

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-504603

(P2009-504603A)

(43) 公表日 平成21年2月5日(2009.2.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	4 C 2 0 6
A 6 1 P 11/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2008-525547 (P2008-525547)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成18年8月2日 (2006.8.2)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成20年2月6日 (2008.2.6)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/064957		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02007/017437		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成19年2月15日 (2007.2.15)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(31) 優先権主張番号	05107267.6	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成17年8月6日 (2005.8.6)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 チオトロピウム塩とサルメテロールの塩とを組合せて投与する呼吸困難の治療方法

(57) 【要約】

本発明は、呼吸困難の治療用医薬品を製造するために、チオトロピウム塩をサルメテロールの塩と一緒に使用することに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

呼吸困難の治療用医薬品を製造するための、サルメテロール塩 2 と組合せたチオトロピウム塩 1 の使用。

【請求項 2】

前記チオトロピウム塩 1 が、塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホネート及び p-トルエンスルホネートからなる群から選択される、請求項 1 記載の使用。

【請求項 3】

前記サルメテロールの塩 2 が、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、キシナホ酸及びマレイン酸の塩から選択される、請求項 1 又は 2 記載の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、呼吸困難の治療用医薬品を製造するために、チオトロピウム塩をサルメテロールの塩と一緒に使用することに関する。

抗コリン作用薬とベータ 2 作用薬とを基にした医薬組成物は当該分野では公知である。長時間作用性抗コリン作用薬と長時間作用性ベータ 2 作用薬との組合せが、WO00/69468 に開示されている。また、チオトロピウム塩とサルメテロールの塩との特定の組合せについても、WO02/38154 及び WO04/058233 より公知である。

20

これらの保護を受けた権利にはチオトロピウムの塩とサルメテロールの塩とを含む医薬組成物も開示されている。

驚くべきことに、チオトロピウム塩とサルメテロールの塩との組合せは、呼吸困難の治療用医薬品を調製するのに特に有用であることがわかった。

呼吸困難という用語は当該分野では公知である。呼吸困難という用語は、強さに違いはあるが質的に特異な感覚からなる呼吸不快感という主観的な経験の特徴づけるのに用いられる。この経験は生理的、心理的、社会的及び環境上の複合要素間での相互作用に起因し、二次的な生理反応や行動反応を引き起こす (American Thoracic Society, Dyspnea: mechanisms, assessment, and management. A consensus statement, Am J Respir Crit Care Med 159: 321-340 頁、1999 参照)

30

そこで、本発明は、呼吸困難の治療用医薬品を製造するために、チオトロピウム塩 1 をサルメテロール塩 2 と共に使用することに関する。

【0002】

本発明の別の実施形態は、呼吸困難の治療用医薬品を含有するサルメテロール塩 2 を製造するための、チオトロピウム塩 1 の使用に関する。

本発明のさらに別の実施形態は、呼吸困難の治療用医薬品を含有するチオトロピウム塩 1 を製造するための、サルメテロール塩 2 の使用に関する。

さらに本発明の別の実施形態は、治療上有効量のチオトロピウム塩 1 を治療上有効量のサルメテロール塩 2 と共に、必要としている患者に投与することを含む、呼吸困難の治療方法に関するものである。「治療上有効量」という用語は、組織、系、動物またはヒトの生物学的又は医学的反応を顕在化させる医薬品又は薬剤の量で、研究者又は臨床医が見つけ出す量を意味する。

40

1 及び 2 を一緒に投与するには、単一の有効成分製剤にして投与してもよいが、2 種の有効成分を別々の製剤にして順次投与してもよい。本発明によると、2 種の有効成分は単一製剤にして同時に投与することが好ましい。

チオトロピウムという名称は、本発明の目的の遊離カチオン (1') を指すことを意図する。本発明の範囲で使用できるチオトロピウム塩 1 は、カチオンであるチオトロピウム 1' に加えて、1 個の負電荷を有するアニオン、好ましくは、塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホネート及び p-トルエンスルホネートから選択されるアニオンとを含む化合物が挙げられる。本発明の範囲において、すべてのチオトロピウム塩のなかで、メタン

50

スルホネート、塩化物、臭化物又はヨウ化物が好ましく、メタンスルホネート又は臭化物がとりわけ重要である。臭化チオトロピウムが本発明では極めて重要である。

本発明によると、サルメテロールの塩 2 は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、キシナホ酸又はマレイン酸の塩から選択される医薬的に許容できる酸付加塩を意味する。本発明によると、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩及びキシナホ酸塩から選択されるサルメテロール塩 2 が好ましい。なかでもサルメテロールキシナホ酸塩 2 がとりわけ好ましい。

【0003】

成分 1 及び 2 からなる本発明の有効成分の組合せにおいて、成分 1 及び 2 はそれぞれの鏡像異性体、鏡像異性体混合物又はラセミ体の状態であってもよい。有効成分 1 及び 2 は溶媒和物又は水和物の状態であってもよい。

有効成分 1 及び 2 を投与するための好適な吸入可能調剤としては、吸入可能粉末、噴射剤含有定量エアロゾル又は噴射剤ガスを含む吸入可能な溶液が挙げられる。有効成分 1 及び 2 の組合せを含む、本発明の吸入粉末は、前記有効成分のみから構成されていてもよいし、あるいは、前記有効成分と生理的に許容されるアジュバントとの混合物で構成されていてもよい。有効成分 1 及び 2 の組合せは、一緒にして単一の調剤に含有させるか、又は 2 種の別個の調剤にしてもよい。

国際特許出願 WO/0069468、WO02/38154 及び WO04/058233 は全文を引用により本願明細書の記載に含むものであるが、本発明の使用に適切な好ましい医薬製剤及び医薬組成物を開示している。

本発明の有効成分組合せにおいて使用できる 2 種の有効成分 1 及び 2 の割合は変動可能である。有効成分 1 及び 2 は溶媒和物又は水和物の状態であってもよい。塩 1 又は 2 の選択次第で、その様々な塩の形態の分子量の違いから、本発明の目的に使用することができる質量比が変わる。したがって、本願明細書で後述の質量比はチオトロピウムカチオン 1' とサルメテロール遊離塩基 2' を基準とするものである。本発明の有効成分組合せは、1' と 2' とを 1 : 300 ~ 30 : 1、好ましくは 1 : 230 ~ 20 : 1、とりわけ好ましくは 1 : 150 ~ 10 : 1、さらに好ましくは 1 : 50 ~ 5 : 1、さらに、1 : 35 ~ 2 : 1 の範囲の質量比で含有するとよい。1' と 2' との組合せを 1 : 25 ~ 1 : 1、好ましくは 1 : 10 ~ 1 : 2、とりわけ好ましくは 1 : 5 ~ 1 : 2.5 の質量比で含む医薬組成物が、本発明によると特に重要である。

【0004】

例えば、本発明の範囲を限定するものではないが、本発明による 1 及び 2 の好適な組合せは、チオトロピウム 1' とサルメテロール 2' とを下記質量比、1 : 40、1 : 20、1 : 11.1、1 : 10、1 : 5.6、1 : 5、1 : 2.8、1 : 2.5、1 : 1.4、1 : 1.25、1.44 : 1、1.6 : 1 で含有するとよい。

通常、有効成分 1 及び 2 の組合せを含む本発明の医薬組成物は、1 回の投与ごとの投与量を 0.01 ~ 10000 µg、好ましくは 0.1 ~ 2000 µg、特に好ましくは 1 ~ 1000 µg、より好ましくは 5 ~ 500 µg、さらに本発明により好ましくは 10 ~ 200 µg、より好ましくは 20 ~ 100 µg、とりわけ好ましくは 30 ~ 70 µg にしてチオトロピウム 1' とサルメテロール 2' を一緒に投与するやり方で用いられる。

例えば、本発明の 1 及び 2 の組合せには、1 回の投与ごとの総投与量が 30 µg、35 µg、45 µg、55 µg、60 µg、65 µg、90 µg、105 µg、110 µg、110 µg、140 µg ほどになるような量のチオトロピウム 1' とサルメテロール 2' とが含まれるものである。このような投与量範囲において、有効成分 1' 及び 2' は本願明細書前述の質量比で存在する。

例示であり本発明を限定するものではないが、本発明の 1 及び 2 の組合せは、5 µg の 1' と 25 µg の 2'、5 µg の 1' と 50 µg の 2'、5 µg の 1' と 100 µg の 2'、5 µg の 1' と 200 µg の 2'、10 µg の 1' と 25 µg の 2'、10 µg の 1' と 50 µg の 2'、10 µg の 1' と 100 µg の 2'、10 µg の 1' と 200 µg の 2'、18 µg の 1' と 25 µg の 2'、18 µg の 1' と 50 µg の 2'、18 µg の 1' と 100 µg の 2'、18 µg の 1' と 200 µg の 2'、20 µg の 1' と 25 µg の 2'、20 µg の 1' と 50 µg の 2'、20 µg の 1' と 100 µg の 2'、20 µg の

1' と 200 μg の 2'、36 μg の 1' と 25 μg の 2'、36 μg の 1' と 50 μg の 2'、36 μg の 1' と 100 μg の 2'、36 μg の 1' と 200 μg の 2'、40 μg の 1' と 25 μg の 2'、40 μg の 1' と 50 μg の 2'、40 μg の 1' と 100 μg の 2' 又は 40 μg の 1' と 200 μg の 2' が 1 回の投与で投与される量となるようにチオトロピウム 1' とサルメテロール 2' を含むことができる。

【0005】

本発明による有効成分 1 及び 2 の組合せは吸入で投与することが好ましい。このためには、成分 1 及び 2 は吸入可能な調剤にする必要がある。

好適な吸入可能な調剤としては、吸入可能粉末、噴射剤ガス含有定量エアロゾル又は噴射剤ガスを含有しない吸入可能な溶液が挙げられる。有効成分 1 及び 2 の組合せを含む本発明の吸入粉末は、前記有効成分のみから構成されていてもよいし、あるいは、前記有効成分と生理的に許容されるアジュバントとの混合物で構成されていてもよい。本発明の範囲において、噴射剤を含有しない吸入用溶液には、吸入用の濃縮物又は直ぐに使用できる無菌吸入液が挙げられる。本発明の調剤は有効成分 1 と 2 の組合せを 1 つの調剤中に一緒に含有するか、あるいは、2 種の別個の調剤に含有するかのいずれでもよい。本発明の範囲において使用できるこれらの調剤については、本明細書の次のセクションで詳細に説明する。

A) 本発明の有効成分 1 及び 2 の組合せを含む吸入可能な粉末：

本発明の吸入粉末は、有効成分 1 と 2 のみを含むか、又は、生理的に害のない適当なアジュバントと共に含んでもよい。

有効成分 1 及び 2 が生理的に無害のアジュバントと共に存在する場合、以下の生理的に無害なアジュバントを使用して本発明の吸入粉末を調製することができる。単糖類（例えば、グルコース又はアラビノース）、二糖類（例えば、ラクトース、サッカロース、マルトース）、オリゴ糖類及び多糖類（例えば、デキストラン）、多価アルコール類（例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール）、塩類（例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム）あるいは、これらのアジュバントの混合物。好ましくは、単糖類又は二糖類が使用され、なかでもラクトース又はグルコースの使用が好ましく、限定はされないが、その水和物の形が特に好ましい。本発明で特に好ましいアジュバントはラクトースであり、ラクトース一水和物が最も好ましい。

【0006】

本発明による吸入用粉末の範囲において、アジュバントの最大平均粒径は 250 μm まで、好ましくは 10~150 μm 、とりわけ好ましくは 15~80 μm の範囲である。上記アジュバントに、平均粒径 1~9 μm のより微細なアジュバント画分を添加することが有用な場合もある。より微細なアジュバントも、使用可能なアジュバントの前記の群から選択される。最終的には、本発明の吸入粉末を調製するために、好ましくは平均粒径 0.5~10 μm 、さらに好ましくは 1~6 μm の微粉碎した有効成分 1 及び 2 をアジュバント混合物に添加する。粉碎及び微粉化を行い、最後に構成成分と一緒に混合することによる本発明の吸入粉末の製造方法は、従来技術より公知である。本発明の吸入用粉末は、有効成分 1 及び 2 の両方を含む粉末混合物 1 種の状態に、又は、有効成分 1 のみ、2 のみのそれぞれ別個の吸入粉末の状態に調製して投与することができる。

本発明の吸入粉末は従来技術から公知の吸入器を使って投与することができる。

有効成分 1 と 2 に加えて生理的に無害なアジュバントを含む本発明の吸入粉末は、例えば、US 4570630 A に記載されているように、1 回分の投与量を貯蔵部から計量チャンバーを用いて計量する吸入器によって、あるいは、DE 3625685 A に記載されているような他の装置によって投与することができる。有効成分 1 と 2 に加えて生理的に無害なアジュバントを含む本発明の吸入粉末をカプセルに充填（所謂インハレット (inhalettes) 形成）し、例えば WO 94/28958 に記載されているような吸入器で使用する事が好ましい。

前記の好ましい使用のように本発明の吸入粉末をカプセルに充填する場合（インハレット）、各カプセルの吸入粉末の充填量は 1~30mg、好ましくは 3~20mg、より好ましくは 5~10mg が推奨される。本発明では、この中に、1 回の投与あたりの 1' および 2' につ

いての前記記載の投与量が一緒に又は別々に含まれる。

【0007】

B) 本発明による有効成分1及び2の組合せを含有する、噴射剤を含む吸入エアロゾル:

本発明による噴射剤含有吸入エアロゾルは、噴射剤ガス中に溶解又は分散状態で有効成分1及び2を含むことができる。有効成分1及び2は別個の調剤でも単一調剤中に存在していてもよく、有効成分1及び2は、どちらの成分も溶解又は分散されているか、あるいは、一方の成分のみが溶解され他方の成分が分散状態でもよい。

本発明の吸入エアロゾルの調製に使用できる噴射剤ガスについては、従来技術から既知である。好適な噴射剤ガスは、*n*-プロパン、*n*-ブタン又はイソブタン等の炭化水素化合物、及び、メタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンの塩素化誘導体及び／又はフッ素化誘導体といったハロ炭化水素化合物から選択される。上記噴射剤ガスは単独で、又はその混合物として使用できる。特に好ましい噴射剤ガスは、TG11、TG12、TG134a及びTG227から選択されるハロゲン化アルカン誘導体である。上記ハロゲン化炭化水素化合物のなかで、TG134a(1,1,1,2-テトラフルオロエタン)及びTG227(1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン)ならびにその混合物が本発明では好ましい。

また、本発明による噴射剤ガス含有吸入エアロゾルには、補助溶剤、安定剤、界面活性剤、酸化防止剤、滑剤及びpH調節剤等の他の成分を含ませることもできる。これらの成分はすべて、当分野において公知である。

本発明による噴射剤ガス含有吸入エアロゾルには、有効成分1及び／又は2を5質量%まで含有させるとよい。本発明によるエアロゾルは、有効成分1及び／又は2を、例えば、0.002~5質量%、0.01~3質量%、0.015~2質量%、0.1~2質量%、0.5~2質量%又は0.5~1質量%含む。

有効成分1及び／又は2が分散状態で存在する場合は、該有効成分粒子の平均粒子径は10µmまでが好ましく、さらに好ましくは0.1~5µm、より好ましくは1~5µmである。

本発明による前記噴射剤ガス含有吸入エアロゾルは、当該分野において公知の吸入器(定量噴霧吸入器(MDI))を用いて投与することができる。従って、本発明の別の態様としては、上記噴射剤ガス含有エアロゾルを投与するのに適した1種以上の吸入器と組み合わせた、噴射剤ガス含有エアロゾル状態の医薬組成物に関する。さらに、本発明は、上記のような本発明による噴射剤ガス含有エアロゾルを収容することを特徴とする吸入器に関する。

【0008】

また、本発明は、適切なバルブが設けられ、適当な吸入器で使用可能であり、かつ、本発明による前記噴射剤ガス含有吸入エアロゾルの1種を収容する、カートリッジに関する。好適なカートリッジ、さらには本発明による噴射剤ガス含有吸入エアロゾルをカートリッジに充填する方法については、従来技術から公知である。

C) 本発明の有効成分1及び2の組合せを含む、噴射剤を含有しない吸入溶液:

本発明の有効成分組合せは、吸入用の噴射剤を含有しない溶液状態にして投与することがとりわけ好ましい。

このための好適な溶媒として水性又はアルコール性溶媒が含まれるが、エタノール性溶媒が好ましい。溶媒は水のみでも、あるいは水とエタノールの混合物でもよい。水に対するエタノールの相対的割合は限定されないが、その最大値は70容量%まで、より好ましくはエタノールが60容量%まで、最も好ましいのは30容量%までである。残りの容量%が水で構成される。好適な溶媒は、エタノールの添加なしの水である。有効成分1及び2を別々に又は一緒に含有する溶液は、適当な酸でpH2~7、好ましくは2~5、特に好ましくはpH2.5~3.5に調整する。有効成分1及び2と一緒に含有する本発明の吸入用溶液のpH値が約2.9であることが極めて好ましい。このpH値は無機酸又は有機酸から選択される酸を用いて調整すればよい。特に好適な無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及び／又はリン酸が挙げられる。特に好適な有機酸の例としては、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸及び／

10

20

30

40

50

又はプロピオン酸等が挙げられる。推奨される無機酸は塩酸及び硫酸である。また、有効成分とともに酸付加塩を形成している酸を、あるいは、1と2を一緒にした調剤の場合は有効成分の一方とともに酸付加塩を形成している酸を使用することも可能である。有機酸の中では、アスコルビン酸、フマル酸及びクエン酸が好ましい。所望であれば、上記の酸の混合物を用いることもでき、特に、酸性化特性のほかに、例えば香料、酸化防止剤又は錯化剤としての特性を有する酸、例えばクエン酸又はアスコルビン酸等の場合は、混合して用いるとよい。本発明によると、塩酸を用いてpH値を調整することが特に好ましい。

【0009】

本発明では、エドト酸（EDTA）又はその公知の塩の1つであるエドト酸ナトリウムを、安定剤又は錯化剤として本発明の処方に含ませる必要はない。

10

実施形態によっては、これらの化合物を含む。

この種の推奨実施形態では、エドト酸ナトリウムを基準とした含有量が、100mg/100ml未満、好ましくは50mg/100ml未満、さらに好ましくは20mg/100ml未満である。

一般に、エドト酸ナトリウムの含有量が0～10mg/100mlの範囲となる吸入溶液が好ましい。

本発明の噴射剤を含有しない吸入溶液には、補助溶剤及び／又は他のアジュバントを添加することができる。

好ましい補助溶剤は、ヒドロキシル基又は他の極性基を含むもので、例えばアルコール類、特にイソプロピルアルコール、グリコール類、特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール類、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル類が挙げられる。

20

本明細書における賦形剤及び添加剤という用語は、それ自体は活性物質ではないが、活性物質を含む調剤の定性的特性を改善するために薬理的に好適な溶媒中で1種またはそれより多くの活性物質と共に処方できる、薬理的に許容される物質を意味する。これらの物質は認識できる薬理的作用を持たないか、目的とする療法との関連において少なくとも望ましくない作用を有していないことが好ましい。賦形剤及び添加剤としては、例えば、大豆レシチン、オレイン酸、ポリソルベートなどのソルビタンエステル類、ポリビニルピロリドンなどの界面活性剤、他の安定剤、錯化剤、最終的な医薬調剤の品質保持期間を保証又は延長させる酸化防止剤及び／又は防腐剤、香味付与剤、ビタミン類及び／又は当分野で公知の他の添加剤が挙げられる。また、添加剤には、例えば塩化ナトリウムなどの薬理的に無害な塩も等張剤として含まれる。

30

【0010】

好ましいアジュバントとしては、例えば、pHの調整に使用されていないことを前提としたアスコルビン酸、さらにはビタミンA、ビタミンE、トコフェロール及び人体内で産生する同様なビタミン類及びプロビタミン類等の酸化防止剤が挙げられる。

防腐剤を使用して病原体による汚染から調剤を保護することができる。適当な防腐剤は当該分野において公知のものであり、特に当該分野において既知の濃度の、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム又は安息香酸もしくは安息香酸ナトリウムなどの安息香酸塩である。前記防腐剤は、好ましくは50mg/100mlまで、より好ましくは5～20mg/100mlの濃度で存在していることが好ましい。

40

好ましい処方としては、溶剤としての水及び有効成分1と2の組合せに加えて、塩化ベンザルコニウム及びエドト酸ナトリウムのみを含むものである。エドト酸ナトリウムを含有させない推奨実施形態もある。

本発明の噴射剤を含有しない吸入溶液は、治療に必要な投与量である少量の液体調剤を数秒間以内に霧状にして治療用吸入に適したエアロゾルを生成することができる吸入器を用いて特に投与される。本発明の範囲内において、100µL未満、好ましくは50µL未満、より好ましくは20～30µLの量の有効成分溶液を、好ましくは1回の操作で霧状にすることができ、その結果、平均粒径が20µm未満、好ましくは10µm未満のエアロゾルを生成させ、エアロゾルの吸入されうる部分が治療上有効量に相当するようにエアロゾルを生成することができる吸入器が好ましい。

50

吸入用液状医薬組成物の定量を噴射剤を用いず投与するタイプの装置については、例えば、国際特許出願WO91/14468及びWO97/12687（特に図6a及び図6b参照）に詳細に記載されている。また、これらに記載されているネブライザー（装置）は、「Respimat（登録商標）」という名称で知られている。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/064957

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/137 A61K31/46 A61P11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, SCISEARCH, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/38154 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; SCHMELZER CHRISTEL [DE]; NAGEL JUERG) 16 May 2002 (2002-05-16) cited in the application the whole document	1-3
X	DE 101 45 438 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 3 April 2003 (2003-04-03) paragraphs [0004], [0006]; claims; examples	1-3
X	DE 102 09 243 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 18 September 2003 (2003-09-18) paragraphs [0021] - [0024]; claims; examples	1-3
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 2006

Date of mailing of the international search report

17/11/2006

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Venturini, Francesca

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/064957

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/002548 A1 (BOZUNG KARL-HEINZ [DE] ET AL) 1 January 2004 (2004-01-01) claims	1-3
X	US 2004/152720 A1 (HARTIG MAREKE [DE] ET AL) 5 August 2004 (2004-08-05) paragraphs [0036] - [0038]; claims; examples	1-3
P,X	VAN NOORD, J.A. ET AL.: "Improvement of dyspnea in COPD patients by combination therapy with tiotropium plus salmeterol (T+S) in responders as well as poor responders to salbutamol" CHEST, vol. 128, no. 4-suppl.s, 2 November 2005 (2005-11-02), pages 258S-259S, XP009073612 the whole document	1-3
P,X	VAN NOORD, J.A. ET AL.: "Combination therapy of tiotropium plus salmeterol (T+S) superior to single agent therapy (Tio or Salm) in terms of dyspnea improvement in COPD" CHEST, vol. 128, no. 4suppl.s, 1 November 2005 (2005-11-01), page 177S, XP009073611 the whole document	1-3
X	CAZZOLA, M. ET AL.: "The functional impact of adding salmeterol and tiotropium in patients with stable COPD" RESPIRATORY MEDICINE, vol. 98, 2004, pages 1214-1221, XP002402630 introduction, protocol, discussion	1-3
X	TASHKIN, D. & KESTEN, S.: "Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses" CHEST, vol. 123, no. 5, May 2003 (2003-05), pages 1441-1449, XP002402631 page 1442, right-hand column, line 59 - page 1443, left-hand column, line 12 - page 1444, left-hand column, line 27 - page 1445, left-hand column, line 7 - page 1448, left-hand column, line 38 - page 1448, right-hand column, line 3	1-3

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/064957

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DONOHUE, J.F. ET AL.: "A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol" CHEST, vol. 122, 2002, pages 47-55, XP002402632 page 50, right-hand column, line 5 - page 51, left-hand column, line 7; figure 4 page 53, right-hand column, lines 13-42 -----	1-3
X	WITEK JR, T.J. & MAHLER, D.A.: "Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial" EUR RESPIR J, vol. 21, 2003, pages 267-272, XP002402633 page 267, left-hand column, line 1 - page 268, left-hand column, line 55 -----	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/064957

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0238154	A	16-05-2002	AT 291428 T	15-04-2005
			AU 2791002 A	21-05-2002
			BG 107781 A	30-06-2004
			BR 0115226 A	07-10-2003
			CA 2429012 A1	16-05-2002
			CN 1678318 A	05-10-2005
			CZ 20031444 A3	13-08-2003
			DE 10056104 A1	23-05-2002
			EE 200300228 A	15-10-2003
			EP 1335728 A1	20-08-2003
			ES 2240549 T3	16-10-2005
			HR 20030378 A2	30-04-2005
			HU 0301447 A2	28-10-2003
			JP 2004513146 T	30-04-2004
			JP 2005068163 A	17-03-2005
			MX PA03004164 A	16-08-2005
			NO 20032111 A	08-07-2003
			NZ 526400 A	30-09-2005
			PL 365989 A1	24-01-2005
			PT 1335728 T	31-05-2005
			SK 7412003 A3	07-10-2003
			ZA 200302921 A	19-04-2004
DE 10145438	A1	03-04-2003	NONE	
DE 10209243	A1	18-09-2003	NONE	
US 2004002548	A1	01-01-2004	NONE	
US 2004152720	A1	05-08-2004	NONE	

フロントページの続き

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

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 コルネリセン ピート

オランダ 2102 エルエヌ ヘームステーデ ハーヘヴェルト 90

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB22 MA02 MA04 NA14 ZA60 ZC75

4C206 AA01 AA02 FA14 MA02 MA04 NA14 ZA60 ZC75