

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. November 2007 (29.11.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/134965 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/137 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/054488

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Mai 2007 (09.05.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
06114262.6 19. Mai 2006 (19.05.2006) EP
06118118.6 28. Juli 2006 (28.07.2006) EP

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(71) Anmelder (*nur für DE*): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): SCHMELZER, Christel [DE/DE]; Wolfenstrasse 14, 55218 Ingelheim (DE). WEITZEL, Rainer [DE/DE]; Am Sonnenberg 28, 55270 Schwabenheim (DE).

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.

(54) Title: AEROSOL FORMULATION CONTAINING IPRATROPIUM BROMIDE AND SALBUTAMOL SULFATE

(54) Bezeichnung: AEROSOLFORMULIERUNG ENTHALTEND IPRATROPIUMBROMID UND SALBUTAMOLSULFAT

(57) Abstract: The invention relates to propellant-free inhalation aerosol formulations that contain ipratropium bromide and salbutamol.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft treibgasfreie Aerosolformulierungen für die Inhalation enthaltend Ipratropiumbromid und Salbutamol.



WO 2007/134965 A1

AEROSOLFORMULIERUNG ENTHALTEND IPRATROPIUMBROMID UND SALBUTAMOLSULFAT

Die vorliegende Erfindung betrifft treibgasfreie Aerosolformulierungen für die Inhalation enthaltend Ipratropiumbromid und Salbutamol.

5

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft treibgasfreie Lösungsformulierungen für die Inhalation, die in einem Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe Wasser, Ethanol und Wasser-Ethanol-Gemisch, die Wirkstoffe Salbutamol, gegebenenfalls in Form seiner
10 pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, und Ipratropiumbromid sowie gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe enthalten, wobei das Gewichtsverhältnis von Salbutamol zu Ipratropiumbromid in einem Bereich von 2 : 1 bis 3 : 1 liegt.

Die erfindungsgemäßen Lösungsformulierungen enthalten neben Salbutamol und
15 Ipratropiumbromid keine weiteren Wirkstoffe.

Das Gewichtsverhältnis Salbutamol / Ipratropiumbromid ist bezogen auf das Massenverhältnis von in der Lösungsformulierung enthaltendem Salbutamol zu in der Lösung enthaltendem Ipratropiumbromid.
20

Das Salbutamol ist in den erfindungsgemäßen Formulierungen bevorzugt in Form eines seiner Säureadditionssalze mit pharmakologisch verträglichen Säuren enthalten. Bevorzugte Säureadditionssalze des Salbutamols sind ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure.
25 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird das Salbutamol in Form seines Schwefelsäureadditionssalzes in die erfindungsgemäßen Formulierungen eingesetzt. Dieses Säureadditionssalz wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung gegebenenfalls auch als Salbutamolsulfat bezeichnet. Das Ipratropiumbromid kann bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen in wasserfreier Form oder auch in Form eines seiner
30 Hydrate, bevorzugt in Form seines Monohydrats eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen enthalten als Lösungsmittel reines Wasser, reines Ethanol oder Mischungen aus Ethanol und Wasser. Werden Ethanol-Wasser-Mischungen verwendet, so liegt der prozentuale Massenanteil von Ethanol in
35 diesen Mischungen bevorzugt im Bereich zwischen 5 und 99 % Ethanol, besonders

bevorzugt im Bereich von 10 bis 96 % Ethanol. Ganz besonders bevorzugte Arzneimittelformulierungen im Sinne der vorliegenden Erfindung enthalten als Lösungsmittel reines Wasser, reines Ethanol oder Ethanol-Wasser-Mischungen enthaltend zwischen 50 und 92 %, besonders bevorzugt zwischen 69 und 91% Ethanol.

5 Gegebenenfalls können neben Ethanol und Wasser weitere Co-Solventien eingesetzt werden. Diese sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe der Alkohole oder Ether, wie beispielsweise Isopropanol oder Tetrahydrofuran. Erfindungsgemäß bevorzugt gelangt ein weiteres Lösungsmittel allerdings nicht zum Einsatz.

10 Erfindungsgemäß besonders bevorzugte Arzneimittelformulierungen enthalten als Lösungsmittel ausschließlich Wasser.

Üblicherweise enthalten die erfindungsgemäßen Formulierungen pharmakologisch verträgliche Säuren zur Einstellung des pH-Wertes. Der pH-Wert der erfindungsgemäßen
15 Formulierung liegt erfindungsgemäß bevorzugt in einem Bereich von 3,0 und 4,0, bevorzugt zwischen 3,1 und 3,7, besonders bevorzugt zwischen 3,3 und 3,5. Besonders bevorzugte Lösungsformulierungen weisen einen pH von 3,4 auf.

Als pharmakologisch verträgliche Säuren zur Einstellung des pH-Werts können
20 anorganische oder organische Säuren zur Anwendung gelangen. Beispiele für bevorzugte anorganische Säuren sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure,
25 Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure und Schwefelsäure, wobei der Salzsäure erfindungsgemäß besondere Bedeutung zukommt. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt, wobei Zitronensäure erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren
30 eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe oder Antioxidantien besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure.

Gegebenenfalls können auch pharmakologisch verträgliche Basen zum genauen
35 Austitrieren des pH-Wertes eingesetzt werden. Als Basen eignen sich beispielsweise

Alkalihydroxide und Alkalicarbonat. Bevorzugtes Alkaliion ist Natrium. Werden solche Basen verwendet, ist darauf zu achten, dass auch die daraus resultierenden Salze, die dann in der fertigen Arzneimittelformulierung enthalten sind, mit der oben genannten Säure pharmakologisch akzeptabel sind.

5

Als weitere Hilfsstoffe, die gegebenenfalls neben den Wirkstoffen Salbutamol und Ipratropiumbromid in den erfindungsgemäßen Lösungen enthalten sein können, sind insbesondere und erfindungsgemäß bevorzugt Konservierungsstoffe und Komplexbildner zu nennen.

10

Unter Komplexbildner werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung Moleküle verstanden, die in der Lage sind Komplexbindungen einzugehen. Bevorzugt sollen durch diese Verbindungen Kationen, besonders bevorzugt metallische Kationen komplexiert werden. Die erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten als Komplexbildner bevorzugt

15

Editinsäure (EDTA) oder ein bekanntes Salze davon, z.B. Natrium-EDTA, bzw.

Dinatrium-EDTA. Bevorzugt wird Dinatriumedetat, gegebenenfalls in Form seiner Hydrate, besonders bevorzugt in Form seines Dihydrats eingesetzt. Wird im Rahmen der erfindungsgemäßen Formulierungen Dinatriumedetat als Komplexbildner verwendet, so liegt der Gehalt an Dinatriumedetat bevorzugt in einem Bereich von 0 bis 100 mg pro

20

100g, besonders bevorzugt in einem Bereich von 5 bis 70 mg pro 100 g der erfindungsgemäßen Formulierung. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Formulierungen einen Komplexbildner, besonders bevorzugt Dinatriumedetate in einer Menge von etwa 40 bis 60 mg pro 100 g, besonders bevorzugt von etwa 45 bis 55 mg pro 100 g, insbesondere bevorzugt von etwa 50 mg pro 100 g der erfindungsgemäßen

25

Formulierung. Erfindungsgemäß von gleichrangiger Bedeutung sind Formulierungen, die den Komplexbildner in einer Menge von etwa 7 bis 12 mg pro 100g, besonders bevorzugt von etwa 10 mg pro 100 g der erfindungsgemäßen Formulierung enthalten.

Erfindungsgemäß von gleichrangiger Bedeutung sind ferner Formulierungen, die den Komplexbildner in einer Menge von etwa 3 bis 7 mg pro 100g, besonders bevorzugt von etwa 5 mg pro 100 g der erfindungsgemäßen Formulierung enthalten.

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 Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in den aus dem Stand der Technik bekannten

35

Konzentrationen. Bevorzugt wird der erfindungsgemäßen Formulierung Benzalkoniumchlorid beigemischt. Die Menge des Benzalkoniumchlorids beträgt dabei zwischen 1 mg und 50 mg pro 100 g Formulierung, bevorzugt etwa 2 bis 15 mg pro 100 g, besonders bevorzugt etwa 3 bis 12 mg pro 100 g, besonders bevorzugt etwa 10 mg pro 100 g der erfindungsgemäßen Formulierung. Benzalkoniumchlorid kann erfindungsgemäß auch im Gemisch mit anderen Konservierungsstoffen zum Einsatz gelangen.

In den erfindungsgemäßen Formulierungen ist Ipratropiumbromid üblicherweise in einer Menge von 125 - 200 mg pro 100 g Lösung enthalten. Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Formulierungen den Wirkstoff Ipratropiumbromid in einer Menge von 150 - 190 mg pro 100g Lösung, besonders bevorzugt in einer Menge von 160 - 180 mg pro 100g Lösung. Aus diesen Mengenangaben lassen sich die entsprechenden Mengen an erfindungsgemäß besonders bevorzugt zum Einsatz gelangendem Ipratropiumbromid-Monohydrat durch den Fachmann ohne weiteres berechnen.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Formulierungen enthalten neben den vorstehend genannten Mengen an Ipratropiumbromid eine solche Menge an Salbutamol, dass das Gewichtsverhältnis von Salbutamol zu Ipratropiumbromid in einem Bereich von 2,2 : 1 bis 2,8 : 1 liegt. In besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Formulierungen liegt das Gewichtsverhältnis von Salbutamol zu Ipratropiumbromid in einem Bereich von 2,4 : 1 bis 2,7 : 1, bevorzugt in einem Bereich von 2,5 : 1 bis 2,7:1.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugte Formulierungen enthalten pro 100g Lösung 160 - 190 mg, bevorzugt 170 bis 180 mg Ipratropiumbromid-Monohydrat und 450 - 600 mg, bevorzugt 500 - 550 mg Salbutamolsulfat.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Obstruktive Lungenerkrankungen unterschiedlicher Genese, Lungenemphyse unterschiedlicher Genese, Restriktive Lungenerkrankungen, Interstitielle Lungenerkrankungen, Zystische Fibrose, Bronchitiden unterschiedlicher Genese, Bronchiektasen, ARDS (adult respiratory distress syndrom) und alle Formen des Lungenödems.

35

Bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Obstruktive Lungenerkrankungen die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Asthma Bronchiale, pädiatrisches Asthma, schweres Asthma, akuter Asthma-Anfall, chronische Bronchitis und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), wobei die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma Bronchiale oder COPD erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenemphysemen die ihren Ursprung haben in COPD (chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung) oder α 1-Proteinase-Inhibitor-Mangel.

Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Restriktiven Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Allergische Alveolitis, durch berufliche Noxen ausgelöste restriktive Lungenerkrankungen wie Asbestose oder Silikose und Restriktion aufgrund von Lungentumoren, wie beispielsweise Lymphangiosis carcinomatosa, bronchoalveoläres Karzinom und Lymphome.

Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Interstitiellen Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus infektiös bedingte Pneumonien, wie beispielsweise aufgrund einer Infektion mit Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen, Helminthen oder anderen Erregern, Pneumonitis aufgrund unterschiedlicher Genese, wie beispielsweise Aspiration und Linksherzinsuffizienz, Strahlen-induzierte Pneumonitis oder Fibrose, Kollagenosen, wie beispielsweise Lupus erythematodes, systemische Sklerodermie oder Sarkoidose, Granulomatosen, wie beispielsweise Morbus Boeck, idiopathische interstitielle Pneumonie oder idiopathische pulmonäre Fibrose (IPF).

Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Zystischer Fibrose bzw. Mukoviszidose.

Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchitiden, wie beispielsweise

Bronchitis aufgrund bakterieller oder viraler Infektion, Allergische Bronchitis und Toxische Bronchitis.

5 Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchiektasen.

10 Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ARDS (adult respiratory distress syndrom).

15 Bevorzugt ist ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenödemen, beispielsweise toxischer Lungenödeme nach Aspiration oder Inhalation von toxischen Substanzen und Fremdstoffen.

20 Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma oder COPD. Von besonderer Bedeutung ist ferner die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur mehrmals täglichen, vorzugsweise zur drei- bis viermal täglichen Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, besonders bevorzugt Asthma oder COPD.

25 Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung der vorstehend genannten Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere der vorstehend genannten erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen in therapeutisch wirksamen Mengen appliziert werden.

30 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der vorstehend genannten Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer der vorstehend genannten Erkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD, dadurch gekennzeichnet, dass pro Arzneimittelgabe etwa 5 bis 25 µl (Mikroliter), bevorzugt etwa 7 bis 20 µl der erfindungsgemäßen Lösungen appliziert werden. Besonders bevorzugt ist die Verwendung der vorstehend genannten Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer der vorstehend genannten Erkrankungen, insbesondere

von Asthma oder COPD, dadurch gekennzeichnet, dass pro Arzneimittelgabe etwa 10 bis 13 μl der erfindungsgemäßen Lösungen appliziert werden.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung der vorstehend genannten

5 Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer der vorstehend genannten Erkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD, dadurch gekennzeichnet, dass die vorstehend genannten Lösungsmengen ein- bis zweimal pro Anwendung appliziert werden, wobei die einmalige Applikation pro Anwendung erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

10

Besonders bevorzugt ist die Verwendung der vorstehend genannten

Arzneimittelformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer der vorstehend genannten Erkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD, dadurch gekennzeichnet, dass die vorstehend genannte, ein- bis zweimal, bevorzugt einmal pro Anwendung erfolgende Arzneimittelgabe wenigstens einmal täglich, vorzugsweise wenigstens zweimal täglich, besonders bevorzugt drei- bis viermal täglich erfolgt.

15

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung einer der

vorstehend genannten Erkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD, dadurch gekennzeichnet, dass pro Arzneimittelgabe etwa 5 bis 25 μl (Mikroliter), bevorzugt etwa 7 bis 20 μl der erfindungsgemäßen Lösungen appliziert werden. Besonders bevorzugt ist ein Verfahren zur Behandlung einer der vorstehend genannten Erkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD, bei dem pro Arzneimittelgabe etwa 10 bis 13 μl der erfindungsgemäßen Lösungen appliziert werden.

20

25

Besonders bevorzugt ist ferner ein Verfahren zur Behandlung einer der vorstehend

genannten Erkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD, dadurch gekennzeichnet, dass die vorstehend genannten Lösungsmengen ein- bis zweimal pro Anwendung appliziert werden, wobei die einmalige Applikation pro Anwendung erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

30

Besonders bevorzugt ist ferner ein Verfahren zur Behandlung einer der vorstehend

genannten Erkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD, dadurch gekennzeichnet, dass die vorstehend genannte, ein- bis zweimal, bevorzugt einmal pro Anwendung

erfolgende Arzneimittelgabe wenigstens einmal täglich, vorzugsweise wenigstens zweimal täglich, besonders bevorzugt drei- bis viermal täglich erfolgt.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen können peroral oder pernasal inhaliert werden.

5 Um eine optimale Wirkstoffverteilung der Wirksubstanzen in der Lunge zu erhalten, bietet sich die Applikation einer flüssigen, auf Treibgase verzichtenden, Formulierung mittels dafür geeigneter Inhalatoren an. Die inhalative Applikation einer solchen Formulierung kann sowohl auf oralem als auch auf nasalem Weg erfolgen. Besonders geeignet sind solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der
10 therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können.

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 Figuren 6a und 6b und der dazugehörigen Beschreibung) ausführlich beschrieben. In einem solchen Vernebler wird eine Arzneimittellösung mittels hohen Drucks von bis zu 600 bar in ein lungengängiges Aerosol überführt und versprüht. Auf die genannten Referenzen wird im Rahmen der vorliegenden Erfindungsbeschreibung ausdrücklich in Gänze Bezug
genommen.

20 In solchen Inhalatoren werden die Lösungsformulierungen in einem Reservoir gelagert. Dabei ist es notwendig, dass die verwendeten Wirkstoffformulierungen eine ausreichende Lagerstabilität aufweisen und gleichzeitig so beschaffen sind, dass sie dem medizinischen Zweck entsprechend möglichst ohne weitere Manipulation, direkt appliziert werden können. Ferner dürfen sie keine Bestandteile aufweisen, die so mit dem Inhalator
25 wechselwirken können, dass der Inhalator oder die pharmazeutische Qualität der Lösung, respektive des erzeugten Aerosols, Schaden nehmen könnte.

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

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine wässrige, ethanolische oder wässrig-ethanolische Formulierung der Verbindung der Formel 1 bereitzustellen, welche den hohen Standards genügt, die notwendig sind, um eine Lösung mittels der eingangs genannten
35 Inhalatoren optimal vernebeln zu können. Die erfindungsgemäßen

Wirkstoffformulierungen müssen dabei auch eine ausreichende pharmazeutische Qualität aufweisen, d.h. sie sollten über eine Lagerzeit von einigen Jahren, bevorzugt von mindestens einem Jahr, stärker bevorzugt von zwei Jahren pharmazeutisch stabil sein. Diese treibgasfreien Lösungsformulierungen müssen ferner mittels eines Inhalators unter
5 Druck vernebelt werden können, wobei die im generierten Aerosol ausgebrachte Masse reproduzierbar innerhalb eines definierten Bereichs liegt.

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

Wie eingangs geschildert wird eine weiterentwickelte Ausführungsform des bevorzugten
15 Inhalators in der WO 97/12687 (siehe dort insbesondere Figuren 6a und 6b und die diesbezüglichen Beschreibungsteile) offenbart. Dieser Vernebler (Respimat[®]) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom
20 Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so dass inhalierbare Aerosole entstehen.

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

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

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtungen. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 -
5 insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile der o.g. Internationalen Patentanmeldung Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 MPa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 MPa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter
10 bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 10 bis 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-99/16530 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf die dort offenbarte Figur 1 und deren Beschreibung.

20 Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis
25 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
30 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

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

35 Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

Die flüssige Arzneimittelformulierung trifft wie bereits erwähnt 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 Teilchengrößen 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 zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

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

Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet.

- 10 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.
20 Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

- In den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können. Figur 6 a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder,
25 Figur 6 b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder. 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
30 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
35 Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in

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

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und 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. 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 sich das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

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

15

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

20

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

25

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

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

30

Die nachstehend ausgeführten Formulierungsbeispiele dienen der weitergehenden Erläuterung ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung auf die exemplarisch

dargestellten Zusammensetzungen zu beschränken. Bei den prozentualen Angaben handelt es sich stets um Massenprozent (w/w).

A) Herstellung der Formulierungen

5 Reines Wasser wird in einem Behälter vorgelegt und unter Rühren bei Raumtemperatur mit Ipratropiumbromidmonohydrat, Salbutamolsulfat, Benzalkoniumchlorid (wasserfrei) und Dinatriumedetat-Dihydrat versetzt. Die Mengen der jeweils zum Einsatz gelangenden Bestandteile ergeben sich aus den nachstehend erläuterten Formulierungsbestandteilen. Nach Auflösung aller Bestandteile und gegebenenfalls Auffüllen mit Wasser zum Erhalt
 10 der nachstehend genannten Konzentrationen wird die erhaltene Lösung mit 1N wässriger Salzsäure auf einen pH von 3,4 eingestellt.

B) Formulierungsbeispiele: In den nachstehenden Formulierungsbeispielen steht BAC für Benzalkoniumchlorid und EDTA für Dinatriumedetat-Dihydrat. Die Beispiele wurden mit
 15 1N wässriger Salzsäure auf einen pH von 3,4 eingestellt.

| Beispiel | BAC [mg/100g] | EDTA [mg/100g] | Ipratropiumbromid- Monohydrat [g/100g] | Salbutamol [g/100g] | gereinigtes Wasser |
|----------|------------------|-------------------|--|------------------------|-----------------------|
| 1 | 10 | 50 | 0,175 | 0,439 ¹⁾ | ad 100 g |
| 2 | 10 | 10 | 0,175 | 0,439 ¹⁾ | ad 100 g |
| 3 | 10 | 5 | 0,175 | 0,439 ¹⁾ | ad 100 g |

¹⁾ entspricht 0,529 g Salbutamolsulfat pro 100g Lösung;

C) Anwendung im Respimat: Werden die unter B) genannten Formulierungsbeispiele im
 20 Inhalator Respimat® zur Anwendung gebracht, werden dem Patienten pro Hub (etwa 11,4 µl Volumen) die nachstehend aufgeführten Mengen der Formulierungsbestandteile appliziert.

| Beispiel | BAC [mg/Hub] | EDTA [mg/Hub] | Ipratropiumbromid- Monohydrat [mg/Hub] | Salbutamol [mg/Hub] | gereinigtes Wasser |
|----------|-----------------|------------------|--|------------------------|-----------------------|
| 1 | 0,00114 | 0,0057 | 0,02 | 0,05 ¹⁾ | ad 11,4 mg |
| 2 | 0,00114 | 0,00114 | 0,02 | 0,05 ¹⁾ | ad 11,4 mg |
| 3 | 0,00114 | 0,00057 | 0,02 | 0,05 ¹⁾ | ad 11,4 mg |

¹⁾ entspricht 0,06025 mg Salbutamolsulfat pro Hub;

Patentansprüche

- 1) Treibgasfreie Lösungsformulierungen für die Inhalation, die in einem Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe Wasser, Ethanol und Wasser-Ethanol-Gemisch, die Wirkstoffe Salbutamol, gegebenenfalls in Form seiner pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, und Ipratropiumbromid sowie gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe enthalten, wobei das Gewichtsverhältnis von Salbutamol zu Ipratropiumbromid in einem Bereich von 2 : 1 bis 3 : 1 liegt und wobei die Lösungsformulierung keine weiteren Wirkstoffe enthält.
- 2) Treibgasfreie Lösungsformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Salbutamol in Form eines seiner pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze mit einer Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, bevorzugt Schwefelsäure, enthalten ist.
- 3) Treibgasfreie Lösungsformulierung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel Wasser ist.
- 4) Treibgasfreie Lösungsformulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert der Formulierung in einem Bereich von 3,0 und 4,0, bevorzugt zwischen 3,1 und 3,7 liegt.
- 5) Treibgasfreie Lösungsformulierung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der pH mittels anorganischer oder organischer Säuren eingestellt wird.
- 6) Treibgasfreie Lösungsformulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie als weitere Bestandteile ein oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der Konservierungsstoffe und Komplexbildner enthalten.
- 7) Treibgasfreie Lösungsformulierung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Komplexbildner Editinsäure (EDTA) oder ein bekanntes Salze davon ist.

- 8) Treibgasfreie Lösungsformulierung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Konservierungsstoff Benzalkoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid, Benzoessäure oder ein Salz der Benzoessäure ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/054488

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/137 A61K31/46 A61K9/00

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, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | WO 2006/027595 A (CIPLA LTD [IN]; TURNER CRAIG ROBERT [GB]; LULLA AMAR [IN]; MALHOTRA GE) 16 March 2006 (2006-03-16) example 23 | 1-8 |
| X | US 2003/191151 A1 (CHAUDRY IMTIAZ [US] ET AL) 9 October 2003 (2003-10-09) claim 1 | 1-8 |
| X | WO 01/13885 A (NORTON HEALTHCARE LTD [GB]; WOOLFE AUSTEN JOHN [GB]; ZENG XIAN MING [G]) 1 March 2001 (2001-03-01) page 8, paragraph C | 1-8 |
| | ----- -/-- | |

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

5 July 2007

Date of mailing of the international search report

18/07/2007

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

Zimmer, Barbara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/054488

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | BEASLEY R ET AL: "PRESERVATIVES IN NEBULIZER SOLUTIONS: RISKS WITHOUT BENEFIT" PHARMACOTHERAPY, BOSTON, US, vol. 18, no. 1, January 1998 (1998-01), pages 130-139, XP009052979 ISSN: 0277-0008 abstract ----- | 6-8 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/054488

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2006027595 A | 16-03-2006 | AU 2005281511 A1 | 16-03-2006 |
| | | CA 2580019 A1 | 16-03-2006 |
| | | EP 1791534 A1 | 06-06-2007 |
| US 2003191151 A1 | 09-10-2003 | US 2003203930 A1 | 30-10-2003 |
| WO 0113885 A | 01-03-2001 | AU 6852900 A | 19-03-2001 |
| | | CA 2382216 A1 | 01-03-2001 |
| | | JP 2003526629 T | 09-09-2003 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/054488

| A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K31/137 A61K31/46 A61K9/00 | | |
|---|--|--|
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE | | |
| Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K | | |
| Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | |
| Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | WO 2006/027595 A (CIPLA LTD [IN]; TURNER CRAIG ROBERT [GB]; LULLA AMAR [IN]; MALHOTRA GE) 16. März 2006 (2006-03-16) Beispiel 23 | 1-8 |
| X | US 2003/191151 A1 (CHAUDRY IMTIAZ [US] ET AL) 9. Oktober 2003 (2003-10-09) Anspruch 1 | 1-8 |
| X | WO 01/13885 A (NORTON HEALTHCARE LTD [GB]; WOOLFE AUSTEN JOHN [GB]; ZENG XIAN MING [G]) 1. März 2001 (2001-03-01) Seite 8, Absatz C | 1-8 |
| | -/-- | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie | | |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist | | |
| Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 5. Juli 2007 | | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 18/07/2007 |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Bediensteter Zimmer, Barbara |

| C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|---|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | BEASLEY R ET AL: "PRESERVATIVES IN NEBULIZER SOLUTIONS: RISKS WITHOUT BENEFIT" PHARMACOTHERAPY, BOSTON, US, Bd. 18, Nr. 1, Januar 1998 (1998-01), Seiten 130-139, XP009052979 ISSN: 0277-0008 Zusammenfassung ----- | 6-8 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/054488

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 2006027595 A | 16-03-2006 | AU 2005281511 A1 | 16-03-2006 |
| | | CA 2580019 A1 | 16-03-2006 |
| | | EP 1791534 A1 | 06-06-2007 |
| US 2003191151 A1 | 09-10-2003 | US 2003203930 A1 | 30-10-2003 |
| WO 0113885 A | 01-03-2001 | AU 6852900 A | 19-03-2001 |
| | | CA 2382216 A1 | 01-03-2001 |
| | | JP 2003526629 T | 09-09-2003 |