(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
2. November 2006 (02.11.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/114379 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 31/573* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/061679

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. April 2006 (19.04.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
05008956.4 23. April 2005 (23.04.2005) EP

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

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **KONETZKI, Ingo** [DE/DE]; Muellerweg 9, 88447 Warthausen (DE). **BOUYSSOU, Thierry** [FR/DE]; Berggrubenweg Nr. 21, 88447 Warthausen (DE). **SCHNAPP, Andreas** [DE/DE]; Esterbuch 5, 88400 Biberach (DE). **PIEPER, Michael, P.** [DE/DE]; Geschwister-scholl-str. 45, 88400 Biberach (DE).

(74) Anwälte: **HAMMANN, Heinz** usw.; c/o Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

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

(54) Title: COMBINATION OF MEDICAMENTS TO BE INHALED, CONTAINING A BETAMIMETIC AGENT AND A STEROID IN ADDITION TO AN ANTICHOLINERGIC AGENT

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTELKOMBINATION FÜR DIE INHALATION ENTHALTEND NEBEN EINEM ANTICHOLINERGIKUM EIN BETAMIMETIKUM UND EIN STEROID

(57) Abstract: The invention relates to a novel medicament to be inhaled, said medicament containing at least one, preferably one, anticholinergic agent 1 combined with at least one betamimetic agent2 and at least one steroid 3. The invention also relates to a method for producing one such medicament, and the use thereof for treating respiratory diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arzneimittel zur Inhalation enthaltend ein oder mehrere, bevorzugt ein Anticholinergikum 1 in Kombination mit einem oder mehreren Betamimetika 2 und einem oder mehreren Steroiden 3, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

WO 2006/114379 A1

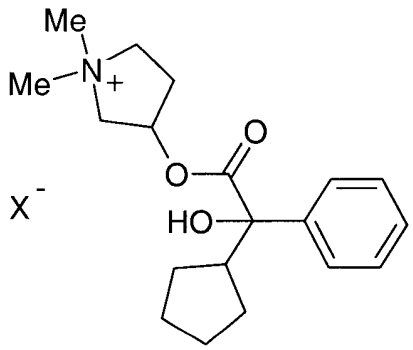
ARZNEIMITTELKOMBINATION FÜR DIE INHALATION ENTHALTEND NEBEN EINEM ANTICHOLINERGIKUM EIN BETAMIMETIKUM UND EIN STEROID

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arzneimittel zur Inhalation enthaltend ein oder mehrere, bevorzugt ein Anticholinergikum **1** in Kombination mit einem oder mehreren Betamimetika **2** und einem oder mehreren Steroiden **3**, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittel gekennzeichnet durch den Gehalt an einem oder mehreren, bevorzugt einem Anticholinergikum **1** in Kombination mit einem oder mehreren Betamimetika **2** sowie einem oder mehreren Steroiden **3**, gegebenenfalls in Kombination mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen, wobei das Anticholinergikum **1** ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

a) Verbindungen der Formel **1a**,



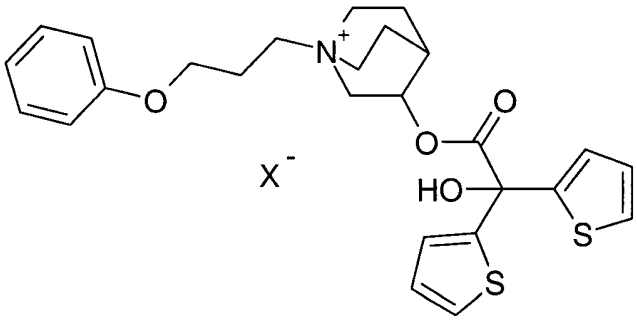
1a,

worin

X $^-$ ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat, bedeutet gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate, bedeutet,

gegebenenfalls in Form Ihrer Diasteromere, Mischungen ihrer Diasteromere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate;

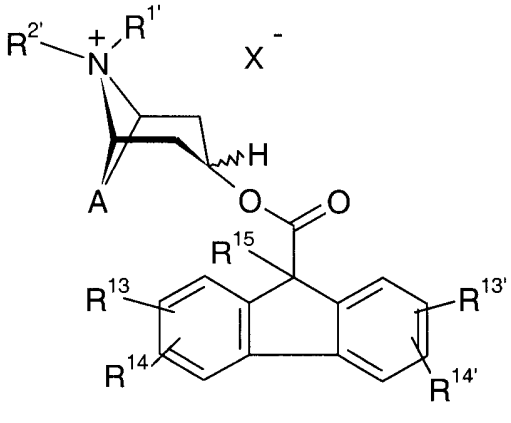
b) Verbindungen der Formel **1b**



1b

worin X^- die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann,
gegebenenfalls in Form Ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate,
sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate;

c) Verbindungen der Formel **1c**

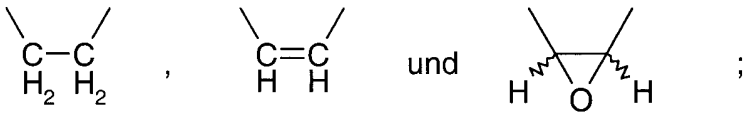


1c

worin

X^- die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann und worin

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus den Gruppen



;

R^{15} Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Ethyl, $-CF_3$, CHF_2 oder Fluor;

$R^{1'}$ und $R^{2'}$ gleich oder verschieden, C_1-C_5-Alkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch C_3-C_6-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen,

oder

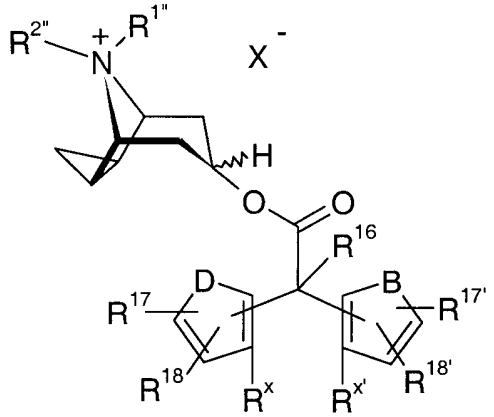
$R^{1'}$ und $R^{2'}$ gemeinsam eine $-C_3$-C_5-Alkylenbrücke;

R^{13}, R^{14}, $R^{13'}$ und $R^{14'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, $-C_1$-C_4-Alkyl,

-C_1-C_4-Alkyloxy, Hydroxy, -CF_3, -CHF_2, CN, NO_2 oder Halogen,

bedeuten;

d) Verbindungen der Formel **1d**



1d

worin X^- die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann und worin

D und B gleich oder verschieden, bevorzugt gleich O, S, NH, CH_2, CH=CH oder N(C_1-C_4-Alkyl);

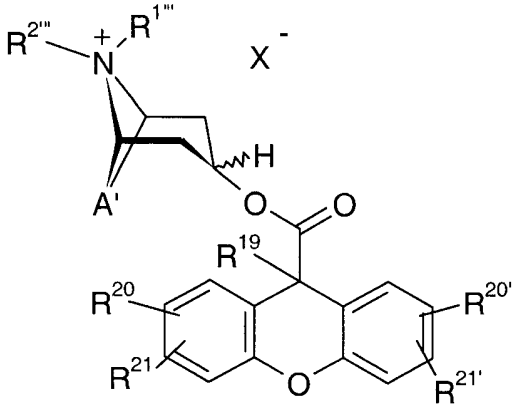
R^{16} Wasserstoff, Hydroxy, -C_1-C_4-Alkyl, -C_1-C_4-Alkyloxy, -C_1-C_4-Alkylen-Halogen, -O-C_1-C_4-Alkylen-Halogen, -C_1-C_4-Alkylen-OH, -CF_3, CHF_2, -C_1-C_4-Alkylen-C_1-C_4-alkyloxy, -O-COC$_1$-C_4-Alkyl, -O-COC$_1$-C_4-Alkylen-halogen, -C_1-C_4-Alkylen-C_3-C_6-cycloalkyl, -O-COCF_3 oder Halogen;

$R^{1"}$ und $R^{2"}$ gleich oder verschieden, -C_1-C_5-Alkyl, das gegebenenfalls durch -C_3-C_6-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann, oder $R^{1"}$ und $R^{2"}$ gemeinsam eine -C_3-C_5-Alkylenbrücke;

R^{17}, R^{18}, $R^{17'}$ und $R^{18'}$, gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C_1-C_4-Alkyl, -C_1-C_4-Alkyloxy, Hydroxy, -CF_3, -CHF_2, CN, NO_2 oder Halogen;

R^X und $R^{X'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C_1-C_4-Alkyl, -C_1-C_4-Alkyloxy, Hydroxy, -CF_3, -CHF_2, CN, NO_2 oder Halogen, oder R^X und $R^{X'}$ gemeinsam eine Einfachbindung oder eine der zweibindigen Gruppen O, S, NH, CH_2, CH_2-CH_2, N(C_1-C_4-alkyl), CH(C_1-C_4-alkyl) und -C(C_1-C_4-alkyl)$_2$, bedeuten;

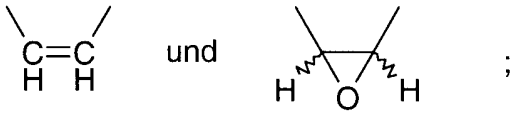
e) Verbindungen der Formel **1e**



1e

worin X^- die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann und worin

A' eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



;

R^{19} Hydroxy, Methyl, Hydroxymethyl, Ethyl, $-CF_3$, CHF_2 oder Fluor;

$R^{1'''}$ und $R^{2'''}$ gleich oder verschieden, C_1-C_5-Alkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch C_3-C_6-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen,
oder
$R^{1'''}$ und $R^{2'''}$ gemeinsam eine $-C_3$-C_5-Alkylenbrücke;

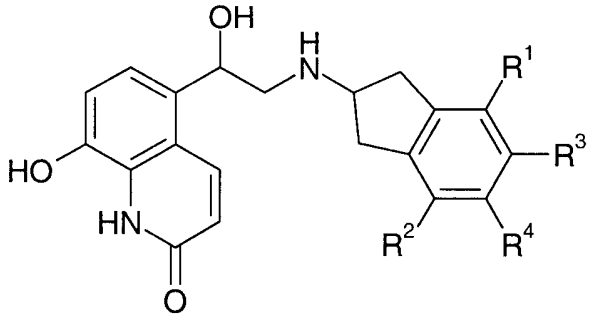
R^{20}, R^{21}, $R^{20'}$ und $R^{21'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, $-C_1$-C_4-Alkyl, $-C_1$-C_4-Alkyloxy, Hydroxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO_2 oder Halogen,

bedeuten;

f) Oxitropiumsalzen (**1f**), Flutropiumsalzen (**1g**), Ipratropiumsalzen (**1h**) und Trospiumsalzen (**1i**),
gegebenenfalls in Kombination mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist das Betamimetikum **2**, welches gegebenenfalls auch als beta-2-Agonist bezeichnet wird, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Albuterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenaline, Ibuterol, Isoetharine, Isoprenaline, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrin, Metaproterenol, Orciprenalin, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrin, Salmeterol, Salmefamol, Soterenot, Sulphonterol, Tiaramide, Terbutalin, Tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-

hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzenesulfoneamid, , 4-Hydroxy-7-[2-{[2-{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl}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-butyloxyphenyl)-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, 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol, sowie den Verbindungen der Formel **2a**



2a

worin

R^1 und R^2 gleich oder verschieden Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl;

R^3 und R^4 gleich oder verschieden Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, -O-C_1-C_4-Alkyl, - C_1-C_4-Alkylen-O-C_1-C_4-Alkyl oder

R^3 und R^4 gemeinsam eine der verbrückenden Gruppen - C_1-C_4-Alkylen- oder -O-C_1-C_4-Alkylen-O-, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der Racemate, Enantiomere, Diasteromere sowie gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze und Hydrate oder Solvate.

In den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen ist das Steroid **3** bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Prednisolon (**3.1**), Prednison (**3.2**), Butixocortpropionat (**3.3**), RPR-106541 (**3.4**), Flunisolid (**3.5**), Beclomethason (**3.6**), Triamcinolon (**3.7**), Budesonid (**3.8**), Fluticason (**3.9**), Mometason (**3.10**), Ciclesonid (**3.11**), Rofleponid (**3.12**), ST-126 (**3.13**), Dexamethason (**3.14**), 6α,9α-Difluoro-17α-[(2-

furanylcarbonyl)oxy]-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbothionsäure (S)-fluoromethylester (**3.15**), 6α,9α-Difluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxo-17α-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17β-carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester (**3.16**) und Etiprednol-dichloroacetat (BNP-166, **3.17**), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Als Anticholinergikum **1** kommen erfindungsgemäß besonders bevorzugt Salze der Formel **1a** in Betracht, in denen

X^- ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat, bedeutet gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate, bedeutet,

gegebenenfalls in Form Ihrer Diasteromere, Mischungen ihrer Diasteromere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate.

Bevorzugte Arzneimittelkombinationen enthalten Salze der Formel **1a**, worin

X^- ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Methansulfonat und p-Toluolsulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet,

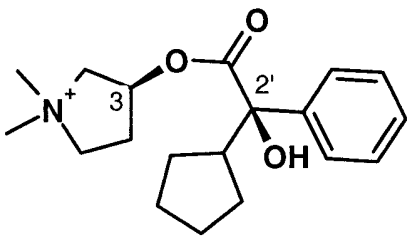
gegebenenfalls in Form Ihrer Diasteromere, Mischungen ihrer Diasteromere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate.

Bevorzugte Arzneimittelkombinationen enthalten Salze der Formel **1a**, worin

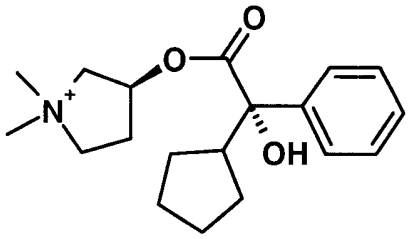
X^- ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet,

gegebenenfalls in Form Ihrer Diasteromere, Mischungen ihrer Diasteromere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate.

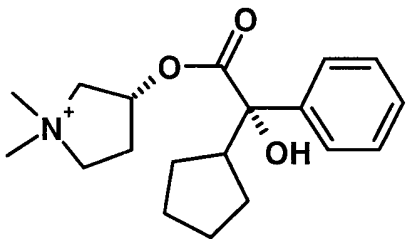
Die Verbindung der Formel **1a** kann in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen besonders bevorzugt in Form eines ihrer 4 Diastereomere enthalten sein, die nachstehend aufgeführt sind:



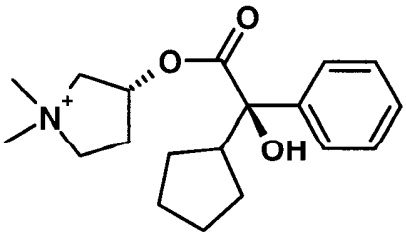
X- (3S,2'R) 1a;



X- (3S,2'S) 1a;



X- (3R,2'S) 1a;



X- (3R,2'R) 1a,

wobei das Anion X- die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen kann.

Von den vorstehend genannten Diastereomeren kommt dem (3R,2'R)-Diasteromer erfindungsgemäß besondere Bedeutung zu. Verfahren zur Herstellung der oben genannten diastereomerenreinen Verbindungen werden beispielsweise durch die WO98/21183 offenbart.

Besonders bevorzugte Arzneimittelkombinationen enthalten die Verbindung der Formel **1a** in Form des Bromids, gegebenenfalls in Form Ihrer Diasteromere, Mischungen ihrer Diasteromere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate.

Als Anticholinergikum **1** kommen erfindungsgemäß ferner bevorzugt in Frage Salze der Formel **1b**, in denen

X^- ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat, bedeutet,

gegebenenfalls in Form Ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate.

Bevorzugte Arzneimittelkombinationen enthalten Salze der Formel **1b**, worin

X^- ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Methansulfonat und p-Toluolsulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet,

gegebenenfalls in Form Ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate.

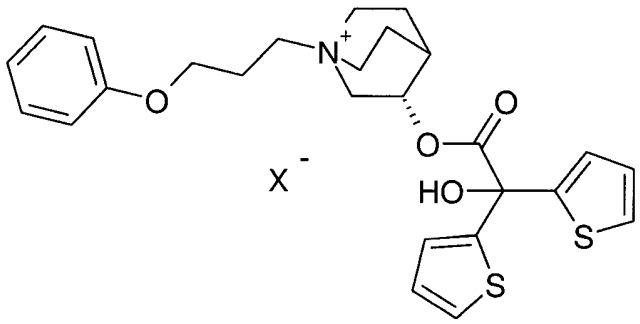
Bevorzugte Arzneimittelkombinationen enthalten Salze der Formel **1b**, worin

X^- ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet,

gegebenenfalls in Form Ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate.

Besonders bevorzugte Arzneimittelkombinationen enthalten die Verbindung der Formel **1b** in Form des Bromids, gegebenenfalls in Form Ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate.

Von besonderer Bedeutung sind solche Arzneimittelkombinationen, die die Enantiomere der Formel **1b-en**



1b-en

enthalten, worin X^- die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen kann.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen enthaltenen Anticholinergika **1** ausgewählt aus den Verbindungen der Formel **1c**, in denen

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



;

X^- ein Anion ausgewählt aus Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;

R^{15} Hydroxy, Methyl oder Fluor, bevorzugt Methyl oder Hydroxy;

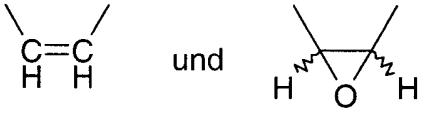
$R^{1'}$ und $R^{2'}$ gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

R^{13}, R^{14}, $R^{13'}$ und $R^{14'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, $-CF_3$, $-CHF_2$ oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff oder Fluor, bedeuten.

Die Verbindungen der Formel **1c** sind im Stand der Technik bekannt (WO 03/064419).

Im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen besonders bevorzugte Verbindungen der Formel **1c** sind solche, in denen

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



;

X^- Bromid;

R^{15} Hydroxy oder Methyl, bevorzugt Methyl;

$R^{1'}$ und $R^{2'}$ gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

R^{13}, R^{14}, $R^{13'}$ und $R^{14'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bedeuten.

Von besonderer Bedeutung sind diejenigen Arzneimittelkombinationen, die eine der nachfolgenden Verbindungen der Formel **1c** enthalten:

- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid (**1c.1**);
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid (**1c.2**) ;
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester -Methobromid (**1c.3**) ;
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid (**1c.4**) ;
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester Methobromid (**1c.5**) ;
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid (**1c.6**) ;

Die Verbindungen der Formel **1c** können gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate enthalten sein.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen enthaltenen Anticholinergika **1** bevorzugt ausgewählt aus den Verbindungen der Formel **1d**, in denen

X^- Chlorid, Bromid oder Methansulfonat, bevorzugt Bromid;

D und B gleich oder verschieden, bevorzugt gleich O, S, NH oder CH=CH;

R^{16} Wasserstoff, Hydroxy, -C_1-C_4-Alkyl, -C_1-C_4-Alkyloxy, -CF_3, -CHF_2, Fluor, Chlor oder Brom;

$R^{1''}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden, C_1-C_4-Alkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom,
oder
$R^{1''}$ und $R^{2''}$ gemeinsam eine -C_3-C_4-Alkylenbrücke;

R^{17}, R^{18}, $R^{17'}$ und $R^{18'}$, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Hydroxy, -CF_3, -CHF_2, CN, NO_2, Fluor, Chlor oder Brom;

R^X und $R^{X'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkyloxy, Hydroxy, -CF_3, -CHF_2, CN, NO_2, Fluor, Chlor oder Brom,
oder
R^X und $R^{X'}$ gemeinsam eine Einfachbindung oder eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus O, S, NH- und CH_2, bedeuten.

Die Verbindungen der Formel **1d** sind im Stand der Technik bekannt (WO 03/064418).

Im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen besonders bevorzugte Verbindungen der Formel **1d** sind solche, in denen

X^- Chlorid, Bromid, oder Methansulfonat, bevorzugt Bromid;

D und B gleich oder verschieden, bevorzugt gleich, S oder CH=CH;

R^{16} Wasserstoff, Hydroxy oder Methyl;

$R^{1"}$ und $R^{2"}$ gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl;

R^{17}, R^{18}, $R^{17'}$ und $R^{18'}$, gleich oder verschieden, Wasserstoff, $-CF_3$ oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff;

R^X und $R^{X'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, $-CF_3$ oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff, oder

R^X und $R^{X'}$ gemeinsam eine Einfachbindung oder -O-, bedeuten.

Im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen besonders bevorzugte Verbindungen der Formel **1d** sind ferner solche, in denen

X^- Bromid;

D und B -CH=CH-;

R^{16} Wasserstoff, Hydroxy oder Methyl;

$R^{1"}$ und $R^{2"}$ Methyl;

R^{17}, R^{18}, $R^{17'}$ und $R^{18'}$, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff;

R^X und $R^{X'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff, oder

R^X und $R^{X'}$ gemeinsam eine Einfachbindung oder die Gruppe -O-, bedeuten.

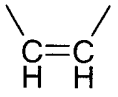
Von besonderer Bedeutung sind diejenigen Arzneimittelkombinationen, die eine der nachfolgenden Verbindungen der Formel **1d** enthalten:

- Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid (**1d.1**);
- 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester -Methobromid (**1d.2**);
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinesterMethobromid (**1d.3**);
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid (**1d.4**);
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester -Methobromid (**1d.5**);
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester -Methobromid (**1d.6**);
- 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester -Methobromid (**1d.7**).

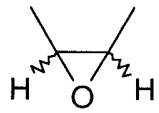
Die Verbindungen der Formel **1d** können gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate enthalten sein.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen enthaltenen Anticholinergika **1** ausgewählt aus den Verbindungen der Formel **1e**, in denen

A' eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



und



;

X^- Chlorid, Bromid oder Methansulfnat, bevorzugt Bromid;

R^{19} Hydroxy oder Methyl;

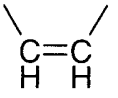
$R^{1'''}$ und $R^{2'''}$ gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

R^{20}, R^{21}, $R^{20'}$ und $R^{21'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, $-CF_3$, $-CHF_2$ oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff oder Fluor, bedeuten.

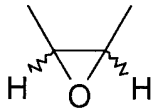
Die Verbindungen der Formel **1e** sind im Stand der Technik bekannt (WO 03/064417).

Im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen besonders bevorzugte Verbindungen der Formel **1e** sind solche, in denen

A' eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



und



;

X^- Bromid;

R^{19} Hydroxy oder Methyl, bevorzugt Methyl;

$R^{1'''}$ und $R^{2'''}$ gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

R^3, R^4, $R^{3'}$ und $R^{4'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bedeuten.

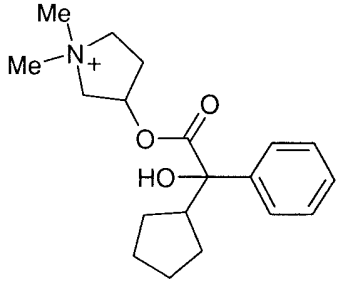
Von besonderer Bedeutung sind diejenigen Arzneimittelkombinationen, die eine der nachfolgenden Verbindungen der Formel **1e** enthalten:

- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid (**1e.1**);
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester Methobromid (**1e.2**);
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid (**1e.3**);
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester -Methobromid (**1e.4**);

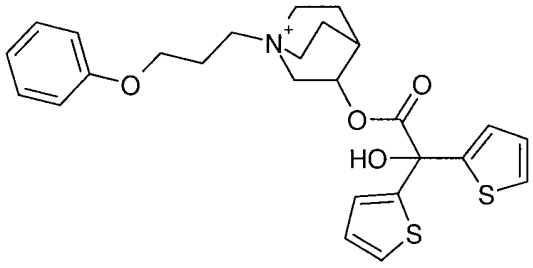
- 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester Methobromid (**1e.5**);
- 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid (**1e.6**);
- 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester -Methobromid (**1e.7**).

Die Verbindungen der Formel **1e** können gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate enthalten sein.

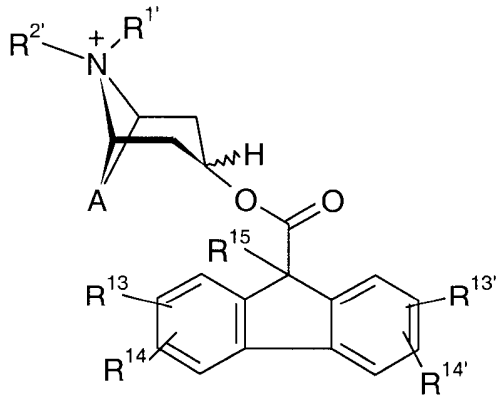
Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist eine Bezugnahme auf Anticholinergika **1'** als Bezugnahme auf die pharmakologisch aktiven Kationen der jeweiligen Salze zu verstehen. Diese Kationen sind darstellbar durch die nachstehenden Formeln:



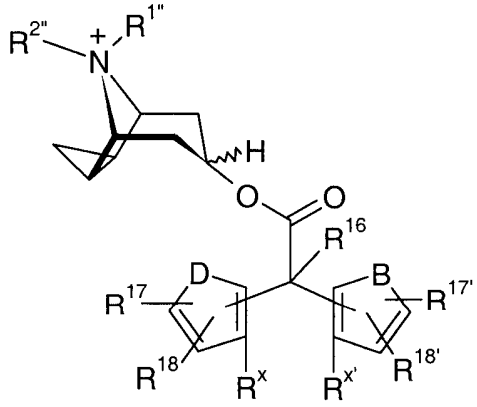
1a',



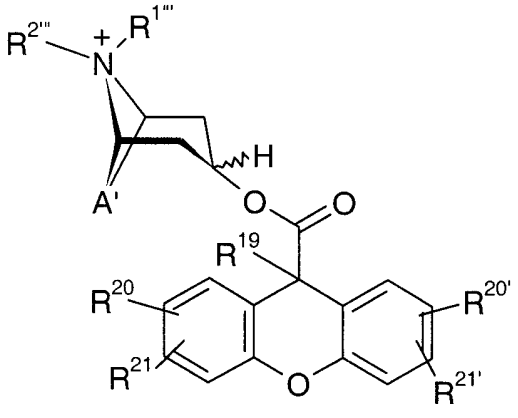
1b';



1c';



1d';



oder **1e'**.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen enthaltenen Anticholinergika **1** ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Oxitropiumsalzen (**1f**), Flutropiumsalzen (**1g**), Ipratropiumsalzen (**1h**) und Trospiumsalzen (**1i**).

In den vorstehend genannten Salzen **1f** bis **1i** stellen die Kationen Oxitropium, Flutropium, Ipratropium und Trospium die pharmakologisch aktiven Bestandteile dar. Eine explizite Bezugnahme auf die vorstehend genannten Kationen erfolgt durch die Bezeichnungen **1f'** bis **1i'**. Jede Bezugnahme auf die vorstehend genannten Salze **1f** bis **1i** schließt naturgemäß eine Bezugnahme auf die entsprechenden Kationen mit ein. Unter den Salzen **1f** bis **1i** werden erfindungsgemäß diejenigen Verbindungen verstanden, die neben den Kationen Oxitropium (**1f'**), Flutropium (**1g'**), Ipratropium (**1h'**) und Trospium (**1i'**) als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat oder p-Toluolsulfonat enthalten, wobei Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat als Gegenionen bevorzugt sind. Von allen Salzen sind die Chloride, Bromide, Iodide und Methansulfonate besonders bevorzugt. Im Fall der Trospiumsalze (**1i**) ist das Chlorid besonders bevorzugt. Bei den anderen Salzen **1f** bis **1h** sind die Methansulfonate und Bromide von besonderer Bedeutung. Von besonderer Bedeutung sind Arzneimittelkombinationen, die Oxitropiumsalze (**1f**) oder Ipratropiumsalze (**1h**) enthalten, wobei die jeweiligen Bromide erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind. Die vorstehend genannten Salze können in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate, bevorzugt in Form ihrer Hydrate vorliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist das Betamimetikum **2**, welches gegebenenfalls auch als beta-2-Agonist bezeichnet wird, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenaline, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulphonterol, Terbutalin, Tolubuterol, 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzenesulfoneamid, 4-Hydroxy-7-[2-{[2-{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl}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-butyloxyphenyl)-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, 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol, sowie den Verbindungen der Formel **2a** gegebenenfalls in Form der Racemate, Enantiomere, Diastereomere sowie gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze und Hydrate oder Solvate.

Besonders bevorzugt erfindungsgemäß einsetzbare Betamimetika **2** sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fenoterol, Formoterol, Salmeterol, 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzenesulfoneamid, 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-butyloxyphenyl)-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 sowie den Verbindungen der Formel **2a**, gegebenenfalls in Form der Racemate, Enantiomere, Diastereomere sowie gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze und Hydrate oder Solvate, wobei Formoterol (**2.1**), Salmeterol (**2.2**), 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-

ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzenesulfoneamid (**2.3**) und den Verbindungen der Formel **2a** erfindungsgemäß besondere Bedeutung zukommt.

Bevorzugt werden in die erfindungsgemäßen Kombinationen Verbindungen der Formel **2a** eingesetzt, worin

R^1 und R^2 gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R^3 und R^4 gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Methoxy, Ethoxy, Methyoxymethyl, oder Methoxyethyl, oder R^3 und R^4 gemeinsam eine der verbrückenden Gruppen Propylen, Butylen, -O-Ethylen-O- oder -O-Propylen-O- bedeuten,

gegebenenfalls in Form der Racemate, Enantiomere, Diasteromere sowie gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze und Hydrate oder Solvate.

Besonders bevorzugt werden in die erfindungsgemäßen Kombinationen Verbindungen der Formel **2a** eingesetzt, worin

R^1 und R^2 gleich oder verschieden Wasserstoff oder Ethyl, bevorzugt Wasserstoff;

R^3 und R^4 gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Methyoxymethyl oder R^3 und R^4 gemeinsam eine der verbrückenden Gruppen Butylen oder -O-Ethylen-O- bedeuten,

gegebenenfalls in Form der Racemate, Enantiomere, Diasteromere sowie gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze und Hydrate oder Solvate

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt werden in die erfindungsgemäßen Kombinationen die Verbindungen der Formel **2a** eingesetzt, in denen

a) R^1 und R^2 Wasserstoff und R^3 und R^4 Ethyl (**2a.1**); oder
b) R^1 und R^2 Wasserstoff und R^3 und R^4 Methyl (**2a.2**); oder
c) R^1 und R^2 Ethyl und R^3 und R^4 Wasserstoff (**2a.3**); oder
d) R^1 und R^2 Wasserstoff und R^3 und R^4 gemeinsam Butylen (**2a.4**); oder
e) R^1 und R^2 Wasserstoff und R^3 und R^4 gemeinsam -O-Ethylen-O- (**2a.5**); oder
f) R^1 und R^2 Wasserstoff und R^3 und R^4 tert.-Butyl (**2a.6**); oder
g) R^1 und R^2 Wasserstoff und R^3 und R^4 iso-Propyl (**2a.7**); oder
h) R^1 und R^2 Wasserstoff und R^3 und R^4 Methoxymethyl (**2a.8**), bedeuten,

gegebenenfalls in Form der Racemate, Enantiomere, Diasteromere sowie gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze und Hydrate oder Solvate

Von den vorstehend genannten Verbindungen kommt erfindungsgemäß der unter a) definierten Struktur, worin R^1 und R^2 Wasserstoff und R^3 und R^4 Ethyl bedeuten eine herausragende Bedeutung in den erfindungsgemäßen Arznemittelkombinationen zu.

Unter Säureadditionssalzen mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren der Betamimetika **2** werden dabei beispielsweise Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, 1-Hydroxy-2-naphthalincarbonsäure, 4-Phenylzimtsäure, 5-(2,4-difluorphenyl)salicylsäure oder Maleinsäure sind. Gegebenenfalls können zur Herstellung der Salze **2** auch Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.
Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Betamimetika **2** ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat Methansulfonat, 4-phenylcinnamat, 5-(2,4-difluorphenyl)salicylat, Maleat und Xinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze von **2** im Falle des Salmeterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat, 4-Phenylcinnamat, 5-(2,4-difluorphenyl)salicylat und Xinafoat, von denen die 4-Phenylcinnamate, 5-(2,4-difluorphenyl)salicylate und besonders bevorzugt Xinafoate von besonderer Bedeutung sind. Besonders bevorzugt sind die Salze von **2** 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. Besonders bevorzugt sind die Salze von **2** im Falle der Verbindung **2a.1** ausgewählt aus Hydrochlorid und Maleat, von denen das Maleat besonders bevorzugt ist.

Die Betamimetika **2** können in die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diasteromere oder Gemische davon eingesetzt werden. Die Enantiomeren- bzw. Diasteromerentrennung aus den Racematen kann dabei nach im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen (z.B. durch Chromatographie an chiralen Phasen etc.). Besonders bevorzugt werden die Betamimetika **2** in Form derjenigen enantiomere oder Diasteromere eingesetzt, die an der C-OH-Gruppe R-konfiguriert sind.

In besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen ist das Steroid **3** ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Flunisolid (**3.5**), Beclomethason (**3.6**), Triamcinolon (**3.7**), Budesonid (**3.8**), Fluticason (**3.9**), Mometason (**3.10**), Ciclesonid (**3.11**), Rofleponid (**3.12**), ST-126 (**3.13**), Dexamethason (**3.14**), 6α,9α-Difluoro-17α-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbothionsäure (S)-fluoromethylester (**3.15**), 6α,9α-Difluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxo-17α-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17β-carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester (**3.16**) und Etiprednol-dichloroacetat (**3.17**), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

In besonders bevorzugten Arzneimittelkombinationen ist das Steroid **3** ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Budesonid (**3.8**), Fluticason (**3.9**), Mometason (**3.10**), Ciclesonid (**3.11**), 6α,9α-Difluoro-17α-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbothionsäure (S)-fluoromethylester (**3.15**) und Etiprednol-dichloroacetat (**3.17**), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

Jede Bezugnahme auf Steroide **3** schließt eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende Salze oder Derivate, Hydrate oder Solvate mit ein. Beispiele möglicher Salze und Derivate der Steroide **3** können sein: Alkalisalze, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder auch Furoate.

Als Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyl n-Propyl und iso-Propyl, Butyl umfaßt iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc.

Als Alkylengruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen.

Als Alkyloxygruppen (auch als -O-C_1-C_4-Alkyl-Gruppen bezeichnet) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über ein Sauerstoffatom verknüpft sind. Beispielsweise werden genannt: Methylox, Ethyloxy, Propyloxy oder Butyloxy. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen MeO-, EtO-, PropO- oder BuO- verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyloxy und Butyloxy alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyloxy n-Propyloxy und iso-Propyloxy, Butyloxy umfaßt iso-Butyloxy, sec. Butyloxy und tert.-Butyloxy etc. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt der Bezeichnung Alkyloxy auch die Bezeichnung Alkoxy verwendet. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy gelangen dementsprechend gegebenenfalls auch die Ausdrücke Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy zur Anwendung.

Als Alkylen-alkyloxy-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch eine Alkyloxygruppe substituiert sind.

Überraschenderweise kann ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet werden, wenn ein oder mehrere, bevorzugt ein Anticholinergikum **1** in Kombination mit pharmakologisch verträglichen Salzen eines Betamimetikums **2** sowie einem Steroid **3** zur Anwendung gelangt.

Hierdurch lassen sich beispielsweise unerwünschte Nebenwirkungen, die häufig bei der Applikation von β-Mimetika am Menschen beobachtet werden, deutlich verringern. Als zentrale Nebenwirkungen von β-Mimetika seien beispielsweise allgemeine Unruhe, Erregung, Schlaflosigkeit, Angst, Fingerzittern, Schweißausbrüche und Kopfschmerzen genannt.

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

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

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches ein oder mehrere Anticholinergika **1** , ein oder mehrere Betamimetika **2** sowie ein oder mehrere Steroide **3** enthält. Hierbei können die Wirkstoffe entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel, die die Wirkstoffe **1** , **2** und **3** in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Arzneimittelkombinationen, welche neben therapeutisch wirksamen Mengen von **1**, **2** und **3** einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten. Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Arzneimittel, welche neben therapeutisch wirksamen Mengen von **1**, **2** und **3** keinen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung therapeutisch wirksamer Mengen der Wirkstoffe **1** zur Herstellung eines ferner einen oder mehrere, bevorzugt einen Wirkstoff **2** sowie einen Wirkstoff **3** enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atemwegserkrankungen, zur Hemmung verfrüht einsetzender Wehen in der Geburtshilfe (Tokolyse), zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus im Herzen bei atrioventrikulärem Block, zur Behebung bradykaler Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmikum), zur Therapie des Kreislaufschocks (Gefäßerweiterung und Steigerung des Herzzeitvolumens) sowie zur Behandlung von Juckreiz und Entzündungen der Haut.

Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung therapeutisch wirksamer Mengen der Wirkstoffe **1** zur Herstellung eines ferner einen oder mehrere, bevorzugt einen Wirkstoff **2** sowie einen Wirkstoff **3** enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Obstruktive Lungenerkrankungen unterschiedlicher Genese, Lungenemphyseme unterschiedlicher Genese, Restriktive Lungenerkrankungen, Interstitielle Lungenerkrankungen, Zystische Fibrose, Bronchitiden unterschiedlicher Genese, Bronchiektasen, ARDS (adult respiratory distress syndrom) und alle Formen des Lungenödems.

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

Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Lungenemphysemen die ihren Ursprung haben in COPD oder α1-Proteinase-Inhibitor-Mangel.

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

Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Interstitiellen Lungenerkrankungen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

infektiös bedingte Pneumonien, wie beispielsweise aufgrund einer Infektion mit Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen, Helminthen oder anderen Erregern, Pneumonitis aufgrund unterschiedlicher Genese, wie beispielsweise Aspiration und Linksherzinsuffizienz, Strahlen-induzierte Pneumonitis oder Fibrose, Kollagenosen, wie beispielsweise Lupus erythematodes, sytemische Sklerodermie oder Sarkoidose, Granulomatosen, wie beispielsweise Morbus Boeck, idiopathische interstitielle Pneumonie oder idiopathische pulmonäre Fibrose (IPF).

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

Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchitiden, wie beispielsweise Bronchitis aufgrund bakterieller oder viraler Infektion, Allergische Bronchitis und Toxische Bronchitis.

Bevorzugt ist ferner die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchiektasen.

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

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

Besonders bevorzugt betrifft die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma oder COPD. Von besonderer Bedeutung ist ferner die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zur Herstellung eines Arzneimittels zur einmal täglichen Behandlung von entzündlichen und obstruktiven

Atemwegserkrankungen, besonders bevorzugt zur einmal täglichen Behandlung von Asthma oder COPD.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung therapeutisch wirksamer Mengen eines Wirkstoffs der Formel **1** in Kombination mit therapeutisch wirksamen Mengen eines Wirkstoffs **2** sowie in Kombination mit therapeutisch wirksamen Mengen eines Wirkstoffs **3** zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer der vorstehend genannten Erkrankungen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung einer der vorstehend genannten Erkrankungen, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass therapeutisch wirksame Mengen eines Wirkstoffs **1** in Kombination mit therapeutisch wirksamen Mengen eines Wirkstoffs **2** sowie in Kombination mit therapeutisch wirksamen Mengen eines Wirkstoffs **3**appliziert werden.

Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe **1** , **2** und **3** in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe **1** , **2** und **3** können gegebenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach Wahl der Salze **1** bzw. **2** variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Salzformen. Den nachfolgend angegebenen Gewichtsverhältnissen wurden daher die Kationen **1'** sowie die freien Basen **2'** zugrunde gelegt.

Beispiele für erfindungsgemäß bevorzugt Arzneimittelkombinationen sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen **1a** und **2.1** und **3.9**; **1a** und **2.2** und **3.9**; **1a** und **2.3** und **3.9**; **1a** und **2a.1** und **3.9**; **1a** und **2a.2** und **3.9**; **1a** und **2a.3** und **3.9**; **1a** und **2a.4** und **3.9**; **1a** und **2a.5** und **3.9**; **1a** und **2a.6** und **3.9**; **1a** und **2a.7** und **3.9**; **1a** und **2a.8** und **3.9**; **1a** und **2.1** und **3.10**; **1a** und **2.2** und **3.10**; **1a** und **2.3** und **3.10**; **1a** und **2a.1** und **3.10**; **1a** und **2a.2** und **3.10**; **1a** und **2a.3** und **3.10**; **1a** und **2a.4** und **3.10**; **1a** und **2a.5** und **3.10**; **1a** und **2a.6** und **3.10**; **1a** und **2a.7** und **3.10**; **1a** und **2a.8** und **3.10**; **1a** und **2.1** und **3.11**; **1a** und **2.2** und **3.11**; **1a** und **2.3** und **3.11**; **1a** und **2a.1** und **3.11**; **1a** und **2a.2** und **3.11**; **1a** und **2a.3** und **3.11**; **1a** und **2a.4** und **3.11**; **1a** und **2a.5** und **3.11**; **1a** und **2a.6** und **3.11**; **1a** und **2a.7** und **3.11**; **1a** und **2a.8** und **3.11**; **1a** und **2.1** und **3.15**; **1a** und **2.2** und **3.15**; **1a** und **2.3** und **3.15**; **1a** und **2a.1** und **3.15**; **1a** und **2a.2** und **3.15**; **1a** und **2a.3** und **3.15**; **1a** und **2a.4** und **3.15**; **1a** und **2a.5** und **3.15**; **1a** und **2a.6** und **3.15**; **1a** und **2a.7** und **3.15**; **1a** und

2a.8 und 3.15; 1a und 2.1 und 3.17; 1a und 2.2 und 3.17; 1a und 2.3 und 3.17; 1a und 2a.1 und 3.17; 1a und 2a.2 und 3.17; 1a und 2a.3 und 3.17; 1a und 2a.4 und 3.17; 1a und 2a.5 und 3.17; 1a und 2a.6 und 3.17; 1a und 2a.7 und 3.17; 1a und 2a.8 und 3.17. In vorstehend genannten Arzneimittelkombinationen wird erfindungsgemäß besonders bevorzugt das (3R,2'R)-Enantiomer der Verbindung 1a eingesetzt.

Beispiele für erfindungsgemäß bevorzugt Arzneimittelkombinationen sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1b und 2.1 und 3.9; 1b und 2.2 und 3.9; 1b und 2.3 und 3.9; 1b und 2a.1 und 3.9; 1b und 2a.2 und 3.9; 1b und 2a.3 und 3.9; 1b und 2a.4 und 3.9; 1b und 2a.5 und 3.9; 1b und 2a.6 und 3.9; 1b und 2a.7 und 3.9; 1b und 2a.8 und 3.9; 1b und 2.1 und 3.10; 1b und 2.2 und 3.10; 1b und 2.3 und 3.10; 1b und 2a.1 und 3.10; 1b und 2a.2 und 3.10; 1b und 2a.3 und 3.10; 1b und 2a.4 und 3.10; 1b und 2a.5 und 3.10; 1b und 2a.6 und 3.10; 1b und 2a.7 und 3.10; 1b und 2a.8 und 3.10; 1b und 2.1 und 3.11; 1b und 2.2 und 3.11; 1b und 2.3 und 3.11; 1b und 2a.1 und 3.11; 1b und 2a.2 und 3.11; 1b und 2a.3 und 3.11; 1b und 2a.4 und 3.11; 1b und 2a.5 und 3.11; 1b und 2a.6 und 3.11; 1b und 2a.7 und 3.11; 1b und 2a.8 und 3.11; 1b und 2.1 und 3.15; 1b und 2.2 und 3.15; 1b und 2.3 und 3.15; 1b und 2a.1 und 3.15; 1b und 2a.2 und 3.15; 1b und 2a.3 und 3.15; 1b und 2a.4 und 3.15; 1b und 2a.5 und 3.15; 1b und 2a.6 und 3.15; 1b und 2a.7 und 3.15; 1b und 2a.8 und 3.15; 1b und 2.1 und 3.17; 1b und 2.2 und 3.17; 1b und 2.3 und 3.17; 1b und 2a.1 und 3.17; 1b und 2a.2 und 3.17; 1b und 2a.3 und 3.17; 1b und 2a.4 und 3.17; 1b und 2a.5 und 3.17; 1b und 2a.6 und 3.17; 1b und 2a.7 und 3.17; 1b und 2a.8 und 3.17.
In vorstehend genannten Arzneimittelkombinationen wird erfindungsgemäß besonders bevorzugt das Enantiomer der Formel 1b-en eingesetzt.

Beispiele für erfindungsgemäß bevorzugt Arzneimittelkombinationen sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1c.1 und 2.1 und 3.9; 1c.1 und 2.2 und 3.9; 1c.1 und 2.3 und 3.9; 1c.1 und 2a.1 und 3.9; 1c.1 und 2a.2 und 3.9; 1c.1 und 2a.3 und 3.9; 1c.1 und 2a.4 und 3.9; 1c.1 und 2a.5 und 3.9; 1c.1 und 2a.6 und 3.9; 1c.1 und 2a.7 und 3.9; 1c.1 und 2a.8 und 3.9; 1c.1 und 2.1 und 3.10; 1c.1 und 2.2 und 3.10; 1c.1 und 2.3 und 3.10; 1c.1 und 2a.1 und 3.10; 1c.1 und 2a.2 und 3.10; 1c.1 und 2a.3 und 3.10; 1c.1 und 2a.4 und 3.10; 1c.1 und 2a.5 und 3.10; 1c.1 und 2a.6 und 3.10; 1c.1 und 2a.7 und 3.10; 1c.1 und 2a.8 und 3.10; 1c.1 und 2.1 und 3.11; 1c.1 und 2.2 und 3.11; 1c.1 und 2.3 und 3.11; 1c.1 und 2a.1 und 3.11; 1c.1 und 2a.2 und 3.11; 1c.1 und 2a.3 und 3.11; 1c.1 und 2a.4 und 3.11; 1c.1 und 2a.5 und 3.11; 1c.1 und 2a.6 und 3.11; 1c.1 und 2a.7 und 3.11; 1c.1 und 2a.8 und 3.11; 1c.1 und 2.1 und 3.15; 1c.1 und 2.2 und 3.15; 1c.1 und 2.3 und 3.15; 1c.1

und 2a.1 und 3.15; 1c.1 und 2a.2 und 3.15; 1c.1 und 2a.3 und 3.15; 1c.1 und 2a.4 und 3.15; 1c.1 und 2a.5 und 3.15; 1c.1 und 2a.6 und 3.15; 1c.1 und 2a.7 und 3.15; 1c.1 und 2a.8 und 3.15; 1c.1 und 2.1 und 3.17; 1c.1 und 2.2 und 3.17; 1c.1 und 2.3 und 3.17; 1c.1 und 2a.1 und 3.17; 1c.1 und 2a.2 und 3.17; 1c.1 und 2a.3 und 3.17; 1c.1 und 2a.4 und 3.17; 1c.1 und 2a.5 und 3.17; 1c.1 und 2a.6 und 3.17; 1c.1 und 2a.7 und 3.17; 1c.1 und 2a.8 und 3.17; 1c.2 und 2.1 und 3.9; 1c.2 und 2.2 und 3.9; 1c.2 und 2.3 und 3.9; 1c.2 und 2a.1 und 3.9; 1c.2 und 2a.2 und 3.9; 1c.2 und 2a.3 und 3.9; 1c.2 und 2a.4 und 3.9; 1c.2 und 2a.5 und 3.9; 1c.2 und 2a.6 und 3.9; 1c.2 und 2a.7 und 3.9; 1c.2 und 2a.8 und 3.9; 1c.2 und 2.1 und 3.10; 1c.2 und 2.2 und 3.10; 1c.2 und 2.3 und 3.10; 1c.2 und 2a.1 und 3.10; 1c.2 und 2a.2 und 3.10; 1c.2 und 2a.3 und 3.10; 1c.2 und 2a.4 und 3.10; 1c.2 und 2a.5 und 3.10; 1c.2 und 2a.6 und 3.10; 1c.2 und 2a.7 und 3.10; 1c.2 und 2a.8 und 3.10; 1c.2 und 2.1 und 3.11; 1c.2 und 2.2 und 3.11; 1c.2 und 2.3 und 3.11; 1c.2 und 2a.1 und 3.11; 1c.2 und 2a.2 und 3.11; 1c.2 und 2a.3 und 3.11; 1c.2 und 2a.4 und 3.11; 1c.2 und 2a.5 und 3.11; 1c.2 und 2a.6 und 3.11; 1c.2 und 2a.7 und 3.11; 1c.2 und 2a.8 und 3.11; 1c.2 und 2.1 und 3.15; 1c.2 und 2.2 und 3.15; 1c.2 und 2.3 und 3.15; 1c.2 und 2a.1 und 3.15; 1c.2 und 2a.2 und 3.15; 1c.2 und 2a.3 und 3.15; 1c.2 und 2a.4 und 3.15; 1c.2 und 2a.5 und 3.15; 1c.2 und 2a.6 und 3.15; 1c.2 und 2a.7 und 3.15; 1c.2 und 2a.8 und 3.15; 1c.2 und 2.1 und 3.17; 1c.2 und 2.2 und 3.17; 1c.2 und 2.3 und 3.17; 1c.2 und 2a.1 und 3.17; 1c.2 und 2a.2 und 3.17; 1c.2 und 2a.3 und 3.17; 1c.2 und 2a.4 und 3.17; 1c.2 und 2a.5 und 3.17; 1c.2 und 2a.6 und 3.17; 1c.2 und 2a.7 und 3.17; 1c.2 und 2a.8 und 3.17; 1c.3 und 2.1 und 3.9; 1c.3 und 2.2 und 3.9; 1c.3 und 2.3 und 3.9; 1c.3 und 2a.1 und 3.9; 1c.3 und 2a.2 und 3.9; 1c.3 und 2a.3 und 3.9; 1c.3 und 2a.4 und 3.9; 1c.3 und 2a.5 und 3.9; 1c.3 und 2a.6 und 3.9; 1c.3 und 2a.7 und 3.9; 1c.3 und 2a.8 und 3.9; 1c.3 und 2.1 und 3.10; 1c.3 und 2.2 und 3.10; 1c.3 und 2.3 und 3.10; 1c.3 und 2a.1 und 3.10; 1c.3 und 2a.2 und 3.10; 1c.3 und 2a.3 und 3.10; 1c.3 und 2a.4 und 3.10; 1c.3 und 2a.5 und 3.10; 1c.3 und 2a.6 und 3.10; 1c.3 und 2a.7 und 3.10; 1c.3 und 2a.8 und 3.10; 1c.3 und 2.1 und 3.11; 1c.3 und 2.2 und 3.11; 1c.3 und 2.3 und 3.11; 1c.3 und 2a.1 und 3.11; 1c.3 und 2a.2 und 3.11; 1c.3 und 2a.3 und 3.11; 1c.3 und 2a.4 und 3.11; 1c.3 und 2a.5 und 3.11; 1c.3 und 2a.6 und 3.11; 1c.3 und 2a.7 und 3.11; 1c.3 und 2a.8 und 3.11; 1c.3 und 2.1 und 3.15; 1c.3 und 2.2 und 3.15; 1c.3 und 2.3 und 3.15; 1c.3 und 2a.1 und 3.15; 1c.3 und 2a.2 und 3.15; 1c.3 und 2a.3 und 3.15; 1c.3 und 2a.4 und 3.15; 1c.3 und 2a.5 und 3.15; 1c.3 und 2a.6 und 3.15; 1c.3 und 2a.7 und 3.15; 1c.3 und 2a.8 und 3.15; 1c.3 und 2.1 und 3.17; 1c.3 und 2.2 und 3.17; 1c.3 und 2.3 und 3.17; 1c.3 und 2a.1 und 3.17; 1c.3 und 2a.2 und 3.17; 1c.3 und 2a.3 und 3.17; 1c.3 und 2a.4 und 3.17; 1c.3 und 2a.5 und 3.17; 1c.3 und 2a.6 und 3.17; 1c.3 und 2a.7 und 3.17; 1c.3 und 2a.8 und 3.17; 1c.4 und 2.1 und 3.9; 1c.4

und 2.2 und 3.9; 1c.4 und 2.3 und 3.9; 1c.4 und 2a.1 und 3.9; 1c.4 und 2a.2 und 3.9; 1c.4 und 2a.3 und 3.9; 1c.4 und 2a.4 und 3.9; 1c.4 und 2a.5 und 3.9; 1c.4 und 2a.6 und 3.9; 1c.4 und 2a.7 und 3.9; 1c.4 und 2a.8 und 3.9; 1c.4 und 2.1 und 3.10; 1c.4 und 2.2 und 3.10; 1c.4 und 2.3 und 3.10; 1c.4 und 2a.1 und 3.10; 1c.4 und 2a.2 und 3.10; 1c.4 und 2a.3 und 3.10; 1c.4 und 2a.4 und 3.10; 1c.4 und 2a.5 und 3.10; 1c.4 und 2a.6 und 3.10; 1c.4 und 2a.7 und 3.10; 1c.4 und 2a.8 und 3.10; 1c.4 und 2.1 und 3.11; 1c.4 und 2.2 und 3.11; 1c.4 und 2.3 und 3.11; 1c.4 und 2a.1 und 3.11; 1c.4 und 2a.2 und 3.11; 1c.4 und 2a.3 und 3.11; 1c.4 und 2a.4 und 3.11; 1c.4 und 2a.5 und 3.11; 1c.4 und 2a.6 und 3.11; 1c.4 und 2a.7 und 3.11; 1c.4 und 2a.8 und 3.11; 1c.4 und 2.1 und 3.15; 1c.4 und 2.2 und 3.15; 1c.4 und 2.3 und 3.15; 1c.4 und 2a.1 und 3.15; 1c.4 und 2a.2 und 3.15; 1c.4 und 2a.3 und 3.15; 1c.4 und 2a.4 und 3.15; 1c.4 und 2a.5 und 3.15; 1c.4 und 2a.6 und 3.15; 1c.4 und 2a.7 und 3.15; 1c.4 und 2a.8 und 3.15; 1c.4 und 2.1 und 3.17; 1c.4 und 2.2 und 3.17; 1c.4 und 2.3 und 3.17; 1c.4 und 2a.1 und 3.17; 1c.4 und 2a.2 und 3.17; 1c.4 und 2a.3 und 3.17; 1c.4 und 2a.4 und 3.17; 1c.4 und 2a.5 und 3.17; 1c.4 und 2a.6 und 3.17; 1c.4 und 2a.7 und 3.17; 1c.4 und 2a.8 und 3.17; 1c.5 und 2.1 und 3.9; 1c.5 und 2.2 und 3.9; 1c.5 und 2.3 und 3.9; 1c.5 und 2a.1 und 3.9; 1c.5 und 2a.2 und 3.9; 1c.5 und 2a.3 und 3.9; 1c.5 und 2a.4 und 3.9; 1c.5 und 2a.5 und 3.9; 1c.5 und 2a.6 und 3.9; 1c.5 und 2a.7 und 3.9; 1c.5 und 2a.8 und 3.9; 1c.5 und 2.1 und 3.10; 1c.5 und 2.2 und 3.10; 1c.5 und 2.3 und 3.10; 1c.5 und 2a.1 und 3.10; 1c.5 und 2a.2 und 3.10; 1c.5 und 2a.3 und 3.10; 1c.5 und 2a.4 und 3.10; 1c.5 und 2a.5 und 3.10; 1c.5 und 2a.6 und 3.10; 1c.5 und 2a.7 und 3.10; 1c.5 und 2a.8 und 3.10; 1c.5 und 2.1 und 3.11; 1c.5 und 2.2 und 3.11; 1c.5 und 2.3 und 3.11; 1c.5 und 2a.1 und 3.11; 1c.5 und 2a.2 und 3.11; 1c.5 und 2a.3 und 3.11; 1c.5 und 2a.4 und 3.11; 1c.5 und 2a.5 und 3.11; 1c.5 und 2a.6 und 3.11; 1c.5 und 2a.7 und 3.11; 1c.5 und 2a.8 und 3.11; 1c.5 und 2.1 und 3.15; 1c.5 und 2.2 und 3.15; 1c.5 und 2.3 und 3.15; 1c.5 und 2a.1 und 3.15; 1c.5 und 2a.2 und 3.15; 1c.5 und 2a.3 und 3.15; 1c.5 und 2a.4 und 3.15; 1c.5 und 2a.5 und 3.15; 1c.5 und 2a.6 und 3.15; 1c.5 und 2a.7 und 3.15; 1c.5 und 2a.8 und 3.15; 1c.5 und 2.1 und 3.17; 1c.5 und 2.2 und 3.17; 1c.5 und 2.3 und 3.17; 1c.5 und 2a.1 und 3.17; 1c.5 und 2a.2 und 3.17; 1c.5 und 2a.3 und 3.17; 1c.5 und 2a.4 und 3.17; 1c.5 und 2a.5 und 3.17; 1c.5 und 2a.6 und 3.17; 1c.5 und 2a.7 und 3.17; 1c.5 und 2a.8 und 3.17; 1c.6 und 2.1 und 3.9; 1c.6 und 2.2 und 3.9; 1c.6 und 2.3 und 3.9; 1c.6 und 2a.1 und 3.9; 1c.6 und 2a.2 und 3.9; 1c.6 und 2a.3 und 3.9; 1c.6 und 2a.4 und 3.9; 1c.6 und 2a.5 und 3.9; 1c.6 und 2a.6 und 3.9; 1c.6 und 2a.7 und 3.9; 1c.6 und 2a.8 und 3.9; 1c.6 und 2.1 und 3.10; 1c.6 und 2.2 und 3.10; 1c.6 und 2.3 und 3.10; 1c.6 und 2a.1 und 3.10; 1c.6 und 2a.2 und 3.10; 1c.6 und 2a.3 und 3.10; 1c.6 und 2a.4 und 3.10; 1c.6 und 2a.5 und 3.10; 1c.6 und 2a.6 und 3.10; 1c.6 und 2a.7 und 3.10; 1c.6 und

2a.8 und 3.10; 1c.6 und 2.1 und 3.11; 1c.6 und 2.2 und 3.11; 1c.6 und 2.3 und 3.11; 1c.6 und 2a.1 und 3.11; 1c.6 und 2a.2 und 3.11; 1c.6 und 2a.3 und 3.11; 1c.6 und 2a.4 und 3.11; 1c.6 und 2a.5 und 3.11; 1c.6 und 2a.6 und 3.11; 1c.6 und 2a.7 und 3.11; 1c.6 und 2a.8 und 3.11; 1c.6 und 2.1 und 3.15; 1c.6 und 2.2 und 3.15; 1c.6 und 2.3 und 3.15; 1c.6 und 2a.1 und 3.15; 1c.6 und 2a.2 und 3.15; 1c.6 und 2a.3 und 3.15; 1c.6 und 2a.4 und 3.15; 1c.6 und 2a.5 und 3.15; 1c.6 und 2a.6 und 3.15; 1c.6 und 2a.7 und 3.15; 1c.6 und 2a.8 und 3.15; 1c.6 und 2.1 und 3.17; 1c.6 und 2.2 und 3.17; 1c.6 und 2.3 und 3.17; 1c.6 und 2a.1 und 3.17; 1c.6 und 2a.2 und 3.17; 1c.6 und 2a.3 und 3.17; 1c.6 und 2a.4 und 3.17; 1c.6 und 2a.5 und 3.17; 1c.6 und 2a.6 und 3.17; 1c.6 und 2a.7 und 3.17; 1c.6 und 2a.8 und 3.17.

Beispiele für erfindungsgemäß bevorzugt Arzneimittelkombinationen sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1d.1 und 2.1 und 3.9; 1d.1 und 2.2 und 3.9; 1d.1 und 2.3 und 3.9; 1d.1 und 2a.1 und 3.9; 1d.1 und 2a.2 und 3.9; 1d.1 und 2a.3 und 3.9; 1d.1 und 2a.4 und 3.9; 1d.1 und 2a.5 und 3.9; 1d.1 und 2a.6 und 3.9; 1d.1 und 2a.7 und 3.9; 1d.1 und 2a.8 und 3.9; 1d.1 und 2.1 und 3.10; 1d.1 und 2.2 und 3.10; 1d.1 und 2.3 und 3.10; 1d.1 und 2a.1 und 3.10; 1d.1 und 2a.2 und 3.10; 1d.1 und 2a.3 und 3.10; 1d.1 und 2a.4 und 3.10; 1d.1 und 2a.5 und 3.10; 1d.1 und 2a.6 und 3.10; 1d.1 und 2a.7 und 3.10; 1d.1 und 2a.8 und 3.10; 1d.1 und 2.1 und 3.11; 1d.1 und 2.2 und 3.11; 1d.1 und 2.3 und 3.11; 1d.1 und 2a.1 und 3.11; 1d.1 und 2a.2 und 3.11; 1d.1 und 2a.3 und 3.11; 1d.1 und 2a.4 und 3.11; 1d.1 und 2a.5 und 3.11; 1d.1 und 2a.6 und 3.11; 1d.1 und 2a.7 und 3.11; 1d.1 und 2a.8 und 3.11; 1d.1 und 2.1 und 3.15; 1d.1 und 2.2 und 3.15; 1d.1 und 2.3 und 3.15; 1d.1 und 2a.1 und 3.15; 1d.1 und 2a.2 und 3.15; 1d.1 und 2a.3 und 3.15; 1d.1 und 2a.4 und 3.15; 1d.1 und 2a.5 und 3.15; 1d.1 und 2a.6 und 3.15; 1d.1 und 2a.7 und 3.15; 1d.1 und 2a.8 und 3.15; 1d.1 und 2.1 und 3.17; 1d.1 und 2.2 und 3.17; 1d.1 und 2.3 und 3.17; 1d.1 und 2a.1 und 3.17; 1d.1 und 2a.2 und 3.17; 1d.1 und 2a.3 und 3.17; 1d.1 und 2a.4 und 3.17; 1d.1 und 2a.5 und 3.17; 1d.1 und 2a.6 und 3.17; 1d.1 und 2a.7 und 3.17; 1d.1 und 2a.8 und 3.17; 1c.2 und 2.1 und 3.9; 1d.2 und 2.2 und 3.9; 1d.2 und 2.3 und 3.9; 1d.2 und 2a.1 und 3.9; 1d.2 und 2a.2 und 3.9; 1d.2 und 2a.3 und 3.9; 1d.2 und 2a.4 und 3.9; 1d.2 und 2a.5 und 3.9; 1d.2 und 2a.6 und 3.9; 1d.2 und 2a.7 und 3.9; 1d.2 und 2a.8 und 3.9; 1d.2 und 2.1 und 3.10; 1d.2 und 2.2 und 3.10; 1d.2 und 2.3 und 3.10; 1d.2 und 2a.1 und 3.10; 1d.2 und 2a.2 und 3.10; 1d.2 und 2a.3 und 3.10; 1d.2 und 2a.4 und 3.10; 1d.2 und 2a.5 und 3.10; 1d.2 und 2a.6 und 3.10; 1d.2 und 2a.7 und 3.10; 1d.2 und 2a.8 und 3.10; 1d.2 und 2.1 und 3.11; 1d.2 und 2.2 und 3.11; 1d.2 und 2.3 und 3.11; 1d.2 und 2a.1 und 3.11; 1d.2 und 2a.2 und 3.11; 1d.2 und 2a.3 und 3.11; 1d.2 und 2a.4 und 3.11; 1d.2

und 2a.5 und 3.11; 1d.2 und 2a.6 und 3.11; 1d.2 und 2a.7 und 3.11; 1d.2 und 2a.8 und 3.11; 1d.2 und 2.1 und 3.15; 1d.2 und 2.2 und 3.15; 1d.2 und 2.3 und 3.15; 1d.2 und 2a.1 und 3.15; 1d.2 und 2a.2 und 3.15; 1d.2 und 2a.3 und 3.15; 1d.2 und 2a.4 und 3.15; 1d.2 und 2a.5 und 3.15; 1d.2 und 2a.6 und 3.15; 1d.2 und 2a.7 und 3.15; 1d.2 und 2a.8 und 3.15; 1d.2 und 2.1 und 3.17; 1d.2 und 2.2 und 3.17; 1d.2 und 2.3 und 3.17; 1d.2 und 2a.1 und 3.17; 1d.2 und 2a.2 und 3.17; 1d.2 und 2a.3 und 3.17; 1d.2 und 2a.4 und 3.17; 1d.2 und 2a.5 und 3.17; 1d.2 und 2a.6 und 3.17; 1d.2 und 2a.7 und 3.17; 1d.2 und 2a.8 und 3.17; 1d.3 und 2.1 und 3.9; 1d.3 und 2.2 und 3.9; 1d.3 und 2.3 und 3.9; 1d.3 und 2a.1 und 3.9; 1d.3 und 2a.2 und 3.9; 1d.3 und 2a.3 und 3.9; 1d.3 und 2a.4 und 3.9; 1d.3 und 2a.5 und 3.9; 1d.3 und 2a.6 und 3.9; 1d.3 und 2a.7 und 3.9; 1d.3 und 2a.8 und 3.9; 1d.3 und 2.1 und 3.10; 1d.3 und 2.2 und 3.10; 1d.3 und 2.3 und 3.10; 1d.3 und 2a.1 und 3.10; 1d.3 und 2a.2 und 3.10; 1d.3 und 2a.3 und 3.10; 1d.3 und 2a.4 und 3.10; 1d.3 und 2a.5 und 3.10; 1d.3 und 2a.6 und 3.10; 1d.3 und 2a.7 und 3.10; 1d.3 und 2a.8 und 3.10; 1d.3 und 2.1 und 3.11; 1d.3 und 2.2 und 3.11; 1d.3 und 2.3 und 3.11; 1d.3 und 2a.1 und 3.11; 1d.3 und 2a.2 und 3.11; 1d.3 und 2a.3 und 3.11; 1d.3 und 2a.4 und 3.11; 1d.3 und 2a.5 und 3.11; 1d.3 und 2a.6 und 3.11; 1d.3 und 2a.7 und 3.11; 1d.3 und 2a.8 und 3.11; 1d.3 und 2.1 und 3.15; 1d.3 und 2.2 und 3.15; 1d.3 und 2.3 und 3.15; 1d.3 und 2a.1 und 3.15; 1d.3 und 2a.2 und 3.15; 1d.3 und 2a.3 und 3.15; 1d.3 und 2a.4 und 3.15; 1d.3 und 2a.5 und 3.15; 1d.3 und 2a.6 und 3.15; 1d.3 und 2a.7 und 3.15; 1d.3 und 2a.8 und 3.15; 1d.3 und 2.1 und 3.17; 1d.3 und 2.2 und 3.17; 1d.3 und 2.3 und 3.17; 1d.3 und 2a.1 und 3.17; 1d.3 und 2a.2 und 3.17; 1d.3 und 2a.3 und 3.17; 1d.3 und 2a.4 und 3.17; 1d.3 und 2a.5 und 3.17; 1d.3 und 2a.6 und 3.17; 1d.3 und 2a.7 und 3.17; 1d.3 und 2a.8 und 3.17; 1c.4 und 2.1 und 3.9; 1d.4 und 2.2 und 3.9; 1d.4 und 2.3 und 3.9; 1d.4 und 2a.1 und 3.9; 1d.4 und 2a.2 und 3.9; 1d.4 und 2a.3 und 3.9; 1d.4 und 2a.4 und 3.9; 1d.4 und 2a.5 und 3.9; 1d.4 und 2a.6 und 3.9; 1d.4 und 2a.7 und 3.9; 1d.4 und 2a.8 und 3.9; 1d.4 und 2.1 und 3.10; 1d.4 und 2.2 und 3.10; 1d.4 und 2.3 und 3.10; 1d.4 und 2a.1 und 3.10; 1d.4 und 2a.2 und 3.10; 1d.4 und 2a.3 und 3.10; 1d.4 und 2a.4 und 3.10; 1d.4 und 2a.5 und 3.10; 1d.4 und 2a.6 und 3.10; 1d.4 und 2a.7 und 3.10; 1d.4 und 2a.8 und 3.10; 1d.4 und 2.1 und 3.11; 1d.4 und 2.2 und 3.11; 1d.4 und 2.3 und 3.11; 1d.4 und 2a.1 und 3.11; 1d.4 und 2a.2 und 3.11; 1d.4 und 2a.3 und 3.11; 1d.4 und 2a.4 und 3.11; 1d.4 und 2a.5 und 3.11; 1d.4 und 2a.6 und 3.11; 1d.4 und 2a.7 und 3.11; 1d.4 und 2a.8 und 3.11; 1d.4 und 2.1 und 3.15; 1d.4 und 2.2 und 3.15; 1d.4 und 2.3 und 3.15; 1d.4 und 2a.1 und 3.15; 1d.4 und 2a.2 und 3.15; 1d.4 und 2a.3 und 3.15; 1d.4 und 2a.4 und 3.15; 1d.4 und 2a.5 und 3.15; 1d.4 und 2a.6 und 3.15; 1d.4 und 2a.7 und 3.15; 1d.4 und 2a.8 und 3.15; 1d.4 und 2.1 und 3.17; 1d.4 und 2.2 und 3.17; 1d.4 und 2.3 und 3.17; 1d.4 und 2a.1 und 3.17; 1d.4 und

2a.2 und 3.17; 1d.4 und 2a.3 und 3.17; 1d.4 und 2a.4 und 3.17; 1d.4 und 2a.5 und 3.17; 1d.4 und 2a.6 und 3.17; 1d.4 und 2a.7 und 3.17; 1d.4 und 2a.8 und 3.17; 1c.5 und 2.1 und 3.9; 1d.5 und 2.2 und 3.9; 1d.5 und 2.3 und 3.9; 1d.5 und 2a.1 und 3.9; 1d.5 und 2a.2 und 3.9; 1d.5 und 2a.3 und 3.9; 1d.5 und 2a.4 und 3.9; 1d.5 und 2a.5 und 3.9; 1d.5 und 2a.6 und 3.9; 1d.5 und 2a.7 und 3.9; 1d.5 und 2a.8 und 3.9; 1d.5 und 2.1 und 3.10; 1d.5 und 2.2 und 3.10; 1d.5 und 2.3 und 3.10; 1d.5 und 2a.1 und 3.10; 1d.5 und 2a.2 und 3.10; 1d.5 und 2a.3 und 3.10; 1d.5 und 2a.4 und 3.10; 1d.5 und 2a.5 und 3.10; 1d.5 und 2a.6 und 3.10; 1d.5 und 2a.7 und 3.10; 1d.5 und 2a.8 und 3.10; 1d.5 und 2.1 und 3.11; 1d.5 und 2.2 und 3.11; 1d.5 und 2.3 und 3.11; 1d.5 und 2a.1 und 3.11; 1d.5 und 2a.2 und 3.11; 1d.5 und 2a.3 und 3.11; 1d.5 und 2a.4 und 3.11; 1d.5 und 2a.5 und 3.11; 1d.5 und 2a.6 und 3.11; 1d.5 und 2a.7 und 3.11; 1d.5 und 2a.8 und 3.11; 1d.5 und 2.1 und 3.15; 1d.5 und 2.2 und 3.15; 1d.5 und 2.3 und 3.15; 1d.5 und 2a.1 und 3.15; 1d.5 und 2a.2 und 3.15; 1d.5 und 2a.3 und 3.15; 1d.5 und 2a.4 und 3.15; 1d.5 und 2a.5 und 3.15; 1d.5 und 2a.6 und 3.15; 1d.5 und 2a.7 und 3.15; 1d.5 und 2a.8 und 3.15; 1d.5 und 2.1 und 3.17; 1d.5 und 2.2 und 3.17; 1d.5 und 2.3 und 3.17; 1d.5 und 2a.1 und 3.17; 1d.5 und 2a.2 und 3.17; 1d.5 und 2a.3 und 3.17; 1d.5 und 2a.4 und 3.17; 1d.5 und 2a.5 und 3.17; 1d.5 und 2a.6 und 3.17; 1d.5 und 2a.7 und 3.17; 1d.5 und 2a.8 und 3.17; 1c.6 und 2.1 und 3.9; 1d.6 und 2.2 und 3.9; 1d.6 und 2.3 und 3.9; 1d.6 und 2a.1 und 3.9; 1d.6 und 2a.2 und 3.9; 1d.6 und 2a.3 und 3.9; 1d.6 und 2a.4 und 3.9; 1d.6 und 2a.5 und 3.9; 1d.6 und 2a.6 und 3.9; 1d.6 und 2a.7 und 3.9; 1d.6 und 2a.8 und 3.9; 1d.6 und 2.1 und 3.10; 1d.6 und 2.2 und 3.10; 1d.6 und 2.3 und 3.10; 1d.6 und 2a.1 und 3.10; 1d.6 und 2a.2 und 3.10; 1d.6 und 2a.3 und 3.10; 1d.6 und 2a.4 und 3.10; 1d.6 und 2a.5 und 3.10; 1d.6 und 2a.6 und 3.10; 1d.6 und 2a.7 und 3.10; 1d.6 und 2a.8 und 3.10; 1d.6 und 2.1 und 3.11; 1d.6 und 2.2 und 3.11; 1d.6 und 2.3 und 3.11; 1d.6 und 2a.1 und 3.11; 1d.6 und 2a.2 und 3.11; 1d.6 und 2a.3 und 3.11; 1d.6 und 2a.4 und 3.11; 1d.6 und 2a.5 und 3.11; 1d.6 und 2a.6 und 3.11; 1d.6 und 2a.7 und 3.11; 1d.6 und 2a.8 und 3.11; 1d.6 und 2.1 und 3.15; 1d.6 und 2.2 und 3.15; 1d.6 und 2.3 und 3.15; 1d.6 und 2a.1 und 3.15; 1d.6 und 2a.2 und 3.15; 1d.6 und 2a.3 und 3.15; 1d.6 und 2a.4 und 3.15; 1d.6 und 2a.5 und 3.15; 1d.6 und 2a.6 und 3.15; 1d.6 und 2a.7 und 3.15; 1d.6 und 2a.8 und 3.15; 1d.6 und 2.1 und 3.17; 1d.6 und 2.2 und 3.17; 1d.6 und 2.3 und 3.17; 1d.6 und 2a.1 und 3.17; 1d.6 und 2a.2 und 3.17; 1d.6 und 2a.3 und 3.17; 1d.6 und 2a.4 und 3.17; 1d.6 und 2a.5 und 3.17; 1d.6 und 2a.6 und 3.17; 1d.6 und 2a.7 und 3.17; 1d.6 und 2a.8 und 3.17; 1d.7 und 2.1 und 3.9; 1d.7 und 2.2 und 3.9; 1d.7 und 2.3 und 3.9; 1d.7 und 2a.1 und 3.9; 1d.7 und 2a.2 und 3.9; 1d.7 und 2a.3 und 3.9; 1d.7 und 2a.4 und 3.9; 1d.7 und 2a.5 und 3.9; 1d.7 und 2a.6 und 3.9; 1d.7 und 2a.7 und 3.9; 1d.7 und 2a.8 und 3.9; 1d.7 und 2.1 und 3.10; 1d.7 und 2.2 und 3.10; 1d.7 und 2.3 und

3.10; 1d.7 und 2a.1 und 3.10; 1d.7 und 2a.2 und 3.10; 1d.7 und 2a.3 und 3.10; 1d.7 und 2a.4 und 3.10; 1d.7 und 2a.5 und 3.10; 1d.7 und 2a.6 und 3.10; 1d.7 und 2a.7 und 3.10; 1d.7 und 2a.8 und 3.10; 1d.7 und 2.1 und 3.11; 1d.7 und 2.2 und 3.11; 1d.7 und 2.3 und 3.11; 1d.7 und 2a.1 und 3.11; 1d.7 und 2a.2 und 3.11; 1d.7 und 2a.3 und 3.11; 1d.7 und 2a.4 und 3.11; 1d.7 und 2a.5 und 3.11; 1d.7 und 2a.6 und 3.11; 1d.7 und 2a.7 und 3.11; 1d.7 und 2a.8 und 3.11; 1d.7 und 2.1 und 3.15; 1d.7 und 2.2 und 3.15; 1d.7 und 2.3 und 3.15; 1d.7 und 2a.1 und 3.15; 1d.7 und 2a.2 und 3.15; 1d.7 und 2a.3 und 3.15; 1d.7 und 2a.4 und 3.15; 1d.7 und 2a.5 und 3.15; 1d.7 und 2a.6 und 3.15; 1d.7 und 2a.7 und 3.15; 1d.7 und 2a.8 und 3.15; 1d.7 und 2.1 und 3.17; 1d.7 und 2.2 und 3.17; 1d.7 und 2.3 und 3.17; 1d.7 und 2a.1 und 3.17; 1d.7 und 2a.2 und 3.17; 1d.7 und 2a.3 und 3.17; 1d.7 und 2a.4 und 3.17; 1d.7 und 2a.5 und 3.17; 1d.7 und 2a.6 und 3.17; 1d.7 und 2a.7 und 3.17; 1d.7 und 2a.8 und 3.17.

Beispiele für erfindungsgemäß bevorzugt Arzneimittelkombinationen sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1e.1 und 2.1 und 3.9; 1e.1 und 2.2 und 3.9; 1e.1 und 2.3 und 3.9; 1e.1 und 2a.1 und 3.9; 1e.1 und 2a.2 und 3.9; 1e.1 und 2a.3 und 3.9; 1e.1 und 2a.4 und 3.9; 1e.1 und 2a.5 und 3.9; 1e.1 und 2a.6 und 3.9; 1e.1 und 2a.7 und 3.9; 1e.1 und 2a.8 und 3.9; 1e.1 und 2.1 und 3.10; 1e.1 und 2.2 und 3.10; 1e.1 und 2.3 und 3.10; 1e.1 und 2a.1 und 3.10; 1e.1 und 2a.2 und 3.10; 1e.1 und 2a.3 und 3.10; 1e.1 und 2a.4 und 3.10; 1e.1 und 2a.5 und 3.10; 1e.1 und 2a.6 und 3.10; 1e.1 und 2a.7 und 3.10; 1e.1 und 2a.8 und 3.10; 1e.1 und 2.1 und 3.11; 1e.1 und 2.2 und 3.11; 1e.1 und 2.3 und 3.11; 1e.1 und 2a.1 und 3.11; 1e.1 und 2a.2 und 3.11; 1e.1 und 2a.3 und 3.11; 1e.1 und 2a.4 und 3.11; 1e.1 und 2a.5 und 3.11; 1e.1 und 2a.6 und 3.11; 1e.1 und 2a.7 und 3.11; 1e.1 und 2a.8 und 3.11; 1e.1 und 2.1 und 3.15; 1e.1 und 2.2 und 3.15; 1e.1 und 2.3 und 3.15; 1e.1 und 2a.1 und 3.15; 1e.1 und 2a.2 und 3.15; 1e.1 und 2a.3 und 3.15; 1e.1 und 2a.4 und 3.15; 1e.1 und 2a.5 und 3.15; 1e.1 und 2a.6 und 3.15; 1e.1 und 2a.7 und 3.15; 1e.1 und 2a.8 und 3.15; 1e.1 und 2.1 und 3.17; 1e.1 und 2.2 und 3.17; 1e.1 und 2.3 und 3.17; 1e.1 und 2a.1 und 3.17; 1e.1 und 2a.2 und 3.17; 1e.1 und 2a.3 und 3.17; 1e.1 und 2a.4 und 3.17; 1e.1 und 2a.5 und 3.17; 1e.1 und 2a.6 und 3.17; 1e.1 und 2a.7 und 3.17; 1e.1 und 2a.8 und 3.17; 1c.2 und 2.1 und 3.9; 1e.2 und 2.2 und 3.9; 1e.2 und 2.3 und 3.9; 1e.2 und 2a.1 und 3.9; 1e.2 und 2a.2 und 3.9; 1e.2 und 2a.3 und 3.9; 1e.2 und 2a.4 und 3.9; 1e.2 und 2a.5 und 3.9; 1e.2 und 2a.6 und 3.9; 1e.2 und 2a.7 und 3.9; 1e.2 und 2a.8 und 3.9; 1e.2 und 2.1 und 3.10; 1e.2 und 2.2 und 3.10; 1e.2 und 2.3 und 3.10; 1e.2 und 2a.1 und 3.10; 1e.2 und 2a.2 und 3.10; 1e.2 und 2a.3 und 3.10; 1e.2 und 2a.4 und 3.10; 1e.2 und 2a.5 und 3.10; 1e.2 und 2a.6 und 3.10; 1e.2 und 2a.7 und 3.10; 1e.2 und 2a.8 und 3.10;

1e.2 und 2.1 und 3.11; 1e.2 und 2.2 und 3.11; 1e.2 und 2.3 und 3.11; 1e.2 und 2a.1 und 3.11; 1e.2 und 2a.2 und 3.11; 1e.2 und 2a.3 und 3.11; 1e.2 und 2a.4 und 3.11; 1e.2 und 2a.5 und 3.11; 1e.2 und 2a.6 und 3.11; 1e.2 und 2a.7 und 3.11; 1e.2 und 2a.8 und 3.11; 1e.2 und 2.1 und 3.15; 1e.2 und 2.2 und 3.15; 1e.2 und 2.3 und 3.15; 1e.2 und 2a.1 und 3.15; 1e.2 und 2a.2 und 3.15; 1e.2 und 2a.3 und 3.15; 1e.2 und 2a.4 und 3.15; 1e.2 und 2a.5 und 3.15; 1e.2 und 2a.6 und 3.15; 1e.2 und 2a.7 und 3.15; 1e.2 und 2a.8 und 3.15; 1e.2 und 2.1 und 3.17; 1e.2 und 2.2 und 3.17; 1e.2 und 2.3 und 3.17; 1e.2 und 2a.1 und 3.17; 1e.2 und 2a.2 und 3.17; 1e.2 und 2a.3 und 3.17; 1e.2 und 2a.4 und 3.17; 1e.2 und 2a.5 und 3.17; 1e.2 und 2a.6 und 3.17; 1e.2 und 2a.7 und 3.17; 1e.2 und 2a.8 und 3.17; 1e.3 und 2.1 und 3.9; 1e.3 und 2.2 und 3.9; 1e.3 und 2.3 und 3.9; 1e.3 und 2a.1 und 3.9; 1e.3 und 2a.2 und 3.9; 1e.3 und 2a.3 und 3.9; 1e.3 und 2a.4 und 3.9; 1e.3 und 2a.5 und 3.9; 1e.3 und 2a.6 und 3.9; 1e.3 und 2a.7 und 3.9; 1e.3 und 2a.8 und 3.9; 1e.3 und 2.1 und 3.10; 1e.3 und 2.2 und 3.10; 1e.3 und 2.3 und 3.10; 1e.3 und 2a.1 und 3.10; 1e.3 und 2a.2 und 3.10; 1e.3 und 2a.3 und 3.10; 1e.3 und 2a.4 und 3.10; 1e.3 und 2a.5 und 3.10; 1e.3 und 2a.6 und 3.10; 1e.3 und 2a.7 und 3.10; 1e.3 und 2a.8 und 3.10; 1e.3 und 2.1 und 3.11; 1e.3 und 2.2 und 3.11; 1e.3 und 2.3 und 3.11; 1e.3 und 2a.1 und 3.11; 1e.3 und 2a.2 und 3.11; 1e.3 und 2a.3 und 3.11; 1e.3 und 2a.4 und 3.11; 1e.3 und 2a.5 und 3.11; 1e.3 und 2a.6 und 3.11; 1e.3 und 2a.7 und 3.11; 1e.3 und 2a.8 und 3.11; 1e.3 und 2.1 und 3.15; 1e.3 und 2.2 und 3.15; 1e.3 und 2.3 und 3.15; 1e.3 und 2a.1 und 3.15; 1e.3 und 2a.2 und 3.15; 1e.3 und 2a.3 und 3.15; 1e.3 und 2a.4 und 3.15; 1e.3 und 2a.5 und 3.15; 1e.3 und 2a.6 und 3.15; 1e.3 und 2a.7 und 3.15; 1e.3 und 2a.8 und 3.15; 1e.3 und 2.1 und 3.17; 1e.3 und 2.2 und 3.17; 1e.3 und 2.3 und 3.17; 1e.3 und 2a.1 und 3.17; 1e.3 und 2a.2 und 3.17; 1e.3 und 2a.3 und 3.17; 1e.3 und 2a.4 und 3.17; 1e.3 und 2a.5 und 3.17; 1e.3 und 2a.6 und 3.17; 1e.3 und 2a.7 und 3.17; 1e.3 und 2a.8 und 3.17; 1c.4 und 2.1 und 3.9; 1e.4 und 2.2 und 3.9; 1e.4 und 2.3 und 3.9; 1e.4 und 2a.1 und 3.9; 1e.4 und 2a.2 und 3.9; 1e.4 und 2a.3 und 3.9; 1e.4 und 2a.4 und 3.9; 1e.4 und 2a.5 und 3.9; 1e.4 und 2a.6 und 3.9; 1e.4 und 2a.7 und 3.9; 1e.4 und 2a.8 und 3.9; 1e.4 und 2.1 und 3.10; 1e.4 und 2.2 und 3.10; 1e.4 und 2.3 und 3.10; 1e.4 und 2a.1 und 3.10; 1e.4 und 2a.2 und 3.10; 1e.4 und 2a.3 und 3.10; 1e.4 und 2a.4 und 3.10; 1e.4 und 2a.5 und 3.10; 1e.4 und 2a.6 und 3.10; 1e.4 und 2a.7 und 3.10; 1e.4 und 2a.8 und 3.10; 1e.4 und 2.1 und 3.11; 1e.4 und 2.2 und 3.11; 1e.4 und 2.3 und 3.11; 1e.4 und 2a.1 und 3.11; 1e.4 und 2a.2 und 3.11; 1e.4 und 2a.3 und 3.11; 1e.4 und 2a.4 und 3.11; 1e.4 und 2a.5 und 3.11; 1e.4 und 2a.6 und 3.11; 1e.4 und 2a.7 und 3.11; 1e.4 und 2a.8 und 3.11; 1e.4 und 2.1 und 3.15; 1e.4 und 2.2 und 3.15; 1e.4 und 2.3 und 3.15; 1e.4 und 2a.1 und 3.15; 1e.4 und 2a.2 und 3.15; 1e.4 und 2a.3 und 3.15; 1e.4 und 2a.4 und 3.15; 1e.4 und 2a.5 und 3.15; 1e.4 und 2a.6 und 3.15;

1e.4 und 2a.7 und 3.15; 1e.4 und 2a.8 und 3.15; 1e.4 und 2.1 und 3.17; 1e.4 und 2.2 und 3.17; 1e.4 und 2.3 und 3.17; 1e.4 und 2a.1 und 3.17; 1e.4 und 2a.2 und 3.17; 1e.4 und 2a.3 und 3.17; 1e.4 und 2a.4 und 3.17; 1e.4 und 2a.5 und 3.17; 1e.4 und 2a.6 und 3.17; 1e.4 und 2a.7 und 3.17; 1e.4 und 2a.8 und 3.17; 1c.5 und 2.1 und 3.9; 1e.5 und 2.2 und 3.9; 1e.5 und 2.3 und 3.9; 1e.5 und 2a.1 und 3.9; 1e.5 und 2a.2 und 3.9; 1e.5 und 2a.3 und 3.9; 1e.5 und 2a.4 und 3.9; 1e.5 und 2a.5 und 3.9; 1e.5 und 2a.6 und 3.9; 1e.5 und 2a.7 und 3.9; 1e.5 und 2a.8 und 3.9; 1e.5 und 2.1 und 3.10; 1e.5 und 2.2 und 3.10; 1e.5 und 2.3 und 3.10; 1e.5 und 2a.1 und 3.10; 1e.5 und 2a.2 und 3.10; 1e.5 und 2a.3 und 3.10; 1e.5 und 2a.4 und 3.10; 1e.5 und 2a.5 und 3.10; 1e.5 und 2a.6 und 3.10; 1e.5 und 2a.7 und 3.10; 1e.5 und 2a.8 und 3.10; 1e.5 und 2.1 und 3.11; 1e.5 und 2.2 und 3.11; 1e.5 und 2.3 und 3.11; 1e.5 und 2a.1 und 3.11; 1e.5 und 2a.2 und 3.11; 1e.5 und 2a.3 und 3.11; 1e.5 und 2a.4 und 3.11; 1e.5 und 2a.5 und 3.11; 1e.5 und 2a.6 und 3.11; 1e.5 und 2a.7 und 3.11; 1e.5 und 2a.8 und 3.11; 1e.5 und 2.1 und 3.15; 1e.5 und 2.2 und 3.15; 1e.5 und 2.3 und 3.15; 1e.5 und 2a.1 und 3.15; 1e.5 und 2a.2 und 3.15; 1e.5 und 2a.3 und 3.15; 1e.5 und 2a.4 und 3.15; 1e.5 und 2a.5 und 3.15; 1e.5 und 2a.6 und 3.15; 1e.5 und 2a.7 und 3.15; 1e.5 und 2a.8 und 3.15; 1e.5 und 2.1 und 3.17; 1e.5 und 2.2 und 3.17; 1e.5 und 2.3 und 3.17; 1e.5 und 2a.1 und 3.17; 1e.5 und 2a.2 und 3.17; 1e.5 und 2a.3 und 3.17; 1e.5 und 2a.4 und 3.17; 1e.5 und 2a.5 und 3.17; 1e.5 und 2a.6 und 3.17; 1e.5 und 2a.7 und 3.17; 1e.5 und 2a.8 und 3.17; 1c.6 und 2.1 und 3.9; 1e.6 und 2.2 und 3.9; 1e.6 und 2.3 und 3.9; 1e.6 und 2a.1 und 3.9; 1e.6 und 2a.2 und 3.9; 1e.6 und 2a.3 und 3.9; 1e.6 und 2a.4 und 3.9; 1e.6 und 2a.5 und 3.9; 1e.6 und 2a.6 und 3.9; 1e.6 und 2a.7 und 3.9; 1e.6 und 2a.8 und 3.9; 1e.6 und 2.1 und 3.10; 1e.6 und 2.2 und 3.10; 1e.6 und 2.3 und 3.10; 1e.6 und 2a.1 und 3.10; 1e.6 und 2a.2 und 3.10; 1e.6 und 2a.3 und 3.10; 1e.6 und 2a.4 und 3.10; 1e.6 und 2a.5 und 3.10; 1e.6 und 2a.6 und 3.10; 1e.6 und 2a.7 und 3.10; 1e.6 und 2a.8 und 3.10; 1e.6 und 2.1 und 3.11; 1e.6 und 2.2 und 3.11; 1e.6 und 2.3 und 3.11; 1e.6 und 2a.1 und 3.11; 1e.6 und 2a.2 und 3.11; 1e.6 und 2a.3 und 3.11; 1e.6 und 2a.4 und 3.11; 1e.6 und 2a.5 und 3.11; 1e.6 und 2a.6 und 3.11; 1e.6 und 2a.7 und 3.11; 1e.6 und 2a.8 und 3.11; 1e.6 und 2.1 und 3.15; 1e.6 und 2.2 und 3.15; 1e.6 und 2.3 und 3.15; 1e.6 und 2a.1 und 3.15; 1e.6 und 2a.2 und 3.15; 1e.6 und 2a.3 und 3.15; 1e.6 und 2a.4 und 3.15; 1e.6 und 2a.5 und 3.15; 1e.6 und 2a.6 und 3.15; 1e.6 und 2a.7 und 3.15; 1e.6 und 2a.8 und 3.15; 1e.6 und 2.1 und 3.17; 1e.6 und 2.2 und 3.17; 1e.6 und 2.3 und 3.17; 1e.6 und 2a.1 und 3.17; 1e.6 und 2a.2 und 3.17; 1e.6 und 2a.3 und 3.17; 1e.6 und 2a.4 und 3.17; 1e.6 und 2a.5 und 3.17; 1e.6 und 2a.6 und 3.17; 1e.6 und 2a.7 und 3.17; 1e.6 und 2a.8 und 3.17; 1e.7 und 2.1 und 3.9; 1e.7 und 2.2 und 3.9; 1e.7 und 2.3 und 3.9; 1e.7 und 2a.1 und 3.9; 1e.7 und 2a.2 und 3.9; 1e.7 und 2a.3 und 3.9; 1e.7 und 2a.4 und 3.9; 1e.7

und 2a.5 und 3.9; 1e.7 und 2a.6 und 3.9; 1e.7 und 2a.7 und 3.9; 1e.7 und 2a.8 und 3.9; 1e.7 und 2.1 und 3.10; 1e.7 und 2.2 und 3.10; 1e.7 und 2.3 und 3.10; 1e.7 und 2a.1 und 3.10; 1e.7 und 2a.2 und 3.10; 1e.7 und 2a.3 und 3.10; 1e.7 und 2a.4 und 3.10; 1e.7 und 2a.5 und 3.10; 1e.7 und 2a.6 und 3.10; 1e.7 und 2a.7 und 3.10; 1e.7 und 2a.8 und 3.10; 1e.7 und 2.1 und 3.11; 1e.7 und 2.2 und 3.11; 1e.7 und 2.3 und 3.11; 1e.7 und 2a.1 und 3.11; 1e.7 und 2a.2 und 3.11; 1e.7 und 2a.3 und 3.11; 1e.7 und 2a.4 und 3.11; 1e.7 und 2a.5 und 3.11; 1e.7 und 2a.6 und 3.11; 1e.7 und 2a.7 und 3.11; 1e.7 und 2a.8 und 3.11; 1e.7 und 2.1 und 3.15; 1e.7 und 2.2 und 3.15; 1e.7 und 2.3 und 3.15; 1e.7 und 2a.1 und 3.15; 1e.7 und 2a.2 und 3.15; 1e.7 und 2a.3 und 3.15; 1e.7 und 2a.4 und 3.15; 1e.7 und 2a.5 und 3.15; 1e.7 und 2a.6 und 3.15; 1e.7 und 2a.7 und 3.15; 1e.7 und 2a.8 und 3.15; 1e.7 und 2.1 und 3.17; 1e.7 und 2.2 und 3.17; 1e.7 und 2.3 und 3.17; 1e.7 und 2a.1 und 3.17; 1e.7 und 2a.2 und 3.17; 1e.7 und 2a.3 und 3.17; 1e.7 und 2a.4 und 3.17; 1e.7 und 2a.5 und 3.17; 1e.7 und 2a.6 und 3.17; 1e.7 und 2a.7 und 3.17; 1e.7 und 2a.8 und 3.17.

Beispiele für erfindungsgemäß bevorzugt Arzneimittelkombinationen sind ferner Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1e.1 und 2a; 1e.1 und 2b; 1e.1 und 2c; 1e.1 und 2d; 1e.1 und 2e; 1e.1 und 2f; 1e.1 und 2g; 1e.1 und 2h; 1e.2 und 2a; 1e.2 und 2b; 1e.2 und 2c; 1e.2 und 2d; 1e.2 und 2e; 1e.2 und 2f; 1e.2 und 2g; 1e.2 und 2h; 1e.3 und 2a; 1e.3 und 2b; 1e.3 und 2c; 1e.3 und 2d; 1e.3 und 2e; 1e.3 und 2f; 1e.3 und 2g; 1e.3 und 2h; 1e.4 und 2a; 1e.4 und 2b; 1e.4 und 2c; 1e.4 und 2d; 1e.4 und 2e; 1e.4 und 2f; 1e.4 und 2g; 1e.4 und 2h; 1e.5 und 2a; 1e.5 und 2b; 1e.5 und 2c; 1e.5 und 2d; 1e.5 und 2e; 1e.5 und 2f; 1e.5 und 2g; 1e.5 und 2h; 1e.6 und 2a; 1e.6 und 2b; 1e.6 und 2c; 1e.6 und 2d; 1e.6 und 2e; 1e.6 und 2f; 1e.6 und 2g; 1e.6 und 2h; 1e.7 und 2a; 1e.7 und 2b; 1e.7 und 2c; 1e.7 und 2d; 1e.7 und 2e; 1e.7 und 2f; 1e.7 und 2g; 1e.7 und 2h.

Beispiele für erfindungsgemäß bevorzugt Arzneimittelkombinationen sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1f und 2.1 und 3.9; 1f und 2.2 und 3.9; 1f und 2.3 und 3.9; 1f und 2a.1 und 3.9; 1f und 2a.2 und 3.9; 1f und 2a.3 und 3.9; 1f und 2a.4 und 3.9; 1f und 2a.5 und 3.9; 1f und 2a.6 und 3.9; 1f und 2a.7 und 3.9; 1f und 2a.8 und 3.9; 1f und 2.1 und 3.10; 1f und 2.2 und 3.10; 1f und 2.3 und 3.10; 1f und 2a.1 und 3.10; 1f und 2a.2 und 3.10; 1f und 2a.3 und 3.10; 1f und 2a.4 und 3.10; 1f und 2a.5 und 3.10; 1f und 2a.6 und 3.10; 1f und 2a.7 und 3.10; 1f und 2a.8 und 3.10; 1f und 2.1 und 3.11; 1f und 2.2 und 3.11; 1f und 2.3 und 3.11; 1f und 2a.1 und 3.11; 1f und 2a.2 und 3.11; 1f und 2a.3 und 3.11; 1f und 2a.4 und 3.11; 1f und 2a.5 und 3.11; 1f und 2a.6 und 3.11; 1f und 2a.7 und 3.11; 1f und 2a.8 und 3.11; 1f und 2.1 und 3.15; 1f und 2.2 und 3.15; 1f und 2.3 und 3.15;

1f und 2a.1 und 3.15; 1f und 2a.2 und 3.15; 1f und 2a.3 und 3.15; 1f und 2a.4 und 3.15; 1f und 2a.5 und 3.15; 1f und 2a.6 und 3.15; 1f und 2a.7 und 3.15; 1f und 2a.8 und 3.15; 1f und 2.1 und 3.17; 1f und 2.2 und 3.17; 1f und 2.3 und 3.17; 1f und 2a.1 und 3.17; 1f und 2a.2 und 3.17; 1f und 2a.3 und 3.17; 1f und 2a.4 und 3.17; 1f und 2a.5 und 3.17; 1f und 2a.6 und 3.17; 1f und 2a.7 und 3.17; 1f und 2a.8 und 3.17.

Beispiele für erfindungsgemäß bevorzugt Arzneimittelkombinationen sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1g und 2.1 und 3.9; 1g und 2.2 und 3.9; 1g und 2.3 und 3.9; 1g und 2a.1 und 3.9; 1g und 2a.2 und 3.9; 1g und 2a.3 und 3.9; 1g und 2a.4 und 3.9; 1g und 2a.5 und 3.9; 1g und 2a.6 und 3.9; 1g und 2a.7 und 3.9; 1g und 2a.8 und 3.9; 1g und 2.1 und 3.10; 1g und 2.2 und 3.10; 1g und 2.3 und 3.10; 1g und 2a.1 und 3.10; 1g und 2a.2 und 3.10; 1g und 2a.3 und 3.10; 1g und 2a.4 und 3.10; 1g und 2a.5 und 3.10; 1g und 2a.6 und 3.10; 1g und 2a.7 und 3.10; 1g und 2a.8 und 3.10; 1g und 2.1 und 3.11; 1g und 2.2 und 3.11; 1g und 2.3 und 3.11; 1g und 2a.1 und 3.11; 1g und 2a.2 und 3.11; 1g und 2a.3 und 3.11; 1g und 2a.4 und 3.11; 1g und 2a.5 und 3.11; 1g und 2a.6 und 3.11; 1g und 2a.7 und 3.11; 1g und 2a.8 und 3.11; 1g und 2.1 und 3.15; 1g und 2.2 und 3.15; 1g und 2.3 und 3.15; 1g und 2a.1 und 3.15; 1g und 2a.2 und 3.15; 1g und 2a.3 und 3.15; 1g und 2a.4 und 3.15; 1g und 2a.5 und 3.15; 1g und 2a.6 und 3.15; 1g und 2a.7 und 3.15; 1g und 2a.8 und 3.15; 1g und 2.1 und 3.17; 1g und 2.2 und 3.17; 1g und 2.3 und 3.17; 1g und 2a.1 und 3.17; 1g und 2a.2 und 3.17; 1g und 2a.3 und 3.17; 1g und 2a.4 und 3.17; 1g und 2a.5 und 3.17; 1g und 2a.6 und 3.17; 1g und 2a.7 und 3.17; 1g und 2a.8 und 3.17.

Beispiele für erfindungsgemäß bevorzugt Arzneimittelkombinationen sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1h und 2.1 und 3.9; 1h und 2.2 und 3.9; 1h und 2.3 und 3.9; 1h und 2a.1 und 3.9; 1h und 2a.2 und 3.9; 1h und 2a.3 und 3.9; 1h und 2a.4 und 3.9; 1h und 2a.5 und 3.9; 1h und 2a.6 und 3.9; 1h und 2a.7 und 3.9; 1h und 2a.8 und 3.9; 1h und 2.1 und 3.10; 1h und 2.2 und 3.10; 1h und 2.3 und 3.10; 1h und 2a.1 und 3.10; 1h und 2a.2 und 3.10; 1h und 2a.3 und 3.10; 1h und 2a.4 und 3.10; 1h und 2a.5 und 3.10; 1h und 2a.6 und 3.10; 1h und 2a.7 und 3.10; 1h und 2a.8 und 3.10; 1h und 2.1 und 3.11; 1h und 2.2 und 3.11; 1h und 2.3 und 3.11; 1h und 2a.1 und 3.11; 1h und 2a.2 und 3.11; 1h und 2a.3 und 3.11; 1h und 2a.4 und 3.11; 1h und 2a.5 und 3.11; 1h und 2a.6 und 3.11; 1h und 2a.7 und 3.11; 1h und 2a.8 und 3.11; 1h und 2.1 und 3.15; 1h und 2.2 und 3.15; 1h und 2.3 und 3.15; 1h und 2a.1 und 3.15; 1h und 2a.2 und 3.15; 1h und 2a.3 und 3.15; 1h und 2a.4 und 3.15; 1h und 2a.5 und 3.15; 1h und 2a.6 und 3.15; 1h und 2a.7 und 3.15; 1h und 2a.8 und 3.15; 1h und 2.1 und 3.17; 1h und 2.2 und 3.17; 1h und 2.3 und 3.17; 1h und

2a.1 und 3.17; 1h und 2a.2 und 3.17; 1h und 2a.3 und 3.17; 1h und 2a.4 und 3.17; 1h und 2a.5 und 3.17; 1h und 2a.6 und 3.17; 1h und 2a.7 und 3.17; 1h und 2a.8 und 3.17.

Beispiele für erfindungsgemäß bevorzugt Arzneimittelkombinationen sind Kombinationen enthaltend die Verbindungen 1i und 2.1 und 3.9; 1i und 2.2 und 3.9; 1i und 2.3 und 3.9; 1i und 2a.1 und 3.9; 1i und 2a.2 und 3.9; 1i und 2a.3 und 3.9; 1i und 2a.4 und 3.9; 1i und 2a.5 und 3.9; 1i und 2a.6 und 3.9; 1i und 2a.7 und 3.9; 1i und 2a.8 und 3.9; 1i und 2.1 und 3.10; 1i und 2.2 und 3.10; 1i und 2.3 und 3.10; 1i und 2a.1 und 3.10; 1i und 2a.2 und 3.10; 1i und 2a.3 und 3.10; 1i und 2a.4 und 3.10; 1i und 2a.5 und 3.10; 1i und 2a.6 und 3.10; 1i und 2a.7 und 3.10; 1i und 2a.8 und 3.10; 1i und 2.1 und 3.11; 1i und 2.2 und 3.11; 1i und 2.3 und 3.11; 1i und 2a.1 und 3.11; 1i und 2a.2 und 3.11; 1i und 2a.3 und 3.11; 1i und 2a.4 und 3.11; 1i und 2a.5 und 3.11; 1i und 2a.6 und 3.11; 1i und 2a.7 und 3.11; 1i und 2a.8 und 3.11; 1i und 2.1 und 3.15; 1i und 2.2 und 3.15; 1i und 2.3 und 3.15; 1i und 2a.1 und 3.15; 1i und 2a.2 und 3.15; 1i und 2a.3 und 3.15; 1i und 2a.4 und 3.15; 1i und 2a.5 und 3.15; 1i und 2a.6 und 3.15; 1i und 2a.7 und 3.15; 1i und 2a.8 und 3.15; 1i und 2.1 und 3.17; 1i und 2.2 und 3.17; 1i und 2.3 und 3.17; 1i und 2a.1 und 3.17; 1i und 2a.2 und 3.17; 1i und 2a.3 und 3.17; 1i und 2a.4 und 3.17; 1i und 2a.5 und 3.17; 1i und 2a.6 und 3.17; 1i und 2a.7 und 3.17; 1i und 2a.8 und 3.17.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1, 2 und 3 erfolgt üblicherweise so, daß das Kation 1' , die Verbindung 2 (bezogen auf freie Base) sowie die Verbindung 3 gemeinsam in Dosierungen von 0,01 bis 10000µg, bevorzugt von 0,1 bis 5000µg, bevorzugt von 25 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 50 bis 1000µg pro Einmalgabe enthalten sind.

Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 , 2 und 3 eine solche Menge an Wirkstoff, daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe etwa 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 40µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg,

430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg, 530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg, 580µg, 585µg, 590µg, 595µg, 600µg, 605µg, 610µg, 615µg, 620µg, 625µg, 630µg, 635µg, 640µg, 645µg, 650µg, 655µg, 660µg, 665µg, 670µg, 675µg, 680µg, 685µg, 690µg, 695µg, , 700µg, 705µg, 710µg, 715µg, 720µg, 725µg, 730µg, 735µg, 740µg, 745µg, 750µg, 755µg, 760µg, 765µg, 770µg, 775µg, 780µg, 785µg, 790µg, 795µg, , 800µg, 805µg, 810µg, 815µg, 820µg, 825µg, 830µg, 835µg, 840µg, 845µg, 850µg, 855µg, 860µg, 865µg, 870µg, 875µg, 880µg, 885µg, 890µg, 895µg, , 900µg, 905µg, 910µg, 915µg, 920µg, 925µg, 930µg, 935µg, 940µg, 945µg, 950µg, 955µg, 960µg, 965µg, 970µg, 975µg, 980µg, 985µg, 990µg, 995µg, , 1000µg, 1005µg, 1010µg, 1015µg, 1020µg, 1025µg, 1030µg, 1035µg, 1040µg, 1045µg, 1050µg, 1055µg, 1060µg, 1065µg, 1070µg, 1075µg, 1080µg, 1085µg, 1090µg, 1095µg, , 1100µg, 1105µg, 1110µg, 1115µg, 1120µg, 1125µg, 1130µg, 1135µg, 1140µg, 1145µg, 1150µg, 1155µg, 1160µg, 1165µg, 1170µg, 1175µg, 1180µg, 1185µg, 1190µg, 1195µg, , 1200µg, 1205µg, 1210µg, 1215µg, 1220µg, 1225µg, 1230µg, 1235µg, 1240µg, 1245µg, 1250µg, 1255µg, 1260µg, 1265µg, 1270µg, 1275µg, 1280µg, 1285µg, 1290µg, 1295µg, , 1300µg, 1305µg, 1310µg, 1315µg, 1320µg, 1325µg, 1330µg, 1335µg, 1340µg, 1345µg, 1350µg, 1355µg, 1360µg, 1365µg, 1370µg, 1375µg, 1380µg, 1385µg, 1390µg, 1395µg, 1400µg, 1405µg, 1410µg, 1415µg, 1420µg, 1425µg, 1430µg, 1435µg, 1440µg, 1445µg, 1450µg, 1455µg, 1460µg, 1465µg, 1470µg, 1475µg, 1480µg, 1485µg, 1490µg, 1495µg, 1500µg, 1505µg, 1510µg, 1515µg, 1520µg, 1525µg, 1530µg, 1535µg, 1540µg, 1545µg, 1550µg, 1555µg, 1560µg, 1565µg, 1570µg, 1575µg, 1580µg, 1585µg, 1590µg, 1595µg, oder ähnliches beträgt. Für den Fachmann ist ersichtlich, daß vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen ist. Schwankungen um etwa ± 2,5 µg, insbesondere Schwankungen im Dezimalbereich sind, wie für den Fachmann ersichtlich, ebenfalls umfaßt.

Im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen können pro Einmalgabe beispielsweise 0,1 - 1000µg einer Verbindung der Formel **1** appliziert werden. Bevorzugt werden pro Einmalgabe 1 - 500 µg, besonders bevorzugt 3 - 100 µg der Verbindung der Formel **1** appliziert, wobei ein Dosierungsbereich von 5 - 75µg, bevorzugt von 7 - 50 µg erfindungsgemäß bevorzugt ist. Besonders bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Arzneimittel in einer solchen Menge appliziert, dass pro Einmalgabe 9 - 40 µg, besonders bevorzugt 11 - 30µg, ferner bevorzugt 12 - 25 µg der Verbindung der Formel **1** verabreicht

werden. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 5µg, 7,5µg, 10µg, 12,5µg, 15µg, 17,5µg, 20µg, 22,5µg, 25µg, 27,5µg, 30µg, 32,5µg, 35µg, 37,5µg, 40µg, 42,5µg, 45µg, 47,5µg, 50µg, 52,5µg, 55µg, 57,5µg, 60µg, 62,5µg, 65µg, 67,5µg, 70µg, 72,5µg oder 75µg einer Verbindung der Formel **1** appliziert werden.

Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können im Falle des Kations **1a'** solche Mengen an Anticholinergikum appliziert werden, dass pro Einmalgabe 1 - 500µg, bevorzugt 5 - 300 µg, besonders bevorzugt 15-200 µg enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 40µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg oder 200µg **1a'** appliziert werden. Die jeweils entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes **1a** oder gegebenenfalls zum Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Glycopyrroniums **1a'** erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis viermal täglich, wobei die zwei- bis dreimal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist. Gelangt das erfindungsgemäß bevorzugte Diasteromer **(3R,2'R)-1a** zum Einsatz, kann die Applikation der o.g. Wirkstoffmengen gegebenenfalls auch einmal täglich erfolgen.

Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, im Falle des Kations **1b** solche Mengen an Anticholinergikum appliziert werden, dass pro Einmalgabe 50 - 1000µg, bevorzugt 100 - 800µg, besonders bevorzugt 200 - 700µg, besonders bevorzugt 300 - 600µg **1b'** enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 300µg, 350µg, 400µg, 450µg, 500µg, 550µg, oder 600µg **1b'** appliziert werden. Die jeweils entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes **1b** oder gegebenenfalls zum Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Kations **1b'** erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis dreimal täglich, wobei die ein- bis zweimal, besonders bevorzugt die einmal tägliche Applikation inbesondere im Falle der Applikation der enantiomerenreinen Verbindungen **1b-en** erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, im Falle der Kationen **1c'** bis **1e'** solche Mengen an Anticholinergikum (**1c'**, **1d'** oder **1e'**) appliziert werden, dass pro Einmalgabe 1 - 500µg, bevorzugt 5 - 300 µg, besonders bevorzugt 10-200 µg **1c'**, **1d'** oder **1e'** enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 10µg, 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 40µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg oder 200µg **1c'**, **1d'** oder **1e'** appliziert werden. Die jeweils entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes **1c**, **1d** oder **1e** oder gegebenenfalls zum Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar.
Im Falle der Kationen **1c**, **1d** oder **1e** erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis dreimal täglich, wobei die ein- bis zweimal, besonders bevorzugt die einmal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können im Falle des Kations **1f'** solche Mengen an Anticholinergikum (**1f'**) appliziert werden, dass pro Einmalgabe 1 - 500µg, bevorzugt 5 - 300 µg, besonders bevorzugt 15-200 µg **1f'** enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 40µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg oder 200µg **1f'** appliziert werden. Die jeweils entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes **1f** oder gegebenenfalls zum Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Oxitropiums **1f'** erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis viermal täglich, wobei die zwei- bis dreimal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können im Falle des Kations **1g'** solche Mengen an Anticholinergikum (**1g'**) appliziert werden, dass pro Einmalgabe 1 - 500µg, bevorzugt 5 - 300 µg, besonders bevorzugt 15-200 µg **1g'** enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 40µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg,

120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg oder 200µg **1g'** appliziert werden. Die jeweils entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes **1g** oder gegebenenfalls zum Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Flutropiums **1g'** erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis viermal täglich, wobei die zwei- bis dreimal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können im Falle des Kations **1h'** solche Mengen an Anticholinergikum (**1h'**) appliziert werden, dass pro Einmalgabe 1 - 500µg, bevorzugt 5 - 300 µg, besonders bevorzugt 20-200 µg **1h'** enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 40µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg oder 200µg **1h'** appliziert werden. Die jeweils entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes **1h** oder gegebenenfalls zum Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Ipratropiums **1h'** erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis viermal täglich, wobei die zwei- bis dreimal, besonders bevorzugt die dreimal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können im Falle des Kations **1i'** solche Mengen an Anticholinergikum (**1i'**) appliziert werden, dass pro Einmalgabe 1000 - 6500µg, bevorzugt 2000 - 6000µg, besonders bevorzugt 3000 - 5500µg, besonders bevorzugt 4000 - 5000µg **1i'** enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 3500µg, 3750µg, 4000µg, 4250µg, 4500µg, 4750µg, oder 5000µg **1i'** appliziert werden. Die jeweils entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes **1i** oder gegebenenfalls zum Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Trospiums **1i'** erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis viermal täglich, wobei die zwei- bis dreimal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können im Falle der Verbindungen **2** bezogen auf freie Base solche Mengen appliziert werden, dass pro Einmalgabe 1 - 500µg, bevorzugt 5 - 300 µg, besonders bevorzugt 15-200 µg enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 40µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg oder 200µg **2** appliziert werden. Die jeweils entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes **2** oder gegebenenfalls zum Einsatz gelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Insbesondere im Falle der Verbindung **2a.1** erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis dreimal täglich, wobei die ein- bis zweimal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

Ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können im Falle der Verbindungen **3** solche Mengen appliziert werden, dass pro Einmalgabe etwa 1 - 1500 µg verabreicht werden. Bevorzugt werden solche Mengen an **3** appliziert, dass pro Einmalgabe 5 - 1000µg **3** enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 10µg, 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 40µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg, 530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg, 580µg, 585µg, 590µg, 595µg, 600µg, 605µg, 610µg, 615µg, 620µg, 625µg, 630µg, 635µg, 640µg, 645µg, 650µg, 655µg, 660µg, 665µg, 670µg, 675µg, 680µg, 685µg, 690µg, 695µg, 700µg, 705µg, 710µg, 715µg, 720µg, 725µg, 730µg, 735µg, 740µg, 745µg, 750µg, 755µg, 760µg, 765µg, 770µg, 775µg, 780µg, 785µg, 790µg, 795µg, 800µg, 805µg, 810µg, 815µg, 820µg, 825µg, 830µg, 835µg, 840µg, 845µg, 850µg, 855µg, 860µg, 865µg, 870µg, 875µg, 880µg, 885µg, 890µg, 895µg, 900µg, 905µg, 910µg, 915µg, 920µg, 925µg, 930µg,

935µg, 940µg, 945µg, 950µg, 955µg, 960µg, 965µg, 970µg, 975µg, 980µg, 985µg, 990µg, 995µg oder 1000µg **3** appliziert werden. Bei gegebenenfalls zum Einsatz gelangenden Salzen oder Derivaten von **3** ist die entsprechende Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes/Derivates für den Fachmann je nach Wahl des Salzes/Derivates aus vorstehenden Werten leicht berechenbar.

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

Als inhalierbare Darreichungsformen kommen insbesondere Inhalationspulver in Betracht. 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. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können die Wirkstoffkombination aus **1** , **2** und **3** entweder gemeinsam in einer oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

A) Inhalationspulver enthaltend erfindungsgemäße Wirkstoffkombinationen:

Die erfindungsgemäßen Inhaltionspulver können **1** , **2** und **3** entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen enthalten.

Sind die Wirkstoffe **1** , **2** und **3** im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose, Trehalose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhaltionspulver 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 Hilfststoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9μm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. In besonders bevorzugten Inhalationspulvern ist der Hilfsstoff durch eine mittlere Teilchengröße von 12 bis 35 μm, besonders bevorzugt von 13 bis 30 μm gekennzeichnet. Ferner sind insbesondere solche Inhalationspulver besonders bevorzugt, in denen der 10%-Feinanteil etwa 1 bis 4 μm, bevorzugt etwa 1,5 bis 3 μm beträgt.

Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im hier verwendeten Sinne der 50 % - Wert aus der Volumenverteilung gemessen mit einem Laserdiffraktometer nach der Trockendispersionsmethode verstanden. Analog ist unter dem 10 % - Feinanteil im hier verwendeten Sinne der 10 % - Wert aus der mit einem Laserdiffraktometer gemessenen Volumenverteilung zu verstehen.

Für die erfindungsgemäßen Pulverformulierungen werden bevorzugt Hilfsstoffe hoher Kristallinität verwendet. Diese Kristallinität kann anhand der beim Lösen des Hilfsstoffs freiwerdenden Enthalpie (Lösungsenthalpie) beurteilt werden. Im Falle des erfindungsgemäß besonders bevorzugt zum Einsatz gelangenden Hilfsstoffs Lactosemonohydrat, wird vorzugsweise Lactose verwendet, die durch eine Lösungsenthalpie von $\geq$ 45 J/g, bevorzugt von $\geq$ 50 J/g, besonders bevorzugt von $\geq$ 52 J/g gekennzeichnet ist.

Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhaltionspulver mikronisierter Wirkstoff **1** , **2** und **3**, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10μm, besonders bevorzugt von 1 bis 5μm, der Hilfsstoffmischung beigemischt.

Nach Einwaage der Ausgangsmaterialien erfolgt die Herstellung der Inhalationspulver aus dem Hilfsstoff und den Wirkstoffen **1** , **2** und **3** unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren an. Hierbei sei beispielsweise auf die Offenbarung der WO 02/30390 verwiesen.

Die erfindungsgemäßen Inhaltionspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl **1** , **2** als auch **3** enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich **1** , **2** oder **3** 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 physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff 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 Hilfsstoff 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 Kapseln 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 8 vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12, sowie Luftdurchlaßlöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstandes.

Für die Anwendung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver enthaltend **1** , **2** und **3** mittels pulverhaltiger Kapseln werden besonders bevorzugt solche Kapseln verwendet, deren Material ausgewählt ist aus der Gruppe der synthetischen Kunststoffe, besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylen, Polycarbonat, Polyester, Polypropylen und Polyethylenterephthalat. Besonders bevorzugt sind als synthetische Kunststoffmaterialien Polyethylen, Polycarbonat oder Polyethylenterephthalat. Wird Polyethylen als eines der erfindungsgemäß besonders bevorzugten Kapselmaterialien verwendet, gelangt vorzugsweise Polyethylen mit einer Dichte zwischen 900 und 1000 kg/m^3, bevorzugt von 940 - 980 kg/m^3 , besonders bevorzugt von etwa 960 - 970 kg/m^3 (high-density Polyethylen) zur Anwendung.

Die synthetischen Kunststoffe im Sinne der Erfindung können vielseitig mittels dem im Stand der Technik bekannten Herstellverfahren verarbeitet werden. Bevorzugt im Sinne der Erfindung wird die spritzgusstechnische Verarbeitung der Kunststoffe. Besonders bevorzugt wird die Spritzgusstechnik unter Verzicht auf die Verwendung von Formtrennmitteln. Dieses Herstellverfahren ist wohldefiniert und durch eine besonders gute Reproduzierbarkeit gekennzeichnet.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Kapseln, die vorstehend genannte erfindungsgemäße Inhalationspulver mit **1** , **2** und **3** enthalten. Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend gennannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg, bevorzugt von 3 bis 20mg, bevorzugt 5 bis 10 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für **1** , **2** und **3** genannten Dosierungen pro Einmalgabe. Wie bereits vorstehend erläutert umfaßt die vorliegende Erfindung ferner ein Kit bestehend aus zwei Kapseln, die jeweils einen der Wirkstoffe **1** , **2** und **3** gegebenenfalls in Kombination mit einem der vorstehend genannten physiologisch verträglichen Hilfsstoffe enthalten.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Inhalationskit, bestehend aus einer oder mehrerer der vorstehend beschriebenen, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßem Inhalationspulver mit **1** , **2** und **3** gekennzeichneten Kapseln in Verbindung mit dem Inhalator gemäß Figur 1.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der vorstehend genannten, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßem Inhalationspulver mit **1** , **2** und **3** gekennzeichneten Kapseln, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma.

Die Darstellung von befüllten Kapseln, die die erfindungsgemäßen Inhalationspulver enthalten, erfolgt nach im Stand der Technik bekannten Verfahren durch Befüllung der leeren Kapseln mit den erfindungsgemäßen Inhalationspulvern.

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhaltionsaerosole 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 alle gelöst, alle dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die anderen dispergiert enthalten sein können.

Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhaltionsaerosole 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 Verwendnung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a und TG227 und Mischungen derselben.

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

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhaltionsaerosole 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 Inhaltionaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten.

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

C) Treibgasfreie Inhaltionslösungen oder Suspensionen:

Besonders bevorzugt erfolgt die Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhaltionssuspensionen. 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 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozente 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 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 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 von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

Erfindungsgemäß kann in der vorliegenden Formulierung auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder

Komplexbildner verzichtet werden. Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en). In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg / 100 ml, bevorzugt unter 50 mg/ 100ml, besonders beovorzugt unter 20 mg/ 100ml. Generell sind solche Inhaltionslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhaltionslösungen 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, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu denZusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.
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 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 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 Inhaltionslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 μL, bevorzugt weniger als 50 μL, besonders bevorzugt zwischen 20 und 30 μL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 μm, bevorzugt weniger als 10 μm, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

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

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

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

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

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 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.
Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung

Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

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.

Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchen- bzw. Tröpfchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sprerrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

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

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseobereil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

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

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.

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 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 Figuren 6 a/b der WO 97/12687, auf die an dieser Stelle vollinhaltlich Bezug genommen wird, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

Figur 6a der WO 97/12687 zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 6b der WO 97/12687 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 Gehäuseobereil 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.

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

Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhaltionslösungen 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 Inhaltionslösungen oder 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 Inhaltionslösungen oder Suspensionen enthalten.

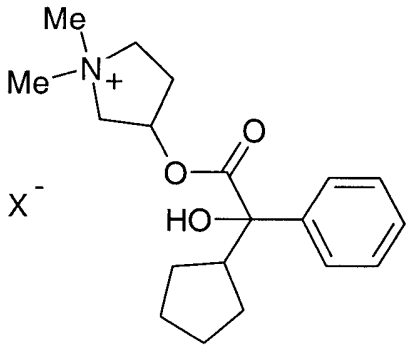
Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich 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.

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

Patentansprüche

1) Arzneimittel gekennzeichnet durch den Gehalt an einem oder mehreren, bevorzugt einem Anticholinergikum **1** in Kombination mit einem oder mehreren Betamimetika **2** sowie einem oder mehreren Steroiden **3**, gegebenenfalls in Kombination mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen, wobei das Anticholinergikum **1** ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

a) Verbindungen der Formel **1a**,



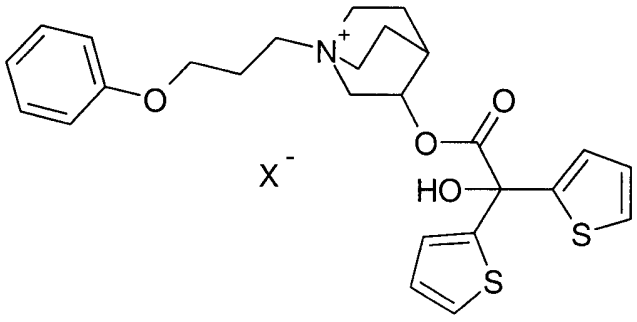
1a,

worin

X^- ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat, bedeutet gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate, bedeutet,

gegebenenfalls in Form Ihrer Diasteromere, Mischungen ihrer Diasteromere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate;

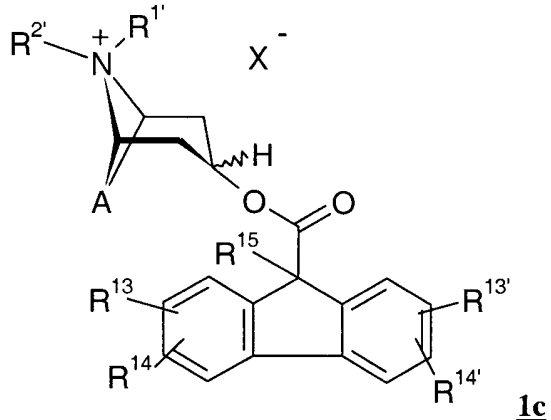
b) Verbindungen der Formel **1b**



1b

worin X $^-$ die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann,
gegebenenfalls in Form Ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate,
sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate;

c) Verbindungen der Formel **1c**

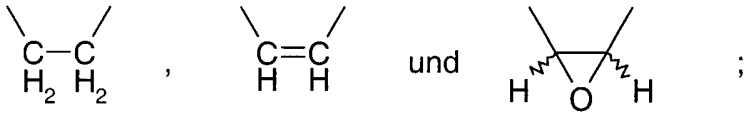


1c

worin

X $^-$ die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann und worin

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus den Gruppen



;

R^{15} Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Ethyl, $-CF_3$, CHF_2 oder Fluor;

$R^{1'}$ und $R^{2'}$ gleich oder verschieden, C_1-C_5-Alkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch C_3-C_6-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen,

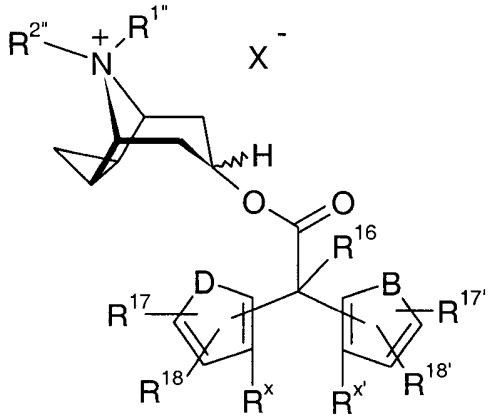
oder

$R^{1'}$ und $R^{2'}$ gemeinsam eine $-C_3$-C_5-Alkylenbrücke;

R^{13}, R^{14}, $R^{13'}$ und $R^{14'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, $-C_1$-C_4-Alkyl, $-C_1$-C_4-Alkyloxy, Hydroxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO_2 oder Halogen,

bedeuten;

d) Verbindungen der Formel **1d**



1d

worin X^- die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann und worin

D und B gleich oder verschieden, bevorzugt gleich O, S, NH, CH_2, CH=CH oder $N(C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl})$;

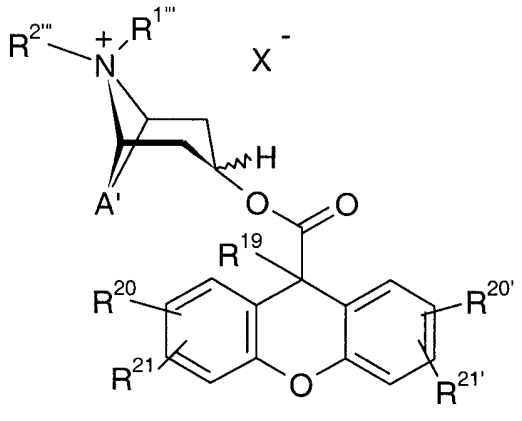
R^{16} Wasserstoff, Hydroxy, $-C_1\text{-}C_4$-Alkyl, $-C_1\text{-}C_4$-Alkyloxy, $-C_1\text{-}C_4$-Alkylen-Halogen, $-O\text{-}C_1\text{-}C_4$-Alkylen-Halogen, $-C_1\text{-}C_4$-Alkylen-OH, $-CF_3$, CHF_2, $-C_1\text{-}C_4$-Alkylen-$C_1\text{-}C_4$-alkyloxy, $-O\text{-}COC_1\text{-}C_4$-Alkyl, $-O\text{-}COC_1\text{-}C_4$-Alkylen-halogen, $-C_1\text{-}C_4$-Alkylen-$C_3\text{-}C_6$-cycloalkyl, $-O\text{-}COCF_3$ oder Halogen;

$R^{1"}$ und $R^{2"}$ gleich oder verschieden, $-C_1\text{-}C_5$-Alkyl, das gegebenenfalls durch $-C_3\text{-}C_6$-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann, oder
$R^{1"}$ und $R^{2"}$ gemeinsam eine $-C_3\text{-}C_5$-Alkylenbrücke;

R^{17}, R^{18}, $R^{17'}$ und $R^{18'}$, gleich oder verschieden, Wasserstoff, $-C_1\text{-}C_4$-Alkyl, $-C_1\text{-}C_4$-Alkyloxy, Hydroxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO_2 oder Halogen;

R^X und $R^{X'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, $-C_1\text{-}C_4$-Alkyl, $-C_1\text{-}C_4$-Alkyloxy, Hydroxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO_2 oder Halogen, oder
R^X und $R^{X'}$ gemeinsam eine Einfachbindung oder eine der zweibindigen Gruppen O, S, NH, CH_2, $CH_2\text{-}CH_2$, $N(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})$, $CH(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})$ und $-C(C_1\text{-}C_4\text{-alkyl})_2$, bedeuten;

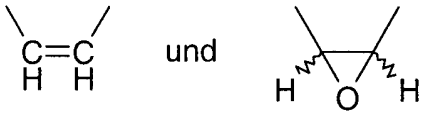
e) Verbindungen der Formel **1e**



1e

worin X^- die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann und worin

A' eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



;

R^{19} Hydroxy, Methyl, Hydroxymethyl, Ethyl, $-CF_3$, CHF_2 oder Fluor;

$R^{1'''}$ und $R^{2'''}$ gleich oder verschieden, C_1-C_5-Alkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch C_3-C_6-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen,
oder
$R^{1'''}$ und $R^{2'''}$ gemeinsam eine $-C_3$-C_5-Alkylenbrücke;

R^{20}, R^{21}, $R^{20'}$ und $R^{21'}$ gleich oder verschieden, Wasserstoff, $-C_1$-C_4-Alkyl, $-C_1$-C_4-Alkyloxy, Hydroxy, $-CF_3$, $-CHF_2$, CN, NO_2 oder Halogen,

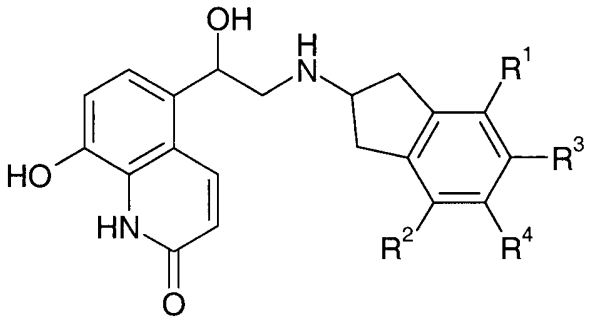
bedeuten;

f) Oxitropiumsalzen (**1f**), Flutropiumsalzen (**1g**), Ipratropiumsalzen (**1h**) und Trospiumsalzen (**1i**),

gegebenenfalls in Kombination mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen.

2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Betamimetikum **2**, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Albuterol, Bambuterol, Bitolterol, Broxaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenaline, Ibuterol, Isoetharine, Isoprenaline, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrin, Metaproterenol, Orciprenalin, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrin, Salmeterol, Salmefamol, Soterenot, Sulphonterol, Tiaramide, Terbutalin, Tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)-ethylamino]-hexyloxy}-butyl)-benzenesulfoneamid, , 4-Hydroxy-7-[2-{[2-{[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulphonyl}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-butyloxyphenyl)-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, 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol, sowie den Verbindungen der Formel **2a**



2a

worin

R^1 und R^2 gleich oder verschieden Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl;

R^3 und R^4 gleich oder verschieden Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, -O-C_1-C_4-Alkyl, - C_1-C_4-Alkylen-O-C_1-C_4-Alkyl oder

R^3 und R^4 gemeinsam eine der verbrückenden Gruppen - C_1-C_4-Alkylen- oder -O-C_1-C_4-Alkylen-O-, bedeuten,

gegebenenfalls in Form der Racemate, Enantiomere, Diasteromere sowie gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze und Hydrate oder Solvate.

3) Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Steroid **3** ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Prednisolon (**3.1**), Prednison (**3.2**), Butixocortpropionat (**3.3**), RPR-106541 (**3.4**), Flunisolid (**3.5**), Beclomethason (**3.6**), Triamcinolon (**3.7**), Budesonid (**3.8**), Fluticason (**3.9**), Mometason (**3.10**), Ciclesonid (**3.11**), Rofleponid (**3.12**), ST-126 (**3.13**), Dexamethason (**3.14**), 6α,9α-Difluoro-17α-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbothionsäure (S)-fluoromethylester (**3.15**), 6α,9α-Difluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3-

oxo-17α-propionyloxy-androsta-1,4-dien-17β-carbothionsäure (S)-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl)ester (**3.16**) und Etiprednol-dichloroacetat (**3.17**), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Diastereomere und gegebenenfalls in Form ihrer Salze und Derivate, ihrer Solvate und/oder Hydrate.

4) Arzneimittel nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Betamimetikum Verbindungen der Formel **2a** eingesetzt werden, worin

R^1 und R^2 gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R^3 und R^4 gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Methoxy, Ethoxy, Methyoxymethyl, oder Methoxyethyl, oder R^3 und R^4 gemeinsam eine der verbrückenden Gruppen Propylen, Butylen, -O-Ethylen-O- oder -O-Propylen-O- bedeuten.

5) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe **1** , **2** und **3** entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei oder drei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.

6) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß eine einmalige Applikation einer Dosierung der Wirkstoffkombination **1** , **2** und **3** von 0,01 bis 10000μg, bevorzugt von 0,1 bis 5000μg entspricht.

7) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.

8) Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder -suspensionen handelt.

9) Arzneimittel nach Anspruch 8, 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 Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander enthält.

10) Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe **1** , **2** und **3** enthält.

11) Arzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches **1** , **2** und **3** in gelöster oder dispergierter Form enthält.

12) Arzneimittel nach Anspruch 8, 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.

13) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen.

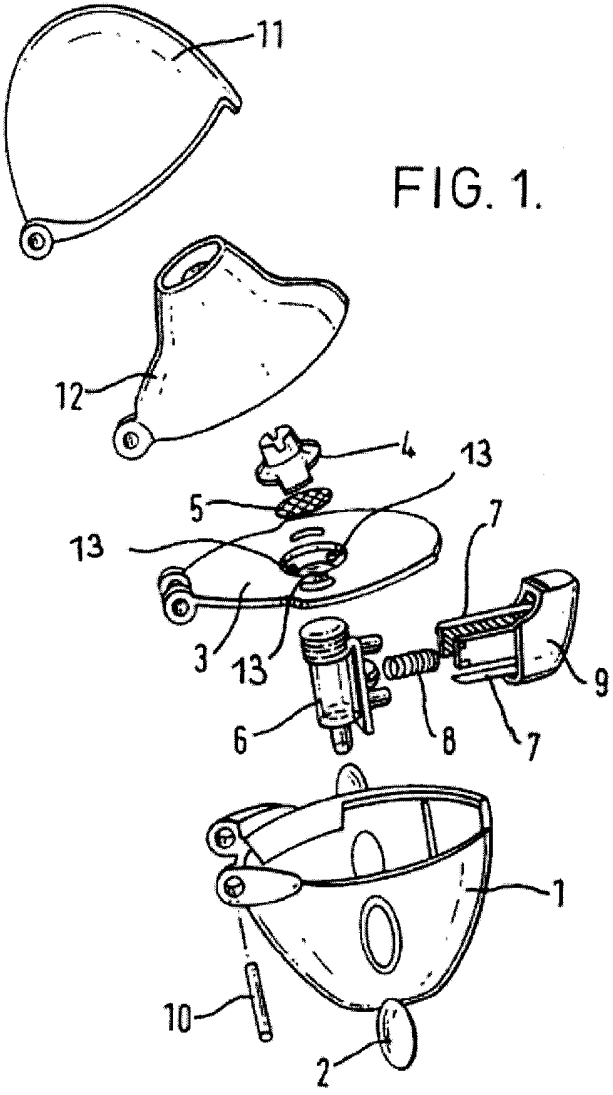


FIG. 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/061679

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/40 A61P11/06 A61P11/00 A61K31/573 A61K31/137

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)
A61K A61P

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.
X	WO 2004/022058 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; PAIRET, MICHEL; MEADE, CHRI) 18 March 2004 (2004-03-18)	1-13
Y		1-13
X	WO 03/000241 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; MEADE, CHRISTOPHER, JOHN, MONTAGUE; PI) 3 January 2003 (2003-01-03)	1-13
Y	claims; examples	1-13
X	WO 2004/019985 A (CIPLA LTD; LULLA, AMAR; MALHOTRA, GEENA; WAIN, CHRISTOPHER, PAUL) 11 March 2004 (2004-03-11)	1-13
Y	the whole document	1-13

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 July 2006	14. 09. 2006

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

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/061679

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EMERMAN C L ET AL: "CHANGES IN SERUM CATECHOLAMINE LEVELS DURING ACUTE BRONCHOSPASM" ANNALS OF EMERGENCY MEDICINE, LANSING, MI, US, vol. 22, December 1993 (1993-12), pages 1836-1841, XP000979844 ISSN: 0196-0644 the whole document	1-13
X	JOE R H ET AL: "Emergency department asthma treatment protocol" ANNALS OF PHARMACOTHERAPY 1992 UNITED STATES, vol. 26, no. 4, 1992, pages 472-476, XP009070042 ISSN: 1060-0280 table 1	1-13
X	WO 00/28979 A (SKYEPHARMA AG; KELLER, MANFRED; MUELLER-WALZ, RUDI) 25 May 2000 (2000-05-25) claim 11; example 8	1-13
Y	WO 00/69468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; PAIRET, MICHEL; REICHL, RICHARD; WALLA) 23 November 2000 (2000-11-23) claims 1,2	1-13
A	WO 98/21183 A (NOE, CHRISTIAN, R; MUTSCHLER, ERNST; LAMBRECHT, GUENTER; ELGERT, MICHA) 22 May 1998 (1998-05-22) cited in the application claims	1-13
P,X	WO 2005/110402 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; COLLINGWOOD, STEPHEN, PAUL) 24 November 2005 (2005-11-24) pages 8,12; claims	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/061679

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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:

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:

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).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

See supplemental sheet

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

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.:

1-13

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International application No.
PCT/EP2006/061679

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims: 1-13

Medicament containing one or several anticholinergic agents of formula (1a) combined with one or several betamimetic agents 2 and one or several steroids, and the use thereof for treating inflammatory or obstructive respiratory diseases.

---

2. Claims: 1-13

Medicament containing one or several anticholinergic agents of formula (1b) combined with one or several betamimetic agents 2 and one or several steroids, and the use thereof for treating inflammatory or obstructive respiratory diseases.

---

3. Claims: 1-13

Medicament containing one or several anticholinergic agents of formula (1c) combined with one or several betamimetic agents 2 and one or several steroids, and the use thereof for treating inflammatory or obstructive respiratory diseases.

---

4. Claims: 1-13

Medicament containing one or several anticholinergic agents of formula (1d) combined with one or several betamimetic agents 2 and one or several steroids, and the use thereof for treating inflammatory or obstructive respiratory diseases.

---

5. Claims: 1-13

Medicament containing one or several anticholinergic agents of formula (1e) combined with one or several betamimetic agents 2 and one or several steroids, and the use thereof for treating inflammatory or obstructive respiratory diseases.

6. Claims: 1-13

Medicament containing one or several anticholinergic agents of formula (1f) (oxitropium salts) combined with one or several betamimetic agents 2 and one or several steroids, and the use thereof for treating inflammatory or obstructive respiratory diseases.

---

7. Claims: 1-13

Medicament containing one or several anticholinergic agents of formula (1g) (flutropium salts) combined with one or several betamimetic agents 2 and one or several steroids, and the use thereof for treating inflammatory or obstructive respiratory diseases.

---

8. Claims: 1-13

Medicament containing one or several anticholinergic agents of formula (1h) (ipratropium salts) combined with one or several betamimetic agents 2 and one or several steroids, and the use thereof for treating inflammatory or obstructive respiratory diseases.

---

9. Claims: 1-13

Medicament containing one or several anticholinergic agents of formula (1i) (trospium salts) combined with one or several betamimetic agents 2 and one or several steroids, and the use thereof for treating inflammatory or obstructive respiratory diseases.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/061679

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004022058 A	18-03-2004	AU 2003255289 A1	29-03-2004
		BR 0313526 A	28-06-2005
		CA 2495454 A1	18-03-2004
		CN 1688308 A	26-10-2005
		DE 10237739 A1	26-02-2004
		EP 1530471 A1	18-05-2005
		JP 2006501253 T	12-01-2006
		MX PA05001823 A	19-04-2005
WO 03000241 A	03-01-2003	AU 2002316935 A1	08-01-2003
		CA 2455167 A1	03-01-2003
		DE 10130371 A1	02-01-2003
		EP 1408967 A2	21-04-2004
		JP 2005502608 T	27-01-2005
		MX PA03011515 A	18-03-2004
WO 2004019985 A	11-03-2004	AU 2003260754 A1	19-03-2004
		CA 2496699 A1	11-03-2004
		EP 1531866 A1	25-05-2005
		JP 2005539046 T	22-12-2005
		US 2006035874 A1	16-02-2006
WO 0028979 A	25-05-2000	AT 233550 T	15-03-2003
		AU 756852 B2	23-01-2003
		AU 6457899 A	05-06-2000
		CA 2347856 A1	25-05-2000
		CN 1326341 A	12-12-2001
		CZ 20011553 A3	12-09-2001
		DE 59904488 D1	10-04-2003
		DK 1131059 T3	30-06-2003
		EP 1131059 A1	12-09-2001
		ES 2192866 T3	16-10-2003
		HU 0104226 A2	28-02-2002
		JP 2002529498 T	10-09-2002
		NO 20012346 A	26-06-2001
		NZ 511527 A	25-10-2002
		PL 347640 A1	22-04-2002
		PT 1131059 T	31-07-2003
		RU 2221552 C2	20-01-2004
		SK 6322001 A3	07-01-2002
		US 6645466 B1	11-11-2003
		ZA 200103627 A	09-05-2001
WO 0069468 A	23-11-2000	AT 245976 T	15-08-2003
		AU 775588 B2	05-08-2004
		AU 4754500 A	05-12-2000
		BG 106095 A	28-06-2002
		BR 0010498 A	26-02-2002
		CA 2368583 A1	23-11-2000
		CN 1350465 A	22-05-2002
		CZ 20014055 A3	13-02-2002
		DE 19921693 A1	16-11-2000
		DK 1178832 T3	03-11-2003
		EA 4657 B1	24-06-2004
		EE 200100594 A	17-02-2003
		EP 1178832 A1	13-02-2002
		ES 2203470 T3	16-04-2004
		HR 20010828 A2	28-02-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/061679

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0069468 A		HU 0201103 A2	28-09-2002
		JP 2002544239 T	24-12-2002
		JP 2006188534 A	20-07-2006
		MX PA01011400 A	04-06-2002
		NO 20015359 A	02-11-2001
		NZ 515596 A	31-10-2003
		PL 352131 A1	28-07-2003
		PT 1178832 T	31-12-2003
		SK 16372001 A3	05-03-2002
		TR 200103233 T2	22-04-2002
		US 6455524 B1	24-09-2002
		ZA 200108942 A	26-08-2002
WO 9821183 A	22-05-1998	AU 745331 B2	21-03-2002
		AU 4856097 A	03-06-1998
		CA 2271276 A1	22-05-1998
		CN 1237159 A	01-12-1999
		DE 59709927 D1	28-05-2003
		DK 937041 T3	11-08-2003
		EP 0937041 A1	25-08-1999
		ES 2195121 T3	01-12-2003
		HU 9903791 A2	28-03-2000
		JP 2001504459 T	03-04-2001
		NO 991056 A	11-05-1999
		NZ 336202 A	27-10-2000
		PL 332595 A1	27-09-1999
		PT 937041 T	30-09-2003
		RU 2238936 C2	27-10-2004
		US 6307060 B1	23-10-2001
WO 2005110402 A	24-11-2005	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/061679

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K31/40 A61P11/06 A61P11/00 A61K31/573 A61K31/137

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K A61P

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	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/022058 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; PAIRET, MICHEL; MEADE, CHRI) 18. März 2004 (2004-03-18)	1-13
Y		1-13
X	WO 03/000241 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; MEADE, CHRISTOPHER, JOHN, MONTAGUE; PI) 3. Januar 2003 (2003-01-03)	1-13
Y	Ansprüche; Beispiele	1-13
X	WO 2004/019985 A (CIPLA LTD; LULLA, AMAR; MALHOTRA, GEENA; WAIN, CHRISTOPHER, PAUL) 11. März 2004 (2004-03-11)	1-13
Y	das ganze Dokument	1-13

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
25. Juli 2006	14. 09. 2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Blott, Catherine

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/061679

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EMERMAN C L ET AL: "CHANGES IN SERUM CATECHOLAMINE LEVELS DURING ACUTE BRONCHOSPASM" ANNALS OF EMERGENCY MEDICINE, LANSING, MI, US, Bd. 22, Dezember 1993 (1993-12), Seiten 1836-1841, XP000979844 ISSN: 0196-0644 das ganze Dokument	1-13
X	JOE R H ET AL: "Emergency department asthma treatment protocol" ANNALS OF PHARMACOTHERAPY 1992 UNITED STATES, Bd. 26, Nr. 4, 1992, Seiten 472-476, XP009070042 ISSN: 1060-0280 Tabelle 1	1-13
X	WO 00/28979 A (SKYEPHARMA AG; KELLER, MANFRED; MUELLER-WALZ, RUDI) 25. Mai 2000 (2000-05-25) Anspruch 11; Beispiel 8	1-13
Y	WO 00/69468 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; PAIRET, MICHEL; REICHL, RICHARD; WALLA) 23. November 2000 (2000-11-23) Ansprüche 1,2	1-13
A	WO 98/21183 A (NOE, CHRISTIAN, R; MUTSCHLER, ERNST; LAMBRECHT, GUENTER; ELGERT, MICHA) 22. Mai 1998 (1998-05-22) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-13
P,X	WO 2005/110402 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; COLLINGWOOD, STEPHEN, PAUL) 24. November 2005 (2005-11-24) Seiten 8,12; Ansprüche	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/061679

Feld II 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

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

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 III 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:

siehe Zusatzblatt

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 erfaßt:
1-13

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-13

   Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere Anticholinergika der Formel Ia in Kombination mit einem oder mehreren Betamimetika 2 sowie einem oder mehreren Steroiden, sowie ihre Verwendung zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen

   ---

2. Ansprüche: 1-13

   Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere Anticholinergika der Formel Ib in Kombination mit einem oder mehreren Betamimetika 2 sowie einem oder mehreren Steroiden, sowie ihre Verwendung zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen

   ---

3. Ansprüche: 1-13

   Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere Anticholinergika der Formel Ic in Kombination mit einem oder mehreren Betamimetika 2 sowie einem oder mehreren Steroiden, sowie ihre Verwendung zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen

   ---

4. Ansprüche: 1-13

   Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere Anticholinergika der Formel Id in Kombination mit einem oder mehreren Betamimetika 2 sowie einem oder mehreren Steroiden, sowie ihre Verwendung zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen

   ---

5. Ansprüche: 1-13

   Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere Anticholinergika der Formel Ie in Kombination mit einem oder mehreren Betamimetika 2 sowie einem oder mehreren Steroiden, sowie ihre Verwendung zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen

   ---

6. Ansprüche: 1-13

WEITERE ANGABEN PCT/ISA/ 210

Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere Anticholinergika der Formel If (Oxitropiumsalze) in Kombination mit einem oder mehreren Betamimetika 2 sowie einem oder mehreren Steroiden, sowie ihre Verwendung zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen

---

7. Ansprüche: 1-13

Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere Anticholinergika der Formel Ig (Flutropiumsalze) in Kombination mit einem oder mehreren Betamimetika 2 sowie einem oder mehreren Steroiden, sowie ihre Verwendung zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen

---

8. Ansprüche: 1-13

Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere Anticholinergika der Formel Ih (Ipratropiumslaze) in Kombination mit einem oder mehreren Betamimetika 2 sowie einem oder mehreren Steroiden, sowie ihre Verwendung zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen

---

9. Ansprüche: 1-13

Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere Anticholinergika der Formel Ii (Trospiumsalze) in Kombination mit einem oder mehreren Betamimetika 2 sowie einem oder mehreren Steroiden, sowie ihre Verwendung zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen

---

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/061679

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004022058 A	18-03-2004	AU 2003255289 A1	29-03-2004
		BR 0313526 A	28-06-2005
		CA 2495454 A1	18-03-2004
		CN 1688308 A	26-10-2005
		DE 10237739 A1	26-02-2004
		EP 1530471 A1	18-05-2005
		JP 2006501253 T	12-01-2006
		MX PA05001823 A	19-04-2005
WO 03000241 A	03-01-2003	AU 2002316935 A1	08-01-2003
		CA 2455167 A1	03-01-2003
		DE 10130371 A1	02-01-2003
		EP 1408967 A2	21-04-2004
		JP 2005502608 T	27-01-2005
		MX PA03011515 A	18-03-2004
WO 2004019985 A	11-03-2004	AU 2003260754 A1	19-03-2004
		CA 2496699 A1	11-03-2004
		EP 1531866 A1	25-05-2005
		JP 2005539046 T	22-12-2005
		US 2006035874 A1	16-02-2006
WO 0028979 A	25-05-2000	AT 233550 T	15-03-2003
		AU 756852 B2	23-01-2003
		AU 6457899 A	05-06-2000
		CA 2347856 A1	25-05-2000
		CN 1326341 A	12-12-2001
		CZ 20011553 A3	12-09-2001
		DE 59904488 D1	10-04-2003
		DK 1131059 T3	30-06-2003
		EP 1131059 A1	12-09-2001
		ES 2192866 T3	16-10-2003
		HU 0104226 A2	28-02-2002
		JP 2002529498 T	10-09-2002
		NO 20012346 A	26-06-2001
		NZ 511527 A	25-10-2002
		PL 347640 A1	22-04-2002
		PT 1131059 T	31-07-2003
		RU 2221552 C2	20-01-2004
		SK 6322001 A3	07-01-2002
		US 6645466 B1	11-11-2003
		ZA 200103627 A	09-05-2001
WO 0069468 A	23-11-2000	AT 245976 T	15-08-2003
		AU 775588 B2	05-08-2004
		AU 4754500 A	05-12-2000
		BG 106095 A	28-06-2002
		BR 0010498 A	26-02-2002
		CA 2368583 A1	23-11-2000
		CN 1350465 A	22-05-2002
		CZ 20014055 A3	13-02-2002
		DE 19921693 A1	16-11-2000
		DK 1178832 T3	03-11-2003
		EA 4657 B1	24-06-2004
		EE 200100594 A	17-02-2003
		EP 1178832 A1	13-02-2002
		ES 2203470 T3	16-04-2004
		HR 20010828 A2	28-02-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/061679

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0069468	A		HU	0201103 A2	28-09-2002
			JP	2002544239 T	24-12-2002
			JP	2006188534 A	20-07-2006
			MX	PA01011400 A	04-06-2002
			NO	20015359 A	02-11-2001
			NZ	515596 A	31-10-2003
			PL	352131 A1	28-07-2003
			PT	1178832 T	31-12-2003
			SK	16372001 A3	05-03-2002
			TR	200103233 T2	22-04-2002
			US	6455524 B1	24-09-2002
			ZA	200108942 A	26-08-2002
WO 9821183	A	22-05-1998	AU	745331 B2	21-03-2002
			AU	4856097 A	03-06-1998
			CA	2271276 A1	22-05-1998
			CN	1237159 A	01-12-1999
			DE	59709927 D1	28-05-2003
			DK	937041 T3	11-08-2003
			EP	0937041 A1	25-08-1999
			ES	2195121 T3	01-12-2003
			HU	9903791 A2	28-03-2000
			JP	2001504459 T	03-04-2001
			NO	991056 A	11-05-1999
			NZ	336202 A	27-10-2000
			PL	332595 A1	27-09-1999
			PT	937041 T	30-09-2003
			RU	2238936 C2	27-10-2004
			US	6307060 B1	23-10-2001
WO 2005110402	A	24-11-2005	KEINE		