

(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
31. Mai 2007 (31.05.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/060104 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/12 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/068395
- (22) Internationales Anmeldedatum:
13. November 2006 (13.11.2006)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2005 055 957.3
24. November 2005 (24.11.2005) DE
- (71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GT, GW, HN, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW,

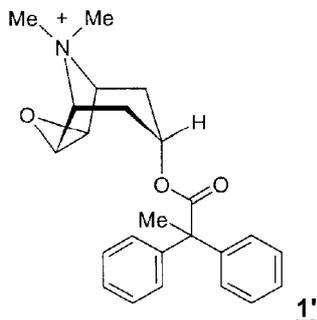
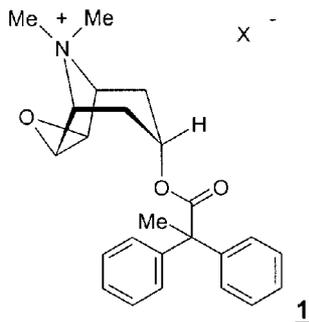
MX, MY, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

- (71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMIDT, Friedrich [DE/DE]; Feierabendweg 2, 55218 Ingelheim Am Rhein (DE).
- (74) Anwälte: HAMMANN, Heinz usw.; Boehringer Ingelheim Gmbh, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: AEROSOL FORMULATION FOR INHALATION CONTAINING AN ANTICHOLINERGIC AGENT

(54) Bezeichnung: AEROSOLFORMULIERUNG FÜR DIE INHALATION ENTHALTEND EIN ANTICHOLINERGIKUM



(57) Abstract: The invention relates to specific aqueous aerosol formulations that are devoid of propellant, containing one or more anticholinergic agents of formula (1), in which X represents an anion, and containing at least one pharmacologically compatible organic acid and optionally additional pharmacologically compatible adjuvants and/or complexing agents. The cation of formula (1') is contained in the preparation at a concentration of between 830.22 and 904.2 mg per 100 ml of medicament preparation.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft spezifische treibgasfreie, wässrige Aerosolformulierungen enthaltend ein oder mehrere Anticholinergika der Formel (1) worin X⁻ ein Anion bedeutet, wenigstens eine pharmakologisch verträgliche, organische Säure sowie gegebenenfalls weitere pharmakologisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder Komplexbildner, wobei das Kation der Formel (1') in der Zubereitung in einer Konzentration von 830,22 bis 904,2 mg pro 100 ml Arzneimittelzubereitung enthalten ist.

WO 2007/060104 A2



CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

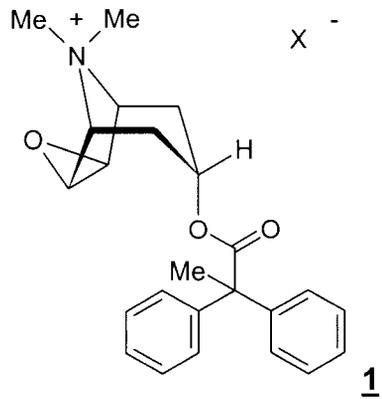
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

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.

Aerosolformulierung für die Inhalation enthaltend ein Anticholinergikum

Die vorliegende Erfindung betrifft spezifische treibgasfreie, wässrige

5 Aerosolformulierungen enthaltend ein oder mehrere Anticholinergika der Formel 1



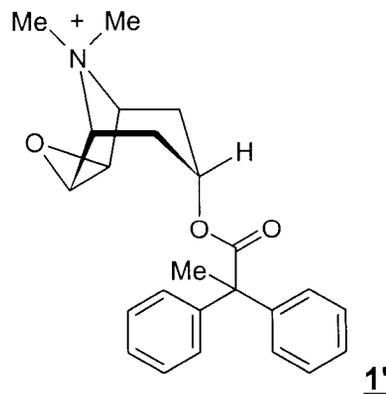
worin

X^- ein Anion bedeutet,

10

wenigstens eine pharmakologisch verträgliche, organische Säure sowie gegebenenfalls weitere pharmakologisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder Komplexbildner,

15 wobei das Kation der Formel 1'



in der Zubereitung in einer Konzentration von 830,22 bis 904,2 mg pro 100 ml Arzneimittelzubereitung enthalten ist.

20

Die Verbindungen der Formel 1 sind aus der WO 02/32899 bekannt. Sie besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können als hochwirksame Anticholinergika bei der Therapie von Atemwegserkrankungen, insbesondere bei der Therapie entzündlicher und/oder obstruktiver Atemwegserkrankungen, insbesondere

bei der Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) einen therapeutischen Nutzen entfalten.

Die vorliegende Erfindung beschäftigt sich mit inhalativ applizierbaren flüssigen
5 Wirkstoffformulierungen dieser Verbindungen, wobei die erfindungsgemäßen
flüssigen Formulierungen hohen Qualitätsstandards genügen müssen. Die
erfindungsgemäßen Formulierungen können dabei peroral oder pernasal inhaliert
werden. Um eine optimale Wirkstoffverteilung der Wirksubstanzen in der Lunge zu
erhalten, bietet sich die Applikation einer flüssigen, auf Treibgase verzichtenden,
10 Formulierung mittels dafür geeigneter Inhalatoren an. Die inhalative Applikation einer
solchen Formulierung kann sowohl auf oralem als auch auf nasalem Weg erfolgen.
Besonders geeignet sind solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen
Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden
in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der
15 vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine
Menge von weniger als 100 Mikrolitern, bevorzugt weniger als 50 Mikrolitern, ganz
bevorzugt weniger als 20 Mikrolitern Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub oder
zwei Hüben zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von
weniger als 20 Mikrometern, bevorzugt weniger als 10 Mikrometern, so vernebelt
20 werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch
wirksamen Menge entspricht.

Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge
eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung wird beispielsweise in der
internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 "Atomizing Device and Methods" als
25 auch in der WO 97/12687 (dort Figuren 6a und 6b und der dazugehörigen
Beschreibung) ausführlich beschrieben. In einem solchen Vernebler wird eine
Arzneimittellösung mittels hohen Drucks von bis zu 500 bar in ein lungengängiges
Aerosol überführt und versprüht. Auf die genannten Referenzen wird im Rahmen der
vorliegenden Erfindungsbeschreibung ausdrücklich in Gänze Bezug genommen.
30 In solchen Inhalatoren werden die Lösungsformulierungen in einem Reservoir
gelagert. Dabei ist es notwendig, daß die verwendeten Wirkstoffformulierungen eine
ausreichende Lagerstabilität aufweisen und gleichzeitig so beschaffen sind, daß sie
dem medizinischen Zweck entsprechend möglichst ohne weitere Manipulation, direkt
appliziert werden können. Ferner dürfen sie keine Bestandteile aufweisen, die so mit
35 dem Inhalator wechselwirken können, daß der Inhalator oder die pharmazeutische
Qualität der Lösung, respektive des erzeugten Aerosols, Schaden nehmen könnte.

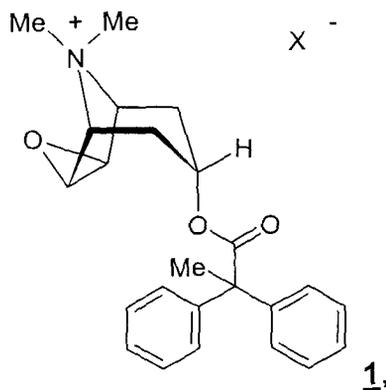
Zur Vernebelung der Lösung wird eine spezielle Düse verwendet, wie sie beispielsweise die WO 94/07607 oder die WO 99/16530 beschreibt. Auf beide wird hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

- 5 In der WO 04/022052 A1 werden ebenfalls wässrige, treibgasfreie Aerosolformulierungen für das Anticholinergikum der Formel 1 beschrieben. In diesen wässrigen Formulierungen ist das Anticholinergikum der Formel 1 in Kombination mit wenigstens einer organischen oder anorganischen, pharmakologisch verträglichen Säure und gegebenenfalls mit weiteren pharmakologisch verträglichen Hilfsstoffen
10 und/oder Komplexbildnern enthalten.

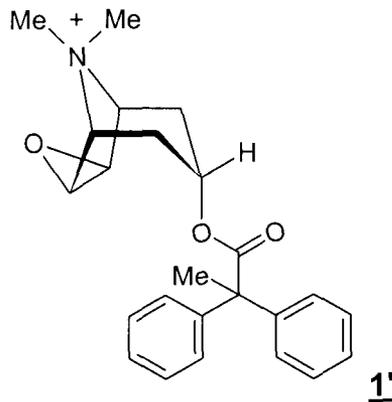
- Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine wässrige Formulierung der Verbindung der Formel 1 bereitzustellen, welche den hohen Standards genügt, die notwendig sind, um eine Lösung mittels der eingangs genannten Inhalatoren optimal
15 vernebeln zu können und welche gegenüber den wässrigen Formulierungen nach dem Stand der Technik verbesserte Eigenschaften besitzen. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffformulierungen müssen dabei auch eine ausreichende pharmazeutische Qualität aufweisen, d.h. sie sollten über eine Lagerzeit von einigen Jahren, bevorzugt von mindestens einem Jahr, stärker bevorzugt von zwei Jahren pharmazeutisch
20 stabil sein.

Diese treibgasfreien Lösungsformulierungen müssen ferner mittels eines Inhalators unter Druck vernebelt werden können, wobei die im generierten Aerosol ausgebrachte Masse reproduzierbar innerhalb eines definierten Bereichs liegt.

- 25 Die erfindungsgemäße Aufgabe wird gelöst durch eine wässrige Arzneimittelzubereitung für die Inhalation enthaltend eine oder mehrere, bevorzugt eine Verbindung der Formel 1,



worin X⁻ ein Anion bedeutet, eine pharmakologisch verträgliche, organische Säure sowie weitere pharmakologisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder Komplexbildner, wobei das Kation der Formel 1'



5

in der Zubereitung in einer Konzentration von 830,22 bis 904,2 mg pro 100 ml Arzneimittelzubereitung vorliegt.

10

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gelangen bevorzugt jene Verbindungen der Formel 1 zur Anwendung, in denen das Anion X⁻ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-

15 Toluolsulfonat.

Bevorzugt gelangen die Salze der Formel 1 zur Anwendung, worin X⁻ ein Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat bedeutet.

20

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind diejenigen Formulierungen, die die Verbindung der Formel 1, in der X⁻ für Bromid steht, enthalten.

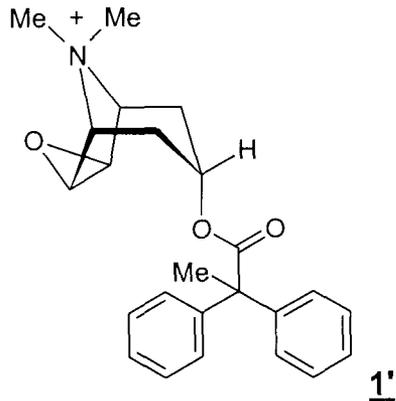
25 Bevorzugt sind wässrige Arzneimittelzubereitung für die Inhalation enthaltend eine oder mehrere, bevorzugt eine Verbindung der Formel 1, in der X⁻ Bromid bedeutet, eine pharmakologisch verträgliche, organische Säure sowie weitere pharmakologisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder Komplexbildner, wobei pro 100 ml Arzneimittelzubereitung 1010 bis 1100 mg des Bromids der Formel 1 enthalten sind.

30

Bezugnahmen auf die Verbindung der Formel 1 schließen im Rahmen der vorliegenden Erfindung stets alle möglichen amorphen und kristallinen

Modifikationen dieser Verbindung mit ein. Bezugnahmen auf die Verbindung der Formel 1 schließen im Rahmen der vorliegenden Erfindung ferner alle möglichen Solvate und Hydrate, die von dieser Verbindung gebildet werden können mit ein.

- 5 Eine gegebenenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung erfolgende Bezugnahme auf die Verbindung 1' ist als Bezugnahme auf das in den Salzen 1 enthaltene pharmakologisch aktive Kation der nachstehenden Formel anzusehen



10

In der erfindungsgemäßen Formulierung liegt die Verbindung 1 in Wasser gelöst vor. Gegebenenfalls können Co-Solventien zum Einsatz gelangen. Erfindungsgemäß bevorzugt gelangt ein weiteres Lösungsmittel allerdings nicht zum Einsatz.

- 15 Die Konzentration der Verbindung der Formel 1 bezogen auf den Anteil an pharmakologisch wirksamem Kation 1' in der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung liegt erfindungsgemäß bevorzugt bei etwa 838,44 bis 887,76 mg pro 100 ml. Besonders bevorzugt enthalten 100 ml der erfindungsgemäßen Formulierungen etwa 854,88 bis 879,54 mg 1', insbesondere
- 20 etwa 869,38 mg 1'.

Wird als Verbindung der Formel 1 jene erfindungsgemäß besonders bevorzugte Verbindung eingesetzt, in der X - für das Bromid steht, liegt der Anteil an 1 erfindungsgemäß bevorzugt bei etwa 1020 bis 1080 mg Arzneimittelzubereitung.

- 25 Besonders bevorzugt enthalten 100 ml der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung 1040 bis 1070 mg, insbesondere etwa 1057,641 mg der Verbindungen der Formel 1.

- 30 Erfindungsgemäß enthält die Formulierung bevorzugt nur ein einziges Salz der Formel 1. Allerdings kann die Formulierung auch ein Gemisch verschiedener Salze der Formel 1 enthalten.

Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Formulierung liegt erfindungsgemäß bevorzugt in einem Bereich von 2,5 und 6,5, vorzugsweise in einem Bereich von 3,0 bis 5,0, stärker bevorzugt im Bereich von 3,5 bis 4,5, insbesondere im Bereich 3,6 bis 4,4.

5

Der pH-Wert wird durch Zugabe von organischen, pharmakologisch verträglichen Säuren eingestellt. Beispiele für organische, pharmakologisch verträgliche Säuren sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure,

10 Ameisensäure und Propionsäure. Bevorzugte organische, pharmakologisch verträgliche Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure, wobei Zitronensäure erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften,
15 z.B. als Geschmackstoffe oder Antioxidantien besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure.

Gegebenenfalls können auch pharmakologisch verträgliche Basen zum genauen Austitrieren des pH-Wertes eingesetzt werden. Als Basen eignen sich beispielsweise Alkalihydroxide und Alkalicarbonate. Bevorzugtes Alkaliion ist Natrium. Werden
20 solche Basen verwendet, ist darauf zu achten, daß auch die daraus resultierenden Salze, die dann in der fertigen Arzneimittelformulierung enthalten sind, mit der oben genannten Säure pharmakologisch akzeptabel sind.

Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Formulierungen als organische, pharmakologisch verträgliche Säure Zitronensäure in einer Konzentration von 2 bis 5
25 mg pro 100 ml Lösung, insbesondere in einer Konzentration von 3 mg pro 100 ml Lösung.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen können als weitere Bestandteile
30 Komplexbildner enthalten. Unter Komplexbildner werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung Moleküle verstanden, die in der Lage sind Komplexbindungen einzugehen. Bevorzugt sollen durch diese Verbindungen Kationen, besonders bevorzugt metallische Kationen komplexiert werden. Die erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten als Komplexbildner bevorzugt
35 Editinsäure (EDTA) oder ein bekanntes Salz davon, z.B. Natrium-EDTA, bzw. Dinatrium-EDTA. Bevorzugt wird Natriumedetat, gegebenenfalls in Form seiner Hydrate, besonders bevorzugt in Form seines Dihydrats eingesetzt. Werden im Rahmen der erfindungsgemäßen Formulierungen Komplexbildner verwendet, so liegt deren Gehalt bevorzugt in einem Bereich von 5 bis 20 mg pro 100

ml, stärker bevorzugt in einem Bereich von 7 bis 15 mg pro 100 ml der erfindungsgemäßen Formulierung. Besonders bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Formulierungen einen Komplexbildner, vorzugsweise Natriumedetat bzw. eines seiner Hydrate, in einer Menge von etwa 9 bis 12 mg pro
5 100 ml, insbesondere von etwa 10 mg pro 100 ml der erfindungsgemäßen Formulierung.

Analoges wie bereits für Natriumedetat ausgeführt, gilt auch für mögliche, mit EDTA oder seinen Salzen vergleichbare Zusatzstoffe, die komplexbildende Eigenschaften
10 aufweisen und anstelle dessen verwendet werden können, wie beispielsweise Nitrilotriessigsäure und deren Salze.

Der erfindungsgemäßen Formulierung können weitere pharmakologisch verträgliche Hilfsstoffe zugesetzt werden. Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem
15 Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche und therapeutisch sinnvolle Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem Wirkstoff in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt
20 entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. Stabilisatoren, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen
Arzneimittelformulierung verlängern sowie Geschmackstoffe, Vitamine und/oder
25 sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid.

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
30 vorkommende Vitamine oder Provitamine.

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit pathogenen Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Benzalkoniumchlorid oder
35 Benzoessäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Bevorzugt wird der erfindungsgemäßen Formulierung Benzalkoniumchlorid beigemischt. Die Menge des Benzalkoniumchlorids beträgt dabei zwischen 1 mg und 50 mg pro 100 ml Formulierung, bevorzugt etwa 7 bis 15 mg pro 100 ml, stärker bevorzugt etwa 9 bis 12 mg pro 100 ml der

erfindungsgemäßen Formulierung, insbesondere 10 mg pro 100 ml der erfindungsgemäßen Formulierung.

5 Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der Verbindung der Formel 1 nur noch Benzalkoniumchlorid, Natriumedetat und die zum Einstellen des pH-Werts notwendige Säure.

10 Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen mit den Verbindung der Formel 1 werden bevorzugt in einem Inhalator der vorstehend beschriebenen Art verwendet, um daraus die erfindungsgemäßen treibgasfreien Aerosole herzustellen. An dieser Stelle sei deshalb noch einmal ausdrücklich auf die eingangs beschriebenen Patentdokumente verwiesen, auf die hiermit vollinhaltlich Bezug genommen wird.

15 Wie eingangs geschildert wird eine weiterentwickelte Ausführungsform des bevorzugten Inhalators in der WO 97/12687 (siehe dort insbesondere Figuren 6a und 6b und die diesbezüglichen Beschreibungsteile) offenbart. Dieser Vernebler (Respimat[®]) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole 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.

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

- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- 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
35 Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtungen. 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 der o.g.

- 5 Internationalen Patentanmeldung Bezug 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 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 10 bis 15 Mikroliter pro Betätigung (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-99/16530 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf die dort offenbarte Figur 1 und deren Beschreibung.

- 20 Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus 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
- 25 Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 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 Mikrometer,
- 35 besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft wie bereits erwähnt mit einem Eingangsdruk 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 Teilchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern,
5 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
10 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
15 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
20 Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt
25 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
30 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.
35 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

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

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

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste
10 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.

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

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

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

Figur 6 a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 6 b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der
30 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
35 Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied

in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und
5 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
10 Wirkstofflösung) eintaucht.

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

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen
20 Technik (Respimat[®]) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hub oder Hübe) 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
25 und 20 mg.

Die erfindungsgemäße Formulierung kann auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren, vernebelt werden.
30

Wenn die erfindungsgemäße Arzneimittelzubereitung der Formel 1, worin X⁻ Bromid bedeutet, mittels des Respimats[®] vernebelt wird, so werden pro Hub (=pro Betätigung des Inhalators) vorzugsweise 96,44 µg bis 102,12 µg der Verbindung der Formel 1 verabreicht. Je nach gewünschtem therapeutischen Effekt können pro
35 Applikation der erfindungsgemäßen Lösungen bis zu 4, vorzugsweise bis zu 3, besonders bevorzugt 1 oder 2 Betätigungen des Inhalators (= Hübe) erfolgen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Inhalationskit bestehend aus einer der vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen und einem zur Vernebelung dieser Arzneimittelzubereitung geeigneten Inhalator.

Die vorliegende Erfindung betrifft bevorzugt ein Inhalationskit bestehend aus einer
5 der vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen und dem vorstehend beschriebenen Inhalator Respimat®.

Die nachstehend ausgeführten Formulierungsbeispiele dienen der weitergehenden Erläuterung ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung auf die exemplarisch
10 dargestellten Zusammensetzungen zu beschränken.

I. Formulierungsbeispiel

100 ml einer besonders bevorzugten Arzneimittelzubereitung enthält in gereinigtem
 5 Wasser bzw. in Wasser für Injektionszwecke mit einer Dichte von 1,00 g/cm³ bei
 einer Temperatur von 15°C bis 31°C folgende Inhaltsstoffe:

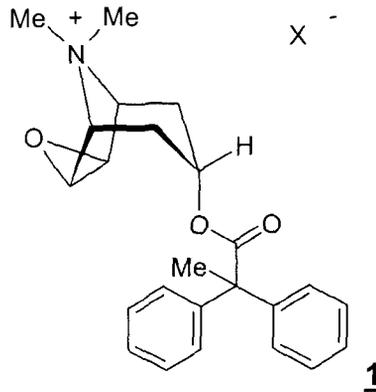
1 (1'-Bromid) (µg pro Dosis, jeweils 2 Hübe)	<u>1</u> (1'-Bromid) (in mg/ 100 ml)	<u>1</u> (1'-Bromid) (in %)	Benzalko- niumchlorid (mg/ 100 ml)	Dinatriumede- tat-Dihydrat (mg/ 100 ml)	Zitronen- säure (mg/ 100 ml)
200,00	<u>1057,641</u>	0,873	12	12	3
192,88	<u>1020,000</u>	0,842	10	10	3
200,00	<u>1057,641</u>	0,873	10	10	3
204,23	<u>1080,000</u>	0,891	10	10	3
200,00	<u>1057,641</u>	0,873	8	8	5

10 In einer möglichen Ausführungsform umfasst eine zu applizierende Dosis zwei
 Betätigungen des Inhalators, d.h. zwei Hübe. Folglich werden bei den oben
 genannten besonders bevorzugten Arzneimittelzubereitungen insgesamt ca. 192,88
 bis 204,23 µg, insbesondere 200 µg der Verbindung der Formel 1 pro Patientendosis
 15 verabreicht. Die Lösungen gelangen vorzugsweise in 4.5 ml Kartuschen im Respimat
 zur Anwendung.

Patentansprüche

- 1) Wässrige Arzneimittelzubereitung für die Inhalation enthaltend eine Verbindung der Formel 1

5



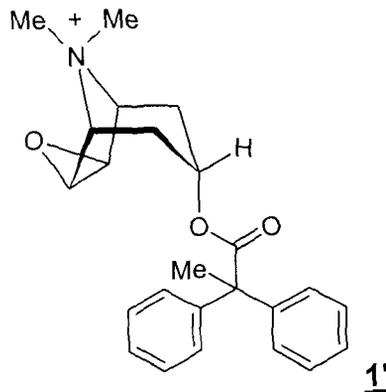
worin

X^- ein Anion bedeutet,

10

wenigstens eine pharmakologisch verträgliche, organische Säure sowie gegebenenfalls weitere pharmakologisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder Komplexbildner,

dadurch gekennzeichnet, dass das Kation der Formel 1'



15

in der Zubereitung in einer Konzentration von 830,22 bis 904,2 mg pro 100 ml Arzneimittelzubereitung enthalten ist.

20

- 2) Wässrige Arzneimittelzusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Anion X^- ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat ist.

- 3) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 2, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel 1 worin X - ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat.
- 5 4) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 3, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel 1, worin X - Bromid bedeutet.
- 10 5) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel 1, worin X - Bromid bedeutet, in der Zubereitung in einer Konzentration von 1020 bis 1080 mg pro 100 ml Arzneimittelzubereitung vorliegt.
- 15 6) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel 1, worin X - Bromid bedeutet, in der Zubereitung in einer Konzentration von 1040 bis 1070 mg pro 100 ml Arzneimittelzubereitung vorliegt.
- 20 7) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin die pharmakologisch verträgliche, organische Säure ausgewählt ist aus Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure.
- 25 8) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 7, worin die pharmakologisch verträgliche, organische Säure Zitronensäure oder Ascorbinsäure ist.
- 9) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass als pharmakologisch verträgliche Säure Zitronensäure in der Konzentration von 2 bis 5 mg pro 100 ml Zubereitung eingesetzt wird.
- 30 10) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, gekennzeichnet durch einen pH von 3,0 bis 5,0.
- 11) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, gekennzeichnet durch einen pH von 3,6 bis 4,4.
- 35 12) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoff Benzalkoniumchlorid enthalten.

- 13) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet daß der Gehalt an Benzalkoniumchlorid 7 bis 15 mg pro 100 ml Zubereitung beträgt.
- 5 14) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie als weiteren Bestandteil einen Komplexbildner enthalten.
- 10 15) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß als Komplexbildner Editinsäure (EDTA) oder eines ihrer Salze oder Hydrate eingesetzt wird.
- 15 16) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß als Komplexbildner Dinatriumedetat oder eines seiner Hydrate in der Konzentration von 7 bis 15 mg pro 100 ml Zubereitung eingesetzt wird.
- 20 17) Verwendung einer wässrigen Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
- 25 18) Verwendung nach Anspruch 17, wobei 192,88 µg bis 204,23 µg einer Verbindung der Formel 1, in der X- Bromid bedeutet, appliziert werden.