

**(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 02/069944 A2**

**(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>:** **A61K 31/00**

**(21) Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP02/01987

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

**(25) Einreichungssprache:** Deutsch

**(26) Veröffentlichungssprache:** Deutsch

**(30) Angaben zur Priorität:**  
101 11 058.8 8. März 2001 (08.03.2001) 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 (DE). **PAIRET, Michel** [FR/DE]; August-Gerlach-Str. 22, 55442 Stromberg (DE). **PIEPER, Michael, Paul** [DE/DE]; Selztalstr. 108, 55218 Ingelheim (DE).

**(74) Gemeinsamer Vertreter:** **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

**(81) Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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, 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 02/069944 A2**

**(54) Title:** NOVEL MEDICAMENT COMPOSITIONS BASED ON ANTICHOLINERGICS AND ON NK1 RECEPTOR ANTAGONISTS

**(54) Bezeichnung:** NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS VON ANTICHOLINERGIKA UND NK1-REZEPTOR-ANTAGONISTEN

**(57) Abstract:** The invention relates to novel medicament compositions based on anticholinergics and on NK1 receptor antagonists, to methods for the production thereof, and to their use in the treatment of respiratory tract diseases.

**(57) Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika und NK1-Rezeptor-Antagonisten, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

## **Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika und NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten**

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis  
5 von Anticholinergika und NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten, 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 NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten, 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 NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten zur Anwendung gelangen. Aufgrund  
dieses synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßen  
Arzneimittelkombinationen unter geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der  
20 sonst üblichen Monotherapie der Einzelverbindungen der Fall ist.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen sind überraschenderweise ferner  
sowohl durch einen raschen Wirkungseintritt, als auch durch eine langandauernde  
Wirkdauer gekennzeichnet. Dies ist von hoher Bedeutung für das Wohlbefinden des  
25 Patienten, da er einerseits nach Applikation der Kombination eine rasche  
Verbesserung seines Zustands verspürt und andererseits aufgrund der langen  
Wirkdauer eine einmal pro Tag erfolgende Applikation ausreichend ist.

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

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Anticholinergika 1 Salze  
35 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  
Bestandteile dar. Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist eine

## 2

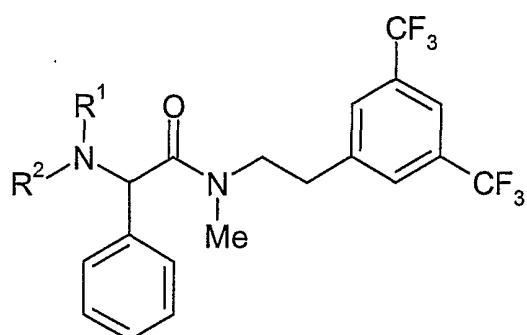
Bezugnahme auf vorstehende Kationen durch Verwendung der Bezeichnung 1' anzusehen. Eine Bezugnahme auf Verbindungen 1 schließt naturgemäß eine Bezugnahme auf die Bestandteile 1' (Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium) mit ein.

5

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.

15

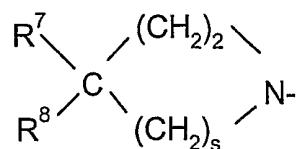
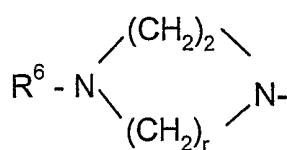
Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten (im Folgenden 2) Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid (BII 1149), CP-122721, FK-888, NKP 608C, NKP 608A, CGP 60829, SR 48968(Saredutant), SR 140333 (Nolpitantium besilate/chloride), LY 303 870 (Lanepitant), MEN-11420 (Nepadutant), SB 223412, MDL-105172A, MDL-103896, MEN-11149, MEN-11467, DNK 333A, SR-144190, YM-49244, YM-44778, ZM-274773, MEN-10930, S-19752, Neuronorm, YM-35375, DA-5018, Aprepitant (MK-869), L-754030, CJ-11974, L-758298, DNK-33A, 6b-I, CJ-25 11974, TAK-637, GR 205171 und den Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel 3

3

worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel

3



5

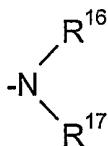
bilden, worin r und s 2 oder 3 sind;

10  $\text{R}^6$  H, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, Propinyl, Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Methoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Amino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Amino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino, Monofluor- bis Perfluor(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl, N-Methylpiperidinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl bedeutet,

15

$\text{R}^7$  eine der Bedeutungen (a) bis (d) hat,

- (a) Hydroxy
- (b) 4-Piperidinopiperidyl,
- (c)



20

worin  $\text{R}^{16}$  und  $\text{R}^{17}$  unabhängig voneinander

H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl, Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,

Dihydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Phenyl(C<sub>1</sub>-

25 C<sub>4</sub>)alkyl oder Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl sind,

$\text{R}^8$  H bedeutet,

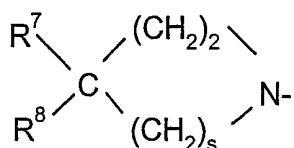
gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der Enantiomere, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

30

Die vorstehend genannten Verbindungen der Formel 3 sind beispielsweise aus den Internationalen Patentanmeldungen WO 96/32386 und WO 97/32865 bekannt, auf die an dieser Stelle vollinhaltlich Bezug genommen wird.

Bevorzugt ist die Verbindung **2** ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus BIIF 1149, CP-122721, CGP 60829, MK-869, CJ-11974, GR 205171 und den

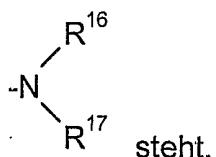
- 5 Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel **3**, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel



10

bilden, worin s 2 oder 3 ist;

R<sup>7</sup> für eine Gruppe



15

steht,

worin R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl, Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Dihydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl oder Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl sind,

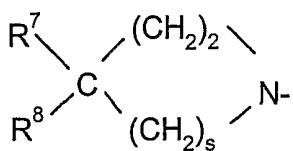
20

R<sup>8</sup> H bedeutet,  
gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der Enantiomere, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

25

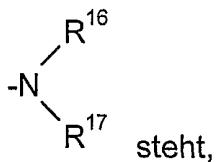
Besonders bevorzugt ist die Verbindung **2** ausgewählt aus BIIF1149 und den Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel **3**, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel

30



bilden, worin s 2 ist und

R<sup>7</sup> für eine Gruppe



5 steht,

worin R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> unabhängig voneinander

H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl, Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl oder  
Dihydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl sind,

10 R<sup>8</sup> H bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und  
Gemische der Enantiomere, sowie gegebenenfalls in Form ihrer  
Racemate.

Ganz besonders bevorzugt sind als Verbindungen der Formel 2 N-[2-

15 (3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-  
amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-  
trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-  
ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid , N-[2-(3,5-Bis-  
trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-  
20 piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-  
phenyl)-ethyl]-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-  
piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid und N-[2-(3,5-Bis-  
trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-  
amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid

25 gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der  
Enantiomere, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

Von besonderer Bedeutung ist das N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-  
hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid,

30 gegebenenfalls in Form seiner Enantiomere, bevorzugt in Form seines (S)-  
Enantiomers, gegebenenfalls in Form der Gemische der Enantiomere, sowie  
gegebenenfalls in Form seiner Racemate.

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden, soweit  
35 nicht anders definiert, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1bis 5  
Kohlenstoffatomen betrachtet. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, Propyl,

## 6

1-Methylethyl (Isopropyl), n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl (tert.Butyl), etc.. Dabei sind von den Definitionen Propyl, Butyl und Pentyl die jeweiligen isomeren Reste stets mit umfaßt. Hydroxy- oder Dihydroxyalkylgruppen stellen Alkylgruppen dar, die durch eine oder zwei Hydroxygruppen substituiert sind.

5

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl etc.

10

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Als Beispiele seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cylopropylethyl, Cyclobutylethyl etc. genannt.

15

Alkoxy, welches gegebenenfalls auch als Alkoxy bezeichnet werden kann, steht für eine über ein Sauerstoffatom gebundene, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe. Besonders bevorzugt ist die Methoxygruppe.

20 Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten 2 schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze ein.

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

Die Applikation der erfindungsgemäß Arzneimittelkombinationen aus 1 und 2 erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhaltionspulver, 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 pulverförmige Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten.

Die inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter Lösungen der Arzneimittelkombination nestehend aus 1 und 2 erfolgen.

- Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft dementsprechend ein Arzneimittel,  
5    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, gegebenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate enthält. Auch hierbei können die Wirkstoffe entweder  
10   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  
15   neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff bzw. Hilfsstoff enthält. Ein weitere Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1 und 2 keinen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff bzw. Hilfsstoff enthält.

20   Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1 und 2 zur Herstellung eines therapeutisch wirksame Mengen von 1 und 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), sowie deren Komplikationen wie beispielsweise pulmonale Hypertension,  
25   daneben auch allergische und nicht allergische Rhinitis, sofern eine Behandlung mit NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten aus therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch simultane oder sukzessive Applikation.

30   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, sofern eine Behandlung mit NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten aus therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch  
35   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

- 5 Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1 und 2 können gegebenfalls 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 10 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 und eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe 15 bestehend aus BIIF 1149, CGP 60829, MK-869, CJ-11974, GR 205171, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid und N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid sowie den Arylglycinamidderivaten der Formel 3 als NK<sub>1</sub>-Rezeptor-20 Antagonist 2 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.
- 25

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können 30 bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 Tiotropium 1' und NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten 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; 35 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.

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 NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonist 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, 10 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, 15 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, 20 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, 25 1065µg, 1070µg, 1075µg, 1080µg, 1085µg, 1090µg, 1095µg, 1100µg oder ähnliches beträgt. Vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe sind nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen, sondern dienen nur als beispielhaft offenbare 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 NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonist 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

10

- 25 $\mu\text{g}$  2, 10 $\mu\text{g}$  1' und 50 $\mu\text{g}$  2, 10 $\mu\text{g}$  1' und 100 $\mu\text{g}$  2, 10 $\mu\text{g}$  1' und 200 $\mu\text{g}$  2, 10 $\mu\text{g}$  1' und 300 $\mu\text{g}$  2, 10 $\mu\text{g}$  1' und 400 $\mu\text{g}$  2, 10 $\mu\text{g}$  1' und 500 $\mu\text{g}$  2, 10 $\mu\text{g}$  1' und 600 $\mu\text{g}$  2, 10 $\mu\text{g}$  1' und 700 $\mu\text{g}$  2, 10 $\mu\text{g}$  1' und 800 $\mu\text{g}$  2, 10 $\mu\text{g}$  1' und 900 $\mu\text{g}$  2, 10 $\mu\text{g}$  1' und 1000 $\mu\text{g}$  2,  
 5 18 $\mu\text{g}$  1' und 25 $\mu\text{g}$  2, 18 $\mu\text{g}$  1' und 50 $\mu\text{g}$  2, 18 $\mu\text{g}$  1' und 100 $\mu\text{g}$  2, 18 $\mu\text{g}$  1' und 200 $\mu\text{g}$  2,  
 18 $\mu\text{g}$  1' und 300 $\mu\text{g}$  2, 18 $\mu\text{g}$  1' und 400 $\mu\text{g}$  2, 18 $\mu\text{g}$  1' und 500 $\mu\text{g}$  2, 18 $\mu\text{g}$  1' und 600 $\mu\text{g}$   
2, 18 $\mu\text{g}$  1' und 700 $\mu\text{g}$  2, 18 $\mu\text{g}$  1' und 800 $\mu\text{g}$  2, 18 $\mu\text{g}$  1' und 900 $\mu\text{g}$  2, 18 $\mu\text{g}$  1' und  
 1000 $\mu\text{g}$  2, 20 $\mu\text{g}$  1' und 25 $\mu\text{g}$  2, 20 $\mu\text{g}$  1' und 50 $\mu\text{g}$  2, 20 $\mu\text{g}$  1' und 100 $\mu\text{g}$  2, 20 $\mu\text{g}$  1'  
 und 200 $\mu\text{g}$  2, 20 $\mu\text{g}$  1' und 300 $\mu\text{g}$  2, 20 $\mu\text{g}$  1' und 400 $\mu\text{g}$  2, 20 $\mu\text{g}$  1' und 500 $\mu\text{g}$  2, 20 $\mu\text{g}$   
1' und 600 $\mu\text{g}$  2, 20 $\mu\text{g}$  1' und 700 $\mu\text{g}$  2, 20 $\mu\text{g}$  1' und 800 $\mu\text{g}$  2, 20 $\mu\text{g}$  1' und 900 $\mu\text{g}$  2,  
 15 20 $\mu\text{g}$  1' und 1000 $\mu\text{g}$  2, 36 $\mu\text{g}$  1' und 25 $\mu\text{g}$  2, 36 $\mu\text{g}$  1' und 50 $\mu\text{g}$  2, 36 $\mu\text{g}$  1' und 100 $\mu\text{g}$   
2, 36 $\mu\text{g}$  1' und 200 $\mu\text{g}$  2, 36 $\mu\text{g}$  1' und 300 $\mu\text{g}$  2, 36 $\mu\text{g}$  1' und 400 $\mu\text{g}$  2, 36 $\mu\text{g}$  1' und  
 500 $\mu\text{g}$  2, 36 $\mu\text{g}$  1' und 600 $\mu\text{g}$  2, 36 $\mu\text{g}$  1' und 700 $\mu\text{g}$  2, 36 $\mu\text{g}$  1' und 800 $\mu\text{g}$  2, 36 $\mu\text{g}$  1'  
 und 900 $\mu\text{g}$  2, 36 $\mu\text{g}$  1' und 1000 $\mu\text{g}$  2, 40 $\mu\text{g}$  1' und 25 $\mu\text{g}$  2, 40 $\mu\text{g}$  1' und 50 $\mu\text{g}$  2, 40 $\mu\text{g}$   
1' und 100 $\mu\text{g}$  2, 40 $\mu\text{g}$  1' und 200 $\mu\text{g}$  2, 40 $\mu\text{g}$  1' und 300 $\mu\text{g}$  2, 40 $\mu\text{g}$  1' und 400 $\mu\text{g}$  2,  
 15 40 $\mu\text{g}$  1' und 500 $\mu\text{g}$  2 oder 40 $\mu\text{g}$  1' und 600 $\mu\text{g}$  2, 40 $\mu\text{g}$  1' und 700 $\mu\text{g}$  2, 40 $\mu\text{g}$  1' und  
 800 $\mu\text{g}$  2, 40 $\mu\text{g}$  1' und 900 $\mu\text{g}$  2, 40 $\mu\text{g}$  1' und 1000 $\mu\text{g}$  2 appliziert werden.

Wird als erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die Wirkstoffkombination verwendet, in der 1 Tiotropiumbromid bedeutet, entsprechen 20 die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: 6 $\mu\text{g}$  1 und 25 $\mu\text{g}$  2, 6 $\mu\text{g}$  1 und 50 $\mu\text{g}$  2, 6 $\mu\text{g}$  1 und 100 $\mu\text{g}$  2, 6 $\mu\text{g}$  1 und 200 $\mu\text{g}$  2, 6 $\mu\text{g}$  1 und 300 $\mu\text{g}$  2, 6 $\mu\text{g}$  1 und 400 $\mu\text{g}$  2, 6 $\mu\text{g}$  1 und 500 $\mu\text{g}$  2, 6 $\mu\text{g}$  1 und 600 $\mu\text{g}$  2, 6 $\mu\text{g}$  1 und 700 $\mu\text{g}$  2, 6 $\mu\text{g}$  1 und 800 $\mu\text{g}$  2, 6 $\mu\text{g}$  1 und 900 $\mu\text{g}$  2, 6 $\mu\text{g}$  1 und 1000 $\mu\text{g}$  2, 12 $\mu\text{g}$  1 und 25 $\mu\text{g}$  2, 12 $\mu\text{g}$  1 und 50 $\mu\text{g}$  2, 12 $\mu\text{g}$  1 und 100 $\mu\text{g}$  2, 12 $\mu\text{g}$  1 und 200 $\mu\text{g}$  2, 12 $\mu\text{g}$  1 und 300 $\mu\text{g}$  2, 12 $\mu\text{g}$  1 und 400 $\mu\text{g}$  2, 12 $\mu\text{g}$  1 und 500 $\mu\text{g}$  2, 12 $\mu\text{g}$  1 und 600 $\mu\text{g}$  2, 12 $\mu\text{g}$  1 und 700 $\mu\text{g}$  2, 12 $\mu\text{g}$  1 und 800 $\mu\text{g}$  2, 12 $\mu\text{g}$  1 und 900 $\mu\text{g}$  2, 12 $\mu\text{g}$  1 und 1000 $\mu\text{g}$  2,  
 25 21,7 $\mu\text{g}$  1 und 25 $\mu\text{g}$  2, 21,7 $\mu\text{g}$  1 und 50 $\mu\text{g}$  2, 21,7 $\mu\text{g}$  1 und 100 $\mu\text{g}$  2, 21,7 $\mu\text{g}$  1 und 200 $\mu\text{g}$  2, 21,7 $\mu\text{g}$  1 und 300 $\mu\text{g}$  2, 21,7 $\mu\text{g}$  1 und 400 $\mu\text{g}$  2, 21,7 $\mu\text{g}$  1 und 500 $\mu\text{g}$  2,  
 21,7 $\mu\text{g}$  1 und 600 $\mu\text{g}$  2, 21,7 $\mu\text{g}$  1 und 700 $\mu\text{g}$  2, 21,7 $\mu\text{g}$  1 und 800 $\mu\text{g}$  2, 21,7 $\mu\text{g}$  1 und 900 $\mu\text{g}$  2, 21,7 $\mu\text{g}$  1 und 1000 $\mu\text{g}$  2,  
 30 21,7 $\mu\text{g}$  1 und 1000 $\mu\text{g}$  2, 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 25 $\mu\text{g}$  2, 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 50 $\mu\text{g}$  2,  
 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 100 $\mu\text{g}$  2, 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 200 $\mu\text{g}$  2, 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 300 $\mu\text{g}$  2, 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 400 $\mu\text{g}$  2, 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 500 $\mu\text{g}$  2,  
 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 600 $\mu\text{g}$  2, 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 700 $\mu\text{g}$  2, 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 800 $\mu\text{g}$  2, 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 900 $\mu\text{g}$  2, 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 1000 $\mu\text{g}$  2,  
 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 300 $\mu\text{g}$  2, 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 400 $\mu\text{g}$  2, 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 500 $\mu\text{g}$  2, 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 600 $\mu\text{g}$  2, 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 700 $\mu\text{g}$  2,  
 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 800 $\mu\text{g}$  2, 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 900 $\mu\text{g}$  2, 24,1 $\mu\text{g}$  1 und 1000 $\mu\text{g}$  2, 43,3 $\mu\text{g}$  1 und  
 35 25 $\mu\text{g}$  2, 43,3 $\mu\text{g}$  1 und 50 $\mu\text{g}$  2, 43,3 $\mu\text{g}$  1 und 100 $\mu\text{g}$  2, 43,3 $\mu\text{g}$  1 und 200 $\mu\text{g}$  2, 43,3 $\mu\text{g}$  1 und 300 $\mu\text{g}$  2, 43,3 $\mu\text{g}$  1 und 400 $\mu\text{g}$  2, 43,3 $\mu\text{g}$  1 und 500 $\mu\text{g}$  2, 43,3 $\mu\text{g}$  1 und 600 $\mu\text{g}$  2, 43,3 $\mu\text{g}$  1 und 700 $\mu\text{g}$  2, 43,3 $\mu\text{g}$  1 und 800 $\mu\text{g}$  2, 43,3 $\mu\text{g}$  1 und 900 $\mu\text{g}$  2, 43,3 $\mu\text{g}$  1 und 1000 $\mu\text{g}$  2, 48,1 $\mu\text{g}$  1 und 25 $\mu\text{g}$  2, 48,1 $\mu\text{g}$  1 und 50 $\mu\text{g}$  2, 48,1 $\mu\text{g}$  1 und 100 $\mu\text{g}$  2,  
 48,1 $\mu\text{g}$  1 und 200 $\mu\text{g}$  2, 48,1 $\mu\text{g}$  1 und 300 $\mu\text{g}$  2, 48,1 $\mu\text{g}$  1 und 400 $\mu\text{g}$  2, 48,1 $\mu\text{g}$  1 und

500 $\mu$ g 2, 48,1 $\mu$ g 1 und 600 $\mu$ g 2, 48,1 $\mu$ g 1 und 700 $\mu$ g 2, 48,1 $\mu$ g 1 und 800 $\mu$ g 2,  
48,1 $\mu$ g 1 und 900 $\mu$ g 2 oder 48,1 $\mu$ g 1 und 1000 $\mu$ g 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: 6,2 $\mu$ g 1 und 25 $\mu$ g 2, 6,2 $\mu$ g 1 und 50 $\mu$ g 2, 6,2 $\mu$ g 1 und 100 $\mu$ g 2, 6,2 $\mu$ g 1 und 200 $\mu$ g 2, 6,2 $\mu$ g 1 und 300 $\mu$ g 2, 6,2 $\mu$ g 1 und 400 $\mu$ g 2, 6,2 $\mu$ g 1 und  
10 500 $\mu$ g 2, 6,2 $\mu$ g 1 und 600 $\mu$ g 2, 6,2 $\mu$ g 1 und 700 $\mu$ g 2, 6,2 $\mu$ g 1 und 800 $\mu$ g 2, 6,2 $\mu$ g 1 und 900 $\mu$ g 2, 6,2 $\mu$ g 1 und 1000 $\mu$ g 2, 12,5 $\mu$ g 1 und 25 $\mu$ g 2, 12,5 $\mu$ g 1 und 50 $\mu$ g 2, 12,5 $\mu$ g 1 und 100 $\mu$ g 2, 12,5 $\mu$ g 1 und 200 $\mu$ g 2, 12,5 $\mu$ g 1 und 300 $\mu$ g 2, 12,5 $\mu$ g 1 und 400 $\mu$ g 2, 12,5 $\mu$ g 1 und 500 $\mu$ g 2, 12,5 $\mu$ g 1 und 600 $\mu$ g 2, 12,5 $\mu$ g 1 und 700 $\mu$ g 2, 12,5 $\mu$ g 1 und 800 $\mu$ g 2, 12,5 $\mu$ g 1 und 900 $\mu$ g 2, 12,5 $\mu$ g 1 und 1000 $\mu$ g 2, 22,5 $\mu$ g 1 und  
15 25 $\mu$ g 2, 22,5 $\mu$ g 1 und 50 $\mu$ g 2, 22,5 $\mu$ g 1 und 100 $\mu$ g 2, 22,5 $\mu$ g 1 und 200 $\mu$ g 2, 22,5 $\mu$ g 1 und 300 $\mu$ g 2, 22,5 $\mu$ g 1 und 400 $\mu$ g 2, 22,5 $\mu$ g 1 und 500 $\mu$ g 2, 22,5 $\mu$ g 1 und 600 $\mu$ g 2, 22,5 $\mu$ g 1 und 700 $\mu$ g 2, 22,5 $\mu$ g 1 und 800 $\mu$ g 2, 22,5 $\mu$ g 1 und 900 $\mu$ g 2, 22,5 $\mu$ g 1 und 1000 $\mu$ g 2, 25 $\mu$ g 1 und 25 $\mu$ g 2, 25 $\mu$ g 1 und 50 $\mu$ g 2, 25 $\mu$ g 1 und 100 $\mu$ g 2, 25 $\mu$ g 1 und 200 $\mu$ g 2, 25 $\mu$ g 1 und 300 $\mu$ g 2, 25 $\mu$ g 1 und 400 $\mu$ g 2, 25 $\mu$ g 1 und 500 $\mu$ g 2, 25 $\mu$ g 1 und 600 $\mu$ g 2, 25 $\mu$ g 1 und 700 $\mu$ g 2, 25 $\mu$ g 1 und 800 $\mu$ g 2, 25 $\mu$ g 1 und 900 $\mu$ g 2,  
20 25 $\mu$ g 1 und 1000 $\mu$ g 2, 45 $\mu$ g 1 und 25 $\mu$ g 2, 45 $\mu$ g 1 und 50 $\mu$ g 2, 45 $\mu$ g 1 und 100 $\mu$ g 2, 45 $\mu$ g 1 und 200 $\mu$ g 2, 45 $\mu$ g 1 und 300 $\mu$ g 2, 45 $\mu$ g 1 und 400 $\mu$ g 2, 45 $\mu$ g 1 und 500 $\mu$ g 2, 45 $\mu$ g 1 und 600 $\mu$ g 2, 45 $\mu$ g 1 und 700 $\mu$ g 2, 45 $\mu$ g 1 und 800 $\mu$ g 2, 45 $\mu$ g 1 und 900 $\mu$ g 2, 45 $\mu$ g 1 und 1000 $\mu$ g 2, 50 $\mu$ g 1 und 200 $\mu$ g 2, 50 $\mu$ g 1 und 300 $\mu$ g 2, 50 $\mu$ g 1 und 400 $\mu$ g 2, 50 $\mu$ g 1 und  
25 500 $\mu$ g 2, 50 $\mu$ g 1 und 600 $\mu$ g 2, 50 $\mu$ g 1 und 700 $\mu$ g 2, 50 $\mu$ g 1 und 800 $\mu$ g 2, 50 $\mu$ g 1 und 900 $\mu$ g 2 oder 50 $\mu$ g 1 und 1000 $\mu$ g 2.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2 erfolgt

- 30 bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1 und 2 in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden.

Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.

- Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können

die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 entweder gemeinsam in einer oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden 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), 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 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 erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1 und 2, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 30 6µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

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

Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 und 2 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren

- 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.

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

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

ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie chlorierten und/oder fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in

- 5 Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus TG11, TG12, TG134a und TG227. Von den vorstehend genannten halogenierten Kohlenwasserstoffen sind erfindungsgemäß das TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan) und das TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben  
10 bevorzugt.

Die erfindungsgemäßem treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten.

- 15 All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Die erfindungsgemäßem treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten. Erfindungsgemäßee 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.

- 25 Die vorstehend genannten erfindungsgemäßem treibgashaltigen Inhaltionaerosole 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  
30 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 erfindungsgemäßee treibgashaltige Aerosole enthalten.  
35 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 erfindungsgemäßem treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßem treibgashaltigen Inhalitionsaerosolen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

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

Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen

- 5 Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhaltionslösungen und Inhaltionssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanoliche 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  
10 maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozente 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  
15 Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure,  
20 Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können  
25 auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.
- 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).
- 35 In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/100 ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/100 ml.  
Generell sind solche Inhaltionslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

Den erfindungsgemäß treibgasfreien Inhaltionslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare

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

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet,

- 25 Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.
- 30 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 Benzoësäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.
- 35 Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der Wirkstoffkombination aus 1 und 2 nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhaltionslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der

- 5 vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt 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  
10 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 als auch in der WO 97/12687 (dort 15 insbesondere Figuren 6a und 6b) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung Respimat® bekannt.

Dieser Vernebler (Respimat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus 20 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 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 30 seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,
- einen Hohlkolben mit Ventilkörper,
- einen Abtriebsflansch, in dem der Hohlkolben befestigt ist, und der sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Sperrspannwerk, das sich im Gehäuseoberteil befindet,
- ein Federgehäuse mit der darin befindlichen Feder, das am Gehäuseoberteil mittels eines Drehlagers drehbar gelagert ist,
- ein Gehäuseunterteil, das auf das Federgehäuse in axialer Richtung aufgesteckt ist.

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 -

- 5 insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile 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  
10 bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz 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.

- 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 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°.  
30

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

20

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 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 Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

In den dieser Patentanmeldung beigefügten 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

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 Gehäuseobereil 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 geeigneten Aerosol zu vernebeln.

20

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende

Erfundung 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 Erfundung 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.

- 25 Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfundung, ohne den Umfang der Erfundung 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.

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

- 5 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.
- 10 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 Zur Darstellung der im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten und noch nicht im Stand der Technik bekannten Verbindungen **2**.

25 N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid

- a) 33 g 1-Benzyl-4-piperidon und 15 g 3-Aminopropanol werden in 300 ml Toluol mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt und unter Rückfluss am Wasserabscheider gekocht, bis die berechnete Menge Wasser abgeschieden ist. Dann wird das Toluol abdestilliert, der Rückstand wird in 250 ml Alkohol gelöst und auf ca. 5 °C gekühlt. Man versetzt unter Rühren portionsweise mit insgesamt 6,6 g Natriumborhydrid und röhrt 30 Stunden bei Raumtemperatur. Man versetzt mit 50 ml Aceton, röhrt ca. eine halbe Stunde weiter und entfernt anschließend die Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit 100 ml Wasser versetzt und zweimal mit 150 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet. Man filtriert, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt den Rückstand in 80 ml Alkohol auf, versetzt mit 40 ml 32%iger Salzsäure, verdünnt mit Aceton und röhrt für ca. eine Stunde. Die dann ausgefallenen

Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Man erhält 1-Benzyl-4-(3-hydroxypropylamino)-piperidin als Dihydrochlorid.

- b) Aus 47,4 g 1-Benzyl-4-(3-hydroxypropylamino)-piperidin-dihydrochlorid wird die Base freigesetzt, mit 63 ml 85%iger Ameisensäure und 22 ml 37%iger Formaldehydlösung versetzt und für zwei Stunden bei ca. 90 – 100 °C gerührt. Man lässt abkühlen, gibt 37 ml Ameisensäure und 11 ml Formaldehydlösung zu und röhrt eine weitere Stunde bei ca. 100 – 110 °C. Man lässt abkühlen, versetzt mit 150 ml Methanol, stellt mit ca. 270 ml 32%iger Natronlauge unter Kühlen alkalisch und röhrt noch ca. 30 Minuten bei 40 – 50 °C weiter und destilliert dann das Methanol ab. Der Rückstand wird mit zweimal 100 ml Methylenechlorid ausgeschüttelt, die vereinigten Methylenchloridphasen werden getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 80 ml Ethanol aufgenommen, mit 34 ml 32%iger Salzsäure angesäuert, mit 100 ml Aceton versetzt und gerührt. Sobald Kristalle ausgefallen sind wird nochmals mit Aceton versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhält 42,8 g 1-Benzyl-4-[-(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid als Feststoff.
- c) 42,8 g 1-Benzyl-4-[-(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid werden in 450 ml Methanol gelöst, mit 5 g 5%iger Palladium-Kohle versetzt und bei ca. 50 °C mit Wasserstoff unter 4 – 5 bar hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, destilliert das Methanol ab und verröhrt den Rückstand in Aceton. Man gibt Ether zu, lässt ca. zwei Stunden stehen und saugt dann die Kristalle ab. Man erhält 28,7 g 4-[-(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid als Feststoff.
- d) 9 g 4-[-(3-hydroxypropyl)-methylamino]-piperidin-dihydrochlorid werden zusammen mit 14,5 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid (hergestellt analog wie in WO 99/62893 beschrieben) in 125 ml DMF gelöst, mit 20,5 g Kaliumcarbonat versetzt und ca. vier Stunden bei 80 – 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird auf Eis gegossen, zweimal mit 150 ml Ethylacetat ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man filtriert vom Trockenmittel ab, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand mit Methylenchlorid / Methanol / konz. Ammoniaklösung 95:5:0,5 über Kieselgel. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel

befreit. Der Rückstand von 9,5 g wird in Methanol aufgenommen und mit 3,4 g Fumarsäure versetzt. Dann wird das Methanol bis auf einen geringen Rest abdestilliert, Aceton zugegeben und ca. 30 Minuten gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton und Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält 9 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid als farbloses Sesquifumarat, Fp 139 – 144 °C.

5                   <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 7,85 - 7,26 (8H, m); 6,71 (3H, s); 4,50; 4,49 (1H, 2s); 3,67 (2H, t, J = 6,0 Hz); 3,89 - 3,09 (7H, m); 3,21; 3,00 (4H, m); 2,69; 10                  2,94 (3H,); 2,77 (3H, s); 2,49 - 1,63 (6H, m); Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid

- 15 a) 2,75 g 2-Aminopropan-1,3-diol und 5,9 g 1-Benzyl-4-piperidon werden in 60 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit insgesamt 9,9 g Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Es werden 60 ml Methylenchlorid und etwas Wasser zugegeben, dann versetzt man unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure bis zur sauren Reaktion. Es wird unter Kühlung für ca. 15 min. weiter gerührt und dann mit 4 N Natronlauge deutlich alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, die organische Phase mit sehr wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 8 g Substanz, die mit Methylenchlorid / Methanol 8:2 über 150 g Kieselgel chromatographiert werden. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 7,3 g 1-Benzyl-4-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidin.
- 20 b) 34,5 g 1-Benzyl-4-(1,3-dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidin werden in 400 ml Methanol gelöst, mit 3,4 g Palladium-Kohle 20%ig versetzt und mit Wasserstoff bei 24 - 28 °C unter 2,2 bar hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 22,7 g 4-(1,3-Dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidin als Öl, welches ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung eingesetzt wird.
- 25 c) 9 g 4-(1,3-Dihydroxyprop-2-ylamino)-piperidin werden mit 22,7 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-

phenyl-acetamid in 110 ml DMF mit 7,2 ml Triethylamin als Base analog wie für Beispiel 1 umgesetzt, Reaktionszeit 5 h bei 60 - 70 °C. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Methylenchlorid / Methanol 9:1 chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt.  
5 Der ölige Rückstand wird in Ethylacetat und wenig Wasser aufgenommen, die Wasserphase wird mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Man trennt die wässrige Phase ab, die organische Phase wird getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Aceton mit Methansulfonsäure zur Kristallisation gebracht. Man erhält 11 g N-2-(3,5-  
10 N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid als farbloses  
15 Methansulfonat.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 7,95 – 7,31 (8H, m); 4,37; 4,31 (<sup>1</sup>H, 2s);  
3,77 (5H, m); 3,28 (1H, m); 3,05; 3,01 (4H, m); 2,74 (3H, s); 3,45 – 2,08  
15 (4H, m); 2,07 – 1,52 (4H, m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid

- 20 a) 19 g 1-Benzyl-4-piperidon werden in 150 ml Wasser mit 10 g Raney-Nickel (methanolfeucht, wird mit wenig Methanol eingespült) und 40 g Methylamin versetzt und acht Stunden bei Raumtemperatur unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, Methanol und überschüssiges Methylamin werden im Vakuum entfernt. Man extrahiert mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein. Man erhält 19,2 g eines gelben Öls, welches ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung eingesetzt wird.  
25 b) 18,9 g 1-Benzyl-4-methylaminopiperidin als nach a) hergestelltes Öl werden in 250ml Methanol aufgenommen, mit 8,3 g Cyclopropancarboxaldehyd und 11,3 g Natriumcyanborhydrid versetzt. Man röhrt 5 Stunden bei 40-50°C, anschließend noch ca. 16 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird mit 2 N Salzsäure angesäuert, im Vakuum zur Trockene eingeengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Man wäscht mit Ether, stellt mit konzentrierter Natronlauge alkalisch und extrahiert mit Ether / Ethylacetat. Der organische Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum von den  
30  
35

Lösemitteln befreit. Man erhält 22,7 g 1-Benzyl-4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin als gelbliches Öl.

- c) 21,5 g des nach b) hergestellten Öls werden in 230 ml Methanol aufgenommen, mit 2,5 g 10%-iger Palladium-Kohle versetzt und bei 60 °C unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Nach 3,5 Stunden wird der Katalysator erneuert und es wird weitere fünf Stunden bei 80 °C unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Dann wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aus dem Rückstand wird mit ethanolischem Salzsäure 4-(Cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin als Dihydrochlorid gefällt. Man wäscht mit Ether, trocknet im Vakuum und erhält 12,5 g farblose Kristalle.
- d) 11,9 g 4-(Cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-dihydrochlorid werden in 400 ml Aceton aufgenommen und mit 21,7 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid und 21 ml Triethylamin versetzt. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluss, entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum und nimmt den Rückstand in 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung auf. Man extrahiert mit Ether, die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit Ethylacetat/Methanol/konz. Ammoniaklösung 70:30:1 über Kieselgel filtriert, im Vakuum von den Lösungsmitteln befreit und in Methanol mit Fumarsäure zur Kristallisation gebracht. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 9,3 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid als Sesquifumarat.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,71 – 7,14 (8H, m); 4,14 (1H, s); 3,81 – 2,46 (11H, m); 2,90; 2,82 (3H, 2s); 2,36 (3H, s); 2,23 – 1,48 (4H, m); 0,82 (1H, m); 0,48; 0,07 (4H, 2m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid

- a) 6 g 2-Hydroxyethyl-3-hydroxypropylamin und 18,9 g 1-Benzyl-4-piperidon werden in 250 ml Methylenechlorid aufgenommen und bei 0 °C mit 21,2 g Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Man röhrt über Nacht bei Raumtemperatur, säuert dann mit 2 N Salzsäure an und stellt dann mit konzentrierter Natronlauge alkalisch. Man extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet den Extrakt über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im

Vakuum. Der Rückstand wird mit Ethylacetat / Methanol / konz. Amoniaklösung 20:80:1 über Kieselgel chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 2,3 g 1-Benzyl-4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin als Öl.

- 5 b) 13,3 g 1-Benzyl-4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin werden in 150 ml Methanol mit 1,5 g 10%-iger Palladium-Kohle versetzt und bei Raumtemperatur 18 Stunden unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Der 10 Katalysator wird dabei nach jeweils 8 und 15 Stunden erneuert. Dann wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 4-[(2-Hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin als Öl, welches ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung eingesetzt wird.
- 15 c) 6,4 g des nach b) hergestellten Öls von 4-[(2-Hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin werden in 300 ml Aceton aufgenommen, mit 13,8 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid und 33 ml Triethylamin versetzt und 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Man kühlt ab, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, verröhrt den Rückstand in 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mit Ethylacetat / Methanol / konz. Amoniaklösung 20:80:1 20 über Kieselgel chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum von den Lösungsmitteln befreit. Man erhält 8,4 g N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid als gelbbraunes Öl. 25  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,78 – 7,24 (8H, m); 4,24 (1H, s); 3,78 (2H, m); 3,61 (2H, m); 3,64 (1H, m); 2,98; 2,87 (3H, 2s); 2,93 (4H, m); 2,74; 2,65 (4H, 2m); 2,88 – 1,77 (4H, m); 1,67 (2H, m); 1,76 – 1,45 (4H, m). Die meisten 30 Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

(S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid

- a) 16,5 g 3-Aminopropanol und 41,7 g 1-Benzyl-4-piperidon werden in 350 ml Methylenechlorid gelöst und bei ca. 10 °C langsam mit 56 g Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt. Man röhrt über Nacht bei Raumtemperatur, säuert dann

unter Kühlung mit verd. Salzsäure an und stellt anschließend mit konz. Natronlauge alkalisch. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase wird noch einmal mit 150 ml Methylenechlorid gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 32 g 1-Benzyl-4-(3-hydroxy-propylamino)-piperidin als gelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wird.

- 5 b) 13,4 g 1-Benzyl-4-(3-hydroxy-propylamino)-piperidin aus der vorigen  
10 Umsetzung werden zusammen mit 3,8 g Cyclopropancarboxaldehyd in 250 ml Methanol gelöst und bei 0 °C mit 5,1 g Natriumcyanborhydrid versetzt. Man röhrt über Nacht bei Raumtemperatur, stellt dann mit verd. Salzsäure unter Kühlung sauer und engt im Vakuum ein. Anschließend stellt man mit konz. Natronlauge alkalisch und extrahiert dreimal mit je 40 ml Methylenechlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit Ethylacetat / Methanol / konz. Ammoniaklösung 20:80:1 über Kieselgel filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man 10,2 g 1-Benzyl-4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin als gelbes Öl.  
15 c) 10,2 g 1-Benzyl-4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin werden in 100 ml Methanol mit 2 g Palladium-Kohle 20 %ig versetzt und bei 60 °C 4 h unter 5 bar Wasserstoff hydriert. Man trennt den Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 7,3 g 4-[Cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin als gelbes Öl.  
20 d) 4,7 g 4-[Cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin werden zusammen mit 9,6 g (R)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid (hergestellt aus D-(-)-Mandelsäure) und 3,4 ml Triethylamin in 200 ml Aceton vier Stunden bei 65 °C gerührt. Man engt im Vakuum ein, versetzt mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Fraktionen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit  
25 Methylenchlorid / Methanol 1:1 über Kieselgel chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden gesammelt und die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Man erhält 5,5 g (S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid als gelbraunes Öl,  $[\alpha]_D^{20} = +29,6^\circ$

30

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,78 – 7,26 (8H, m), 4,24 (1H, s), 3,78 (2H, m); 3,63 (2H, m); 3,50 (1H, m); 2,96; 2,88 (3H, 2s); 2,93 (4H, m); 2,88 – 1,77 (5H, m); 2,37 (2H, d, J = 6,0 Hz); 1,79 – 1,45 (6H, m); 0,87 (1H, m); 0,52; 0,12 (4H, 2m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

5

### Formulierungsbeispiele

#### A) Inhaltionspulver:

1)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	10,8
NK1-Rezeptor-antagonist	27,9
Lactose	4961,3
<b>Summe</b>	<b>5000</b>

10

2)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
NK1-Rezeptor-antagonist	55,9
Lactose	4922,4
<b>Summe</b>	<b>5000</b>

3)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid x H <sub>2</sub> O	22,5
NK1-Rezeptor-antagonist	55,9
Lactose	4921,6
<b>Summe</b>	<b>5000</b>

15 4)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromid	21,7
NK1-Rezeptor-antagonist	55,9
Lactose	4922,4
<b>Summe</b>	<b>5000</b>

B) Treibgashaltige Inhalitionsaerosole:

## 1) Suspensionsaerosol:

<b>Bestandteile</b>	<b>Gew-%</b>
Tiotropiumbromid	0,015
NK1-Rezeptor-antagonist	0,066
Sojalecithin	0,2
TG 11 : TG12 = 2:3	ad 100

5

## 2) Suspensionsaerosol:

<b>Bestandteile</b>	<b>Gew-%</b>
Tiotropiumbromid	0,029
NK1-Rezeptor-antagonist	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

## 3) Suspensionsaerosol:

10

<b>Bestandteile</b>	<b>Gew-%</b>
Tiotropiumbromid	0,029
NK1-Rezeptor-antagonist	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

## 4) Suspensionsaerosol:

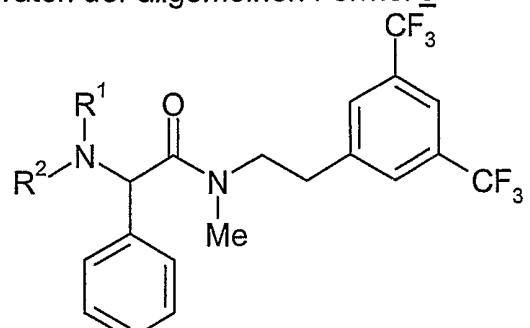
<b>Bestandteile</b>	<b>Gew-%</b>
Tiotropiumbromid	0,029
NK1-Rezeptor-antagonist	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

**Patentansprüche**

- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Anticholinergika (**1**) in Kombination mit einem oder mehreren NK1-Rezeptor-Antagonisten (**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.
- 10 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.
- 15 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß **1** ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumsalzen, Oxitropiumsalzen oder Ipratropiumsalzen, bevorzugt Tiotropiumsalzen.
- 20 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.
- 25 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß **2** ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus BIIF 1149, CP-122721, FK-888, NKP 608C, NKP 608A, CGP 60829, SR 48968(Saredutant), SR 140333 (Nolpitantium besilate/chloride), LY 303 870 (Lanepitant), MEN-11420 (Nepadutant), SB 223412, MDL-105172A, MDL-103896, MEN-11149, MEN-11467, DNK 333A, SR-144190, YM-49244, YM-44778, ZM-274773, MEN-10930, S-19752, Neuronorm, YM-35375, DA-5018, MK-869, L-754030, CJ-11974, L-758298, DNK-33A, 6b-I, CJ-11974, TAK-637, GR 205171, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid , BIIM1310“N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-

33

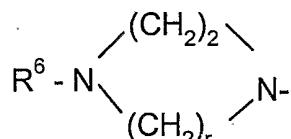
propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid und den Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel 3



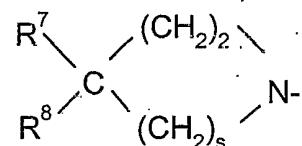
3

worin

5 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind, einen Ring der Formel



10



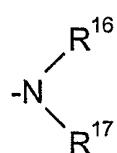
bilden, worin r und s 2 oder 3 sind:

15 R<sup>6</sup> H, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, Propinyl,  
Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Methoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,  
Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, Amino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,  
Amino, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino, Monofluor- bis Perfluor-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyl, N-Methylpiperidinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl,  
20 Pyrazinyl oder Pyridazinyl bedeutet.

R<sup>7</sup> eine der Bedeutungen (a) bis (d) hat.

- (a) Hydroxy
  - (b) 4-Piperidinopiperidyl.

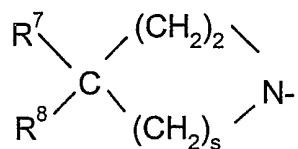
25



worin R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> unabhängig voneinander  
H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl, Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,  
Dihydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,  
5 Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl oder Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-  
C<sub>4</sub>)alkyl sind,

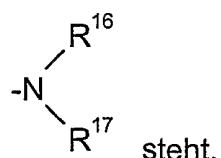
10 R<sup>8</sup> H bedeutet,  
gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der  
Enantiomere, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

15 6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet,  
daß 2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus BIIF 1149, CP-122721,  
CGP 60829, MK-869, CJ-11974, GR 205171, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-  
phenyl)-ethyl]-2-{4-[(3-hydroxy-propyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-N-  
methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-  
hydroxy-1-hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-  
phenylacetamid , BIIM1310“N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-  
(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-  
acetamid, N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-{4-[(2-hydroxy-ethyl)-  
(3-hydroxy-propyl)-amino]-piperidin-1-yl}-N-methyl-2-phenyl-acetamid, N-[2-  
(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-[cyclopropylmethyl-(3-hydroxy-  
propyl)-amino]-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenyl-acetamid und den  
20 Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel 3, worin  
Arylglycinamidderivaten der allgemeinen Formel 3, worin  
25 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem N, an den sie gebunden sind,  
einen Ring der Formel



30 bilden, worin s 2 oder 3 ist;

R<sup>7</sup> für eine Gruppe



worin R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> unabhängig voneinander  
H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)Cycloalkyl, Hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,  
Dihydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl,  
5 Phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl oder Di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl sind,

R<sup>8</sup> H bedeutet,  
gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere und Gemische der Enantiomere,  
10 sowie gegebenenfalls in Form ihrer Racemate.

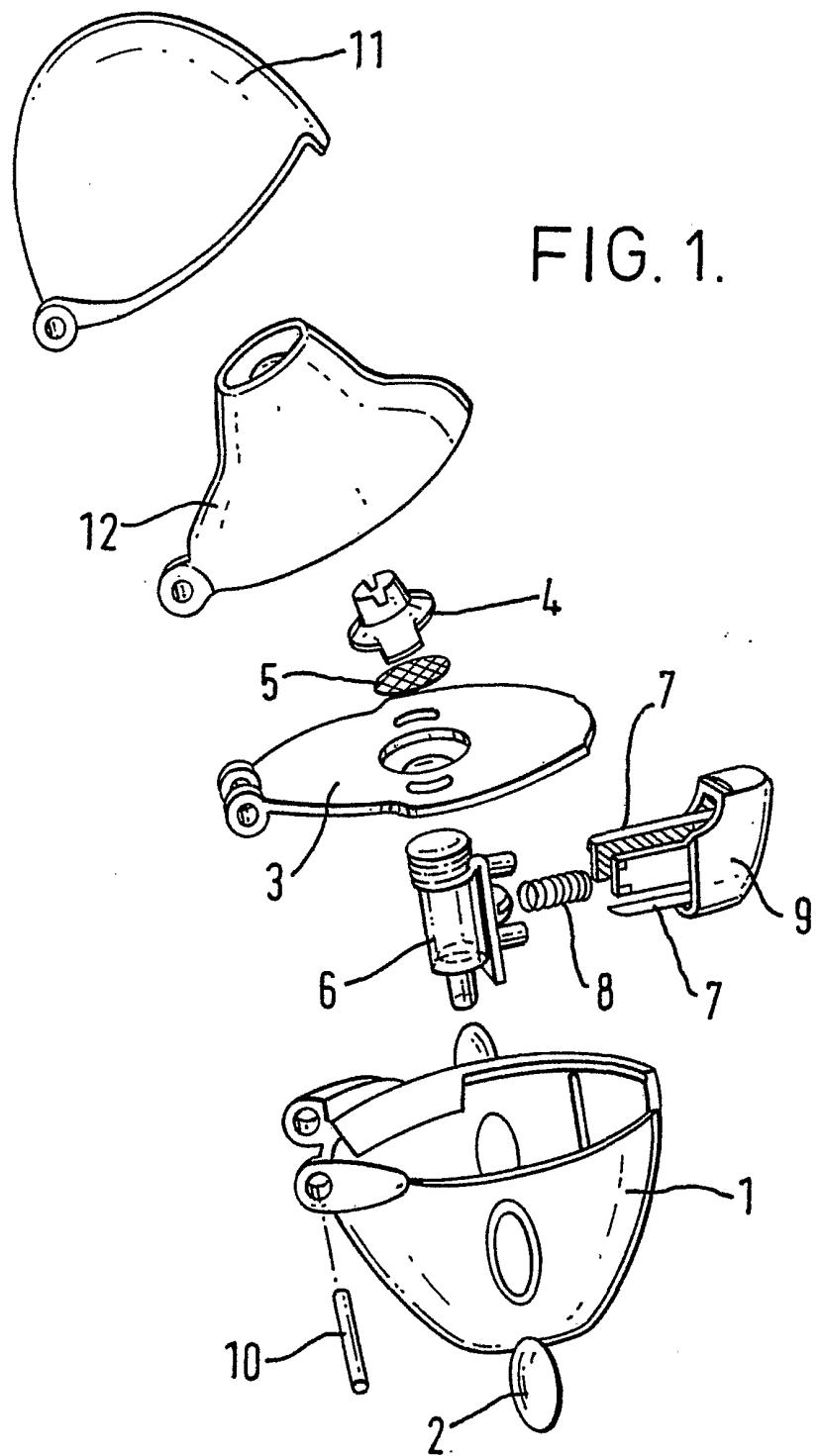
- 7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet,  
daß 2 (S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-[4-(2-hydroxy-1-  
hydroxymethyl-ethylamino)-piperidin-1-yl]-N-methyl-2-phenylacetamid oder  
15 ein Säureadditionssalz davon ist.
- 8) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet,  
daß die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 2 in einem Bereich von 1:300 bis  
50:1, bevorzugt von 1:250 bis 40:1 liegen.  
20
- 9) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet,  
daß eine einmalige Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1  
und 2 von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 2000µg entspricht.  
25
- 10) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet,  
daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 11) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um  
30 eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver,  
treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder  
-suspensionen handelt.
- 12) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es ein  
Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten  
35 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe  
bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide,  
Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinanderhält.

- 13) Inhalationspulver nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm aufweist.
- 5 14) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 12 oder 13.
- 15) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.
- 10 16) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 15 17) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, 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.
- 20 18) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG11, TG12, TG134a, TG227 oder Gemische davon, bevorzugt TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 25 19) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 16, 17 oder 18, 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.
- 30 20) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 und/oder 2 enthalten kann.

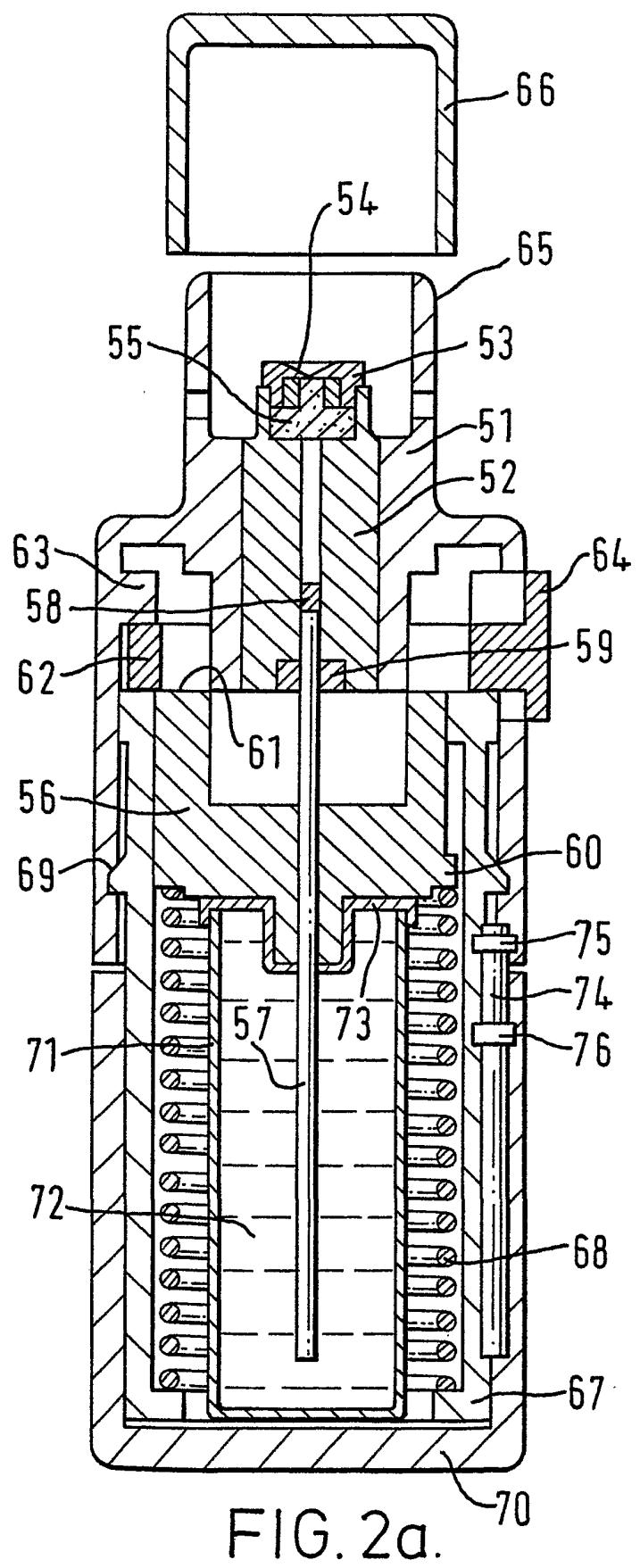
- 21) Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung oder -suspension handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 5 22) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß der pH 2 - 7, bevorzugt 2 - 5 beträgt.
- 10 23) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 22, 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.
- 15 24) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weitere Co-Solventien und/oder Hilfsstoffe enthält.
- 20 25) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 24, 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.
- 25 26) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, Geschmackstoffe, pharmakologisch unbedenkliche Salze und/oder Vitamine enthält.
- 30 27) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Editinsäure oder ein Salz der Editinsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthält.

- 28) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Antioxidantien, Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin E und Tocopherole enthält.
- 5
- 29) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26, 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Konservierungsmittel Verbindungen ausgewählt aus Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Benzoësäure und Benzoaten enthält.
- 10
- 30) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Bezalkoniumchlorid und Natriumedetat enthält.
- 15
- 31) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 24 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1 und 2 und dem Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid enthält.
- 20
- 32) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 21 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Konzentrat oder eine sterile gebrauchsfertige Inhalationslösung oder -suspension handelt.
- 33) Verwendung einer Kapsel gemäß Anspruch 14 in einem Inhalator, bevorzugt im Handihaler.
- 25
- 34) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß einem der Ansprüche 21 bis 31 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
- 35) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß Anspruch 32 zur Vernebelung in einem energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.
- 35
- 36) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 32 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen.

1 / 3



2 / 3



3 / 3

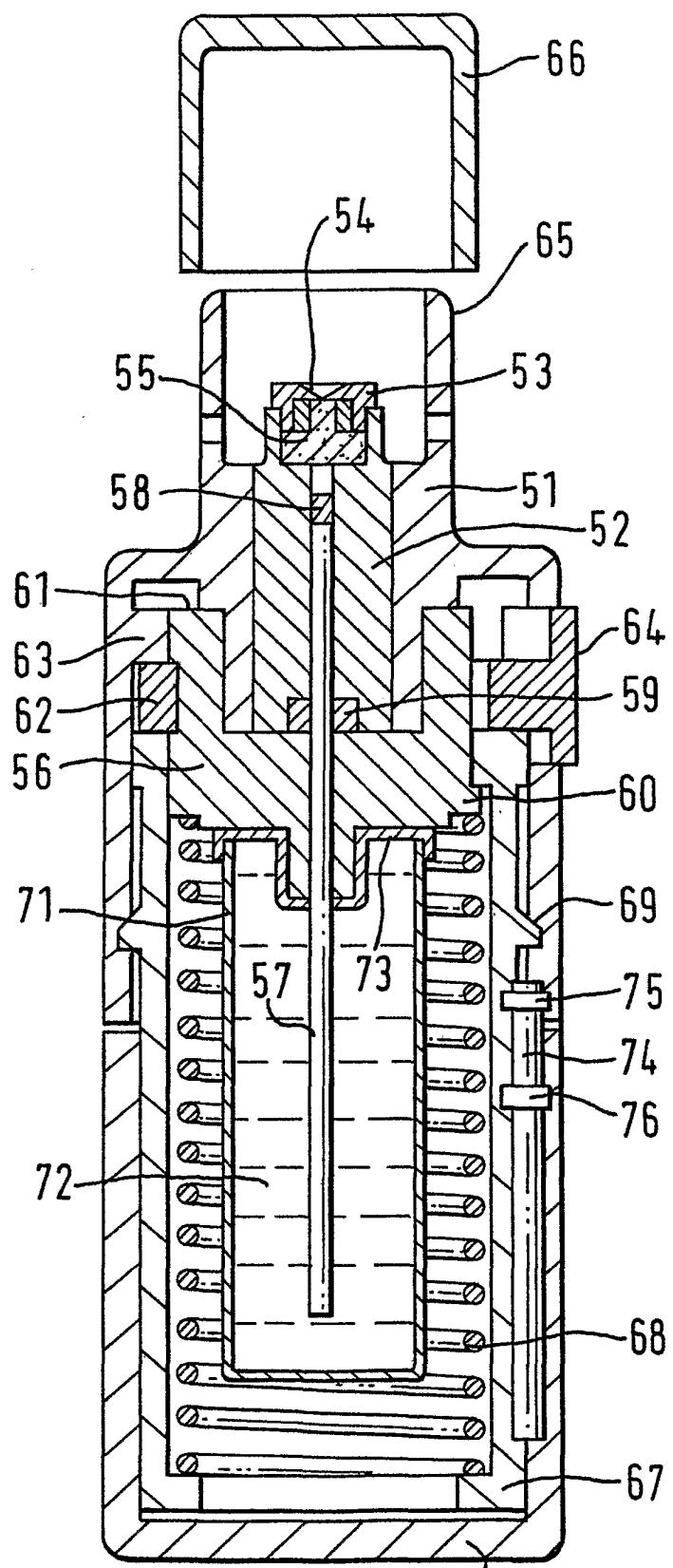


FIG. 2b.