

(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2005-502608

(P2005-502608A)

(43) 公表日 平成17年1月27日(2005.1.27)

(51) Int. Cl. ⁷		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	45/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 7 6
A 6 1 K	9/10	A 6 1 K 9/10	4 C O 8 4
A 6 1 K	9/48	A 6 1 K 9/48	4 C O 8 6
A 6 1 K	9/72	A 6 1 K 9/72	4 C 2 O 6
A 6 1 K	31/167	A 6 1 K 31/167	
		審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 74 頁) 最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2003-506888 (P2003-506888)	(71) 出願人	503137975
(86) (22) 出願日	平成14年5月29日 (2002.5.29)		ペーリンガー インゲルハイム ファルマ
(85) 翻訳文提出日	平成15年12月24日 (2003.12.24)		ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/005896		テル ハフツング ウント コンパニー
(87) 国際公開番号	W02003/000241		コマンディトゲゼルシャフト
(87) 国際公開日	平成15年1月3日 (2003.1.3)		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(31) 優先権主張番号	101 30 371.8		ハイム アム ライン (番地なし)
(32) 優先日	平成13年6月23日 (2001.6.23)	(74) 代理人	100082005
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 熊倉 禎男
		(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】 抗コリン作用剤とコルチコステロイドとβ刺激剤を含む新規な医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、抗コリン作用剤とコルチコステロイドとβ刺激剤を含む新規な医薬組成物、その製法及び呼吸器系疾患を治療するための使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 種の抗コリン作用剤(1)、少なくとも 1 種のコルチコステロイド(2)及び少なくとも 1 種の β 刺激剤(3)を、場合によってはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、又はラセミ体の形で、場合によっては溶媒和物又は水和物として、場合によっては薬学的に許容しうる賦形剤と共に含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 2】

その活性物質 1、2 及び 3 が共に単一製剤か又は 2 つの個別製剤で存在することを特徴とする、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

1 がチオトロピウム塩、オキシトロピウム塩又はイプラトロピウム塩、好ましくはチオトロピウム塩からなる群より選ばれることを特徴とする、請求項 1 又は 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

1 がその塩化物、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩又はメチル硫酸塩として、好ましくは臭化物として存在することを特徴とする、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

2 がフルニソリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド、ロフレボニド、GW 215864、KSR 592、ST-126 又はデキサメタゾンより選ばれる、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

2 がフルニソリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド又はデキサメタゾンより選ばれることを特徴とする、請求項 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

3 がバンブテロール、ピトルテロール、カルブテロール、クレンブテロール、フェノテロール、ホルモテロール、ヘキソプレナリン、イブテロール、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、サルメテロール、スルホンテロール、テルブタリン、トルブテロール、4-ヒドロキシ-7-[2-{[2-{[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル}エチル]アミノ}エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロン、1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(1-ベンズイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[3-(4-メトキシベンジルアミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベンズイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノール、5-ヒドロキシ-8-(1-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノブチル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3-(4H)-オン、1-(4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-tert-ブチルアミノ)エタノール又は 1-(4-エトキシカルボニルアミノ-3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-(tert-ブチルアミノ)エタノールより選ばれることを特徴とする、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

3 がホルモテロール、サルメテロール、4-ヒドロキシ-7-[2-{[2-{[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル}エチル]アミノ}エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロン、1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(1-ベンズイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[3-(4-メトキシベンジルアミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベンズイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4

-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール又は1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノールより選ばれることを特徴とする、請求項7記載の医薬組成物。

【請求項 9】

1と2の重量比が1:300～50:1、好ましくは1:250～40:1の範囲にあることを特徴とする、請求項1～8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 10】

1と3の重量比が1:300～30:1、好ましくは1:230～20:1、最も好ましくは1:150～10:1の範囲にあることを特徴とする、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

単一投与が1、2及び3の該活性物質の組合わせの用量1～10000 µg、好ましくは10～2000 µgに相当することを特徴とする、請求項1～10のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

吸入に適した製剤の形であることを特徴とする、請求項1～11のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

吸入用粉末、噴射剤含有定量エアゾール又は噴射剤不含吸入用溶液又は懸濁液より選ばれる製剤であることを特徴とする、請求項12記載の医薬組成物。

20

【請求項 14】

1、2及び3を単糖類、二糖類、オリゴ糖類又は多糖類、多価アルコール、塩、又はこれらの賦形剤の混合物より選ばれる適切な生理的に許容しうる賦形剤と混合して含む吸入用粉末であることを特徴とする、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項 15】

該賦形剤の最大平均粒径が250 µmまで、好ましくは10～150 µmであることを特徴とする、請求項14記載の吸入用粉末。

【請求項 16】

請求項14又は15記載の吸入用粉末を含有することを特徴とする、カプセル。

30

【請求項 17】

該活性物質1、2及び3だけを成分として含む吸入用粉末であることを特徴とする、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項 18】

1、2及び3を溶解又は分散した形で含む噴射剤含有吸入用エアゾールであることを特徴とする、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項 19】

噴射ガスとしてn-プロパン、n-ブタン又はイソブタンのような炭化水素又はメタン、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及び/又はフッ素化誘導体のようなハロゲン化炭化水素を含むことを特徴とする、請求項18記載の噴射剤含有吸入用エアゾール。

40

【請求項 20】

該噴射ガスがTG134a、TG227又はその混合物であることを特徴とする、請求項19記載の噴射剤含有吸入用エアゾール。

【請求項 21】

補助溶媒、安定剤、界面活性剤、抗酸化剤、滑沢剤又はpHを調整する手段より選ばれる他の成分を1種以上含んでもよいことを特徴とする、請求項18、19又は20記載の噴射剤含有吸入用エアゾール。

【請求項 22】

50

活性物質1、2及び/又は3を5 wt.%まで含むことができることを特徴とする、請求項18～21のいずれか1項に記載の噴射剤含有吸入用エアゾール。

【請求項 2 3】

溶媒として水、エタノール又は水とエタノールの混合物を含む噴射剤不含吸入用溶液又は懸濁液であることを特徴とする、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

pHが2～7、好ましくは2～5であることを特徴とする、請求項23記載の吸入用溶液又は懸濁液。

【請求項 2 5】

pHが、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸又はプロピオン酸又はその混合物より選ばれる酸によって調整されることを特徴とする、請求項24記載の吸入用溶液又は懸濁液。 10

【請求項 2 6】

他の補助溶媒及び/又は賦形剤を含んでもよいことを特徴とする、請求項23～25のいずれか1項に記載の吸入用溶液又は懸濁液。

【請求項 2 7】

補助溶媒としてヒドロキシル基又は他の極性基を有する成分、例えば、アルコール、特にイソプロピルアルコール、グリコール、特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール又はポリオキシエチレン脂肪酸エステルを含むことを特徴とする、請求項26記載の吸入用溶液又は懸濁液。 20

【請求項 2 8】

賦形剤として界面活性剤、安定剤、錯化剤、抗酸化剤及び/又は防腐剤、香味剤、薬理的に許容しうる塩及び/又はビタミンを含むことを特徴とする、請求項26又は27記載の吸入用溶液又は懸濁液。

【請求項 2 9】

錯化剤としてエデト酸又はエデト酸の塩、好ましくはエデト酸ナトリウムを含むことを特徴とする、請求項28記載の吸入用溶液又は懸濁液。

【請求項 3 0】

抗酸化剤として、アスコルビン酸、ビタミンA、ビタミンE又はトコフェロールより選ばれる化合物を含むことを特徴とする、請求項28又は29記載の吸入用溶液又は懸濁液。 30

【請求項 3 1】

防腐剤として、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、安息香酸又は安息香酸塩より選ばれる化合物を含むことを特徴とする、請求項28、29又は30記載の吸入用溶液又は懸濁液。

【請求項 3 2】

該活性物質1、2及び3と該溶媒の他に、塩化ベンザルコニウムとエデト酸ナトリウムのみを含むことを特徴とする、請求項26～31のいずれか1項に記載の吸入用溶液又は懸濁液。

【請求項 3 3】

該活性物質1、2及び3と該溶媒の他に、塩化ベンザルコニウムのみを含むことを特徴とする、請求項26～31のいずれか1項に記載の吸入用溶液又は懸濁液。 40

【請求項 3 4】

濃縮物又は用時調製吸入用滅菌溶液又は懸濁液であることを特徴とする、請求項23～33のいずれか1項に記載の吸入用溶液又は懸濁液。

【請求項 3 5】

吸入器、好ましくはハンディヘラーにおける請求項16記載のカプセルの使用。

【請求項 3 6】

国際出願第91/14468号の吸入器又は国際出願第97/12687号の図6aと図6bに記載された吸入器において噴霧させるための請求項23～33のいずれか1項に記載の吸入用溶液の使用。

【請求項 3 7】

ベンチュリー原理又は他の原理の超音波又は圧縮空気によって吸入用エアゾールを生じるエネルギー作動式自立型又は携帯型ネブライザにおいて噴霧させるための請求項34記載の吸入用溶液の使用。

【請求項38】

呼吸器系の炎症性又は閉塞性疾患を治療する薬剤を調製するための請求項1～34のいずれか1項に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、抗コリン作用剤、コルチコステロイド及び β 刺激剤を含む新規な組成物、その製法及び呼吸器系疾患を治療するための使用に関する。

10

【0002】

発明の説明

本発明は、抗コリン作用剤、コルチコステロイド及び β 刺激剤を含む新規な組成物、その製法及び呼吸器系疾患を治療するための使用に関する。

驚くべきことに、1種以上、好ましくは1種の抗コリン作用剤と1種以上のコルチコステロイドと1種以上の β 刺激剤とを用いた場合に呼吸器系の炎症性又は閉塞性疾患の治療に予期しない有益な治療効果、特に相乗効果を見ることができる。この相乗作用の観点から、通常の方法の単独治療で用いられる個々の化合物による場合より少ない用量で本発明の医薬組成物を使用し得る。更に、これにより、例えば、コルチコステロイドと β 刺激剤を投与したときに起こり得るような望まれていない副作用が減少する。

20

3種の活性物質を単一活性物質製剤で同時に投与した場合も個別製剤で連続して投与した場合も上記の作用を見ることができる。本発明によれば、活性物質成分を単一製剤で同時に投与することが好ましい。

本発明の範囲内の抗コリン作用剤1の用語は、好ましくはチオトロピウム塩、オキシトロピウム塩又はイプラトロピウム塩より選ばれる塩、最も好ましくはチオトロピウム塩は示している。上記塩において、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウムのカチオンは薬理学的に有効な成分である。本特許出願の範囲内で上記カチオンの明白な参照は番号1'を用いることにより明白に示される。化合物1に対する参照には成分1' (チオトロピウム、オキシトロピウム又はイプラトロピウム)に対する参照が含まれることは当然のことである。

30

本発明の範囲内で用いることができる塩1は、チオトロピウム、オキシトロピウム又はイプラトロピウムの他に、対イオン(アニオン)として塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、メタンスルホン酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩を含む化合物を意味する。本発明の範囲内のメタンスルホン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物がすべての塩1の中で好ましく、メタンスルホン酸塩と臭化物が特に重要である。本発明によれば、臭化チオトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化イプラトロピウムより選ばれる塩1が特に重要である。臭化チオトロピウムが特に好ましい。

本発明の範囲内のコルチコステロイド(以後2)という用語は、フルニソリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド、ロフレボニド、GW 215864、KSR 592、ST-126、デキサメタゾンより選ばれる化合物を示している。好ましくは、化合物2はフルニソリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド、デキサメタゾンより選ばれる。最も好ましくは、化合物2はフルチカゾン、モメタゾン、シクレソニドより選ばれる。ときには、本特許出願の範囲内のステロイド2という用語は、それ自体コルチコステロイド2の用語の代りに用いることができる。

40

【0003】

本発明の範囲内のステロイド2に対する参照には、ステロイドから形成することができる塩又は誘導体2'に対する参照が含まれる。可能な塩又は誘導体2'の例としては、ナトリウム塩、スルホ安息香酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、二水素リン酸塩、パルミチン酸塩、ピバル酸塩又はフラン酸が挙げられる。ときには、2は水

50

和物の形で存在することもできる。

本発明に従って用いることができるβ刺激剤の例としては、バンブテロール、ピトルテロール、カルブテロール、クレンブテロール、フェノテロール、ホルモテロール、ヘキソブレナリン、イブテロール、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、サルメテロール、スルホンテロール、テルブタリン、トルブテロール、4-ヒドロキシ-7-[2-{[2-{[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル}エチル]アミノ}]-2(3H)-ベンゾチアゾロン

、
1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(1-ベンズイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[3-(4-メトキシベンジルアミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベンズイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、

10

1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、

1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、

1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、

1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノール、

5-ヒドロキシ-8-(1-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノブチル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3-(4H)-オン、1-(4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-tert-ブチルアミノエタノール又は

20

1-(4-エトキシカルボニルアミノ-3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-(tert-ブチルアミノ)エタノールが挙げられる。

【0004】

本発明によれば、次のβ刺激剤3は、活性物質の組合わせにおいて用いられることが好ましい：ホルモテロール、サルメテロール、4-ヒドロキシ-7-[2-{[2-{[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル}エチル]アミノ}エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロン、

1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(1-ベンズイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[3-(4-メトキシベンジルアミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベンズイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、

30

1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、

1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、

1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール又は

1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノール。

サルメテロール塩又はホルモテロール塩は、本発明に従って持続性β刺激剤3として用いることが好ましい。β刺激剤3の用語に対するいずれの参照も関連したエナンチオマー又はその混合物に対する参照が含まれる。例えば、本発明の好ましい化合物3サルメテロールやホルモテロールの塩に対するいずれの参照もR-サルメテロール、S-サルメテロール、R,R-ホルモテロール、S,S-ホルモテロールR,S-ホルモテロール、S,R-ホルモテロール又はその混合物の関連したエナンチオマー塩が含まれ、R-サルメテロールやR,R-ホルモテロールのエナンチオマー塩が特に重要である。化合物3は本発明に従ってその水和物又は溶媒和物の形で存在することもできる。

40

本発明の範囲内の化合物3に対するいずれの参照も生理的に許容しうる酸付加塩に対する参照であると理解すべきである。β刺激剤3の生理的に許容しうる酸付加塩は、本発明によれば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、1-ヒドロキシ-2-ナフタレンカルボン酸又はマレイン酸の塩

50

より選ばれる薬学的に許容しうる塩を意味する。所望される場合には、上記酸の混合物は塩3を調製するために用いることができる。

【0005】

本発明によれば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、又はキシナホ酸塩より選ばれるβ刺激剤3の塩が好ましい。塩酸塩、硫酸塩又はキシナホ酸塩より選ばれるサルメテロールの場合の3の塩が特に好ましく、その中の硫酸塩が特に好ましい。本発明によれば、サルメテロール×1/2 H₂SO₄やキシナホ酸サルメテロールは例外的に重要である。塩酸塩、硫酸塩又はフマル酸塩より選ばれるホルモテロールの場合の3の塩が特に好ましく、その中で塩酸塩とフマル酸塩が特に好ましい。本発明によれば、フマル酸ホルモテロールが例外的に重要である。

10

本発明の範囲内で塩としてでないβ刺激剤に対する参照がある場合には、化合物3'に対する参照を意味するように用いることができる。例えば、塩としてでない本発明の好ましいβ刺激剤3'はホルモテロール又はサルメテロールの遊離塩基であるが、本発明の特に好ましい化合物3は、例えば、キシナホ酸サルメテロール、サルメテロール×1/2 H₂SO₄又はフマル酸ホルモテロールである。

本発明の範囲内のβ刺激剤3は、交感神経刺激剤又はβ₂受容体作用剤(β₂作用剤)と呼ばれてもよい。これらの名称はすべて本発明の範囲内で等価物とみなすことができる。

本発明の1と2と3の薬剤併用は、吸入により投与することが好ましい。適切なカプセル(インハレット)へ充填した適切な吸入用粉末は適切な粉末用吸入器を用いて投与することができる。また、この薬剤は、適切な吸入用エアゾールを用いることにより吸入させることができる。例えば、噴射ガスとしてHFA134a、HFA227又はその混合物を含む吸入用エアゾールが含まれる。この薬剤は、また、1と2と3とからなる薬剤併用の適切な溶液を用いて吸入させることができる。

20

従って、一態様においては、本発明は、1、2及び3の組合わせを含む医薬組成物に関する。

他の態様においては、本発明は、1種以上の塩1、1種以上の化合物2及び1種以上の化合物3を、場合によってはその溶媒和物又は水和物として含む医薬組成物に関する。活性物質は、単一製剤に含わせてもよく、2種又は3種の個別製剤で含んでもよい。本発明によれば、活性物質1、2及び3を単一製剤で含む医薬組成物が好ましい。

他の態様においては、本発明は、治療的に有効な量の1、2及び3のほかに、薬学的に許容しうる賦形剤を含む医薬組成物に関する。他の態様においては、本発明は、治療的に有効な量の1、2及び3のほかに、薬学的に許容しうる賦形剤を含まない医薬組成物に関する。

30

【0006】

本発明は、また、同時又は連続投与により、呼吸器系の炎症性及び/又は閉塞性疾患、特に喘息及び/又は慢性閉塞性肺疾患(COPD)を治療する治療的有效量の1、2及び3を含む医薬組成物を調製する1、2及び3の使用に関する。更に、本発明の薬剤併用は、例えば、同時又は連続投与により、嚢胞性線維症又はアレルギー性肺胞隔炎(農夫肺)を治療する薬剤を調製するために用いることができる。本発明の活性物質の組合わせは、薬学的に活性な成分の1種による治療が禁忌であれば用いられない。

本発明は、また、ステロイド剤又はβ刺激剤による治療が治療的観点から禁忌でなければ、同時又は連続投与により、呼吸器系の炎症性及び/又は閉塞性疾患、特に喘息又は慢性閉塞性肺疾患(COPD)を治療する治療的に有効な用量の上記医薬組成物1、2及び3の組合わせの同時又は連続使用に関する。本発明は、更に、嚢胞性線維症又はアレルギー性肺胞隔炎(農夫肺)を治療する治療的に有効な用量の上記医薬組成物1、2及び3の組合わせの同時又は連続使用に関する。

40

本発明の1と2と3の活性物質併用は、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物又はラセミ体の形で存在することができる。

活性物質1、2及び3を本発明の活性物質併用に用いることができる割合は変化しうる。活性物質1、2及び3は、おそらくその溶媒和又は水和物として存在している。化合物1、2、3の選択によっては、本発明の範囲内で用いることができる重量比は種々の化合物の異なる

50

分子量やそれらの異なる効力に基づいて変化する。原則として、本発明の医薬組成物は、化合物1と2を1:300～50:1、好ましくは1:250～40:1の範囲にある重量比で含むことができる。同時に、1と3の比は、1:300～30:1、好ましくは1:230～20:1、更に好ましくは1:150～10:1、更に好ましくは1:50～5:1、最も好ましくは1:35～2:1であってもよい。

化合物1としてチオトロピウム塩とステロイド2としてブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン又はシクレソニドより選ばれる化合物を含む投与組合わせに好ましい薬剤併用においては、1と2の重量比はチオトロピウム1'と2が1:150～30:1、更に好ましくは1:50～20:1の割合で存在する範囲にあることが最も好ましい。これらの特に好ましい薬剤併用においては、ホルモテロール又はサルメテロールをβ刺激剤3として用いることが好ましい。この特に好ましい薬剤併用においては、チオトロピウム1'と3'の比は1:25～1:1の範囲が特に好ましく、1:10～1:2の範囲が好ましくは、1:5～1:2.5の範囲が更に好ましい。

10

【0007】

例えば、本発明の範囲を制限しない本発明の1と2と3の好ましい組合わせは、チオトロピウム1'とブデソニド又はフルチカゾン2とサルメテロール又はホルモテロール3'を次の重量比で含むことができる：1:25:20; 1:24:20; 1:23:20; 1:22:20; 1:21:20; 1:20:20; 1:19:20; 1:18:20; 1:17:20; 1:16:20; 1:15:20; 1:14:20; 1:13:20; 1:12:20; 1:11:20; 1:10:20; 1:9:20; 1:8:20; 1:7:20; 1:6:20; 1:5:20; 1:4:20; 1:3:20; 1:2:20; 1:1:20; 2:1:20; 3:1:20; 4:1:20; 5:1:20; 6:1:20; 7:1:20; 8:1:20; 9:1:20; 10:1:20; 1:25:15; 1:24:15; 1:23:15; 1:22:15; 1:21:15; 1:20:15; 1:19:15; 1:18:15; 1:17:15; 1:16:15; 1:15:15; 1:14:15; 1:13:15; 1:12:15; 1:11:15; 1:10:15; 1:9:15; 1:8:15; 1:7:15; 1:6:15; 1:5:15; 1:4:15; 1:3:15; 1:2:15; 1:1:15; 2:1:15; 3:1:15; 4:1:15; 5:1:15; 6:1:15; 7:1:15; 8:1:15; 9:1:15; 10:1:15; 1:25:10; 1:24:10; 1:23:10; 1:22:10; 1:21:10; 1:20:10; 1:19:10; 1:18:10; 1:17:10; 1:16:10; 1:15:10; 1:14:10; 1:13:10; 1:12:10; 1:11:10; 1:10:10; 1:9:10; 1:8:10; 1:7:10; 1:6:10; 1:5:10; 1:4:10; 1:3:10; 1:2:10; 1:1:10; 2:1:10; 3:1:10; 4:1:10; 5:1:10; 6:1:10; 7:1:10; 8:1:10; 9:1:10; 10:1:10; 1:25:5; 1:24:5; 1:23:5; 1:22:5; 1:21:5; 1:20:5; 1:19:5; 1:18:5; 1:17:5; 1:16:5; 1:15:5; 1:14:5; 1:13:5; 1:12:5; 1:11:5; 1:10:5; 1:9:5; 1:8:5; 1:7:5; 1:6:5; 1:5:5; 1:4:5; 1:3:5; 1:2:5; 1:1:5; 2:1:5; 3:1:5; 4:1:5; 5:1:5; 6:1:5; 7:1:5; 8:1:5; 9:1:5; 10:1:5; 1:25:1; 1:24:1; 1:23:1; 1:22:1; 1:21:1; 1:20:1; 1:19:1; 1:18:1; 1:17:1; 1:16:1; 1:15:1; 1:14:1; 1:13:1; 1:12:1; 1:11:1; 1:10:1; 1:9:1; 1:8:1; 1:7:1; 1:6:1; 1:5:1; 1:4:1; 1:3:1; 1:2:1; 1:1:1; 2:1:1; 3:1:1; 4:1:1; 5:1:1; 6:1:1; 7:1:1; 8:1:1; 9:1:1; 10:1:1; 1:25:0.75; 1:24:0.75; 1:23:0.75; 1:22:0.75; 1:21:0.75; 1:20:0.75; 1:19:0.75; 1:18:0.75; 1:17:0.75; 1:16:0.75; 1:15:0.75; 1:14:0.75; 1:13:0.75; 1:12:0.75; 1:11:0.75; 1:10:0.75; 1:9:0.75; 1:8:0.75; 1:7:0.75; 1:6:0.75; 1:5:0.75; 1:4:0.75; 1:3:0.75; 1:2:0.75; 1:1:0.75; 2:1:0.75; 3:1:0.75; 4:1:0.75; 5:1:0.75; 6:1:0.75; 7:1:0.75; 8:1:0.75; 9:1:0.75; 10:1:0.75; 1:25:0.5; 1:24:0.5; 1:23:0.5; 1:22:0.5; 1:21:0.5; 1:20:0.5; 1:19:0.5; 1:18:0.5; 1:17:0.5; 1:16:0.5; 1:15:0.5; 1:14:0.5; 1:13:0.5; 1:12:0.5; 1:11:0.5; 1:10:0.5; 1:9:0.5; 1:8:0.5; 1:7:0.5; 1:6:0.5; 1:5:0.5; 1:4:0.5; 1:3:0.5; 1:2:0.5; 1:1:0.5; 2:1:0.5; 3:1:0.5; 4:1:0.5; 5:1:0.5; 6:1:0.5; 7:1:0.5; 8:1:0.5; 9:1:0.5; 10:1:0.5

20

30

40

【0008】

1と2と3の組合わせを含む本発明の医薬組成物は、通常は、1と2と3が1～10000 μg、好ましくは10～2000 μg、更に好ましくは50～1000 μg、なお更に好ましくは60～750 μg、本発明によれば好ましくは70～500 μg、1回の投与に対して100～350 μgの用量で共に存在するように投与される。例えば、本発明の1と2と3の組合わせは、チオトロピウム1'とブデソニド又はフルチカゾン2とサルメテロール又はホルモテロール3'の量を1回の投与に対して全用量が約140 μg、145 μg、150 μg、155 μg、160 μg、165 μg、170 μg、175 μg、180 μg、185 μg、190 μg、195 μg、200 μg、205 μg、210 μg、215 μg、220 μg、225 μg、230 μg、235 μg、240 μg、245 μg、250 μg、255 μg、260 μg、265 μg、270 μg、275 μg、280 μg

50

、285 μ g、290 μ g、295 μ g、300 μ g、305 μ g、310 μ g、315 μ g、320 μ g等であるように含有する。これらの用量範囲においては、活性物質1'と2及び3'は上記重量比で存在することができる。

例えば、本発明の範囲を制限しない本発明の1と2と3の組合わせは、チオトロピウム1'とブデソニド又はフルチカゾン2とサルメテロール又はホルモテロール3'の量を各々1回の投与で5 μ gの1'と25 μ gの2と25 μ gの3'、5 μ gの1'と50 μ gの2と25 μ gの3'、5 μ gの1'と100 μ gの2と25 μ gの3'、5 μ gの1'と125 μ gの2と25 μ gの3'、5 μ gの1'と200 μ gの2と25 μ gの3'、5 μ gの1'と250 μ gの2と25 μ gの3'、10 μ gの1'と25 μ gの2と25 μ gの3'、10 μ gの1'と50 μ gの2と25 μ gの3'、10 μ gの1'と100 μ gの2と25 μ gの3'、10 μ gの1'と125 μ gの2と25 μ gの3'、10 μ gの1'と200 μ gの2と25 μ gの3'、10 μ gの1'と250 μ gの2と25 μ gの3'、18 μ gの1'と25 μ gの2と25 μ gの3'、18 μ gの1'と50 μ gの2と25 μ gの3'、18 μ gの1'と100 μ gの2と25 μ gの3'、18 μ gの1'と125 μ gの2と25 μ gの3'、18 μ gの1'と200 μ gの2と25 μ gの3'、18 μ gの1'と250 μ gの2と25 μ gの3'、20 μ gの1'と25 μ gの2と25 μ gの3'、20 μ gの1'と50 μ gの2と25 μ gの3'、20 μ gの1'と100 μ gの2と25 μ gの3'、20 μ gの1'と125 μ gの2と25 μ gの3'、20 μ gの1'と200 μ gの2と25 μ gの3'、20 μ gの1'と250 μ gの2と25 μ gの3'、36 μ gの1'と25 μ gの2と25 μ gの3'、36 μ gの1'と50 μ gの2と25 μ gの3'、36 μ gの1'と100 μ gの2と25 μ gの3'、36 μ gの1'と125 μ gの2と25 μ gの3'、36 μ gの1'と200 μ gの2と25 μ gの3'、36 μ gの1'と250 μ gの2と25 μ gの3'、40 μ gの1'と25 μ gの2と25 μ gの3'、40 μ gの1'と50 μ gの2と25 μ gの3'、40 μ gの1'と100 μ gの2と25 μ gの3'、40 μ gの1'と125 μ gの2と25 μ gの3'、40 μ gの1'と200 μ gの2と25 μ gの3'、40 μ gの1'と250 μ gの2と25 μ gの3'、5 μ gの1'と25 μ gの2と50 μ gの3'、5 μ gの1'と50 μ gの2と50 μ gの3'、5 μ gの1'と100 μ gの2と50 μ gの3'、

【0009】

5 μ gの1'と125 μ gの2と50 μ gの3'、5 μ gの1'と200 μ gの2と50 μ gの3'、5 μ gの1'と250 μ gの2と50 μ gの3'、10 μ gの1'と25 μ gの2と50 μ gの3'、10 μ gの1'と50 μ gの2と50 μ gの3'、10 μ gの1'と100 μ gの2と50 μ gの3'、10 μ gの1'と125 μ gの2と50 μ gの3'、10 μ gの1'と200 μ gの2と50 μ gの3'、10 μ gの1'と250 μ gの2と50 μ gの3'、18 μ gの1'と25 μ gの2と50 μ gの3'、18 μ gの1'と50 μ gの2と50 μ gの3'、18 μ gの1'と100 μ gの2と50 μ gの3'、18 μ gの1'と125 μ gの2と50 μ gの3'、18 μ gの1'と200 μ gの2と50 μ gの3'、18 μ gの1'と250 μ gの2と50 μ gの3'、20 μ gの1'と25 μ gの2と50 μ gの3'、20 μ gの1'と50 μ gの2と50 μ gの3'、20 μ gの1'と100 μ gの2と50 μ gの3'、20 μ gの1'と125 μ gの2と50 μ gの3'、20 μ gの1'と200 μ gの2と50 μ gの3'、20 μ gの1'と250 μ gの2と50 μ gの3'、36 μ gの1'と25 μ gの2と50 μ gの3'、36 μ gの1'と50 μ gの2と50 μ gの3'、36 μ gの1'と100 μ gの2と50 μ gの3'、36 μ gの1'と125 μ gの2と50 μ gの3'、36 μ gの1'と200 μ gの2と50 μ gの3'、36 μ gの1'と250 μ gの2と50 μ gの3'、40 μ gの1'と25 μ gの2と50 μ gの3'、40 μ gの1'と50 μ gの2と50 μ gの3'、40 μ gの1'と100 μ gの2と50 μ gの3'、40 μ gの1'と125 μ gの2と50 μ gの3'、40 μ gの1'と200 μ gの2と50 μ gの3'、40 μ gの1'と250 μ gの2と50 μ gの3'、5 μ gの1'と25 μ gの2と100 μ gの3'、5 μ gの1'と50 μ gの2と100 μ gの3'、5 μ gの1'と100 μ gの2と100 μ gの3'、5 μ gの1'と125 μ gの2と100 μ gの3'、5 μ gの1'と200 μ gの2と100 μ gの3'、5 μ gの1'と250 μ gの2と100 μ gの3'、10 μ gの1'と25 μ gの2と100 μ gの3'、10 μ gの1'と50 μ gの2と100 μ gの3'、10 μ gの1'と100 μ gの2と100 μ gの3'、10 μ gの1'と125 μ gの2と100 μ gの3'、10 μ gの1'と200 μ gの2と100 μ gの3'、10 μ gの1'と250 μ gの2と100 μ gの3'、18 μ gの1'と25 μ gの2と100 μ gの3'、18 μ gの1'と50 μ gの2と100 μ gの3'、18 μ gの1'と100 μ gの2と100 μ gの3'、18 μ gの1'と125 μ gの2と100 μ gの3'、18 μ gの1'と200 μ gの2と100 μ gの3'、18 μ gの1'と250 μ gの2と100 μ gの3'、20 μ gの1'と25 μ gの2と100 μ gの3'、20 μ gの1'と50 μ gの2と100 μ gの3'、20 μ gの1'と100 μ gの2と100 μ gの3'、20 μ gの1'と125 μ gの2と100 μ gの3'、20 μ gの1'と200 μ gの2と100 μ gの3'、20 μ gの1'と250 μ gの2と100 μ gの3'、36 μ gの1'と25 μ gの2と100 μ gの3'、36 μ gの1'と50 μ gの2と100 μ gの3'、36 μ gの1'と100 μ gの2と100 μ gの3'、36 μ gの1'と125 μ gの2と100 μ gの3'、36 μ gの1'と200 μ gの2と100 μ gの3'、36 μ gの1'と250 μ gの2と100 μ gの3'、40 μ gの1'と25 μ gの2と100 μ gの3'、40 μ gの1'と50 μ gの2と100 μ gの3'、40 μ gの1'と100 μ gの2と100 μ gの3'、40 μ gの1'と125 μ gの2と100 μ gの3'が投与されるように

含むことができる。

【0010】

本発明の特に好ましい薬剤併用は、5～30 μ gのチオトロピウム1'と125～250 μ gのブデソニド又はフルチカゾン2と10～40 μ gのサルメテロール又はホルメテロール3'を含んでいる。

例えば、1が臭化チオトロピウムであり、3がサルメテロール $\times 1/2H_2SO_4$ である活性物質の組合わせを本発明の1と2と3の好ましい併用の1種として用いる場合には、例として上で述べた1回の用量に対して投与される活性物質1'、2及び3'の量は1回の用量に対して投与される次の1、2及び3の量に対応する。

6 μ gの1と25 μ gの2と27.9 μ gの3、6 μ gの1と50 μ gの2と27.9 μ gの3、6 μ gの1と100 μ gの2と27.9 μ gの3、6 μ gの1と125 μ gの2と27.9 μ gの3、6 μ gの1と200 μ gの2と27.9 μ gの3、6 μ gの1と250 μ gの2と27.9 μ gの3、12 μ gの1と25 μ gの2と27.9 μ gの3、12 μ gの1と50 μ gの2と27.9 μ gの3、12 μ gの1と100 μ gの2と27.9 μ gの3、12 μ gの1と125 μ gの2と27.9 μ gの3、12 μ gの1と200 μ gの2と27.9 μ gの3、12 μ gの1と250 μ gの2と27.9 μ gの3、21.7 μ gの1と25 μ gの2と27.9 μ gの3、21.7 μ gの1と50 μ gの2と27.9 μ gの3、21.7 μ gの1と100 μ gの2と27.9 μ gの3、21.7 μ gの1と125 μ gの2と27.9 μ gの3、21.7 μ gの1と200 μ gの2と27.9 μ gの3、21.7 μ gの1と250 μ gの2と27.9 μ gの3、24.1 μ gの1と25 μ gの2と27.9 μ gの3、24.1 μ gの1と50 μ gの2と27.9 μ gの3、24.1 μ gの1と100 μ gの2と27.9 μ gの3、24.1 μ gの1と125 μ gの2と27.9 μ gの3、24.1 μ gの1と200 μ gの2と27.9 μ gの3、24.1 μ gの1と250 μ gの2と27.9 μ gの3、43.3 μ gの1と25 μ gの2と27.9 μ gの3、43.3 μ gの1と50 μ gの2と27.9 μ gの3、43.3 μ gの1と100 μ gの2と27.9 μ gの3、43.3 μ gの1と125 μ gの2と27.9 μ gの3、43.3 μ gの1と200 μ gの2と27.9 μ gの3、43.3 μ gの1と250 μ gの2と27.9 μ gの3、48.1 μ gの1と25 μ gの2と27.9 μ gの3、48.1 μ gの1と50 μ gの2と27.9 μ gの3、48.1 μ gの1と100 μ gの2と27.9 μ gの3、

【0011】

48.1 μ gの1と125 μ gの2と27.9 μ gの3、48.1 μ gの1と200 μ gの2と27.9 μ gの3、48.1 μ gの1と250 μ gの2と27.9 μ gの3、6 μ gの1と25 μ gの2と55.9 μ gの3、6 μ gの1と50 μ gの2と55.9 μ gの3、6 μ gの1と100 μ gの2と55.9 μ gの3、6 μ gの1と125 μ gの2と55.9 μ gの3、6 μ gの1と200 μ gの2と55.9 μ gの3、6 μ gの1と250 μ gの2と55.9 μ gの3、12 μ gの1と25 μ gの2と55.9 μ gの3、12 μ gの1と50 μ gの2と55.9 μ gの3、12 μ gの1と100 μ gの2と55.9 μ gの3、12 μ gの1と125 μ gの2と55.9 μ gの3、12 μ gの1と200 μ gの2と55.9 μ gの3、12 μ gの1と250 μ gの2と55.9 μ gの3、21.7 μ gの1と25 μ gの2と55.9 μ gの3、21.7 μ gの1と50 μ gの2と55.9 μ gの3、21.7 μ gの1と100 μ gの2と55.9 μ gの3、21.7 μ gの1と125 μ gの2と55.9 μ gの3、21.7 μ gの1と200 μ gの2と55.9 μ gの3、21.7 μ gの1と250 μ gの2と55.9 μ gの3、24.1 μ gの1と25 μ gの2と55.9 μ gの3、24.1 μ gの1と50 μ gの2と55.9 μ gの3、24.1 μ gの1と100 μ gの2と55.9 μ gの3、24.1 μ gの1と125 μ gの2と55.9 μ gの3、24.1 μ gの1と200 μ gの2と55.9 μ gの3、24.1 μ gの1と250 μ gの2と55.9 μ gの3、43.3 μ gの1と25 μ gの2と55.9 μ gの3、43.3 μ gの1と50 μ gの2と55.9 μ gの3、43.3 μ gの1と100 μ gの2と55.9 μ gの3、43.3 μ gの1と125 μ gの2と55.9 μ gの3、43.3 μ gの1と200 μ gの2と55.9 μ gの3、43.3 μ gの1と250 μ gの2と55.9 μ gの3、48.1 μ gの1と25 μ gの2と55.9 μ gの3、48.1 μ gの1と50 μ gの2と55.9 μ gの3、48.1 μ gの1と100 μ gの2と55.9 μ gの3、48.1 μ gの1と125 μ gの2と55.9 μ gの3、48.1 μ gの1と200 μ gの2と55.9 μ gの3、48.1 μ gの1と250 μ gの2と55.9 μ gの3、6 μ gの1と25 μ gの2と111.8 μ gの3、6 μ gの1と50 μ gの2と111.8 μ gの3、6 μ gの1と100 μ gの2と111.8 μ gの3、6 μ gの1と125 μ gの2と111.8 μ gの3、6 μ gの1と200 μ gの2と111.8 μ gの3、6 μ gの1と250 μ gの2と111.8 μ gの3、12 μ gの1と25 μ gの2と111.8 μ gの3、12 μ gの1と50 μ gの2と111.8 μ gの3、12 μ gの1と100 μ gの2と111.8 μ gの3、12 μ gの1と125 μ gの2と111.8 μ gの3、12 μ gの1と200 μ gの2と111.8 μ gの3、12 μ gの1と250 μ gの2と111.8 μ gの3、21.7 μ gの1と25 μ gの2と111.8 μ gの3、21.7 μ gの1と50 μ gの2と111.8 μ gの3、21.7 μ gの1と100 μ gの2と111.8 μ gの3、21.7 μ gの1と125 μ gの2と111.8 μ gの3、21.7 μ gの1と200 μ gの2と111.8 μ gの3、21.7 μ gの1と250 μ gの2と111.8 μ gの3、24.1 μ gの1と25 μ gの2と111.8 μ gの3、24.1 μ gの1と50 μ gの2と111.8 μ gの3、24.1 μ gの1と100 μ gの2と111.8 μ gの3、24.1 μ gの1と125 μ gの2と111.8 μ gの3、24.1 μ gの1と250 μ gの2と111.8 μ gの3、

.8 μ gの3、24.1 μ gの1と200 μ gの2と111.8 μ gの3、24.1 μ gの1と250 μ gの2と111.8 μ gの3、43.3 μ gの1と25 μ gの2と111.8 μ gの3、43.3 μ gの1と50 μ gの2と111.8 μ gの3、43.3 μ gの1と100 μ gの2と111.8 μ gの3、43.3 μ gの1と125 μ gの2と111.8 μ gの3、43.3 μ gの1と200 μ gの2と111.8 μ gの3、43.3 μ gの1と250 μ gの2と111.8 μ gの3、48.1 μ gの1と25 μ gの2と111.8 μ gの3、48.1 μ gの1と50 μ gの2と111.8 μ gの3、48.1 μ gの1と100 μ gの2と111.8 μ gの3、48.1 μ gの1と125 μ gの2と111.8 μ gの3、48.1 μ gの1と200 μ gの2と111.8 μ gの3、48.1 μ gの1と250 μ gの2と111.8 μ gの3。

【0012】

例えば、1が臭化チオトロピウム1水和物であり、3がフマル酸ホルモテロールである活性物質の組合わせを本発明の1と2と3の好ましい併用の1種として用いる場合には、例として 10
上で述べた1回の用量に対して投与される活性物質1'と2及び3'の量は1回の用量に対して投与される次の1、2及び3の量に対応する。

6.2 μ gの1と25 μ gの2と29.2 μ gの3、6.2 μ gの1と50 μ gの2と29.2 μ gの3、6.2 μ gの1と100 μ gの2と29.2 μ gの3、6.2 μ gの1と125 μ gの2と29.2 μ gの3、6.2 μ gの1と200 μ gの2と29.2 μ gの3、6.2 μ gの1と250 μ gの2と29.2 μ gの3、12.5 μ gの1と25 μ gの2と29.2 μ gの3、12.5 μ gの1と50 μ gの2と29.2 μ gの3、12.5 μ gの1と100 μ gの2と29.2 μ gの3、12.5 μ gの1と125 μ gの2と29.2 μ gの3、12.5 μ gの1と200 μ gの2と29.2 μ gの3、12.5 μ gの1と250 μ gの2と29.2 μ gの3、22.5 μ gの1と25 μ gの2と29.2 μ gの3、22.5 μ gの1と50 μ gの2と29.2 μ gの3、22.5 μ gの1と100 μ gの2と29.2 μ gの3、22.5 μ gの1と125 μ gの2と29.2 μ gの3、22.5 μ gの1と200 μ gの2と29.2 μ gの3、22.5 μ gの1と250 μ gの2と29.2 μ gの3、25 μ gの1と25 μ gの2と29.2 μ gの3、25 μ gの1と50 μ gの2と29.2 μ gの3、25 μ gの1と100 μ gの2と29.2 μ gの3、25 μ gの1と125 μ gの2と29.2 μ gの3、25 μ gの1と200 μ gの2と29.2 μ gの3、25 μ gの1と250 μ gの2と29.2 μ gの3、45 μ gの1と25 μ gの2と29.2 μ gの3、45 μ gの1と50 μ gの2と29.2 μ gの3、45 μ gの1と100 μ gの2と29.2 μ gの3、45 μ gの1と125 μ gの2と29.2 μ gの3、45 μ gの1と200 μ gの2と29.2 μ gの3、45 μ gの1と250 μ gの2と29.2 μ gの3、50 μ gの1と25 μ gの2と29.2 μ gの3、50 μ gの1と50 μ gの2と29.2 μ gの3、50 μ gの1と100 μ gの2と29.2 μ gの3、50 μ gの1と125 μ gの2と29.2 μ gの3、50 μ gの1と200 μ gの2と29.2 μ gの3、50 μ gの1と250 μ gの2と29.2 μ gの3、6.2 μ gの1と25 μ gの2と58.4 μ gの3、6.2 μ gの1と50 μ gの2と58.4 μ gの3、6.2 μ gの1と100 μ gの2と58.4 μ gの3、6.2 μ gの1と125 μ gの2と58.4 μ gの3、6.2 μ gの1と200 μ gの2と58.4 μ gの3、6.2 μ gの1と250 μ gの2と58.4 μ gの3、12.5 μ gの1と25 μ gの2と58.4 μ gの3、12.5 μ gの1と50 μ gの2と58.4 μ gの3、12.5 μ gの1と100 μ gの2と58.4 μ gの3、12.5 μ gの1と125 μ gの2と58.4 μ gの3、12.5 μ gの1と200 μ gの2と58.4 μ gの3、12.5 μ gの1と250 μ gの2と58.4 μ gの3、22.5 μ gの1と25 μ gの2と58.4 μ gの3、22.5 μ gの1と50 μ gの2と58.4 μ gの3、22.5 μ gの1と100 μ gの2と58.4 μ gの3、22.5 μ gの1と125 μ gの2と58.4 μ gの3、22.5 μ gの1と200 μ gの2と58.4 μ gの3、22.5 μ gの1と250 μ gの2と58.4 μ gの3、25 μ gの1と25 μ gの2と58.4 μ gの3、25 μ gの1と50 μ gの2と58.4 μ gの3、25 μ gの1と100 μ gの2と58.4 μ gの3、25 μ gの1と125 μ gの2と58.4 μ gの3、25 μ gの1と200 μ gの2と58.4 μ gの3、25 μ gの1と250 μ gの2と58.4 μ gの3、

【0013】

25 μ gの1と250 μ gの2と58.4 μ gの3、45 μ gの1と25 μ gの2と58.4 μ gの3、45 μ gの1と50 μ gの2と58.4 μ gの3、45 μ gの1と100 μ gの2と58.4 μ gの3、45 μ gの1と125 μ gの2と58.4 μ gの3、45 μ gの1と200 μ gの2と58.4 μ gの3、45 μ gの1と250 μ gの2と58.4 μ gの3、50 μ gの1と25 μ gの2と58.4 μ gの3、50 μ gの1と50 μ gの2と58.4 μ gの3、50 μ gの1と100 μ gの2と58.4 μ gの3、50 μ gの1と125 μ gの2と58.4 μ gの3、50 μ gの1と200 μ gの2と58.4 μ gの3、50 μ gの1と250 μ gの2と58.4 μ gの3、6.2 μ gの1と25 μ gの2と116.9 μ gの3、6.2 μ gの1と50 μ gの2と116.9 μ gの3、6.2 μ gの1と100 μ gの2と116.9 μ gの3、6.2 μ gの1と125 μ gの2と116.9 μ gの3、6.2 μ gの1と200 μ gの2と116.9 μ gの3、6.2 μ gの1と250 μ gの2と116.9 μ gの3、12.5 μ gの1と25 μ gの2と116.9 μ gの3、12.5 μ gの1と50 μ gの2と116.9 μ gの3、12.5 μ gの1と100 μ gの2と116.9 μ gの3、12.5 μ gの1と125 μ gの2と116.9 μ gの3、12.5 μ gの1と200 μ gの2と116.9 μ gの3、12.5 μ gの1と250 μ gの2と116.9 μ gの3、22.5 μ gの1と25 μ gの2と116.9 μ gの3、22.5 μ gの1と50 μ gの2と116.9 μ gの3、22.5 μ gの1と100 μ gの2と116.9 μ gの3、22.5 μ gの1と125 μ gの2と116.9 μ gの3、22.5 μ gの1と200 μ gの2と116.9 μ gの3、22.5 μ gの1と250 μ gの2と116.9 μ gの3、

の1と125 μ gの2と116.9 μ gの3、22.5 μ gの1と200 μ gの2と116.9 μ gの3、22.5 μ gの1と250 μ gの2と116.9 μ gの3、25 μ gの1と25 μ gの2と116.9 μ gの3、25 μ gの1と50 μ gの2と116.9 μ gの3、25 μ gの1と100 μ gの2と116.9 μ gの3、25 μ gの1と125 μ gの2と116.9 μ gの3、25 μ gの1と200 μ gの2と116.9 μ gの3、25 μ gの1と250 μ gの2と116.9 μ gの3、45 μ gの1と25 μ gの2と116.9 μ gの3、45 μ gの1と50 μ gの2と116.9 μ gの3、45 μ gの1と100 μ gの2と116.9 μ gの3、45 μ gの1と125 μ gの2と116.9 μ gの3、45 μ gの1と200 μ gの2と116.9 μ gの3、45 μ gの1と250 μ gの2と116.9 μ gの3、50 μ gの1と25 μ gの2と116.9 μ gの3、50 μ gの1と50 μ gの2と116.9 μ gの3、50 μ gの1と100 μ gの2と116.9 μ gの3、50 μ gの1と125 μ gの2と116.9 μ gの3、50 μ gの1と200 μ gの2と116.9 μ gの3、50 μ gの1と250 μ gの2と116.9 μ gの3。

本発明の1と2と3の活性物質の組合わせは、吸入により投与することが好ましい。このために、1、2及び3は吸入に適した形で役に立たなければならない。吸入用製剤としては、吸入用粉末、噴射剤含有定量エアゾール又は噴射剤不含吸入用溶液が含まれる。活性物質1と2と3の併用を含む本発明の吸入用粉末は、活性物質だけ又は活性物質と生理的に許容しうる賦形剤との混合物からなってもよい。本発明の範囲内の担体という用語は、賦形剤という用語の代りに用いられていてもよい。本発明の範囲内の噴射剤不含吸入用溶液という用語には濃縮物又は用時調製吸入用滅菌溶液が含まれる。本発明の製剤は、1と2と3の活性物質の組合わせを1つの製剤で一緒にか又は2つ又は3つの個別製剤で含めることができる。本発明の範囲内で用いることができるこれらの製剤は、明細書の次の部分で更に詳述される。

10

【0014】

20

A) 本発明の1と2と3の活性物質の組合わせを含む吸入用粉末：

本発明の吸入用粉末は、1と2と3だけで又は適切な生理的賦形剤と混合して含めることができる。活性物質1と2と3が生理的に許容しうる賦形剤と混合して存在する場合には、本発明の吸入用粉末を調製するために次の生理的に許容しうる賦形剤を用いることができる：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、ラクロース、サッカロース、マルトース)、オリゴ糖又は多糖類(例えば、デキストラン)、多価アルコール、(例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール)、塩(例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム)又はこれらの賦形剤の混合物。好ましくは単糖類又は二糖類が用いられ、ラクトース又はグルコースの使用が好ましく、特に、全部ではないが水和物として用いられる。本発明のために、ラクトースが特に好ましい賦形剤であり、ラクトース1水和物が

30

本発明の吸入用粉末の範囲内の賦形剤の最大平均粒径は、250 μ mまで、好ましくは10~150 μ m、最も好ましくは15~80 μ mである。上記賦形剤に平均粒径が1~9 μ mの微細な賦形剤部分を加えることがしばしば適切であると思われることがある。これらの微細な賦形剤は、可能な上記賦形剤の群より選ばれる。最後に、本発明の吸入用粉末を調製するために、平均粒径が、好ましくは0.5~10 μ m、更に好ましくは1~5 μ mの微粉化活性物質1、2及び3が賦形剤混合物に添加される。粉碎し微粉化し、最後にその成分を共に混合することにより、本発明の吸入用粉末を製造する方法は、従来技術から既知である。本発明の吸入用粉末は、1も2も3も含む単一粉末混合物か又は1、2又は3のみを含む個別の吸入用粉末の形で調製投与することができる。

40

【0015】

本発明の吸入用粉末は、従来技術から既知の吸入器を用いて投与することができる。1、2及び3のほかに生理的に許容しうる賦形剤を含む本発明の吸入用粉末は、例えば、米国特許出願第4570630号に記載される計量チャンバを用いて又はドイツ特許出願第36 25 685号に記載される他の手段によって供給部から1回の投与量を送り出す吸入器によって投与することができる。好ましくは、1、2及び3のほかに生理的に許容しうる賦形剤を含む本発明の吸入用粉末を、例えば、国際出願第94/28958号に記載される吸入器に用いられるカプセル(いわゆるインハレットを製造する)へ充填する。

インハレットにおける本発明の薬剤併用を用いるのに特に好ましい吸入器を図1に示す。カプセルから粉末医薬組成物を吸入させるこの吸入器(ハンディヘラー (Handyhaler))は

50

、2つの窓2を有するハウジング1、空気注入口があり、スクリーンハウジング4によって固定されたスクリーン5を備えているデッキ3と、2つの鋭いピン7とスプリング8に対する可動カウンタを備えた押しボタンがあるデッキ3に接続した吸入チャンバ6と、ハウジング1、デッキ3と、ぱっと開いたり閉じたりすることを可能にするスピンドル10によるカバー11を特徴とする。

本発明の吸入用粉末を上記好ましい使用のカプセル(吸入器)に充填する場合には、各カプセルに充填する量は、1カプセル当たり1~30mg、好ましくは3~20mg、更に好ましくは5~10mgの吸入用粉末でなければならない。本発明によれば、これらのカプセルは共にか又は別個に各単一投与量について述べた1、2、3の投与量を含む。

【0016】

B) 活性物質1と2と3の組合わせを含む噴射ガス駆動吸入エアゾール:

本発明の噴射ガスを含む吸入エアゾールは、噴射ガスに溶解した又は分散した形の物質1、2及び3を含むことができる。1、2及び3は、個別製剤又は単一製剤で存在することができ、1、2及び3をそれぞれ溶解するか、分散するか又は成分の1つか2つだけを溶解し、その他を分散させる。本発明の吸入エアゾールを調製するために用いることができる噴射ガスは、従来技術から既知である。適切な噴射ガスは、n-プロパン、n-ブタン又はイソブタンのような炭化水素又はメタン、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フッ素化誘導体のようなハロゲン化炭化水素より選ばれる。上記噴射ガスは、それだけで又は混合物で用いることができる。特に好ましい噴射ガスは、TG134a、TG227又はその混合物より選ばれるハロゲン化アルカン誘導体である。

本発明の噴射剤駆動吸入エアゾールは、補助溶媒、安定剤、界面活性剤、抗酸化剤、滑沢剤又はpH調整剤のような他の成分を含むことができる。これらの成分はすべて当該技術において既知である。

本発明の噴射剤を含む吸入エアゾールは、5 wt.%までの活性物質1、2及び/又は3を含むことができる。本発明のエアゾールは、例えば、0.002~5 wt.%、0.01~3 wt.%、0.015~2 wt.%、0.1~2 wt.%、0.5~2 wt.%又は0.5~1 wt.%の活性物質1、2及び/又は3を含む。

活性物質1、2及び/又は3が分散された形で存在する場合には、活性物質粒子の平均粒径は、10 µmまで、好ましくは0.1~5 µm、更に好ましくは1~5 µmであることが好ましい。

上記本発明の噴射剤駆動吸入エアゾールは、当該技術において既知の吸入器(MDI = 定量噴霧式吸入器)を用いて投与することができる。従って、他の態様においては、本発明は、これらのエアゾールを投与するのに適した1種以上の吸入器と組合わせた上記噴射剤駆動エアゾールとしての医薬組成物に関する。更に、本発明は、本発明の上記噴射ガス含有エアゾールを含むことを特徴とする吸入器に関する。本発明は、また、適切なバルブを備え、適切な吸入器に用いることができ、また、本発明の上記噴射ガス含有エアゾールの1種を含むカートリッジに関する。適切なカートリッジ及びこれらのカートリッジを本発明の噴射ガスを含む吸入用エアゾールで充填する方法は従来技術から既知である。

【0017】

C) 本発明の活性物質1と2と3の組合わせを含む噴射剤不含吸入用溶液又は懸濁液:

本発明の活性物質の組合わせを噴射剤不含吸入用溶液や懸濁液として用いることが特に好ましい。溶媒は、水性又はアルコール性、好ましくはエタノール溶液であってもよい。溶媒はそれだけで又は水とエタノールの混合物であってもよい。水と比べてエタノールの相対割合は、制限されず、最大が70容量%までである。特に60容量%、最も好ましくは30容量%までである。残りの容量は水を利用する。1、2及び3を別個に又は共に含む溶液又は懸濁液を、適切な酸を用いてpH 2~7、好ましくは2~5に調整される。pHは無機又は有機酸より選ばれる酸を用いて調製することができる。適切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。特に適切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/又はプロピオン酸が挙げられる。好ましい無機酸は、塩酸や硫酸である。活性物質の1種と酸付加塩を既に形成した酸を用いることも可能である。有機酸のうち、アス

10

20

30

40

50

コルビン酸、フマル酸、クエン酸が好ましい。所望される場合には、特に酸化する性質のほかに他の性質、例えば、香味剤、抗酸化剤又は錯化剤をもつ酸の場合に上記酸の混合物を用いることができる。本発明によれば、pHを調整するために塩酸を用いることが特に好ましい。

本発明によれば、安定剤又は錯化剤としてエデト酸(EDTA)又はその既知の塩の1種、エデト酸ナトリウムの添加は本発明の製剤に不要である。他の実施態様は、この化合物又はこれらの化合物を含むことができる。好適実施態様においては、エデト酸ナトリウムに基づく含量は100mg/100ml未満、好ましくは50mg/100ml未満、更に好ましくは20mg/100ml未満である。一般的には、エデト酸ナトリウムの含量が0~10mg/100mlである吸入用溶液が好ましい。

10

【0018】

補助溶媒及び/又は他の賦形剤は本発明の噴射剤不含吸入用溶液に添加することができる。好ましい補助溶媒は、ヒドロキシル基又は他の極性基、例えば、アルコール-特にイソプロピルアルコール、グリコール-特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール又はポリオキシエチレン脂肪酸エステルを含むものである。これに関連して賦形剤や添加剤という用語は、活性物質でなく、活性物質製剤の定性的性質を改善するために生理的に適切な溶媒中で1種又は複数種の物質と処方し得る活性物質薬理的に許容しうる物質を示している。好ましくは、これらの物質は、薬理作用がなく、所望の治療に関連して認知できる薬理作用がなく、少なくとも望ましくない薬理作用がない。賦形剤や添加剤としては、大豆レシチン、オレイン酸、ソルビタンエステル、例えば、ポリソルベート、ポリビニルピロリドンのような界面活性剤、他の安定剤、錯化剤、最終医薬製剤の寿命を保証又は延長する抗酸化剤及び/又は防腐剤、香味剤、ビタミン及び/又は当該技術において既知の他の添加剤が含まれる。添加剤には、また、等張物質として塩化ナトリウムのような生理的に許容しうる塩が含まれる。

20

好ましい賦形剤としては、pH、ビタミンA、ビタミンE、トコフェノール、又はヒト体内で生じるビタミン又はプロビタミンを調整するために既に用いられていなければ、例えば、アスコルビン酸のような抗酸化剤が含まれる。

防腐剤は、病原体による汚染から製剤を保護するために用いることができる。適切な防腐剤は、当該技術において既知のもの、特に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又は安息香酸ナトリウムのような安息香酸塩であり、従来技術より既知の濃度にある。防腐剤は、好ましくは50mg/100mlまで、更に好ましくは5~20mg/100mlの濃度で存在する。

30

好ましい製剤は、溶媒の水と活性物質1、2及び3の組み合わせのほかに、塩化ベンザルコニウムとエデト酸のみを含有する。他の好適実施態様においては、エデト酸ナトリウムは存在しない。

【0019】

本発明の噴射剤不含吸入用溶液は、特に治療的吸入に適したエアゾールを生じる数秒以内に少量の液体製剤を必要とされる治療用量で噴射させることができる種類の吸入器を用いて投与される。本発明の範囲内の好ましいネブライザは、エアゾールの吸入可能部分が治療的に有効な量に相当するようにして100 μ l未満、好ましくは50 μ l未満、更に好ましくは20~30 μ lの活性物質溶液の量を、好ましくは1回の噴霧作用で平均粒径が20 μ m、好ましくは10 μ mのエアゾールを形成するように噴射させることができる。

40

吸入用液体医薬組成物の定量の噴射剤を含まずに送り出すこの種類の装置は、例えば、国際出願第91/14468号や国際出願第97/12687号(特に図6aと図6bを参照のこと)に記載されている。その中に記載されているネブライザ(装置)はRespimat(登録商標)の名称で知られている。

そのネブライザ(Respimat(登録商標))は、活性物質1と2と3の組み合わせを含む本発明の吸入用エアゾールを生じるように有利に用いることができる。形が円筒状であり、便利なサイズの長さが9 cm未満から15 cmまで、幅が2~4 cmであることから、患者がその装置をど

50

こにでも運ぶことができる。ネブライザによって、吸入用エアゾールを生じるように小さなノズルを通して高圧を用いて定量の医薬製剤がスプレーされる。

好ましいアトマイザは、実質的にハウジング上部と、ポンプハウジングと、ノズルと、ロッキングメカニズムと、スプリングハウジングと、スプリングと、貯蔵容器とからなり、該ハウジング上部に固定されかつ一端に該ノズル又はノズル配列をもつノズルボディを含むポンプハウジング、

バルブボディをもつ中空プランジャ、

該中空プランジャが固定されかつ該ハウジング上部内にあるパワーテイクオフフランジ、該ハウジング上部内にあるロッキングメカニズム、

回転軸受によって該ハウジング上部に回転可能に取り付けられた、スプリングがその中に 10
あるスプリングハウジング、

スプリングハウジングに軸方向に取り付けられたハウジング下部

を特徴とする。

【0020】

バルブボディをもつ中空プランジャは、国際出願第97/12687号に開示された装置に対応している。ポンプハウジングのシリンダの中に部分的に突出し、シリンダ内で軸方向に移動可能である。特に図1～図4、特に図3と説明の関連部分に言及されている。スプリングが作動する時にバルブボディをもつ中空プランジャによって5～60 Mpa (約50～600 bar)、好ましくは10～60 Mpa (約100～600 bar) が液体、計量の活性物質溶液に高圧の最後に加えられる。1スプレーに対して10～50 μ lの容量が好ましくは、10～20 μ lの容量が更に好 20
ましく、15 μ lの容量が最も好ましい。

バルブボディは、ノズルボディに面した中空プランジャの端に取り付けられていることが好ましい。

ノズルボディのノズルは微細構造であること、即ち、マイクロテクノロジーによって製造されることが好ましい。微細構造バルブボディは、例えば、国際出願第94/07607号に開示され、その明細書の内容、特に図1とその説明は本願明細書に含まれるものとする。

ノズルボディは、例えば、2枚のシートが一緒に固定されたガラス及び/又はシリコンからなり、少なくとも1枚はノズル入口端をノズル出口端に接続する1以上の微細構造チャネルを有する。ノズル出口端に深さ2～10 μ m (μ)、幅5～15 μ m (μ)の少なくとも1つの丸い又は丸くない穴があり、深さ4.5～6.5 μ m (μ)、長さ7～9 μ m (μ)が好ましい。 30

ノズル穴が複数、好ましくは2つある場合には、ノズルボディのノズルの噴霧の向きは相互に平行してもよく、ノズル穴の向きに相互に傾斜してもよい。出口端に少なくとも2つのノズル穴をもつノズルボディにおいては、噴霧の向きは相互に20～160°の角度、好ましくは60～150°の角度、最も好ましくは80～100°の角度であってもよい。ノズル穴は、好ましくは10～200 μ m (μ)の間隔、更に好ましくは10～100 μ m (μ)の間隔、最も好ましくは30～70 μ m (μ)で配列している。50 μ m (μ)の間隔が最も好ましい。それ故、噴霧の向きはノズル穴の領域に適合している。

液体医薬製剤は600 barまで、好ましくは200～300 barのエントリー圧でノズルボディに当て、ノズル穴を通して吸入用エアゾールに噴霧させる。エアゾールの好ましい粒子径又は小滴は20 μ m (μ)まで、好ましくは3～10 μ m (μ)である。 40

【0021】

ロッキングメカニズムは、機械エネルギーの貯蔵としてスプリング、好ましくは円筒形圧縮コイルばねを有する。スプリングは、ロッキング部分の位置で決まる動きを作動部分としてのパワーテイクオフフランジに作用する。パワーテイクオフフランジの移動は上止め具と下止め具によって正確に制限される。スプリングは、好ましくは、ステップアップギア、例えば、ヘリカルスラストギアを介してハウジング上部がハウジング下部のスプリングハウジングに相対して回転するとき生じる外部トルクによってバイアスがかかる。この場合、ハウジング上部とパワーテイクオフフランジは単一又は複数のV形ギアを有する。

ロッキング面が係合しているロッキング部分は、パワーテイクオフフランジの周りにリン 50

グで配列している。例えば、固有に半径方向に弾性的に変形可能であるプラスチック又は金属のリングからなる。リングはアトマイザの垂直な面に配列している。スプリングにバイアスがかけられた後、ロッキング部分のロッキング面はパワーテイクオフフランジの通路に移動し、スプリングが緩むのを防止する。ロッキング部分はボタンによって作動する。作動ボタンはロッキング部分に接続又は結合している。ロッキングメカニズムを作動させるために、作動ボタンを環状面に平行に、好ましくはアトマイザの中に移動し、それにより変形可能リングが環状面で変形する。ロッキングメカニズムの構成の詳細は、国際出願第97/20590号に記載されている。

ハウジング下部は、スプリングハウジング上に軸方向に押され、取付部と、スピンドル用駆動部と、液体用貯蔵容器とを包含している。

10

アトマイザが作動したとき、ハウジングの上部はスプリングハウジングを保持している下部に相対して回転する。それによりスプリングが圧縮し、コイルスラストギアによってバイアスがかけられ、ロッキングメカニズムが自動的に係合する。回転角度は、好ましくは360°の整数部分、例えば、180°である。スプリングにバイアスがかかると同時に、ハウジング上部のパワーテイクオフ部分が一定距離だけ移動し、中空プランジャがポンプハウジングのシリンダー内に引っ張られ、結果として貯蔵容器からの液体の一部がノズルの前の高圧チャンバに吸引される。

【0022】

所望される場合には噴霧させるべき液体を含有する多くの置換可能貯蔵容器をアトマイザに次々に押入れ続けて用いることができる。貯蔵容器は、本発明の水性エアゾール製剤を含有している。

20

噴霧プロセスは、作動ボタンを弱く押圧することにより開始する。結果として、ロッキングメカニズムがパワーテイクオフ部分の通路を開放する。バイアスのかけたスプリングがプランジャを押してポンプハウジングのシリンダーに入る。液体がアトマイザのノズルから噴霧の形で出る。

構成の詳細は、本願明細書に含まれるものとする国際出願第97/12683号と同第97/20590号に開示されている。

アトマイザ（ネブライザ）の部品は、その機能に適した材料から製造されている。アトマイザのハウジングと動作が可能である場合には他の部分もプラスチックから、例えば、射出成形によって製造されることが好ましい。医療用の場合、生理的に安全な材料が用いられる。

30

国際出願第97/12687号の図6a/bと同じ本特許出願に添付した図2a/bは、本発明の水性エアゾール製剤を吸入させるために有利に使用し得るRespimat(登録商標)ネブライザを示した図である。

図2aは、スプリングにバイアスがかけられたアトマイザを示した縦断面図であり、図2bはスプリングが緩んだアトマイザを示した縦断面図である。

【0023】

ハウジング上部(51)はポンプハウジング(52)を有し、その端にアトマイザノズルのホルダ(53)が取り付けられている。ホルダ内にノズルボディ(54)とフィルタ(55)がある。ロッキングメカニズムのパワーテイクオフフランジ(56)に固定された中空プランジャ(57)がポンプハウジングのシリンダの中に一部突出している。その端に中空プランジャがバルブボディ(58)を備えている。中空プランジャはシール(59)によって密封されている。スプリングが緩んだときにパワーテイクオフフランジが載っている止め具(60)はハウジング上部内側にある。スプリングのバイアスがかけられたときにパワーテイクオフフランジが載っている止め具(61)はパワーテイクオフフランジ上にある。スプリングにバイアスがかけられた後、ロッキング部分(62)は止め具(61)とハウジング上部の支持体(63)との間に移動する。作動ボタン(64)はロッキング部分に接続している。ハウジング上部の端は口金(65)であり、載置し得る保護カバー(66)によって密封されている。

40

圧縮スプリング(68)をもつスプリングハウジング(67)は、スナップインラグ(69)と

50

回転軸受によってハウジング上部に回転可能に取り付けられている。ハウジング下部（70）は、スプリングハウジングの上に押される。スプリングハウジング内部に噴霧すべき液体（72）の取り替え可能な貯蔵容器（71）がある。貯蔵容器はストッパ（73）で密封され、中空プランジャが貯蔵容器の中に突出し、その端が液体（活性物質溶液の供給部）に浸漬している。

機械的カウンタのスピンドル（74）はスプリングハウジングの外側に取り付けられている。駆動ピニオン（75）はハウジング上部に面したスピンドルの端にある。スピンドル上にスライダ（76）がある。

上記ネブライザは、吸入に適したエアゾールを生じる本発明のエアゾール製剤を噴霧させるのに適している。

本発明の製剤を上記方法（Respimat(登録商標)）を用いて噴霧させる場合には、吸入器の動作（スプレー動作）のすべての少なくとも97%、好ましくは少なくとも98%で追い出される量は、許容量の特定量範囲がこの量の25%以下、好ましくは20%の定量に対応しなければならない。好ましくは5~30 mg、更に好ましくは5~20 mgの製剤が各動作に対する特定質量として送り出される。

【0024】

しかしながら、本発明の製剤は上記以外の吸入器、例えば、ジェットストリーム吸入器を用いて噴霧させることができる。

従って、他の態様においては、本発明は、上記噴射剤不含吸入用溶液又は懸濁液の形でこれらの製剤を投与するのに適した装置、好ましくはRespimat(登録商標)と共にと組合わせた医薬製剤に関する。好ましくは、本発明は、Respimat(登録商標)の名称で知られる装置と共に本発明の活性物質1、2及び3の組合わせを特徴とする噴射剤不含吸入用溶液又は懸濁液に関する。更に、本発明は、上記本発明の噴射剤不含吸入用溶液又は懸濁液を含むことを特徴とする吸入用上記装置、好ましくはRespimat(登録商標)に関する。

本発明の噴射剤不含吸入用溶液又は懸濁液は、濃縮物又は用時調製吸入用滅菌溶液又は懸濁液、また、Respimat(登録商標)に用いられるように設計された上記溶液や懸濁液の形を取ることができる。用時調製製剤は、例えば、濃縮物から等張生理食塩水を添加することにより作ることができる。用時調製滅菌製剤は、ベンチュリー原理又は他の原理により超音波又は圧縮空気によって吸入用エアゾールを生じるエネルギー作動式自立型(energy-operated free-standing)又は携帯型ネブライザを用いて投与することができる。

従って、他の態様においては、本発明は、濃縮物又は用時調製滅菌製剤の形を取る上記噴射剤不含吸入用溶液又は懸濁液として、これらの溶液を投与するのに適した装置と組合わせた医薬組成物であって、該デバイスがベンチュリー原理又は他の方法による超音波又は圧縮空気によって吸入用エアゾールを生じるエネルギー作動自立型又は携帯型ネブライザであることを特徴とする、前記医薬組成物に関する。

次の実施例は、例としての次の実施態様に対して本発明の範囲を制限せずに詳細に本発明を説明するものである。

【0025】

出発物質

臭化チオトロピウム:

次の製剤例に用いられる臭化チオトロピウムは、欧州特許出願第418 716 A1号に記載されるように得ることができる。

本発明の吸入用粉末を調製するために、結晶性臭化チオトロピウム1水和物を用いることができる。この結晶性臭化チオトロピウム1水和物は、下記の方法によって得ることができる。

15.0 kgの臭化チオトロピウムを適切な反応容器内の25.7 kgの水に入れる。その混合液を80~90℃に加熱し、透明な溶液が生じるまで一定温度で攪拌する。水で湿らせた活性炭（0.8 kg）を4.4 kgの水に懸濁し、この混合液を臭化チオトロピウムを含有する溶液に添加し、4.3 kgの水ですすぐ。このようにして得られた混合液を80~90℃で少なくとも15分間攪拌してから外部温度70℃に予熱した装置へ加熱フィルターでろ過する。フィルターを8.

10

20

30

40

50

6 kgの水ですすぐ。装置の内容物を20分毎に3～5℃で20～25℃の温度まで冷却する。冷水を用いて装置を10～15℃に冷却し、少なくとも1時間攪拌することにより結晶化を完了する。吸引ろ過ドライヤーを用いて結晶を単離し、単離した結晶スラリーを9リットルの冷水（10～15℃）と冷アセトン（10～15℃）で洗浄する。得られた結晶を窒素流れにおいて25℃で2時間乾燥する。

収量：13.4 kgの臭化チオトロピウム1水和物（理論値の86％）。

本発明の仕様に対応する平均粒径の形の活性物質を調製するために、得られた結晶性臭化チオトロピウムを既知の方法で微細化する。

【0026】

製剤の例

A) 吸入用粉末：

1) 成分	μg /カプセル
臭化チオトロピウム1水和物	22.5
ブデソニド	200
サルメテロール×1/2 H ₂ SO ₄	55.9
ラクトース	4721.6
全量	5000

10

2)

成分	μg /カプセル
臭化チオトロピウム1水和物	22.5
プロピオン酸フルチカゾン	125
キシナホ酸サルメテロール	50
ラクトース	4802.5
全量	5000

20

3)

成分	μg /カプセル
臭化チオトロピウム1水和物	22.5
フラン酸モメタゾン	250
フマル酸ホルモテロール2水和物	12
ラクトース	4715.5
全量	5000

30

4)

成分	μg /カプセル
臭化チオトロピウム1水和物	22.5
プロピオン酸フルチカゾン	250
フマル酸ホルモテロール2水和物	12
ラクトース	4715.5
全量	5000

40

5)

成分	μg /カプセル
臭化イプラトロピウム	200
フマル酸ホルモテロール2水和物	12
プロピオン酸フルチカゾン	250
ラクトース	24538
全量	25000

【0027】

B) 噴射ガスを含有する吸入用エアゾール:

10

1) 懸濁液エアゾール:

成分	Wt %
臭化チオトロピウム	0.029
ブデソニド	0.4
サルメテロール $\times 1/2$ H_2SO_4	0.066
大豆レシチン	0.2
TG 134a : TG227 = 2:3	全量 100

2) 懸濁液エアゾール:

20

成分	Wt %
臭化チオトロピウム	0.029
プロピオン酸フルチカゾン	0.3
キシナホ酸サルメテロール	0.033
ミリスチン酸イソプロピル	0.1
TG 227	全量 100

3) 懸濁液エアゾール:

30

成分	Wt %
臭化チオトロピウム	0.029
フラン酸モメタゾン	0.6
サルメテロール $\times 1/2$ H_2SO_4	0.066
ミリスチン酸イソプロピル	0.1
TG 227	全量 100

【0028】

4) 懸濁液エアゾール:

40

成分	Wt %
臭化イプラトロピウム	0.020
プロピオン酸フルチカゾン	0.3
サルメテロール $\times 1/2$ H_2SO_4	0.066
大豆レシチン	0.2
TG 11 : TG12 = 2:3	全量 100

5) 懸濁液エアゾール:

成分	Wt %
臭化イプラトロピウム	0.039
キシナホ酸サルメテロール	0.033
ブデソニド	0.4
無水エタノール	0.5
ミリスチン酸イソプロピル	0.1
TG 227	全量 100

3) 溶液エアゾール:

10

成分	Wt %
臭化イプラトロピウム	0.117
ブデソニド	0.4
サルメテロール×1/2 H ₂ SO ₄	0.047
無水エタノール	30
精製水	1.5
無水クエン酸	0.002
TG 134a	全量 100

20

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】インハレットにおける本発明の薬剤併用を用いるのに特に好ましい吸入器を示した図である。

【図2】本発明の水性エアゾール製剤を吸入させるために有利に使用し得るRespimat(登録商標)ネブライザを示した図であり、図2aは、スプリングにバイアスがかけられたアトマイザを示す縦断面図であり、図2bはスプリングが緩んだアトマイザを示す縦断面図である。

【国際公開パンフレット】

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/000241 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation: **A61K 31/00** (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AT, AG, AT, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/05896
- (22) Internationales Anmeldedatum: 29. Mai 2002 (29.05.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 101 30 371.8 23. Juni 2001 (23.06.2001) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **MEADE, Christopher, John, Montague** [GB/DE]; Burgstrasse 104, 55411 Bingen (DE); **PIEPER, Michael, P.** [DE/DE]; Waldstrasse 20, 55411 Bingen (DE); **PAIRET, Michel** [FR/DE]; Birkenharderstrasse 6, 88400 Biberach (DE).
- (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, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, NF, 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 03/000241 A2

- (54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON ANTICHOLINERGIC AGENTS, CORTICOSTEROIDS AND BETAMIMETIC AGENTS
- (54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS VON ANTICHOLINERGIKA, CORTICOSTEROIDEN UND BETAMIMETIKA
- (57) Abstract: The invention relates to novel pharmaceutical compositions based on anticholinergic agents, corticosteroids and betamimetic agents, to methods for the production thereof and to the use of the same for treating respiratory tract diseases.
- (57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika, Corticosteroiden und Betamimetika, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

**Neue Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholinergika,
Corticosteroiden und Betamimetika**

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
5 von Anticholinergika, Corticosteroiden und Betamimetika, 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, Corticosteroiden und Betamimetika, 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 oder
15 obstruktiven Atemwegserkrankungen gezeigt werden, wenn ein oder mehrere
Anticholinergika gemeinsam mit einem oder mehreren Corticosteroiden und
gemeinsam mit ein oder mehreren Betamimetika zur Anwendung gelangen. Aufgrund
dieses synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßen
Arzneimittelkombinationen in geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der sonst
20 üblichen Monotherapie der Einzelverbindungen der Fall ist. Dadurch lassen sich
unerwünschte Nebenwirkungen, wie sie beispielsweise bei der Applikation von
Corticosteroiden und Betamimetika auftreten können, vermindern.

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

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

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

2

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

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Corticosteroiden (im Folgenden **2**) Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide, Rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126 und Dexametasone. Bevorzugt ist die Verbindung **2** ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide und Dexametasone. Besonders bevorzugt ist die Verbindung **2** ausgewählt aus Budesonid, Fluticasone, Mometasone und Ciclesonide. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung statt der Bezeichnung Corticosteroide **2** auch nur die Bezeichnung Steroide **2** verwendet.

Eine Bezugnahme auf Steroide **2** schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf Salze oder Derivate **2'**, die von den Steroiden gebildet werden können, mit ein. Als mögliche Salze oder Derivate **2'** werden beispielsweise genannt: Natriumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder Furoate. Gegebenenfalls können die Verbindungen der Formel **2** auch in Form ihrer Hydrate vorliegen.

Als Betamimetika **3** kommen erfindungsgemäß Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonoterol, Terbutalin, Tolubuterol, 4-Hydroxy-7-[[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

3

- 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol ,
 5 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on,
 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino]ethanol oder
 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol in
 10 Betracht.

- Erfindungsgemäß bevorzugt werden als Betamimetika 3 in der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination eingesetzt Formoterol, Salmeterol,
 4-Hydroxy-7-[2-[[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-
 15 benzothiazolon,
 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-
 20 methyl-2-propylamino]ethanol,
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol oder
 25 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol.

- Als Betamimetika 3 kommen erfindungsgemäß besonders bevorzugt Salmeterolsalze oder Formoterolsalze in Betracht. Eine Bezugnahme auf den Begriff Betamimetika 3
 30 schließt eine Bezugnahme auf die jeweiligen Enantiomere oder deren Gemische mit ein. Beispielsweise schließt eine Bezugnahme auf die erfindungsgemäß besonders bevorzugten Verbindungen 3, die Salze des Salmeterols und Formoterols, dementsprechend die jeweiligen enantiomeren Salze des *R*-Salmeterols, *S*-Salmeterols, *R,R*-Formoterols, *S,S*-Formoterols, *R,S*-Formoterols, *S,R*-Formoterols
 35 sowie deren Gemische mit ein, wobei den enantiomeren Salzen des *R*-Salmeterols und *R,R*-Formoterols eine besondere Bedeutung zukommt. Die Verbindungen 3 können erfindungsgemäß ferner in Form ihrer Hydrate oder Solvate vorliegend.

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

4

- Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist mit der Bezugnahme auf Verbindungen **3** eine Bezugnahme auf physiologisch verträgliche Säureadditionssalze zu verstehen. Als physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Betamimetika **3** werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, 1-Hydroxy-2-naphthalincarbonsäure oder Maleinsäure sind. Gegebenenfalls können zur Herstellung der Salze **3** auch Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.
- Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Betamimetika **3** ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat, Methansulfonat und Xinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze von **3** im Falle des Salmeterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Xinafoat, von denen die Sulfate und Xinafoate besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung sind Salmeterol x $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ und Salmeterolxinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze von **3** im Falle des Formoterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Fumarat, von denen das Hydrochlorid und Fumarat besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist Formoterolfumarat.
- Erfolgt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf nicht in der Salzform vorliegende Betamimetika, so wird dies durch eine Bezugnahme auf Verbindungen **3'** erkennbar. Beispielsweise wird unter den erfindungsgemäß bevorzugten, nicht in der Salzform vorliegenden Betamimetika **3'** die freie Base des Formoterols oder des Salmeterols verstanden, wohingegen es sich bei den erfindungsgemäß besonders bevorzugten Verbindungen **3** beispielsweise um Salmeterolxinafoat, Salmeterol x $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ oder Formoterolfumarat handelt.

- Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden die Betamimetika **3** gegebenenfalls auch bezeichnet als Sympathomimetika oder Beta-2-Rezeptor-Agonisten (β 2-Agonisten). All diese Bezeichnungen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung als äquivalent anzusehen.

- Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen aus **1**, **2** und **3** erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhalatoren) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen Inhalationsaerosole, die beispielsweise

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

5

HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten. Die inhalative Applikation kann ferner mittels geeigneter Lösungen der Arzneimittelkombination bestehend aus 1, 2 und 3 erfolgen.

- 5 Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft dementsprechend ein Arzneimittel, welches eine Kombination aus 1, 2 und 3 enthält.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches ein oder mehrere Salze 1, ein oder mehrere Verbindungen 2 und ein oder mehrere Verbindungen 3, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate enthält. Hierbei können die Wirkstoffe entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform, in zwei oder in drei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel, die die Wirkstoffe 1, 2 und 3 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

- 15 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1, 2 und 3 einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthält. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches neben therapeutisch wirksamen Mengen von 1, 2 und 3 keinen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von 1, 2 und 3 zur Herstellung eines therapeutisch wirksamen Mengen von 1, 2 und 3 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven

- 25 Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma und/oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) durch simultane oder sukzessive Applikation. Ferner können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von beispielsweise cystischer Fibrose oder allergischer Alveolitis (Farmers Lung) durch simultane oder sukzessive Applikation Verwendung finden. Eine Anwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen erfolgt nur dann nicht, wenn eine Behandlung mit einem der pharmazeutisch aktiven Wirkstoffe kontraindiziert ist.

- 35 Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel 1, 2 und 3 zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma und/oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), sofern eine Behandlung mit Steroiden oder Betamimetika aus therapeutischer Sicht nicht kontraindiziert ist, durch simultane oder sukzessive

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

6

Applikation. Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die simultane oder sukzessive Verwendung therapeutisch wirksamer Dosen der Kombination vorstehender Arzneimittel **1**, **2** und **3** zur Behandlung von beispielsweise cystischer Fibrose oder allergischer Alveolitis (Farmers Lung).

- 5 In den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus **1**, **2** und **3** können die Bestandteile **1**, **2** und **3** in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate enthalten sein.
- Die Verhältnisse, in denen die Wirkstoffe **1**, **2** und **3** in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe **1**, **2** und **3** können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Verbindungen **1**, **2** und **3** variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Verbindungen sowie aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkstärke. In der Regel können die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen die Verbindungen **1** und **2** in Gewichtsverhältnissen enthalten, die in einem Bereich von 1:300 bis 50:1, bevorzugt von 1:250 bis 40:1, liegen. Gleichzeitig kann das Verhältnis von **1** zu **3** 1:300 bis 30:1, bevorzugt von 1:230 bis 20:1, besonders bevorzugt von 1:150 bis 10:1, ferner bevorzugt von 1:50 bis 5:1, besonders bevorzugt von 1:35 bis 2:1 liegen.

- Bei den besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen, die Tiotropiumsalz als Verbindung **1** und eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Budesonid, Fluticasone, Mometasone und Ciclesonide als Steroid **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. Bei diesen besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen wird als Betamimetikum **3** vorzugsweise Formoterol oder Salmeterol verwendet. In diesen besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen liegt das Verhältnis von Tiotropium **1'** und **3'** besonders bevorzugt in einem Bereich von 1:25 bis 1:1, bevorzugt in einem Bereich von 1:10 bis 1:2, besonders bevorzugt in einem Bereich von 1:5 bis 1:2,5.

- Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus **1**, **2** und **3** Tiotropium **1'**, Budesonid oder Fluticasone **2** sowie Salmeterol oder Formoterol **3'** in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten: 1:25:20; 1:24:20; 1:23:20; 1:22:20; 1:21:20; 1:20:20; 1:19:20; 1:18:20; 1:17:20; 1:16:20; 1:15:20; 1:14:20; 1:13:20; 1:12:20; 1:11:20; 1:10:20; 1:9:20; 1:8:20; 1:7:20; 1:6:20; 1:5:20; 1:4:20; 1:3:20; 1:2:20; 1:1:20;

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

7

- 2:1:20; 3:1:20; 4:1:20; 5:1:20; 6:1:20; 7:1:20; 8:1:20; 9:1:20; 10:1:20; 1:25:15;
 1:24:15; 1:23:15; 1:22:15; 1:21:15; 1:20:15; 1:19:15; 1:18:15; 1:17:15; 1:16:15;
 1:15:15; 1:14:15; 1:13:15; 1:12:15; 1:11:15; 1:10:15; 1:9:15; 1:8:15; 1:7:15; 1:6:15;
 1:5:15; 1:4:15; 1:3:15; 1:2:15; 1:1:15; 2:1:15; 3:1:15; 4:1:15; 5:1:15; 6:1:15; 7:1:15;
 5 8:1:15; 9:1:15; 10:1:15; 1:25:10; 1:24:10; 1:23:10; 1:22:10; 1:21:10; 1:20:10; 1:19:10;
 1:18:10; 1:17:10; 1:16:10; 1:15:10; 1:14:10; 1:13:10; 1:12:10; 1:11:10; 1:10:10;
 1:9:10; 1:8:10; 1:7:10; 1:6:10; 1:5:10; 1:4:10; 1:3:10; 1:2:10; 1:1:10; 2:1:10; 3:1:10;
 4:1:10; 5:1:10; 6:1:10; 7:1:10; 8:1:10; 9:1:10; 10:1:10; 1:25:5; 1:24:5; 1:23:5; 1:22:5;
 1:21:5; 1:20:5; 1:19:5; 1:18:5; 1:17:5; 1:16:5; 1:15:5; 1:14:5; 1:13:5; 1:12:5; 1:11:5;
 10 1:10:5; 1:9:5; 1:8:5; 1:7:5; 1:6:5; 1:5:5; 1:4:5; 1:3:5; 1:2:5; 1:1:5; 2:1:5; 3:1:5; 4:1:5;
 5:1:5; 6:1:5; 7:1:5; 8:1:5; 9:1:5; 10:1:5; 1:25:1; 1:24:1; 1:23:1; 1:22:1; 1:21:1; 1:20:1;
 1:19:1; 1:18:1; 1:17:1; 1:16:1; 1:15:1; 1:14:1; 1:13:1; 1:12:1; 1:11:1; 1:10:1; 1:9:1;
 1:8:1; 1:7:1; 1:6:1; 1:5:1; 1:4:1; 1:3:1; 1:2:1; 1:1:1; 2:1:1; 3:1:1; 4:1:1; 5:1:1; 6:1:1;
 7:1:1; 8:1:1; 9:1:1; 10:1:1; 1:25:0,75; 1:24:0,75; 1:23:0,75; 1:22:0,75; 1:21:0,75;
 15 1:20:0,75; 1:19:0,75; 1:18:0,75; 1:17:0,75; 1:16:0,75; 1:15:0,75; 1:14:0,75; 1:13:0,75;
 1:12:0,75; 1:11:0,75; 1:10:0,75; 1:9:0,75; 1:8:0,75; 1:7:0,75; 1:6:0,75; 1:5:0,75;
 1:4:0,75; 1:3:0,75; 1:2:0,75; 1:1:0,75; 2:1:0,75; 3:1:0,75; 4:1:0,75; 5:1:0,75; 6:1:0,75;
 7:1:0,75; 8:1:0,75; 9:1:0,75; 10:1:0,75; 1:25:0,5; 1:24:0,5; 1:23:0,5; 1:22:0,5;
 1:21:0,5; 1:20:0,5; 1:19:0,5; 1:18:0,5; 1:17:0,5; 1:16:0,5; 1:15:0,5; 1:14:0,5; 1:13:0,5;
 20 1:12:0,5; 1:11:0,5; 1:10:0,5; 1:9:0,5; 1:8:0,5; 1:7:0,5; 1:6:0,5; 1:5:0,5; 1:4:0,5; 1:3:0,5;
 1:2:0,5; 1:1:0,5; 2:1:0,5; 3:1:0,5; 4:1:0,5; 5:1:0,5; 6:1:0,5; 7:1:0,5; 8:1:0,5; 9:1:0,5;
 10:1:0,5.

- Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen
 25 aus 1, 2 und 3 erfolgt üblicherweise so, daß 1, 2 und 3 gemeinsam in Dosierungen
 von 1 bis 10000µg, bevorzugt von 10 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 50 bis
 1000µg, ferner bevorzugt von 60 bis 750µg, erfindungsgemäß bevorzugt von 70 bis
 500µg, bevorzugt von 100 bis 350µg pro Einmalgabe enthalten sind. Beispielsweise
 30 enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1, 2 und 3 eine solche Menge an
 Tiotropium 1, Budesonid oder Fluticasone 2 und Salmeterol oder Formoterol 3, daß
 die Gesamtdosierung pro Einmalgabe etwa 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg,
 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg,
 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg,
 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, oder
 35 ähnliches beträgt. Bei diesen Dosierungsbereichen können die Wirkstoffe 1, 2 und 3
 in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten sein.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können
 die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1, 2 und 3 eine solche Menge an

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

8

Tiotropium 1', Budesonid oder Fluticasone 2 und Salmeterol oder Formoterol 3' enthalten, daß pro Einmalgabe 5µg 1' und 25µg 2 und 25µg 3', 5µg 1' und 50µg 2 und 25µg 3', 5µg 1' und 100µg 2 und 25µg 3', 5µg 1' und 125µg 2 und 25µg 3', 5µg 1' und 200µg 2 und 25µg 3', 5µg 1' und 250µg 2 und 25µg 3', 10µg 1' und 25µg 2 und 25µg 3', 10µg 1' und 50µg 2 und 25µg 3', 10µg 1' und 100µg 2 und 25µg 3', 10µg 1' und 125µg 2 und 25µg 3', 10µg 1' und 200µg 2 und 25µg 3', 10µg 1' und 250µg 2 und 25µg 3', 18µg 1' und 25µg 2 und 25µg 3', 18µg 1' und 50µg 2 und 25µg 3', 18µg 1' und 100µg 2 und 25µg 3', 18µg 1' und 125µg 2 und 25µg 3', 18µg 1' und 200µg 2 und 25µg 3', 18µg 1' und 250µg 2 und 25µg 3', 20µg 1' und 25µg 2 und 25µg 3', 20µg 1' und 50µg 2 und 25µg 3', 20µg 1' und 100µg 2 und 25µg 3', 20µg 1' und 125µg 2 und 25µg 3', 20µg 1' und 250µg 2 und 25µg 3', 36µg 1' und 25µg 2 und 25µg 3', 36µg 1' und 50µg 2 und 25µg 3', 36µg 1' und 100µg 2 und 25µg 3', 36µg 1' und 125µg 2 und 25µg 3', 36µg 1' und 200µg 2 und 25µg 3', 36µg 1' und 250µg 2 und 25µg 3', 40µg 1' und 25µg 2 und 25µg 3', 40µg 1' und 50µg 2 und 25µg 3', 40µg 1' und 100µg 2 und 25µg 3', 40µg 1' und 125µg 2 und 25µg 3', 40µg 1' und 200µg 2 und 25µg 3', 40µg 1' und 250µg 2 und 25µg 3', 5µg 1' und 25µg 2 und 50µg 3', 5µg 1' und 50µg 2 und 50µg 3', 5µg 1' und 100µg 2 und 50µg 3', 5µg 1' und 125µg 2 und 50µg 3', 5µg 1' und 200µg 2 und 50µg 3', 5µg 1' und 250µg 2 und 50µg 3', 10µg 1' und 25µg 2 und 50µg 3', 10µg 1' und 50µg 2 und 50µg 3', 10µg 1' und 100µg 2 und 50µg 3', 10µg 1' und 125µg 2 und 50µg 3', 10µg 1' und 200µg 2 und 50µg 3', 10µg 1' und 250µg 2 und 50µg 3', 18µg 1' und 25µg 2 und 50µg 3', 18µg 1' und 50µg 2 und 50µg 3', 18µg 1' und 100µg 2 und 50µg 3', 18µg 1' und 125µg 2 und 50µg 3', 18µg 1' und 200µg 2 und 50µg 3', 18µg 1' und 250µg 2 und 50µg 3', 20µg 1' und 25µg 2 und 50µg 3', 20µg 1' und 50µg 2 und 50µg 3', 20µg 1' und 100µg 2 und 50µg 3', 20µg 1' und 125µg 2 und 50µg 3', 20µg 1' und 200µg 2 und 50µg 3', 20µg 1' und 250µg 2 und 50µg 3', 36µg 1' und 25µg 2 und 50µg 3', 36µg 1' und 50µg 2 und 50µg 3', 36µg 1' und 100µg 2 und 50µg 3', 36µg 1' und 125µg 2 und 50µg 3', 36µg 1' und 200µg 2 und 50µg 3', 36µg 1' und 250µg 2 und 50µg 3', 40µg 1' und 25µg 2 und 50µg 3', 40µg 1' und 50µg 2 und 50µg 3', 40µg 1' und 100µg 2 und 50µg 3', 40µg 1' und 125µg 2 und 50µg 3', 40µg 1' und 200µg 2 und 50µg 3', 40µg 1' und 250µg 2 und 50µg 3', 5µg 1' und 25µg 2 und 100µg 3', 5µg 1' und 50µg 2 und 100µg 3', 5µg 1' und 100µg 2 und 100µg 3', 5µg 1' und 125µg 2 und 100µg 3', 5µg 1' und 200µg 2 und 100µg 3', 5µg 1' und 250µg 2 und 100µg 3', 10µg 1' und 25µg 2 und 100µg 3', 10µg 1' und 50µg 2 und 100µg 3', 10µg 1' und 100µg 2 und 100µg 3', 10µg 1' und 125µg 2 und 100µg 3', 10µg 1' und 200µg 2 und 100µg 3', 10µg 1' und 250µg 2 und 100µg 3', 18µg 1' und 25µg 2 und 100µg 3', 18µg 1' und 50µg 2 und 100µg 3', 18µg 1' und 100µg 2 und 100µg 3', 18µg 1' und 125µg 2 und 100µg 3', 18µg 1' und 200µg 2 und 100µg 3', 18µg 1' und 250µg 2 und 100µg 3', 20µg 1' und 25µg 2 und 100µg 3', 20µg 1' und 50µg 2 und 100µg 3', 20µg 1' und

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

9

100µg 2 und 100µg 3, 20µg 1 und 125µg 2 und 100µg 3, 20µg 1 und 200µg 2 und 100µg 3, 20µg 1 und 250µg 2 und 100µg 3, 36µg 1 und 25µg 2 und 100µg 3, 36µg 1 und 50µg 2 und 100µg 3, 36µg 1 und 100µg 2 und 100µg 3, 36µg 1 und 125µg 2 und 100µg 3, 36µg 1 und 200µg 2 und 100µg 3, 36µg 1 und 250µg 2 und 100µg 3,
 5 40µg 1 und 25µg 2 und 100µg 3, 40µg 1 und 50µg 2 und 100µg 3, 40µg 1 und 100µg 2 und 100µg 3, 40µg 1 und 125µg 2 und 100µg 3 appliziert werden.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Arzneimittelkombinationen enthalten 5-30µg an Tiotropium 1, 125-250 µg and Budesonid oder Fluticasone 2 und 10 bis
 10 40µg an Salmeterol oder Formoterol 3.

Werden als eine der erfindungsgemäß bevorzugten Kombination aus 1, 2 und 3 die Wirkstoffkombinationen verwendet, in der 1 Tiotropiumbromid bedeutet und in der 3 beispielsweise für Salmeterol x ½H₂SO₄ steht, entsprechen die vorstehend
 15 beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1, 2 und 3 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1, 2 und 3:
 6µg 1 und 25µg 2 und 27,9µg 3, 6µg 1 und 50µg 2 und 27,9µg 3, 6µg 1 und 100µg 2 und 27,9µg 3, 6µg 1 und 125µg 2 und 27,9µg 3, 6µg 1 und 200µg 2 und 27,9µg 3,
 20 6µg 1 und 250µg 2 und 27,9µg 3, 12µg 1 und 25µg 2 und 27,9µg 3, 12µg 1 und 50µg 2 und 27,9µg 3, 12µg 1 und 100µg 2 und 27,9µg 3, 12µg 1 und 125µg 2 und 27,9µg 3, 12µg 1 und 200µg 2 und 27,9µg 3, 12µg 1 und 250µg 2 und 27,9µg 3, 21,7µg 1 und 25µg 2 und 27,9µg 3, 21,7µg 1 und 50µg 2 und 27,9µg 3, 21,7µg 1 und 100µg 2 und 27,9µg 3, 21,7µg 1 und 125µg 2 und 27,9µg 3, 21,7µg 1 und 200µg 2 und 27,9µg 3,
 25 21,7µg 1 und 250µg 2 und 27,9µg 3, 24,1µg 1 und 25µg 2 und 27,9µg 3, 24,1µg 1 und 50µg 2 und 27,9µg 3, 24,1µg 1 und 100µg 2 und 27,9µg 3, 24,1µg 1 und 125µg 2 und 27,9µg 3, 24,1µg 1 und 200µg 2 und 27,9µg 3, 24,1µg 1 und 250µg 2 und 27,9µg 3, 43,3µg 1 und 25µg 2 und 27,9µg 3, 43,3µg 1 und 50µg 2 und 27,9µg 3, 43,3µg 1 und 100µg 2 und 27,9µg 3, 43,3µg 1 und 125µg 2 und 27,9µg 3, 43,3µg 1 und 200µg 2 und 27,9µg 3, 43,3µg 1 und 250µg 2 und 27,9µg 3, 48,1µg 1 und 25µg 2 und 27,9µg 3, 48,1µg 1 und 50µg 2 und 27,9µg 3, 48,1µg 1 und 100µg 2 und 27,9µg 3,
 30 48,1µg 1 und 125µg 2 und 27,9µg 3, 48,1µg 1 und 200µg 2 und 27,9µg 3, 48,1µg 1 und 250µg 2 und 27,9µg 3, 6µg 1 und 25µg 2 und 55,9µg 3, 6µg 1 und 50µg 2 und 55,9µg 3, 6µg 1 und 100µg 2 und 55,9µg 3, 6µg 1 und 125µg 2 und 55,9µg 3, 6µg 1 und 200µg 2 und 55,9µg 3, 6µg 1 und 250µg 2 und 55,9µg 3, 12µg 1 und 25µg 2 und 55,9µg 3, 12µg 1 und 50µg 2 und 55,9µg 3, 12µg 1 und 100µg 2 und 55,9µg 3, 12µg 1 und 125µg 2 und 55,9µg 3, 12µg 1 und 200µg 2 und 55,9µg 3,
 35 12µg 1 und 250µg 2 und 55,9µg 3, 21,7µg 1 und 25µg 2 und 55,9µg 3, 21,7µg 1 und 50µg 2 und 55,9µg 3, 21,7µg 1 und 100µg 2 und 55,9µg 3, 21,7µg 1 und 125µg 2 und 55,9µg 3, 21,7µg 1 und 200µg 2 und 55,9µg 3, 21,7µg 1 und 250µg 2 und 55,9µg 3.

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

10

- 55,9µg 3, 24,1µg 1 und 25µg 2 und 55,9µg 3, 24,1µg 1 und 50µg 2 und 55,9µg 3,
 24,1µg 1 und 100µg 2 und 55,9µg 3, 24,1µg 1 und 125µg 2 und 55,9µg 3, 24,1µg 1
 und 200µg 2 und 55,9µg 3, 24,1µg 1 und 250µg 2 und 55,9µg 3, 43,3µg 1 und 25µg
2 und 55,9µg 3, 43,3µg 1 und 50µg 2 und 55,9µg 3, 43,3µg 1 und 100µg 2 und
 55,9µg 3, 43,3µg 1 und 125µg 2 und 55,9µg 3, 43,3µg 1 und 200µg 2 und 55,9µg 3,
 43,3µg 1 und 250µg 2 und 55,9µg 3, 48,1µg 1 und 25µg 2 und 55,9µg 3, 48,1µg 1
 und 50µg 2 und 55,9µg 3, 48,1µg 1 und 100µg 2 und 55,9µg 3, 48,1µg 1 und 125µg
2 und 55,9µg 3, 48,1µg 1 und 200µg 2 und 55,9µg 3, 48,1µg 1 und 250µg 2 und
 55,9µg 3, 6µg 1 und 25µg 2 und 111,8µg 3, 6µg 1 und 50µg 2 und 111,8µg 3, 6µg 1
 und 100µg 2 und 111,8µg 3, 6µg 1 und 125µg 2 und 111,8µg 3, 6µg 1 und 200µg 2
 und 111,8µg 3, 6µg 1 und 250µg 2 und 111,8µg 3, 12µg 1 und 25µg 2 und 111,8µg
3, 12µg 1 und 50µg 2 und 111,8µg 3, 12µg 1 und 100µg 2 und 111,8µg 3, 12µg 1
 und 125µg 2 und 111,8µg 3, 12µg 1 und 200µg 2 und 111,8µg 3, 12µg 1 und 250µg
2 und 111,8µg 3, 21,7µg 1 und 25µg 2 und 111,8µg 3, 21,7µg 1 und 50µg 2 und
 111,8µg 3, 21,7µg 1 und 100µg 2 und 111,8µg 3, 21,7µg 1 und 125µg 2 und 111,8µg
3, 21,7µg 1 und 200µg 2 und 111,8µg 3, 21,7µg 1 und 250µg 2 und 111,8µg 3,
 24,1µg 1 und 25µg 2 und 111,8µg 3, 24,1µg 1 und 50µg 2 und 111,8µg 3, 24,1µg 1
 und 100µg 2 und 111,8µg 3, 24,1µg 1 und 125µg 2 und 111,8µg 3, 24,1µg 1 und
 200µg 2 und 111,8µg 3, 24,1µg 1 und 250µg 2 und 111,8µg 3, 43,3µg 1 und 25µg 2
 und 111,8µg 3, 43,3µg 1 und 50µg 2 und 111,8µg 3, 43,3µg 1 und 100µg 2 und
 111,8µg 3, 43,3µg 1 und 125µg 2 und 111,8µg 3, 43,3µg 1 und 200µg 2 und 111,8µg
3, 43,3µg 1 und 250µg 2 und 111,8µg 3, 48,1µg 1 und 25µg 2 und 111,8µg 3, 48,1µg
1 und 50µg 2 und 111,8µg 3, 48,1µg 1 und 100µg 2 und 111,8µg 3, 48,1µg 1 und
 125µg 2 und 111,8µg 3, 48,1µg 1 und 200µg 2 und 111,8µg 3, 48,1µg 1 und 250µg 2
 und 111,8µg 3.

- Werden als eine der erfindungsgemäß bevorzugten Kombination aus 1, 2 und 3 die
 Wirkstoffkombinationen verwendet, in der 1 Tiotropiumbromidmonohydrat bedeutet
 und in der 3 beispielsweise für Formoterolfumarat steht, entsprechen die vorstehend
 beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1, 2 und 3
 den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1, 2 und 3:
 6,2µg 1 und 25µg 2 und 29,2µg 3, 6,2µg 1 und 50µg 2 und 29,2µg 3, 6,2µg 1 und
 100µg 2 und 29,2µg 3, 6,2µg 1 und 125µg 2 und 29,2µg 3, 6,2µg 1 und 200µg 2 und
 29,2µg 3, 6,2µg 1 und 250µg 2 und 29,2µg 3, 12,5µg 1 und 25µg 2 und 29,2µg 3,
 12,5µg 1 und 50µg 2 und 29,2µg 3, 12,5µg 1 und 100µg 2 und 29,2µg 3, 12,5µg 1
 und 125µg 2 und 29,2µg 3, 12,5µg 1 und 200µg 2 und 29,2µg 3, 12,5µg 1 und 250µg
2 und 29,2µg 3, 22,5µg 1 und 25µg 2 und 29,2µg 3, 22,5µg 1 und 50µg 2 und 29,2µg
3, 22,5µg 1 und 100µg 2 und 29,2µg 3, 22,5µg 1 und 125µg 2 und 29,2µg 3, 22,5µg
1 und 200µg 2 und 29,2µg 3, 22,5µg 1 und 250µg 2 und 29,2µg 3, 25µg 1 und 25µg

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

11

- 2 und 29,2µg 3, 25µg 1 und 50µg 2 und 29,2µg 3, 25µg 1 und 100µg 2 und 29,2µg 3, 25µg 1 und 125µg 2 und 29,2µg 3, 25µg 1 und 200µg 2 und 29,2µg 3, 25µg 1 und 250µg 2 und 29,2µg 3, 45µg 1 und 25µg 2 und 29,2µg 3, 45µg 1 und 50µg 2 und 29,2µg 3, 45µg 1 und 100µg 2 und 29,2µg 3, 45µg 1 und 125µg 2 und 29,2µg 3, 45µg 1 und 200µg 2 und 29,2µg 3, 45µg 1 und 250µg 2 und 29,2µg 3, 50µg 1 und 25µg 2 und 29,2µg 3, 50µg 1 und 50µg 2 und 29,2µg 3, 50µg 1 und 100µg 2 und 29,2µg 3, 50µg 1 und 125µg 2 und 29,2µg 3, 50µg 1 und 200µg 2 und 29,2µg 3, 50µg 1 und 250µg 2 und 29,2µg 3, 6,2µg 1 und 25µg 2 und 58,4µg 3, 6,2µg 1 und 50µg 2 und 58,4µg 3, 6,2µg 1 und 100µg 2 und 58,4µg 3, 6,2µg 1 und 125µg 2 und 58,4µg 3, 6,2µg 1 und 200µg 2 und 58,4µg 3, 6,2µg 1 und 250µg 2 und 58,4µg 3, 12,5µg 1 und 25µg 2 und 58,4µg 3, 12,5µg 1 und 50µg 2 und 58,4µg 3, 12,5µg 1 und 100µg 2 und 58,4µg 3, 12,5µg 1 und 125µg 2 und 58,4µg 3, 12,5µg 1 und 200µg 2 und 58,4µg 3, 12,5µg 1 und 250µg 2 und 58,4µg 3, 22,5µg 1 und 25µg 2 und 58,4µg 3, 22,5µg 1 und 50µg 2 und 58,4µg 3, 22,5µg 1 und 100µg 2 und 58,4µg 3, 22,5µg 1 und 125µg 2 und 58,4µg 3, 22,5µg 1 und 200µg 2 und 58,4µg 3, 22,5µg 1 und 250µg 2 und 58,4µg 3, 25µg 1 und 25µg 2 und 58,4µg 3, 25µg 1 und 50µg 2 und 58,4µg 3, 25µg 1 und 100µg 2 und 58,4µg 3, 25µg 1 und 125µg 2 und 58,4µg 3, 25µg 1 und 200µg 2 und 58,4µg 3, 25µg 1 und 250µg 2 und 58,4µg 3, 45µg 1 und 25µg 2 und 58,4µg 3, 45µg 1 und 50µg 2 und 58,4µg 3, 45µg 1 und 100µg 2 und 58,4µg 3, 45µg 1 und 125µg 2 und 58,4µg 3, 45µg 1 und 200µg 2 und 58,4µg 3, 45µg 1 und 250µg 2 und 58,4µg 3, 50µg 1 und 25µg 2 und 58,4µg 3, 50µg 1 und 50µg 2 und 58,4µg 3, 50µg 1 und 100µg 2 und 58,4µg 3, 50µg 1 und 125µg 2 und 58,4µg 3, 50µg 1 und 200µg 2 und 58,4µg 3, 50µg 1 und 250µg 2 und 58,4µg 3, 50µg 1 und 25µg 2 und 116,9µg 3, 6,2µg 1 und 100µg 2 und 116,9µg 3, 6,2µg 1 und 125µg 2 und 116,9µg 3, 6,2µg 1 und 200µg 2 und 116,9µg 3, 6,2µg 1 und 250µg 2 und 116,9µg 3, 12,5µg 1 und 25µg 2 und 116,9µg 3, 12,5µg 1 und 50µg 2 und 116,9µg 3, 12,5µg 1 und 100µg 2 und 116,9µg 3, 12,5µg 1 und 125µg 2 und 116,9µg 3, 12,5µg 1 und 200µg 2 und 116,9µg 3, 12,5µg 1 und 250µg 2 und 116,9µg 3, 22,5µg 1 und 25µg 2 und 116,9µg 3, 22,5µg 1 und 50µg 2 und 116,9µg 3, 22,5µg 1 und 100µg 2 und 116,9µg 3, 22,5µg 1 und 125µg 2 und 116,9µg 3, 22,5µg 1 und 200µg 2 und 116,9µg 3, 22,5µg 1 und 250µg 2 und 116,9µg 3, 25µg 1 und 25µg 2 und 116,9µg 3, 25µg 1 und 50µg 2 und 116,9µg 3, 25µg 1 und 100µg 2 und 116,9µg 3, 25µg 1 und 125µg 2 und 116,9µg 3, 25µg 1 und 200µg 2 und 116,9µg 3, 25µg 1 und 250µg 2 und 116,9µg 3, 45µg 1 und 25µg 2 und 116,9µg 3, 45µg 1 und 50µg 2 und 116,9µg 3, 45µg 1 und 100µg 2 und 116,9µg 3, 45µg 1 und 125µg 2 und 116,9µg 3, 45µg 1 und 200µg 2 und 116,9µg 3, 45µg 1 und 250µg 2 und 116,9µg 3, 50µg 1 und 25µg 2 und 116,9µg 3, 50µg 1 und 50µg 2 und 116,9µg 3, 50µg 1 und 100µg 2 und 116,9µg 3, 50µg 1 und 125µg 2 und 116,9µg 3, 50µg 1 und 200µg 2 und 116,9µg 3, 50µg 1 und 250µg 2 und 116,9µg 3.

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

12

Die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1, 2 und 3 erfolgt bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Bestandteile 1, 2 und 3 in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden.

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

- 5 Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1, 2 und 3 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen.
- Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt des Begriffs
- 10 Hilfsstoffs auch der Begriff Trägerstoff verwendet. 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, 2 und 3 entweder gemeinsam in einer, in zwei oder in drei getrennten Darreichungsformen enthalten.
- 15 Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

A) Inhalationspulver enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1, 2 und 3:

- 20 Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können 1, 2 und 3 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

Sind die Wirkstoffe 1, 2 und 3 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen

- 25 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. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide
- 30 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.
- 35 Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 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.

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

13

Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1, 2 und 3, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5µm, der Hilfstoffmischung 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 und 3 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1, 2 beziehungsweise 3 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

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

Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1, 2 und 3 ferner einen oder mehrere physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren 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, 2 und 3 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe enthalten, allerdings in 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. 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 eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12.

Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend 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

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

14

gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1, 2 und 3 genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1, 2 und 3 :

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1, 2 und 3 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1, 2 und 3 in getrennten Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein, wobei 1, 2 und 3 entweder jeweils gelöst, jeweils dispergiert oder gegebenenfalls nur eine oder zwei der Komponenten gelöst und die andere beziehungsweise die anderen Komponenten 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 fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a und TG227 und Mischungen derselben.

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

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

Liegen die Wirkstoffe 1, 2 und/oder 3 in dispergierter Form vor, weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 µm, bevorzugt von 0,1 bis 5 µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5 µm auf.

Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

15

Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten.

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

10

C) Treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1, 2 und 3:

Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und

- 15 Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60
 20 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die 1, 2 und 3, getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder
 25 organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder
 30 Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen
 35 von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmacksstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

16

Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Edtinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden.

Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).

- 5 In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg /100ml, bevorzugt unter 50 mg/100ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/100ml. Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

- 10 Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.
Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykoether,
- 15 Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder physiologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem physiologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern.
- 20 Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerten oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder
- 25 Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch physiologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

- 30 Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.
- 35 Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

17

Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und der
 5 Wirkstoffkombination aus **1**, **2** und **3** nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind
 10 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 vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt
 15 zwischen 20 und 30 µL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 µm, bevorzugt weniger als 10 µm, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

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

25 Dieser Vernebler (RespiMat®) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Wirkstoffkombination aus **1**, **2** und **3** 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
 30 Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittelformulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

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

- ein Pumpengehäuse, das im Gehäuseoberteil befestigt ist, und das an seinem einen Ende einen Düsenkörper mit der Düse bzw. Düsenanordnung trägt,

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

18

- 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,
- 5 - 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.

10 Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum

15 Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

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

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

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere

30 mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

35 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

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

19

mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

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

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

- 10 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.

- 15 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.

- 25 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.

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

20

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

- 5 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
- 10 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.
- 15 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.
- 20 Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.
- 25 Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 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
- 30 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 beigelegten Figuren 2a/b, die identisch sind mit den
- 35 Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

21

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

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

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

22

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

- 5 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf treibgasfreie Inhalationslösungen oder
- 10 Suspensionen gekennzeichnet durch die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus 1, 2 und 3 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung vorstehend genannte Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respimat®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgasfreie
- 15 Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige

- 20 Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen 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.
- 25

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Formulierungen

30 vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet, 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.

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

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

23

AusgangsmaterialienTiotropiumbromid:

- Das in den nachfolgenden Formulierungsbeispielen eingesetzte Tiotropiumbromid
5 kann wie in der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 beschrieben,
erhalten werden.

- Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver kann ebenfalls kristallines
Tiotropiumbromidmonohydrat eingesetzt werden. Dieses kristalline
10 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.
15 Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese
Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser
nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt
und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur
vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der
20 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
25 Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.
Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromidmonohydrat (86 % d. Th.)

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

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

24

Formulierungsbeispiele**A) Inhalationspulver:**

1)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromidmonohydrat	22,5
Budesonid	200
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	55,9
Lactose	4721,6
Summe	5000

5

2)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromidmonohydrat	22,5
Fluticasone-propionat	125
Salmeterolxinafoat	50
Lactose	4802,5
Summe	5000

10 3)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromidmonohydrat	22,5
Mometasone-furoat	250
Formoterolfumaratdihydrat	12
Lactose	4715,5
Summe	5000

4)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Tiotropiumbromidmonohydrat	22,5
Fluticasone-propionat	250
Formoterolfumaratdihydrat	12
Lactose	4715,5
Summe	5000

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

25

5)

Bestandteile	µg pro Kapsel
Ipratropiumbromid	200
Formoterolfumaratdihydrat	12
Fluticasone-propionat	250
Lactose	24538
Summe	25000

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:

5

1) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
Budesonid	0,4
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	0,066
Sojalecithin	0,2
TG 134a : TG227 = 2:3	ad 100

2) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
Fluticasone-propionat	0,3
Salmeterolxinafoat	0,033
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

10 3) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
Tiotropiumbromid	0,029
Mometasone-furoat	0,6
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	0,066
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

4) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew.-%
Ipratropiumbromid	0,020
Fluticasone-propionat	0,3
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	0,066
Sojalecithin	0,2
TG 11 : TG12 = 2:3	ad 100

5) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew.-%
Ipratropiumbromid	0,039
Salmeterolxinafoat	0,033
Budesonid	0,4
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

5 3) Lösungs aerosol:

Bestandteile	Gew.-%
Ipratropiumbromid	0,117
Budesonid	0,4
Salmeterol x ½ H ₂ SO ₄	0,047
Ethanol, absolut	30
Wasser, gereinigt	1,5
Zitronensäure, wasserfrei	0,002
TG 134a	ad 100

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

27

Patentansprüche

- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an wenigstens einem
Anticholinergikum (**1**), wenigstens einem Corticosteroid (**2**) sowie wenigstens
5 einem Betamimetikum (**3**), 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
physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff.
- 10 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe **1**,
2 und **3** entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in
zwei oder drei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.
- 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
15 daß **1** ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumsalzen,
Oxitropiumsalzen oder Ipratropiumsalzen, bevorzugt Tiotropiumsalzen.
- 4) Arzneimittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß **1** in Form des
20 Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder
Methylsulfats, bevorzugt in Form des Bromids enthalten ist.
- 5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
daß **2** ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide,
Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone,
25 Ciclesonide, Rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126 und
Dexametasone.
- 6) Arzneimittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß **2** ausgewählt ist
aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone,
30 Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide und Dexametasone.

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

28

- 7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß 3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tolubuterol, 4-Hydroxy-7-[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino]ethanol und 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino]ethanol.
- 8) Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß 3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Formoterol, Salmeterol, 4-Hydroxy-7-[2-[[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]-amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol und 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol.

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

29

- 9) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, 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.
- 5 10) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von 1 zu 3 in einem Bereich von 1:300 bis 30:1, bevorzugt von 1:230 bis 20:1, besonders bevorzugt von 1:150 bis 10:1 liegen.
- 10 11) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß eine einmaliger Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination 1, 2 und 3 von 1 bis 10000µg, bevorzugt von 10 bis 2000µg entspricht.
- 15 12) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 13) Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder -suspensionen handelt.
- 20 14) Arzneimittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1, 2 und 3 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosacchariden, Disacchariden, Oligo- und Polysacchariden, Polyalkoholen, Salzen, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe enthält.
- 25 15) Inhalationspulver nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm aufweist.
- 30 16) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach Anspruch 14 oder 15.
- 35 17) Arzneimittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1, 2 und 3 enthält.

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

30

- 18) Arzneimittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1, 2 und 3 in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 5 19) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 18, 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.
- 10 20) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 15 21) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 18, 19 oder 20, 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.
- 20 22) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach einem der Ansprüche 18 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1, 2 und/oder 3 enthalten kann.
- 25 23) Arzneimittel nach Anspruch 13, 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.
- 30 24) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß der pH 2 - 7, bevorzugt 2 - 5 beträgt.
- 35 25) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 24, 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.

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

31

- 26) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 23 bis 25,
dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weitere Co-Solventien
und/oder Hilfsstoffe enthält.
- 5 27) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 26, dadurch
gekennzeichnet, daß sie als Co-Solventien Bestandteile enthält, die
Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise
Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere
10 Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol,
Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- 28) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 26 oder 27,
dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe
15 Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder
Konservierungsstoffe, Geschmacksstoffe, physiologisch unbedenkliche Salze
und/oder Vitamine enthält.
- 29) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 28, dadurch
20 gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Editinsäure oder ein Salz der
Editinsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthält.
- 30) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 28 oder 29, dadurch
gekennzeichnet, daß sie als Antioxidantien, Verbindungen ausgewählt aus
25 der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Vitamin A, Vitamin E und
Tocopherole enthält.
- 31) Inhalationslösung oder -suspension nach Anspruch 28, 29 oder 30, dadurch
gekennzeichnet, daß sie als Konservierungsmittel Verbindungen ausgewählt
30 aus Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Benzoesäure und
Benzoaten enthält.
- 32) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 26 bis 31,
dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1, 2 und 3 und dem
35 Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat enthält.
- 33) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 26 bis 31,
dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Wirkstoffen 1, 2 und 3 und dem
Lösemittel nur noch Benzalkoniumchlorid enthält.

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

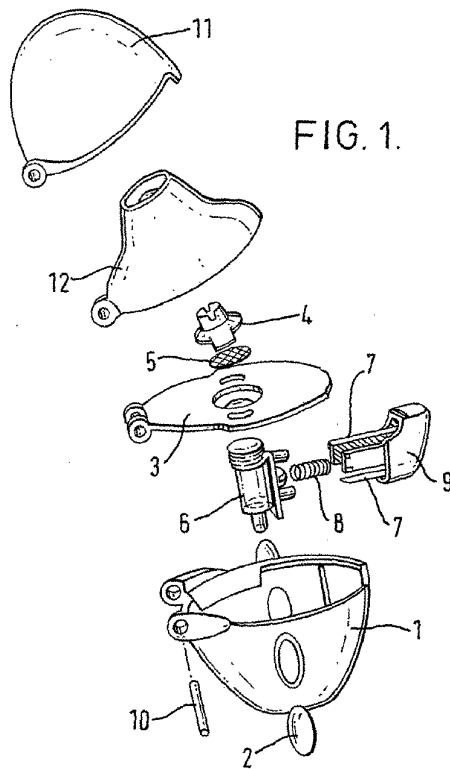
32

- 34) Inhalationslösung oder -suspension nach einem der Ansprüche 23 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Konzentrat oder eine sterile gebrauchsfertige Inhalationslösung oder -suspension handelt.
- 5 35) Verwendung einer Kapsel gemäß Anspruch 16 in einem Inhalator, bevorzugt im Handihaler.
- 10 36) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß einem der Ansprüche 23 bis 33 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.
- 15 37) Verwendung einer Inhalationslösung gemäß Anspruch 34 zur Vernebelung in einem energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.
- 20 38) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 34 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen und/oder obstruktiven Atemwegserkrankungen.

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

1/3



WO 03/000241

PCT/EP02/05896

2 / 3

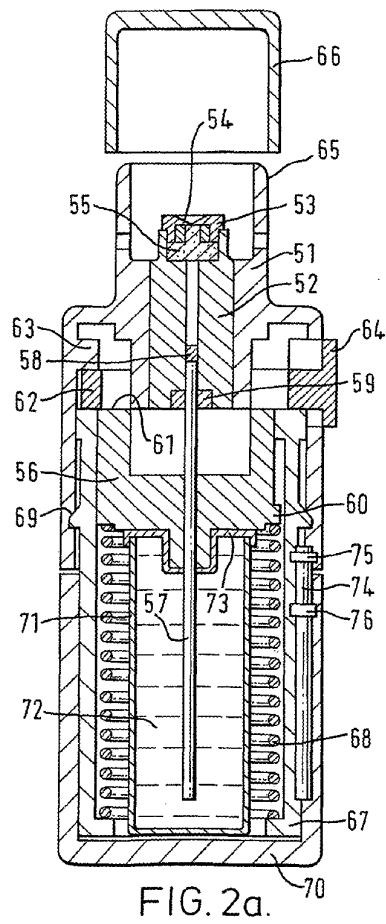


FIG. 2a.

WO 03/000241

PCT/EP02/05896

3 / 3

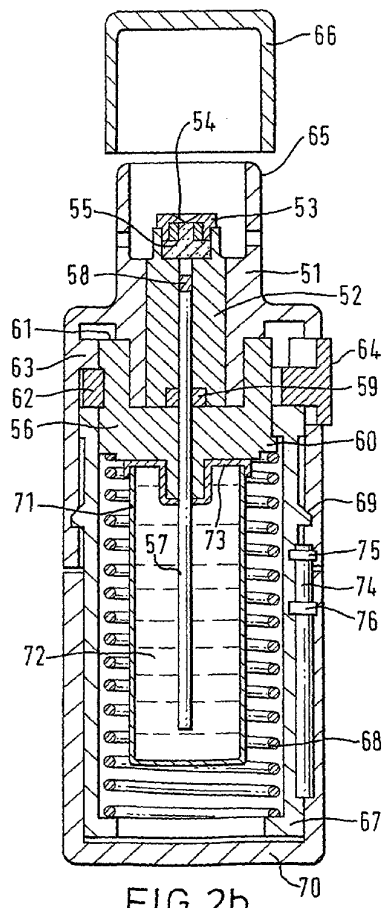


FIG. 2b.

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/000241 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/46,
31/573, 31/157, A61P 11/00 // (A61K 31/573, 31/46,
31/157)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/05896

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. Mai 2002 (29.05.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 30 371.8 23. Juni 2001 (23.06.2001) DE

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

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

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO. KG [DE/DL]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
(DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): MEADE, Christopher,
John, Montague [GB/DE]; Bursgrasse 104, 55411 Bingen
(DE). PIEPER, Michael, P. [DE/DE]; Geschwister-
Scholl-Str. 45, 88400 Biberach (DE). PAIRET, Michel
[FR/DE]; Birkenharderstrasse 6, 88400 Biberach (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 11. Dezember 2003

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

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON ANTICHOLINERGIC AGENTS, CORTICOS-
TEROIDS AND BITAMIMETIC AGENTS, FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY AND/OR OBSTRUCTIVE
RESPIRATORY TRACT DISEASES

(54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTELKOMPOSITIONEN AUF DER BASIS VON ANTICHOLINERGIKA, CORTICOS-
TEROIDEN UND BITAMIMETIKA ZUR BEHANDLUNG VON ENTZÜNDLICHEN UND/ODER OBSTRUKTIVEN ATTEM-
WEGSERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to novel pharmaceutical compositions based on anticholinergic agents, corticosteroids and
bitamimetic agents, to methods for the production thereof and to the use of the same for treating respiratory tract diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von Anticholin-
ergika, Corticosteroiden und Bitamimetika, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atem-
wegserkrankungen.

WO 03/000241 A3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/05896
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/46 A61K31/573 A61K31/137 A61P11/00 //(A61K31/573,31:46,31:137)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01 78736 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25 October 2001 (2001-10-25) page 5, line 25-32; claims 1-8	1-38
P,X	WO 01 78737 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25 October 2001 (2001-10-25) claims 5,12	1-38
P,X	WO 01 78738 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25 October 2001 (2001-10-25) claims 5,10 -/-	1-38
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw 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 ** 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 9 May 2003		Date of mailing of the international search report 23/05/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5516 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3070		Authorized officer Tardi, C

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 02/05896
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01 78739 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25 October 2001 (2001-10-25) page 5, line 21-28; claims 1-7	1-38
P,X	WO 01 78740 A (GLAXO GROUP LTD ;ROCHE TREVOR CHARLES (GB); GAVIN BRIAN CHARLES (I) 25 October 2001 (2001-10-25) page 5, line 33 -page 6, line 6; claims 1-7	1-38
P,X	WO 01 78741 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25 October 2001 (2001-10-25) page 5, line 26-33; claims 1-7	1-38
P,X	WO 01 78742 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25 October 2001 (2001-10-25) page 5, line 32 -page 6, line 5; claims 1-7	1-38
P,X	WO 01 78743 A (GLAXO GROUP LTD ;ROCHE TREVOR CHARLES (GB); GAVIN BRIAN CHARLES (I) 25 October 2001 (2001-10-25) page 5, line 33 -page 6, line 5; claims 1-8	1-38
P,X	WO 01 78744 A (GLAXO GROUP LTD ;ROCHE TREVOR CHARLES (GB); GAVIN BRIAN CHARLES (I) 25 October 2001 (2001-10-25) claims 6,11-14	1-38
P,X	WO 01 78745 A (GLAXO GROUP LTD ;ROCHE TREVOR CHARLES (GB); GAVIN BRIAN CHARLES (I) 25 October 2001 (2001-10-25) claims 6,12-15	1-38
X	IGNATIEV V A ET AL: "Comparative study of efficacy of combined inhaled bronchodilators and inhaled corticosteroids during 12 weeks therapy in COPD patients." EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, vol. 12, no. SUPPL. 28, 1998, page 40S XP001147944 European Respiratory Society Annual Congress; Geneva, Switzerland; September 19-23, 1998 ISSN: 0903-1936 abstract	1-38
	-/-	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 02/05896
G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DUTU S ET AL: "Lung function in COPD patients under long term inhaled therapy with bronchodilator agents and beclomethasone." EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL SUPPLEMENT, vol. 10, no. 25, 1997, page 350S XP001147945 Annual Congress of the European Respiratory Society; Berlin, Germany; September 20-24, 1997 ISSN: 0904-1850 abstract ----	1-38
X	BECK R: "Ipratropium bromide in the treatment of acute asthma in children." ARCHIVES DE PEDIATRIE, vol. 2, no. SUPPL. 2, 1995, pages 145S-148S, XP009010451 ISSN: 0929-693X page 148S, column 1, line 13-23 ----	1-38
X	BACULARD A: "Bronchodual in the long-term treatment of children with asthma." ARCHIVES DE PEDIATRIE, vol. 2, no. SUPPL. 2, 1995, pages 149S-153S, XP009010409 ISSN: 0929-693X page 153S, column 1, line 9-14 ----	1-38
X	PAVLOVIC-POPOVIC Z ET AL: "Effects of an inhaled steroid on generic quality of life in asthma or COPD." EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, vol. 12, no. Supplement 29, December 1998 (1998-12), page 74s XP009010450 World Asthma Meeting; Barcelona, Spain; December 09-13, 1998 ISSN: 0903-1936 abstract ----	1-38
X	NISHIMURA K ET AL: "ADDITIVE EFFECT OF OXITROPIUM BROMIDE IN COMBINATION WITH INHALED CORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC ASTHMA" ALLERGOLOGY INTERNATIONAL, BLACKWELL SCIENCE, CARLTON, AU, vol. 48, no. 1, March 1999 (1999-03), pages 85-88, XP001070756 ISSN: 1323-8930 page 86, column 1, line 26-45 ----- -/-	1-38

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1982)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 02/05896
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HANCOX R J ET AL: "Randomised trial of an inhaled beta2 agonist, inhaled corticosteroid and their combination in the treatment of asthma." THORAX, vol. 54, no. 6, June 1999 (1999-06), pages 482-487, XP002240549 ISSN: 0040-6376 page 483, column 1, line 24-43 ---	1-38
X	PETERS JAY I ET AL: "A randomized, placebo-controlled study to evaluate the role of salmeterol in the in-hospital management of asthma." CHEST, vol. 118, no. 2, August 2000 (2000-08), pages 313-320, XP002240550 ISSN: 0012-3692 page 314, column 2, line 24-36 ---	1-38
X	WESSELING G ET AL: "COMPARISON OF THE EFFECTS OF ANTICHOLINERGIC AND BETA2-AGONIST AND COMBINATION THERAPY ON RESPIRATORY IMPEDANCE IN COPD" CHEST, THE COLLEGE, CHICAGO, IL, US, vol. 101, no. 1, 1992, pages 166-173, XP000913861 ISSN: 0012-3692 page 167, column 1, line 37 -page 167, column 2, line 6 ---	1-38
X	BALZANO G ET AL: "EFFECTIVENESS AND ACCEPTABILITY OF A DOMICILIARY MULTIDRUG INHALATION TREATMENT IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC AIRFLOW OBSTRUCTION: METERED DOSE INHALER VERSUS JET NEBULIZER" JOURNAL OF AEROSOL MEDICINE, MARY ANN LIEBERT, INC., NEW YORK, US, vol. 13, no. 1, 2000, pages 25-33, XP001078735 ISSN: 0894-2684 abstract page 27, column 2, line 8-23 ---	1-38
X	NOORD VAN J A ET AL: "LONG-TERM TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH SALMETEROL AND THE ADDITIVE EFFECT OF IPRATROPIUM" EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK, vol. 15, no. 5, May 2000 (2000-05), pages 878-885, XP001021107 ISSN: 0903-1936 table 1 --- -/--	1-38

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/05896
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CRAVEN D ET AL: "IPRATROPIUM BROMIDE PLUS NEBULIZED ALBUTEROL FOR THE TREATMENT OF HOSPITALIZED CHILDREN WITH ACUTE ASTHMA" JOURNAL OF PEDIATRICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST. LOUIS, MO, US, vol. 138, no. 1, January 2001 (2001-01), pages 51-58, XP001007641 ISSN: 0022-3476 abstract page 52, column 2, line 24-45	1-38

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

International application No.
PCT/EP 02/05896

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 35-37 relate to a method for the treatment of the human or animal body,
the search was carried out based on the alleged effects of the composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

SEE SUPPLEMENTARY SHEET PCT ISA PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest	☐	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	☐	No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 02/05896

Continuation of Box I.2

The current Claims 1 and 2 relate to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is to say the parts relating to the compounds disclosed in Claims 3-8.

The applicant is advised that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 02/05896

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0178736	A	25-10-2001	AU 4671501 A EP 1274434 A1 WO 0178736 A1	30-10-2001 15-01-2003 25-10-2001
WO 0178737	A	25-10-2001	AU 4671601 A EP 1274435 A1 WO 0178737 A1	30-10-2001 15-01-2003 25-10-2001
WO 0178738	A	25-10-2001	AU 4671701 A EP 1274436 A1 WO 0178738 A1	30-10-2001 15-01-2003 25-10-2001
WO 0178739	A	25-10-2001	AU 4671801 A EP 1274437 A1 WO 0178739 A1	30-10-2001 15-01-2003 25-10-2001
WO 0178740	A	25-10-2001	AU 4853601 A EP 1278524 A1 WO 0178740 A1	30-10-2001 29-01-2003 25-10-2001
WO 0178741	A	25-10-2001	AU 4853701 A EP 1274438 A1 WO 0178741 A1	30-10-2001 15-01-2003 25-10-2001
WO 0178742	A	25-10-2001	AU 4853801 A EP 1274439 A1 WO 0178742 A1	30-10-2001 15-01-2003 25-10-2001
WO 0178743	A	25-10-2001	AU 4854001 A EP 1274440 A1 WO 0178743 A1	30-10-2001 15-01-2003 25-10-2001
WO 0178744	A	25-10-2001	AU 4854101 A WO 0178744 A1	30-10-2001 25-10-2001
WO 0178745	A	25-10-2001	AU 4672301 A WO 0178745 A1	30-10-2001 25-10-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/05896
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/46 A61K31/573 A61K31/137 A61P11/00 //(A61K31/573,31:46,31:137)		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
P,X	WO 01 78736 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 5, Zeile 25-32; Ansprüche 1-8 ---	1-38
P,X	WO 01 78737 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Ansprüche 5,12 ---	1-38
P,X	WO 01 78738 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Ansprüche 5,10 --- --/--	1-38
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *C* 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 erfinderechter Tätigkeit beruhend betrachtet werden ** Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderechter 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 nahelegend ist *X* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 9. Mai 2003		Abschließdatum des Internationalen Recherchenberichts 23/05/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3010		Bevollmächtigter Bediensteter Tardi, C

Formblatt PCT/ISA/210 (Stand 2. Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/05896
C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
P,X	WO 01 78739 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 5, Zeile 21-28; Ansprüche 1-7	1-38
P,X	WO 01 78740 A (GLAXO GROUP LTD ;ROCHE TREVOR CHARLES (GB); GAVIN BRIAN CHARLES (I) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 5, Zeile 33 -Seite 6, Zeile 6; Ansprüche 1-7	1-38
P,X	WO 01 78741 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 5, Zeile 26-33; Ansprüche 1-7	1-38
P,X	WO 01 78742 A (GLAXO GROUP LTD ;GAVIN BRIAN CHARLES (IE)) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 5, Zeile 32 -Seite 6, Zeile 5; Ansprüche 1-7	1-38
P,X	WO 01 78743 A (GLAXO GROUP LTD ;ROCHE TREVOR CHARLES (GB); GAVIN BRIAN CHARLES (I) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 5, Zeile 33 -Seite 6, Zeile 5; Ansprüche 1-8	1-38
P,X	WO 01 78744 A (GLAXO GROUP LTD ;ROCHE TREVOR CHARLES (GB); GAVIN BRIAN CHARLES (I) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Ansprüche 6,11-14	1-38
P,X	WO 01 78745 A (GLAXO GROUP LTD ;ROCHE TREVOR CHARLES (GB); GAVIN BRIAN CHARLES (I) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Ansprüche 6,12-15	1-38
X	IGNATIEV V A ET AL: "Comparative study of efficacy of combined inhaled bronchodilators and inhaled corticosteroids during 12 weeks therapy in COPD patients." EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, Bd. 12, Nr. SUPPL. 28, 1998, Seite 40S XP001147944 European Respiratory Society Annual Congress: Geneva, Switzerland; September 19-23, 1998 ISSN: 0903-1936 Zusammenfassung --- -/--	1-38

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/05896
G4(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DUTU S ET AL: "Lung function in COPD patients under long term inhaled therapy with bronchodilator agents and beclomethasone." EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL SUPPLEMENT, Bd. 10, Nr. 25, 1997, Seite 350S XP001147945 Annual Congress of the European Respiratory Society; Berlin, Germany; September 20-24, 1997 ISSN: 0904-1850 Zusammenfassung ---	1-38
X	BECK R: "Ipratropium bromide in the treatment of acute asthma in children." ARCHIVES DE PEDIATRIE, Bd. 2, Nr. SUPPL. 2, 1995, Seiten 145S-148S, XP009010451 ISSN: 0929-693X Seite 148S, Spalte 1, Zeile 13-23 ---	1-38
X	BACULARD A: "Bronchodual in the long-term treatment of children with asthma." ARCHIVES DE PEDIATRIE, Bd. 2, Nr. SUPPL. 2, 1995, Seiten 149S-153S, XP009010409 ISSN: 0929-693X Seite 153S, Spalte 1, Zeile 9-14 ---	1-38
X	PAVLOVIC-POPOVIC Z ET AL: "Effects of an inhaled steroid on generic quality of life in asthma or COPD." EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, Bd. 12, Nr. Supplement 29, Dezember 1998 (1998-12), Seite 74s XP009010450 World Asthma Meeting; Barcelona, Spain; December 09-13, 1998 ISSN: 0903-1936 Zusammenfassung ---	1-38
X	NISHIMURA K ET AL: "ADDITIVE EFFECT OF OXITROPIUM BROMIDE IN COMBINATION WITH INHALED CORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC ASTHMA" ALLERGOLOGY INTERNATIONAL, BLACKWELL SCIENCE, CARLTON, AU, Bd. 48, Nr. 1, März 1999 (1999-03), Seiten 85-88, XP001070756 ISSN: 1323-8930 Seite 86, Spalte 1, Zeile 26-45 --- -/-	1-38

Formblatt PCT/ISA210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1993)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/05896

C.(Fortsetzung) ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	HANCOX R J ET AL: "Randomised trial of an inhaled beta2 agonist, inhaled corticosteroid and their combination in the treatment of asthma." THORAX, Bd. 54, Nr. 6, Juni 1999 (1999-06), Seiten 482-487, XP002240549 ISSN: 0040-6376 Seite 483, Spalte 1, Zeile 24-43	1-38
X	PETERS JAY I ET AL: "A randomized, placebo-controlled study to evaluate the role of salmeterol in the in-hospital management of asthma." CHEST, Bd. 118, Nr. 2, August 2000 (2000-08), Seiten 313-320, XP002240550 ISSN: 0012-3692 Seite 314, Spalte 2, Zeile 24-36	1-38
X	WESSELING G ET AL: "COMPARISON OF THE EFFECTS OF ANTICHOLINERGIC AND BETA2-AGONIST AND COMBINATION THERAPY ON RESPIRATORY IMPEDANCE IN COPD" CHEST, THE COLLEGE, CHICAGO, IL, US, Bd. 101, Nr. 1, 1992, Seiten 166-173, XP000913861 ISSN: 0012-3692 Seite 167, Spalte 1, Zeile 37 -Seite 167, Spalte 2, Zeile 6	1-38
X	BALZANO G ET AL: "EFFECTIVENESS AND ACCEPTABILITY OF A DOMICILIARY MULTIDRUG INHALATION TREATMENT IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC AIRFLOW OBSTRUCTION: METERED DOSE INHALER VERSUS JET NEBULIZER" JOURNAL OF AEROSOL MEDICINE, MARY ANN LIEBERT, INC., NEW YORK, US, Bd. 13, Nr. 1, 2000, Seiten 25-33, XP001078735 ISSN: 0894-2684 Zusammenfassung Seite 27, Spalte 2, Zeile 8-23	1-38
X	NOORD VAN J A ET AL: "LONG-TERM TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH SALMETEROL AND THE ADDITIVE EFFECT OF IPRATROPIUM" EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, MUNKSGAARD INTERNATIONAL PUBLISHERS, COPENHAGEN, DK, Bd. 15, Nr. 5, Mai 2000 (2000-05), Seiten 878-885, XP001021107 ISSN: 0903-1936 Tabelle 1	1-38
	----- -/-	

Formblatt PCT/ISA210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1989)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/05896
C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CRAVEN D ET AL: "IPRATROPIUM BROMIDE PLUS NEBULIZED ALBUTEROL FOR THE TREATMENT OF HOSPITALIZED CHILDREN WITH ACUTE ASTHMA" JOURNAL OF PEDIATRICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST. LOUIS, MO, US, Bd. 138, Nr. 1, Januar 2001 (2001-01), Seiten 51-58, XP001007641 ISSN: 0022-3476 Zusammenfassung Seite 52, Spalte 2, Zeile 24-45	1-38

Formblatt PCTISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT	Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/05896
Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)	
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:	
1. ☒ Ansprüche Nr. — weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich Obwohl die Ansprüche 35-37 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.	
2. ☒ Ansprüche Nr. — weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210	
3. ☐ Ansprüche Nr. — weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.	
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)	
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:	
1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.	
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.	
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —	
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten: —	
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs	
☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.	
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.	

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02 05896

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1 und 2 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die in Ansprüche 3-8 offenbarten Verbindungen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
 Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 Internationales Aktenzeichen
 PCT/EP 02/05896

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0178736 A	25-10-2001	AU 4671501 A EP 1274434 A1 WO 0178736 A1	30-10-2001 15-01-2003 25-10-2001
WO 0178737 A	25-10-2001	AU 4671601 A EP 1274435 A1 WO 0178737 A1	30-10-2001 15-01-2003 25-10-2001
WO 0178738 A	25-10-2001	AU 4671701 A EP 1274436 A1 WO 0178738 A1	30-10-2001 15-01-2003 25-10-2001
WO 0178739 A	25-10-2001	AU 4671801 A EP 1274437 A1 WO 0178739 A1	30-10-2001 15-01-2003 25-10-2001
WO 0178740 A	25-10-2001	AU 4853601 A EP 1278524 A1 WO 0178740 A1	30-10-2001 29-01-2003 25-10-2001
WO 0178741 A	25-10-2001	AU 4853701 A EP 1274438 A1 WO 0178741 A1	30-10-2001 15-01-2003 25-10-2001
WO 0178742 A	25-10-2001	AU 4853801 A EP 1274439 A1 WO 0178742 A1	30-10-2001 15-01-2003 25-10-2001
WO 0178743 A	25-10-2001	AU 4854001 A EP 1274440 A1 WO 0178743 A1	30-10-2001 15-01-2003 25-10-2001
WO 0178744 A	25-10-2001	AU 4854101 A WO 0178744 A1	30-10-2001 25-10-2001
WO 0178745 A	25-10-2001	AU 4672301 A WO 0178745 A1	30-10-2001 25-10-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/216	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 K 31/46	A 6 1 K 31/46	
A 6 1 K 31/58	A 6 1 K 31/58	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/26	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	

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

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 ミード クリストファー ジョン モンタギュー

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

(72)発明者 ピーパー ミヒャエル ペー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ゲシュヴィスターーショールーシュトラッセ 4 5

(72)発明者 ペレ ミシェル

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ビルケンホルダーシュトラッセ 6

Fターム(参考) 4C076 AA22 AA24 AA53 AA93 BB22 BB25 CC04 DD38 DD67 FF67

FF68

4C084 AA24 MA02 MA05 MA13 MA23 MA37 MA57 MA59 NA06 NA10

ZA591 ZB131 ZC751

4C086 AA02 CB22 DA12 MA03 MA13 MA23 MA37 MA57 MA59 NA06

NA10 ZA59 ZB13 ZC75

4C206 AA02 DB13 FA07 FA31 MA03 MA05 MA33 MA77 MA79 NA06

NA10 ZA59 ZB13 ZC75