µg 2 oder 50µg 1 und 1000µg 2.

- Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 erfolgt bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1 und 2 in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden.
- Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgasaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.
- Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

11

die Wirkstoffkombination aus **1** und **2** entweder gemeinsam in einer oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

5

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

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

10

Sind die Wirkstoffe **1** und **2** im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane),
15 Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als
20 besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und
25 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der
30 erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff **1** und **2**, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt.
35 Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl **1** als auch **2** enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich **1** und **2** enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

12

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

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

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.

15 Dieser Inhalator (Handihaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen
 20 eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12.

Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend
 25 genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg, bevorzugt von 3 bis 20mg, bevorzugt 5 bis 10 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1 und 2 genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

30

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

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 und 2 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 und 2 in getrennten
 35 Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1 und 2 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können. Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

13

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

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

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

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

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten.

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

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

14

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

- Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und
- 5 Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60
- 10 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 und 2, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7; bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder
- 15 organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder
- 20 Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen
- 25 von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmacksstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.
- 30 Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden. Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en). In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf
- 35 Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/ 100ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/ 100ml.
- Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

15

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

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

Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten

10 Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt enthalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie
15 Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie
20 beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

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

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der
30 aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

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

Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

16

der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt
 5 zwischen 20 und 30 µL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 µm, bevorzugt weniger als 10 µm, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

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

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

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

- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- 30 - einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- 35 - ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

17

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

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

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

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

Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit
30 mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometern, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50
35 Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

18

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

Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrglieds in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

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

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

19

zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

5 In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

10 Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

15 Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

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

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

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

30 Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

20

Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

5

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

10

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

15

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

20

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

25

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

30

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

35

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

21

Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respimat®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

- 5 Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen
- 10 gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.
- 15 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet,
- 20 daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

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

Ausgangsmaterialien

- 30 Tiotropiumbromid:
Das in den nachfolgenden Formulierungsbeispielen eingesetzte Tiotropiumbromid kann wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 beschrieben, erhalten werden.
- 35 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver kann ebenfalls kristallines Tiotropiumbromidmonohydrat eingesetzt werden. Dieses kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat ist gemäß nachfolgend beschriebener Vorgehensweise erhältlich.

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

22

- In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der Apparateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.
- Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromidmonohydrat (86 % d. Th.)

- Das so erhaltene kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat wird nach bekannten Verfahren mikronisiert, um den Wirkstoff in Form der mittleren Teilchengröße bereitzustellen, die den erfindungsgemäßen Spezifikationen entspricht.

20

Formulierungsbeispiele

A) Inhalationspulver:

1)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
AWD-12-281	200
Lactose	4778,3
Summe	5000

25

2)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
AWD-12-281	125
Lactose	4853,3
Summe	5000

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

23

3)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid x H ₂ O	22,5
AWD-12-281	250
Lactose	4727,5
Summe	5000

5

4)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
AWD-12-281	250
Lactose	4728,3
Summe	5000

5)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid x H ₂ O	22,5
AWD-12-281	495
Lactose	4482,5
Summe	5000

10

6)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
AWD-12-281	400
Lactose	4578,3
Summe	5000

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

24

7)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid x H ₂ O	22,5
Verbindung der Formel 2a	250
Lactose	4727,5
Summe	5000

5 B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:

1) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,015
AWD-12-281	0,066
Sojalecithin	0,2
TG134a : TG227 = 2:3	ad 100

10 2) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
AWD-12-281	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

3) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
AWD-12-281	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

25

4) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
AWD-12-281	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

5 5) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
Verbindung der Formel 2a	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

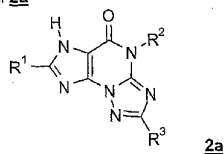
WO 02/069945

PCT/EP02/01988

26

Patentansprüche

- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Anticholinergika (1) in Kombination mit einem oder mehreren PDE-IV-Inhibitoren (2), gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate, gegebenenfalls in Form der Solvate oder Hydrate sowie gegebenenfalls gemeinsam mit einem pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff.
- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.
- 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1' oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß 1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiums Salzen, Oxitropiums Salzen oder Ipratropiums Salzen, bevorzugt Tiotropiums Salzen.
- 4) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß 1 in Form des Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats, bevorzugt in Form des Bromids enthalten ist.
- 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline, Roflumilast, Ariflo, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A, AWD-12-281 sowie den tricyclischen Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel 2a



- 30 wobei
 R¹ C₁-C₅-Alkyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder ein 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter heterocyclischer Ring, der ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten kann;

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

27

- R^2 C₁-C₅-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl;
 R^3 C₁-C₅-Alkyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy,
 C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenoxy oder durch einen 5- oder 6-gliedrigen,
 gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring, der ein oder zwei
 5 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff
 enthalten kann, substituiert sein kann,
 C₅-C₆-Cycloalkyl oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkoxy
 substituiertes Phenyl oder Benzyl, bedeuten können, gegebenenfalls in
 10 Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere
 und ihrer Gemische, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomere sowie
 gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen
 Säureadditionssalze.
- 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet,
 15 daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Enprofylline,
 Roflumilast, Arifo, AWD-12-281 sowie den tricyclischen
 Stickstoffheterocyclen der allgemeinen Formel 2a.
- 7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
 20 die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 in einem Bereich von 1:300 bis 50:1,
 bevorzugt von 1:250 bis 40:1 liegen.
- 8) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet,
 25 daß eine einmalige Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1
 und 2 von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg entspricht.
- 9) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet,
 daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 30 10) Arzneimittel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine
 Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver,
 treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder
 -suspensionen handelt.
- 35 11) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es ein
 Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten
 physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe
 bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide,
 Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinanderhält.

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

28

- 12) Inhalationspulver nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm aufweist.
- 5 13) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 11 oder 12.
- 10 14) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.
- 15 15) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 20 16) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluorierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.
- 25 17) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 30 18) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 15, 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß es gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Bestandteile ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel und Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthält.
- 35 19) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten kann.

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

29

- 20) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung oder -suspension handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 5 21) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß der pH 2 - 7, bevorzugt 2 - 5 beträgt.
- 22) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß der pH mittels einer Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure oder Gemischen davon, eingestellt wird.
- 10 23) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weitere Co-Solventien und/oder Hilfsstoffe enthält.
- 15 24) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Co-Solventien Bestandteile enthält, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- 20 25) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, Geschmacksstoffe, pharmakologisch unbedenkliche Salze und/oder Vitamine enthält.
- 25 26) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Editinsäure oder ein Salz der Editinsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthält.
- 30 35

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

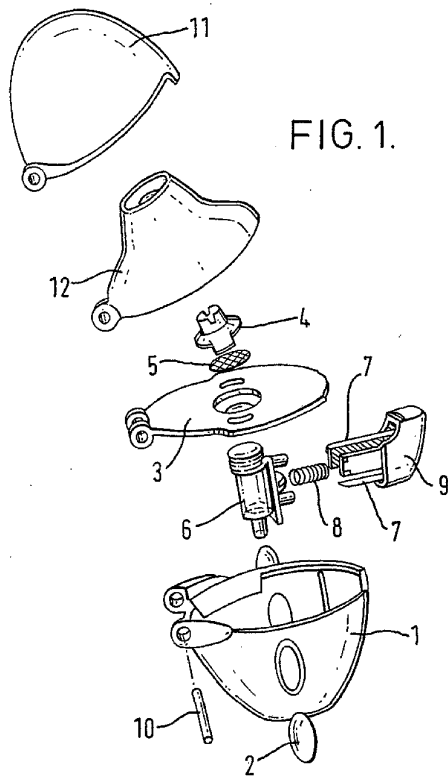
30

- 27) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Antioxidantien, Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin E und Tocopherole enthält.
- 5 28) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 25, 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Konservierungsmittel Verbindungen ausgewählt aus Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Benzoesäure und Benzoaten enthält.
- 10 29) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 23 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat enthält.
- 15 30) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 23 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid enthält.
- 20 31) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 20 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Konzentrat oder eine sterile gebrauchsfertige Inhalationslösung oder -suspension handelt.
- 32) Verwendung einer Kapsel gemäß Anspruch 13 in einem Inhalator, bevorzugt im Handihaler.
- 25 33) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß einem der Ansprüche 20 bis 30 zur Vernebelung in einem Inhalator gemäß der WO 91/14468 oder einem wie in den Figuren 6a und 6b der WO 97/12687 beschriebenen Inhalator.
- 30 34) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß Anspruch 31 zur Vernebelung in einem energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.
- 35 35) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 31 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen Atemwegserkrankungen.

WO 02/069945

PCT/EP02/01988

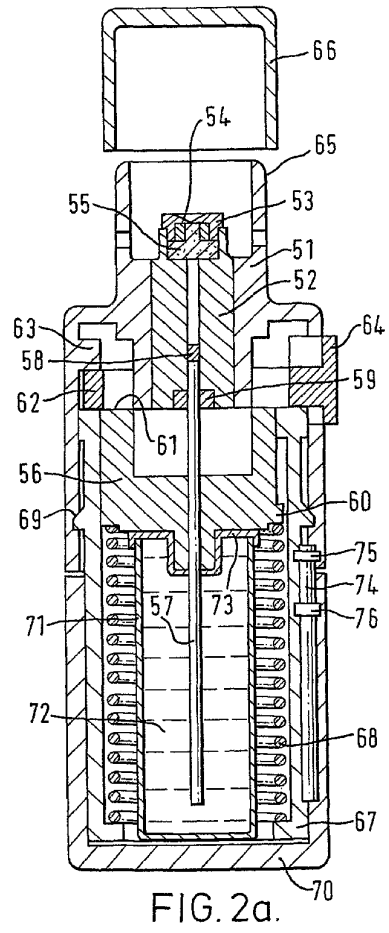
1 / 3



WO 02/069945

PCT/EP02/01988

2 / 3



WO 02/069945

PCT/EP02/01988

3 / 3

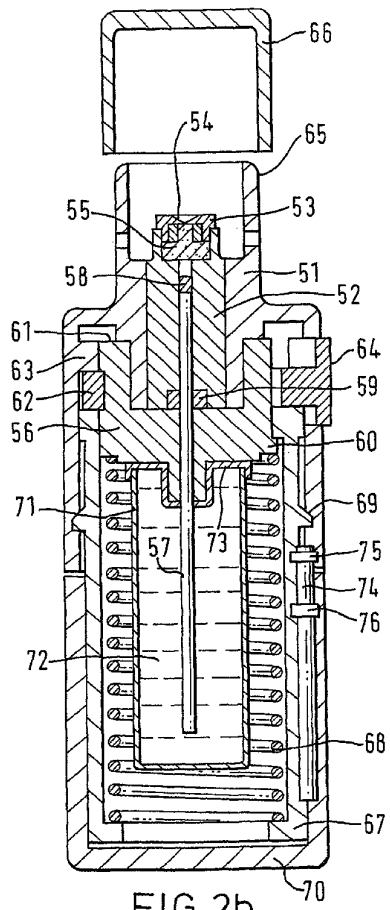


FIG. 2b.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(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
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/069945 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/4439,
31/46, 31/522, A61P 11/00 // (A61K 31/46, 31/4439),
31/522, 31/46

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01988

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Februar 2002 (26.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 10 772.2 7. März 2001 (07.03.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (national): AT, AG, AT, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, NF, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein
(DE).

Veröffentlicht:
mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEADE, Christo-
pher, John, Montague [GB/DU]; Burgstrasse 104, 55411
Bingen (DE). PAIRET, Michel [FR/DE]; August-Ger-
lach-Str. 22, 55442 Stromberg (DE). PIEPER, Michael,
Paul [DE/DE]; Selztalstr. 108, 55218 Ingelheim (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 30. Januar 2003

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

WO 02/069945 A3

(54) Title: NOVEL MEDICAMENT COMPOSITIONS ON THE BASIS OF ANTICHOLINERGICS AND PDE IV INHIBITORS

(54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS VON ANTICHOLINERGICA UND PDE-IV-
INHIBITOREN

(57) Abstract: The invention relates to novel medicament compositions on the basis of anticholinergics and PDE IV inhibitors, and
to the use thereof in the therapy of respiratory tract diseases.

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

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No. PCT/EP 02/01988
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4439 A61K31/46 A61K31/522 A61P11/00 //(A61K31/46, 31:4439),(A61K31/522,31:46)		
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) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, 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.
T	US 2002/052312 A1 (BACH MARK A ET AL) 2 May 2002 (2002-05-02) page 4, column 1, paragraph 37; claims 9,18	
P,X	WO 01 78741 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25 October 2001 (2001-10-25) page 5, line 26-34; claim 2 page 6, line 16 -page 7, line 18; claims 3,4 --- -/-	1-4, 9-13,15, 16,18, 20,23, 25-35
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt 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. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search:		Date of mailing of the international search report
10 September 2002		27/09/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentplan 2 NL - 2220 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 240-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 240-3010		Authorized officer Tardif, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No. PCT/EP 02/01988
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2001-626119 XP002212897 MATSUMOTO TATSUMI, TARUI NAOKI ET AL.: "new and known furoisocoumarin compounds as phosphodiesterase IV inhibitors" & WO 01 70746 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 27 September 2001 (2001-09-27) abstract	1,2,35
P,X	WO 02 09689 A (EDELSON JEFFREY D ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US)) 7 February 2002 (2002-02-07) page 6, line 23-25 -page 7, line 3-10 page 8, line 1,2	1,2,35
P,X	WO 01 57025 A (CHAMBERS ROBERT JAMES ;MAGEE THOMAS VICTOR (US); MARFAT ANTHONY (U) 9 August 2001 (2001-08-09) page 155, line 5,6; claims 9,10	1-4,35
P,X	WO 01 46151 A (MASTRACCHIO ANTHONY ;MERCK FROSST CANADA INC (CA); DUBE DANIEL (CA) 28 June 2001 (2001-06-28) claims 21,26,27	1,2,35
X	EP 1 040 829 A (PFIZER) 4 October 2000 (2000-10-04) page 37, line 3-5,42,43,53-55; claim 10	1-4,9-11
A	DISSE B ET AL: "BA 679 BR, A NOVEL LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC BRONCHODILATOR" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 5/6, no. 52, 1993, pages 537-544, XP008002589 ISSN: 0024-3205 the whole document	
A	BARNES P J: "NONANTIMICROBIAL ASPECTS OF THERAPY" SEMINARS IN RESPIRATORY INFECTIONS, GRUNE AND STRATTON, ORLANDO, US, vol. 15, no. 1, 2000, pages 52-58, XP000911165 ISSN: 0882-0546 page 53, column 1, paragraph 2 -page 56, column 1, line 20-40	
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No. PCT/EP 02/01988
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TAVAKKOLI A., REES P.J.: "Drug treatment of Asthma in the 1990s: achievements and new strategies" DRUGS, vol. 57, no. 1, 1999, pages 1-8, XP001098314 ISSN: 0012-6667 page 3, column 2, paragraph 2 page 4, column 2, paragraph 2	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No.	
Information on patent family members				PCT/EP 02/01988	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
US 2002052312	A1	02-05-2002	NONE		
WO 0178741	A	25-10-2001	AU 4853701 A	30-10-2001	
			WO 0178741 A1	25-10-2001	
WO 0170746	A	27-09-2001	AU 3955001 A	03-10-2001	
			WO 0170746 A1	27-09-2001	
			JP 2001335579 A	04-12-2001	
WO 0209689	A	07-02-2002	AU 7902301 A	13-02-2002	
			WO 0209689 A1	07-02-2002	
WO 0157025	A	09-08-2001	AU 2700301 A	14-08-2001	
			WO 0157025 A1	09-08-2001	
WO 0146151	A	28-06-2001	AU 2336201 A	03-07-2001	
			WO 0146151 A1	28-06-2001	
			US 6410563 B1	25-06-2002	
			US 2002103226 A1	01-08-2002	
EP 1040829	A	04-10-2000	EP 1040829 A2	04-10-2000	
			JP 2000198734 A	18-07-2000	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Int. - PCT/EP 02/01988
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/4439 A61K31/46 A61K31/522 A61P11/00 //(A61K31/46, 31:4439), (A61K31/522, 31:46)		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
T	US 2002/052312 A1 (BACH MARK A ET AL) 2. Mai 2002 (2002-05-02) Seite 4, Spalte 1, Absatz 37; Ansprüche 9, 18	
P, X	WO 01/78741 A (GLAXO GROUP LTD ; GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 5, Zeile 26-34; Anspruch 2 Seite 6, Zeile 16 -Seite 7, Zeile 18; Ansprüche 3, 4 --- -/--	1-4, 9-13, 15, 16, 18, 20, 23, 25-35
<input checked="" type="checkbox"/> Wellens Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : ** Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist ** älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist ** Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Forschungsbericht genannten Veröffentlichung bezeugt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie zugeführt) ** Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausgestaltung oder andere Maßnahmen bezieht ** Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist ** 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 Prinzipie oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist ** Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderschar Tätigkeit beruhend betrachtet werden ** Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderschar 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 10. September 2002		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts 27/09/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 6816 Patentplan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3240, Tx. 21 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Berechtigtigter Beauftragter Tardi, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Int. Aktenzeichen PCT/EP 02/01988
C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2001-626119 XP002212897 MATSUMOTO TATSUMI, TARUI NAOKI ET AL.: "new and known furoisoquinoline compounds as phosphodiesterase IV inhibitors" & WO 01 70746 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 27. September 2001 (2001-09-27) Zusammenfassung	1,2,35
P,X	WO 02 09689 A (EDELSON JEFFREY D ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US)) 7. Februar 2002 (2002-02-07) Seite 6, Zeile 23-25 -Seite 7, Zeile 3-10 Seite 8, Zeile 1,2	1,2,35
P,X	WO 01 57025 A (CHAMBERS ROBERT JAMES ;MAGEE THOMAS VICTOR (US); MARFAT ANTHONY (U) 9. August 2001 (2001-08-09) Seite 155, Zeile 5,6; Ansprüche 9,10	1-4,35
P,X	WO 01 46151 A (MASTRACCHIO ANTHONY ;MERCK FROSST CANADA INC (CA); DUBE DANIEL (CA) 28. Juni 2001 (2001-06-28) Ansprüche 21,26,27	1,2,35
X	EP 1 040 829 A (PFIZER) 4. Oktober 2000 (2000-10-04) Seite 37, Zeile 3-5,42,43,53-55; Anspruch 10	1-4,9-11
A	DISSE B ET AL.: "BA 679 BR, A NOVEL LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC BRONCHODILATOR" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, Bd. 5/6, Nr. 52, 1993, Seiten 537-544, XP008002589 ISSN: 0024-3205 das ganze Dokument	
A	BARNES P J: "NONANTIMICROBIAL ASPECTS OF THERAPY" SEMINARS IN RESPIRATORY INFECTIONS, GRUNE AND STRATTON, ORLANDO, . US, Bd. 15, Nr. 1, 2000, Seiten 52-58, XP000911165 ISSN: 0882-0546 Seite 53, Spalte 1, Absatz 2 -Seite 56, Spalte 1, Zeile 20-40	

Formblatt PCT/CA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1998)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Int. oder Aktienzeichen PCT/EP 02/01988
C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	TAVAKKOLI A., REES P.J.: "Drug treatment of Asthma in the 1990s: achievements and new strategies" DRUGS, Bd. 57, Nr. 1, 1999, Seiten 1-8, XP001098314 ISSN: 0012-6667 Seite 3, Spalte 2, Absatz 2 Seite 4, Spalte 2, Absatz 2 -----	

Formblatt PCT/ISA216 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1999)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
 Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 Inven. als Anmerkungen
 PCT/EP 02/01988

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2002052312 A1	02-05-2002	KEINE	
WO 0178741 A	25-10-2001	AU 4853701 A WO 0178741 A1	30-10-2001 25-10-2001
WO 0170746 A	27-09-2001	AU 3955001 A WO 0170746 A1 JP 2001335579 A	03-10-2001 27-09-2001 04-12-2001
WO 0209689 A	07-02-2002	AU 7902301 A WO 0209689 A1	13-02-2002 07-02-2002
WO 0157025 A	09-08-2001	AU 2700301 A WO 0157025 A1	14-08-2001 09-08-2001
WO 0146151 A	28-06-2001	AU 2336201 A WO 0146151 A1 US 6410563 B1 US 2002103226 A1	03-07-2001 28-06-2001 25-06-2002 01-08-2002
EP 1040829 A	04-10-2000	EP 1040829 A2 JP 2000198734 A	04-10-2000 18-07-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/275	A 6 1 K 31/275	
A 6 1 K 31/439	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 31/44	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/46	A 6 1 K 31/46	
A 6 1 K 31/522	A 6 1 K 31/522	
A 6 1 K 47/04	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/06	A 6 1 K 47/06	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/12	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/18	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/22	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 M 11/02	A 6 1 M 11/02	G
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100074228

弁理士 今城 俊夫

(74)代理人 100084009

弁理士 小川 信夫

(74)代理人 100082821

弁理士 村社 厚夫

(74)代理人 100086771

弁理士 西島 孝喜

(74)代理人 100084663

弁理士 箱田 篤

(72)発明者 ミード クリストファー ジョン モンタギュー

ドイツ連邦共和国 5 5 4 1 1 ビンゲン ブルグシュトラッセ 1 0 4

(72)発明者 パイレ ミシェル

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ビルケンハルデルシュトラッセ 6

(72)発明者 ビーベル ミハエル ポール

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ゲシュヴィステル ショール シュトラッセ 4 5

F ターム(参考) 4C076 AA11 AA22 AA24 AA29 AA32 BB21 CC04 CC15 DD21 DD22Z

DD23Z DD34 DD37 DD37E DD37S DD38E DD41Q DD41Z DD42Z DD43Z

DD48Q DD51 DD59S DD59Z DD67 EE05V EE23E FF04 FF12 FF15

FF31 FF54 FF61 FF68

4C084 AA01 AA20 AA27 MA13 MA17 MA23 MA43 MA56 NA05 NA10

NA11 NA14 ZA591 ZB111

4C086 AA01 BC17 CB07 CB15 CB22 GA16 MA02 MA03 MA04 MA05

	MA13	MA17	MA23	MA43	MA56	NA05	NA10	NA11	NA14	ZA59
	ZB11									
4C206	AA01	HA13	MA02	MA03	MA04	MA05	MA12	MA33	MA37	MA43
	MA63	MA76	NA05	NA10	NA11	NA14	ZA59	ZB11		