

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
12. Mai 2005 (12.05.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/042528 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 451/10**,  
A61K 31/46, A61P 11/00

56, 88400 Biberach (DE). **SIEGER, Peter** [DE/DE];  
Klingenäcker 7, 88441 Mittelbiberach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/012270

(74) **Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173,  
55216 Ingelheim (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
29. Oktober 2004 (29.10.2004)

(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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
03025076.5 3. November 2003 (03.11.2003) EP

(71) **Anmelder** (*nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW*): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(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, IT, LU, 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).

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

**Veröffentlicht:**

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

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (*nur für US*): **BANHOLZER, Rolf** [DE/DE]; Pfullinger Strasse 55, 70597 Stuttgart (DE).  
**PFRENGLE, Waldemar** [DE/DE]; Stresemannstrasse

*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:** NOVEL TIOTROPIUM SALTS, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL FORMULATIONS CONTAINING THE SAME

(54) **Bezeichnung:** NEUE TIOTROPIUMSALZE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTELFÖRMULIERUNGEN

(57) **Abstract:** The invention relates to novel tiotropium salts, methods for the production thereof, pharmaceutical formulations containing the same, and the use thereof for producing a medicament that is used for the treatment of respiratory diseases, especially COPD (chronic obstructive pulmonary disease) and asthma.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft neue Tiotropiumsälze, Verfahren zu deren Herstellung, diese enthaltende Arzneimittelformulierungen sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease & equals; chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma.



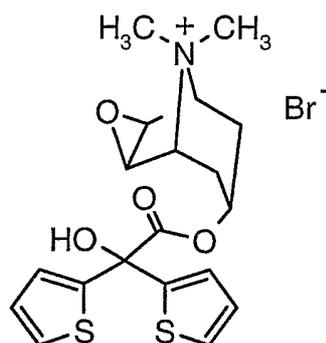
WO 2005/042528 A1

**NEUE TIOTROPIUMSALZE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG  
SOWIE DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTELFORMULIERUNGEN**

Die Erfindung betrifft neue Tiotropiumsalsze, Verfahren zu deren Herstellung, diese  
5 enthaltende Arzneimittelformulierungen sowie deren Verwendung zur Herstellung eines  
Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung  
von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive  
Lungenerkrankung) und Asthma.

10 Hintergrund der Erfindung

Tiotropiumbromid ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und  
weist die folgende chemische Struktur auf:



15 Tiotropiumbromid stellt ein hoch wirksames Anticholinergikum mit lang anhaltender  
Wirkdauer dar, welches zur Therapie von Atemwegserkrankungen, insbesondere von  
COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung)  
und Asthma Verwendung finden kann. Unter der Bezeichnung Tiotropium ist das freie  
Ammoniumkation zu verstehen.

20

Andere Salze des Tiotropiums als das Bromid wurden im Stand der Technik bisher noch  
nicht explizit beschrieben. Über die in EP 418 716 beschriebene Methodik (vgl. Schema 1)  
sollten die Halogenide sowie die Alkyl- und Arylsulfonate des Tiotropiums in analoger Art  
und Weise ebenfalls zugänglich sein. Weitere Salze des Tiotropiums sind mittels dieser  
25 Methodik allerdings nicht darstellbar.

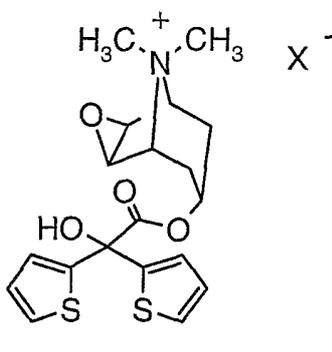
Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Tiotropiumsalsze sowie ein alternatives  
Syntheseverfahren zu deren Darstellung bereitzustellen, welches die Synthese neuer

Tiotropiumsalsze mittels einer einfachen, universell anwendbaren und schonenden Methodik erlaubt.

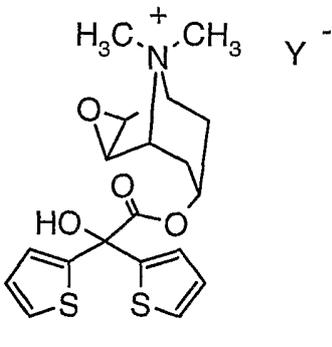
Detaillierte Beschreibung der Erfindung

- 5 Die eingangs genannte Aufgabe wird durch das nachstehend beschriebene, erfindungsgemäÙe Verfahren gelöst.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Tiotropiumsalsze der Formel 1



- 10 worin  $X^-$  ein Anion bedeutet,  
dadurch gekennzeichnet, dass ein Tiotropiumsalsz der Formel 2



worin

- $Y^-$  ein von  $X^-$  verschiedenes Anion ausgewählt aus der Gruppe der Halogenide  
15 bedeutet,

mit einem Salsz  $AgX$ , in dem  $X$  die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, in einem geeigneten Lösemittel umgesetzt wird.

- Im erfindungsgemäÙen Verfahren werden als Quelle für die Anionen  $X^-$  Silbersalsze  $AgX$   
20 eingesetzt. Prinzipiell ist das Verfahren zur Herstellung all der Verbindungen der Formel 1 geeignet, deren Anion  $X^-$  mit Silber lösliche Silbersalsze bildet.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird bevorzugt in einem polaren Lösemittel ausgeführt. Besonders bevorzugt gelangen solche Lösemittel zur Anwendung, in denen die Silbersalze AgX löslich, die entstehenden Silbersalze AgY dagegen unlöslich sind. Bevorzugte Lösemittel sind aprotische polare Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe der Amide, wie  
5 beispielsweise Dimethylformamid und N-Methyl-pyrrolidinon, der Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylether und der Nitrile, wie beispielsweise Acetonitril. Besonders bevorzugt gelangen als Lösemittel Dimethylformamid, N-Methyl-pyrrolidinon, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylether oder Acetonitril zur Anwendung, wobei Acetonitril erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind.

10

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sind, bezogen auf eingesetzte Ausgangsverbindung 2, stöchiometrische Mengen des Silbersalzes AgX erforderlich. Gegebenenfalls kann das Silbersalz aber auch im Überschuß (beispielsweise 1,1 Äquivalente bezogen auf 2) eingesetzt werden.

15

Die erfindungsgemäße Umsetzung erfolgt bevorzugt durch Aufnahme der Verbindung der Formel 2 sowie des Silbersalzes AgX in einem der vorstehend genannten Lösemittel und Reaktion bei einer Temperatur von wenigstens 0°C bis maximal der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels. Bevorzugt wird die Reaktion allerdings bei weniger als 100°C,  
20 besonders bevorzugt bei weniger als 80°C, ferner bevorzugt bei weniger als 60°C durchgeführt. Besonders bevorzugt erfolgt die erfindungsgemäße Umsetzung bei einer Temperatur im Bereich von 10-40°C, bevorzugt bei etwa 20-30°C. Im Vergleich zur Umsetzung bei höheren Temperaturen, können Temperaturen im Bereich von etwa 10-40°C zu verlängerten Reaktionszeiten führen. Dennoch sind Reaktionstemperaturen im  
25 Bereich von etwa 10-40°C aufgrund der schonenden Reaktionsbedingungen erfindungsgemäß bevorzugt.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist das erfindungsgemäße Verfahren, in dem solche Verbindungen der Formel 2 als Ausgangsprodukt zum Einsatz gelangen, bei denen  
30 Y ein von X<sup>-</sup> verschiedenes Halogenid ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid und Jodid darstellt, wobei Chlorid, Bromid und Jodid, bevorzugt Bromid und Jodid, erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind.

Besonders bevorzugt werden mittels des vorstehend genannten Verfahrens solche Salze 1  
35 erhalten, in denen

- X<sup>-</sup> ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Jodid, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfat, Sulfat, Hydrogensulfat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Nitrat, Maleat, Acetat, Trifluoracetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Saccharat, und Benzoat, oder
- 5 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonat, welches am Alkylrest gegebenenfalls ein-, zwei oder dreifach durch Fluor substituiert sein kann, oder
- Phenylsulfonat, wobei das Phenylsulfonat am Phenylring gegebenenfalls ein- oder
- 10 mehrfach durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet.
- Besonders bevorzugt werden mittels des vorstehend genannten Verfahrens ferner solche Salze 1 erhalten, in denen
- X<sup>-</sup> ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methylsulfat, Ethylsulfat,
- 15 Sulfat, Hydrogensulfat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Nitrat, Maleat, Acetat, Trifluoracetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat, Methansulfonat, Ethansulfonat, Saccharat, Fluormethansulfonat, Difluormethansulfonat, Trifluormethansulfonat, Phenylsulfonat und Toluolsulfonat bedeutet.
- 20 Erfindungsgemäß bevorzugt werden mittels des vorstehend genannten Verfahrens ferner solche Salze 1 erhalten, in denen
- X<sup>-</sup> ausgewählt ist aus Nitrat, Maleat, Acetat, Saccharat, Trifluoracetat, Benzoat, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat und Toluolsulfonat, wobei bevorzugt
- 25 solche Salze 1 gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten werden, in denen X<sup>-</sup> ausgewählt ist aus Acetat, Methansulfonat, Saccharat, Toluolsulfonat, Trifluoracetat und Benzoat, besonders bevorzugt Methansulfonat, Saccharat, Toluolsulfonat und Benzoat,.
- 30 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel 2 worin Y<sup>-</sup> die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, als Ausgangsverbindung zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1.
- Als C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>Alkyl werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte
- 35 Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

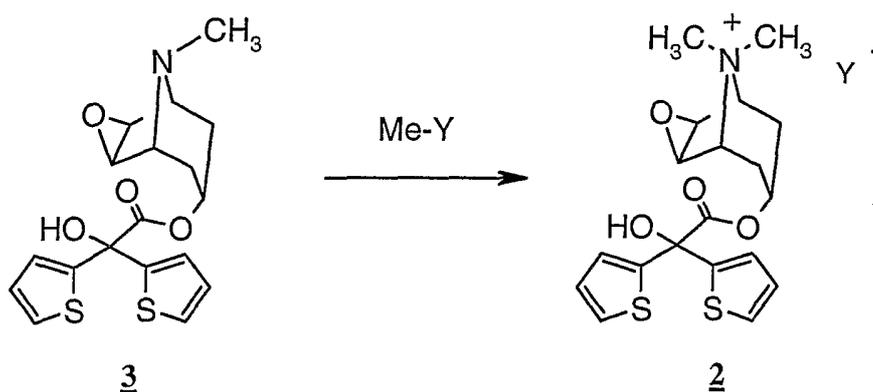
bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der  
 5 jeweiligen Reste. So umfasst beispielsweise Propyl n-Propyl und iso-Propyl, Butyl umfasst iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc.

Sofern nicht anders angegeben können Alkylreste auch sofern sie Bestandteil anderer Reste sind (z.B. Alkylsulfonat) gegebenenfalls substituiert sein, beispielsweise durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, CF<sub>3</sub>  
 10 Hydroxy oder Methoxy.

Halogen steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

Der Begriff C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10  
 15 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl oder Naphthyl. Diese können gegebenenfalls substituiert sein, beispielsweise durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend Methyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, CF<sub>3</sub> oder Methoxy.

Die Darstellung der Ausgangsverbindungen der Formel 2 erfolgt beispielsweise in  
 20 Analogie zu der in der EP-A-418716 offenbarten Methodik. Diese ist im nachstehenden Schema 1 skizziert.



25

Schema 1:

Ausgehend von Scopindithienylglykolsäureester 3 sind die Ausgangsverbindungen 2 durch Umsetzung mit dem Reagenz Me-Y erhältlich.

Im Stand der Technik wurde bisher lediglich die Synthese des Tiotropiumbromids (nach Schema 1) explizit beschrieben. Insofern diejenigen Verbindungen der Formel 2, in denen Y<sup>-</sup> eine von Bromid verschiedene Bedeutung hat, neu sind und wie das Tiotropiumbromid als Ausgangsverbindungen in die erfindungsgemäße Synthese zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1 eingesetzt werden können, betrifft die vorliegende Erfindung ferner die Ausgangsverbindungen der Formel 2 als solche, in denen Y<sup>-</sup> bis auf Bromid sämtliche der vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate.

10

Beispielsweise wird mittels dieser Vorgehensweise die nachstehende, noch nicht im Stand der Technik beschriebenen erfindungsgemäß ferner bevorzugten Ausgangsverbindungen der Formel 2 erhalten: Di-(2-thienyl)glykolsäurescopinester-methojodid (Tiotropiumjodid).

15

Insofern diese neue Verbindung als Ausgangsverbindungen im erfindungsgemäßen Verfahren zum Einsatz gelangen kann, zielt die vorliegende Erfindung besonders bevorzugt ferner auf das vorstehend genannte Tiotropiumjodid als solches, gegebenenfalls in Form seiner Solvate oder Hydrate.

20

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

### A. I. Ausgangsmaterialien

25

#### A. I.1. Tiotropiumbromid:

Tiotropiumbromid ist beispielsweise erhältlich gemäß der in der europäischen Patentanmeldung EP 418 716 beschriebenen Vorgehensweise.

30

#### A. I.2. Tiotropiumjodid:

124,57 g Di-(2-thienyl)glykolsäurescopinester werden in 650 ml Dichlormethan und 1300 ml Acetonitril unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 51,52 g Methyljodid zugegeben. Nach vollständiger Umsetzung bei Raumtemperatur werden die ausgefallenen Kristalle abgetrennt, und mit kaltem Actonitril gewaschen. Die Mutterlauge wird konzentriert und stehen gelassen. Das aus der

35

Mutterlauge kristallisierende Produkt wird isoliert und gemeinsam mit der ersten Kristallfraktion aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 111,33 g weiße Kristalle; Schmp.: 202-203°C (unter Zersetzung)

## 5 A. II. erfindungsgemäße Synthesebeispiele

### Beispiel 1: Tiotropiumbenzoat

4,00g Tiotropiumbromid und 1,958 g Silberbenzoat werden in 100ml Acetonitril suspendiert und für 2h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Celite zugesetzt, weitere 30  
10 Minuten gerührt, filtriert und im Vakuum auf ein Restvolumen von ca. 30 ml eingedampft. Dabei kristallisiert das Produkt aus. Filtration und Trocknen im bei 40°C ergeben 3,61 g der Titelverbindung. Schmp.: 169°C; Struktur und Stöchiometrie des Produkts wurden spektroskopisch bestätigt.

### 15 Beispiel 2: Tiotropiumsaccharat

In Analogie zur Vorschrift nach Beispiel 1 wurde ausgehend von Tiotropiumbromid mittels Silbersaccharat die Titelverbindung erhalten. Schmp. 192°C (aus Acetonitril); Struktur und Stöchiometrie des Produkts wurden spektroskopisch bestätigt.

### 20 Beispiel 3: Tiotropiumparatoluolsulfonat

In Analogie zur Vorschrift nach Beispiel 1 wurde ausgehend von Tiotropiumbromid mittels Silbertoluolsulfonat die Titelverbindung erhalten. Schmp. 153°C (aus Acetonitril/Diethylether); Struktur und Stöchiometrie des Produkts wurden spektroskopisch bestätigt.

25

### Beispiel 4: Tiotropiummethansulfonat

In Analogie zur Vorschrift nach Beispiel 1 wurde ausgehend von Tiotropiumbromid mittels Silbermethansulfonat die Titelverbindung erhalten. Schmp. 231°C (aus Methanol); Struktur und Stöchiometrie des Produkts wurden spektroskopisch bestätigt.

30

In analoger Art und Weise werden die erhaltenen Produkte 1 ausgehend von Tiotropiumjodid erhalten.

### A. III. Charakterisierung der erfindungsgemäßen Synthesebeispiele

Die nach obigem Verfahren erhaltenen Verbindungen wurden mit Hilfe der Röntgenpulverbeugung weitergehend charakterisiert. Zur Aufnahme der nachstehend aufgeführten Röntgenpulverdiagramme wurde wie folgt verfahren.

Die Röntgenpulverdiagramme wurden im Rahmen der vorliegenden Erfindung aufgenommen mittels eines Bruker D8 Advanced mit einem OED (= ortsempfindlicher Detektor) (CuK $\alpha$  - Strahlung,  $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ , 30 kV, 40 mA).

#### Beispiel 1: Tiotropiumbenzoat

Das gemäß vorstehender Methodik erhaltene Tiotropiumbenzoat ist hochkristallin und wird in wasserfreier Form erhalten. Es wurde mit Hilfe der Röntgenpulverbeugung weitergehend untersucht.

Das für das wasserfreie Tiotropiumbenzoat erhaltene Röntgenpulverdiagramm ist in Figur 1 dargestellt.

In nachstehender Tabelle 1 sind die charakteristischen Peaks und normierten Intensitäten aufgelistet.

Tabelle 1:

$2\theta$ [°]	$d_{hkl}$ [Å]	Intensität [%]
6,59	13,41	28
8,17	10,81	37
8,51	10,38	41
12,2	7,25	10
12,58	7,03	17
12,78	6,92	5
13,22	6,69	5
14,13	6,27	10
14,87	5,95	3
15,54	5,7	2
16,38	5,41	100

17,1	5,18	11
17,56	5,05	47
18,08	4,9	9
18,71	4,74	23
19,73	4,5	11
19,92	4,45	10
20,83	4,26	4
21,4	4,15	9
21,69	4,09	40
22,35	3,98	10
23,18	3,83	11
23,47	3,79	17
24,14	3,68	11
24,56	3,62	13
24,72	3,6	13
24,98	3,56	13
26,41	3,37	8
27,19	3,28	4
28,09	3,17	7
28,74	3,1	3
29,72	3	4
30,64	2,92	6
31,47	2,84	4
36,18	2,48	4
38	2,37	4

In vorstehender Tabelle steht der Wert " $2\Theta [^\circ]$ " für den Beugungswinkel in Grad und der Wert " $d_{hkl} [\text{Å}]$ " für die bestimmten Gitterebenenabstände in Å.

- 5 Das nach dem erfindungsgemäßen Syntheseverfahren erhaltene Tiotropiumbenzoat ist hoch kristallin und eignet sich deshalb besonders gut zur Darstellung von beispielsweise

inhalativ zu applizierenden Arzneimittelformulierungen wie Inhalationspulvern oder beispielsweise auch treibgashaltigen Aerosolformulierungen..

- Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung ferner auf Tiotropiumbenzoat als  
 5 solches, insbesondere auf kristallines Tiotropiumbenzoat, gegebenenfalls in Form seiner Hydrate oder Solvate. Besonders bevorzugt ist dabei ein kristallines Tiotropiumbenzoat, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte  $d = 10,38 \text{ \AA}$ ;  $5,41 \text{ \AA}$ ;  $5,05 \text{ \AA}$  und  $4,9 \text{ \AA}$  aufweist.
- 10 Das nach vorstehendem Verfahren erhältliche Tiotropiumbenzoat kann durch gezieltes Einwirken von Feuchtigkeit (i.e. Wasserdampf o.ä.) direkt in sein entsprechendes Hydrat überführt werden. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung ferner vorstehend genanntes Tiotropiumbenzoat in Form seines Hydrats.

15 Beispiel 2: Tiotropiumsaccharat

Das gemäß vorstehender Methodik erhaltene Tiotropiumsaccharat ist hochkristallin und wird in wasserfreier Form erhalten. Es wurde mit Hilfe der Röntgenpulverbeugung weitergehend untersucht.

- 20 Das für das wasserfreie Tiotropiumsaccharat erhaltene Röntgenpulverdiagramm ist in Figur 2 dargestellt.

In nachstehender Tabelle 2 sind die charakteristischen Peaks und normierten Intensitäten aufgelistet.

25

Tabelle 2:

$2\Theta$ [°]	$d_{hkl}$ [Å]	Intensität [%]
6,13	14,42	100
9,34	9,46	2
10,38	8,52	14
12,29	7,19	13
13,15	6,73	6
13,52	6,55	10
14,34	6,17	3

15,19	5,83	7
15,78	5,61	98
16,43	5,39	28
17,20	5,15	2
18,17	4,88	8
18,49	4,79	57
18,81	4,71	9
19,13	4,64	5
19,54	4,54	9
20,05	4,43	19
20,74	4,28	12
21,00	4,23	17
21,94	4,05	21
22,19	4,00	18
22,33	3,98	17
22,55	3,94	15
23,27	3,82	12
23,86	3,73	2
24,77	3,59	32
25,21	3,53	5
25,95	3,43	12
26,61	3,35	11
27,73	3,22	9
28,20	3,16	3
29,89	2,99	2
30,78	2,90	5

In vorstehender Tabelle steht der Wert " $2 \theta [^\circ]$ " für den Beugungswinkel in Grad und der Wert " $d_{hkl} [\text{Å}]$ " für die bestimmten Gitterebenenabstände in Å.

- 5 Das nach dem erfindungsgemäßen Syntheseverfahren erhaltene Tiotropiumsaccharat ist hoch kristallin und eignet sich deshalb besonders gut zur Darstellung von beispielsweise

inhalativ zu applizierenden Arzneimittelformulierungen wie Inhalationspulvern oder beispielsweise auch treibgashaltigen Aerosolformulierungen.

Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung ferner auf Tiotropiumsaccharat als  
 5 solches, insbesondere auf kristallines Tiotropiumsaccharat, gegebenenfalls in Form seiner Hydrate oder Solvate. Besonders bevorzugt ist dabei das erfindungsgemäße wasserfreie kristalline Tiotropiumsaccharat, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte  $d = 14,42 \text{ \AA}$ ;  $5,61 \text{ \AA}$ ;  $4,79 \text{ \AA}$  und  $3,59 \text{ \AA}$  aufweist.

10

Beispiel 3: Tiotropiumparatoluolsulfonat

Das gemäß vorstehender Methodik erhaltene Tiotropiumtoluolsulfonat ist hochkristallin und wird in wasserfreier Form erhalten. Es wurde mit Hilfe der Röntgenpulverbeugung weitergehend untersucht.

15

Das für das wasserfreie Tiotropiumtoluolsulfonat erhaltene Röntgenpulverdiagramm ist in Figur 3 dargestellt.

In nachstehender Tabelle 3 sind die charakteristischen Peaks und normierten Intensitäten  
 20 aufgelistet.

Tabelle 3:

$2\theta$ [°]	$d_{hkl}$ [Å]	Intensität [%]
4,70	18,77	5
5,61	15,73	100
7,49	11,80	3
8,93	9,90	2
11,27	7,84	6
13,51	6,55	2
14,26	6,20	2
15,05	5,88	2
15,52	5,71	6
15,71	5,64	6
15,94	5,56	7

16,34	5,42	38
16,96	5,22	11
18,42	4,81	2
19,31	4,59	22
19,92	4,45	9
21,17	4,19	11
22,10	4,02	8
22,69	3,92	4
23,63	3,76	2
26,70	3,34	5
25,62	3,47	2
29,42	3,03	2
30,36	2,94	1

In vorstehender Tabelle steht der Wert " $2\Theta$  [°]" für den Beugungswinkel in Grad und der Wert " $d_{hkl}$  [Å]" für die bestimmten Gitterebenenabstände in Å.

- 5 Das nach dem erfindungsgemäßen Syntheseverfahren erhaltene Tiotropiumtoluolsulfonat ist hoch kristallin und eignet sich deshalb besonders gut zur Darstellung von beispielsweise inhalativ zu applizierenden Arzneimittelformulierungen wie Inhalationspulvern oder beispielsweise auch treibgashaltigen Aerosolformulierungen.
- 10 Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung ferner auf Tiotropiumtoluolsulfonat als solches, insbesondere auf kristallines Tiotropiumtoluolsulfonat, gegebenenfalls in Form seiner Hydrate oder Solvate. Besonders bevorzugt ist dabei das erfindungsgemäße wasserfreie kristalline Tiotropiumtoluolsulfonat, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte  $d=15,73$  Å;
- 15  $5,42$  Å und  $4,59$  Å aufweist.

#### Beispiel 4: Tiotropiummethansulfonat

- Das gemäß vorstehender Methodik erhaltene Tiotropiummethansulfonat ist hochkristallin und wird in wasserfreier Form erhalten. Es wurde mit Hilfe der Röntgenpulverbeugung
- 20 weitergehend untersucht.

Das für das wasserfreie Tiotropiummethansulfonat erhaltene Röntgenpulverdiagramm ist in Figur 4 dargestellt.

In nachstehender Tabelle 4 sind die charakteristischen Peaks und normierten Intensitäten aufgelistet.

Tabelle 4:

$2\Theta$ [°]	$d_{hkl}$ [Å]	Intensität [%]
9,97	8,86	13
10,73	8,24	10
12,08	7,32	39
13,86	6,38	12
14,75	6,00	12
15,45	5,73	20
15,99	5,54	15
16,6	5,34	36
16,94	5,23	14
17,63	5,03	28
17,97	4,93	49
18,65	4,75	5
19,51	4,55	100
19,88	4,46	34
21,17	4,19	37
21,59	4,11	4
22,29	3,98	14
22,9	3,88	19
23,35	3,81	14
24,62	3,61	13
24,87	3,58	13
25,66	3,47	8
25,96	3,43	10
26,25	3,39	7

26,57	3,35	9
27,14	3,28	8
27,56	3,23	12
27,94	3,19	10
28,32	3,15	8
28,83	3,09	12
29,22	3,05	3
30,06	2,97	11

In vorstehender Tabelle steht der Wert " $2\theta$  [°]" für den Beugungswinkel in Grad und der Wert " $d_{hkl}$  [Å]" für die bestimmten Gitterebenenabstände in Å.

- 5 Das nach dem erfindungsgemäßen Syntheseverfahren erhaltene Tiotropiummethansulfonat ist hoch kristallin und eignet sich deshalb besonders gut zur Darstellung von beispielsweise inhalativ zu applizierenden Arzneimittelformulierungen wie Inhalationspulvern oder beispielsweise auch treibgashaltigen Aerosolformulierungen.
- 10 Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung ferner auf Tiotropiummethansulfonat als solches, insbesondere auf kristallines Tiotropiummethansulfonat, gegebenenfalls in Form seiner Hydrate oder Solvate. Besonders bevorzugt ist dabei das erfindungsgemäße wasserfreie kristalline Tiotropiummethansulfonat, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte  $d = 7,32$  Å;
- 15  $5,34$  Å;  $4,93$  Å;  $4,55$  Å und  $4,19$  Å aufweist.

### **B. Arzneimittelformulierungen**

- Die vorliegende Erfindung betrifft ferner neue Arzneimittelformulierungen, die die vorstehend genannten neuen Tiotropiumsalze Tiotropiumbenzoat, Tiotropiumsaccharat,
- 20 Tiotropiumtoluolsulfonat oder Tiotropiummethansulfonat enthalten. Die Bezeichnung Tiotropiumsalz ist im nachstehenden Teil der Beschreibung als Bezugnahme auf alle vier der vorstehend genannten neuen Tiotropiumsalze zu verstehen, sofern nicht eine explizite Nennung nur eines oder mehrerer der genannten Salze erfolgt. Die neuen Tiotropiumsalze werden bevorzugt inhalativ appliziert. Hierzu kommen inhalativ applizierbare
- 25 Pulverformulierungen, treibgashaltige Aerosolformulierungen oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.

### **B.1. Inhalationspulver**

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Inhalationspulver enthaltend 0,001 bis 3 % Tiotropium in Form eines der erfindungsgemäßen neuen Tiotropiumsalze im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff. Unter Tiotropium ist dabei das

5 Ammoniumkation zu verstehen.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Inhalationspulver, die 0,01 bis 2 % Tiotropium enthalten. Besonders bevorzugte Inhalationspulver enthalten Tiotropium in einer Menge von etwa 0,03 bis 1 %, bevorzugt 0,05 bis 0,6 %, besonders bevorzugt 0,06 bis 0,3 %.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind schließlich Inhalationspulver, die etwa  
10 0,08 bis 0,22 % Tiotropium enthalten.

Vorstehend genannte Anteile an Tiotropium sind bezogen auf die Menge enthaltenen Tiotropiumkations. Die sich aus dieser Menge ergebende absolute Menge der neuen Tiotropiumsalze, die in die jeweiligen Formulierungen eingesetzt werden, ist für den Fachmann ohne große Schwierigkeiten errechenbar.

15

Die Hilfsstoffe, die im Sinne der vorliegenden Erfindung zur Anwendung gelangen, werden durch geeignetes Mahlen und/oder Sieben nach gängigen, im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt. Gegebenenfalls handelt es sich bei den erfindungsgemäß zum Einsatz gelangenden Hilfsstoffen auch um Hilfsstoffgemische, die durch Mischen von  
20 Hilfsstofffraktionen unterschiedlicher mittlerer Teilchengröße erhalten werden.

Als physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe, die zur Darstellung der im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhaletten zur Anwendung gelangenden Inhalationspulver Verwendung finden können seien beispielsweise genannt Monosaccharide (z.B. Glucose, Fructose, Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose, Trehalose), Oligo-  
25 und Polysaccharide (z.B. Dextrane, Dextrine, Maltodextrin, Stärke, Cellulose), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Cyclodextrine (z. B.  $\alpha$ -Cyclodextrin,  $\beta$ -Cyclodextrin,  $\chi$ -Cyclodextrin, Methyl- $\beta$ -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin), Aminosäuren (z.B. Argininhydrochlorid) oder auch Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat), oder Mischungen davon 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 als Hilfsstoff Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat zur Anwendung.

35

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu  $250\mu\text{m}$ , bevorzugt zwischen  $10$  und  $150\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt zwischen  $15$  und  $80\mu\text{m}$  auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer  
5 mittleren Teilchengröße von  $1$  bis  $9\mu\text{m}$  beizumischen. Die Bestimmung der mittleren Teilchengröße kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen (siehe beispielsweise WO 02/30389, Abschnitte A und C). Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisiertes  
10 Tiotropiumsalz, welches vorzugsweise durch eine mittlere Teilchengröße von  $0,5$  bis  $10\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von  $1$  bis  $5\mu\text{m}$  gekennzeichnet ist, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Die Bestimmung der mittleren Teilchengröße kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen (siehe beispielsweise WO 02/30389, Abschnitt B). Verfahren zum Mahlen und Mikronisieren von Wirkstoffen sind im Stand der Technik  
15 bekannt.

Wird als Hilfsstoff keine spezifisch hergestellte Hilfsstoffmischung verwendet, gelangen besonders bevorzugt solche Hilfsstoffe zur Anwendung, die eine mittlere Teilchengröße von  $10 - 50\mu\text{m}$  und einen  $10\%$ -Feinanteil von  $0,5$  bis  $6\mu\text{m}$  aufweisen.  
20 Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im hier verwendeten Sinne der  $50\%$  - Wert aus der Volumenverteilung gemessen mit einem Laserdiffraktometer nach der Trockendispersionsmethode verstanden (siehe beispielsweise WO 02/30389, Abschnitte A und C). Analog ist unter dem  $10\%$  - Feinanteil im hier verwendeten Sinne der  $10\%$  - Wert aus der mit einem Laserdiffraktometer gemessenen Volumenverteilung zu verstehen. Mit  
25 anderen Worten steht im Sinne der vorliegenden Erfindung der  $10\%$ -Feinanteil-Wert für die Teilchengröße, unterhalb derer  $10\%$  der Teilchenmenge liegt (bezogen auf Volumenverteilung).

Bei den im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten prozentualen Angaben, handelt es sich stets um Gewichtsprozent, soweit nichts Gegenteiliges spezifisch hervorgehoben  
30 wird.

In besonders bevorzugten Inhalationspulvern ist der Hilfsstoff durch eine mittlere Teilchengröße von  $12$  bis  $35\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von  $13$  bis  $30\mu\text{m}$  gekennzeichnet.

Ferner sind insbesondere solche Inhalationspulver besonders bevorzugt, in denen der 10 %-Feinanteil etwa 1 bis 4  $\mu\text{m}$ , bevorzugt etwa 1,5 bis 3  $\mu\text{m}$  beträgt.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind entsprechend der der vorliegenden  
5 Erfindung zugrunde liegenden Aufgabe gekennzeichnet durch ein hohes Maß an Homogenität im Sinne der Einzeldosierungsgenauigkeit. Diese liegt in einem Bereich von < 8 % , bevorzugt < 6 % , besonders bevorzugt < 4 % .

Nach Einwaage der Ausgangsmaterialien erfolgt die Herstellung der Inhalationspulver aus  
10 dem Hilfsstoff und dem Wirkstoff unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren an. Hierbei sei beispielsweise auf die Offenbarung der WO 02/30390 verwiesen. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind dementsprechend beispielsweise gemäß der nachfolgend beschriebenen Vorgehensweise erhältlich. Bei den nachstehend beschriebenen Herstellverfahren werden die genannten Komponenten in den  
15 Gewichtsanteilen eingesetzt, wie sie in den zuvor beschriebenen Zusammensetzungen der Inhalationspulver beschrieben wurden.

Zunächst werden der Hilfsstoff und der Wirkstoff in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Der verwendete Wirkstoff weist eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10  
20  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise von 1 bis 6  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von 2 bis 5  $\mu\text{m}$  auf. Die Zugabe des Wirkstoffs und des Hilfsstoffs erfolgt vorzugsweise über ein Sieb oder einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise wird der Hilfsstoff vorgelegt und anschließend der Wirkstoff in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei  
25 diesem Mischverfahren die Zugabe der beiden Komponenten portionsweise. Besonders bevorzugt ist das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden Komponenten. Der Mischvorgang des Hilfsstoffs mit dem Wirkstoff kann bereits während der Zugabe der beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.

30 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Messkammer (z.B. gemäß US 4570630A) oder über andere apparative Vorrichtungen (z.B. gemäß DE 36 25 685 A) dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver  
5 allerdings in Kapseln abgefüllt (zu so genannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Besonders bevorzugt werden die das erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltenden Kapseln mit einem Inhalator appliziert, wie er in Figur 5 dargestellt ist.  
10 Dieser Inhalator ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlassöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, ein über eine Achse 10 klappbar mit dem  
15 Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12, sowie Luftdurchlasslöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstandes.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von  
20 Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma, dadurch gekennzeichnet, dass der vorstehend beschriebene, in Figur 5 dargestellte Inhalator zur Anwendung gelangt.

Für die Anwendung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mittels pulverhaltiger  
25 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  
30 Polyethylen als eines der erfindungsgemäß besonders bevorzugten Kapselmaterialien verwendet, gelangt vorzugsweise Polyethylen mit einer Dichte zwischen 900 und 1000  $\text{kg/m}^3$ , bevorzugt von 940 - 980  $\text{kg/m}^3$ , besonders bevorzugt von etwa 960 - 970  $\text{kg/m}^3$  (high-density Polyethylen) zur Anwendung.

Die synthetischen Kunststoffe im Sinne der Erfindung können vielseitig mittels dem im  
35 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.

5

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Kapseln, die vorstehend genanntes erfindungsgemäßes Inhalationspulver enthalten. Diese Kapseln können etwa 1 bis 20 mg, bevorzugt etwa 3 bis 15 mg, besonders bevorzugt etwa 4 bis 12 mg Inhalationspulver enthalten. Erfindungsgemäß bevorzugte Formulierungen enthalten 10 4 bis 6 mg Inhalationspulver. Von erfindungsgemäß gleichrangiger Bedeutung sind Inhalationskapseln, die die erfindungsgemäßen Formulierungen in einer Menge von 8 bis 12 mg enthalten.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Inhalationskit, bestehend aus einer oder 15 mehrerer der vorstehend beschriebenen, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßem Inhalationspulver gekennzeichneten Kapseln in Verbindung mit dem Inhalator gemäß Figur 5.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der vorstehend genannten, durch 20 einen Gehalt an erfindungsgemäßem Inhalationspulver 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 25 enthalten, erfolgt nach im Stand der Technik bekannten Verfahren durch Befüllung der leeren Kapseln mit den erfindungsgemäßen Inhalationspulvern.

### **B.1.1. Beispiele für erfindungsgemäße Inhalationspulver**

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden 30 Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

### **B.1.1.1. Ausgangsmaterialien**

#### Wirkstoff

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver werden die  
5 erfindungsgemäßen neuen kristallinen Tiotropiumsalze verwendet. Die Mikronisierung dieser Wirkstoffe erfolgt in Analogie zu im Stand der Technik bekannten Verfahren (siehe beispielsweise WO 03/078429 A1).

#### Hilfsstoff:

10 In den nachfolgenden Beispielen wird als Hilfsstoff Lactosemonohydrat verwendet. Dieser kann beispielsweise von der Firma Borculo Domo Ingredients, Borculo/NL unter der Produktbezeichnung *Lactochem Extra Fine Powder* bezogen werden. Die erfindungsgemäßen Spezifikationen für die Teilchengröße werden von dieser Lactosequalität erfüllt.

15

### **B.1.1.2. Darstellung der erfindungsgemäßen Pulverformulierungen:**

#### D) Apparatives

Zur Herstellung der Inhalationspulver können beispielsweise die folgenden Maschinen und  
20 Geräte Verwendung finden:

Mischbehälter bzw. Pulvermischer: Turbulamischer 2 L, Typ 2C; Hersteller Willy A. Bachofen AG, CH-4500 Basel

25 Handsieb: 0,135 mm Maschenweite

Die Befüllung der leeren Inhalationskapseln mittels Tiotropium-haltigen Inhalationspulver kann händisch oder maschinell erfolgen. Es können nachstehende Geräte verwendet werden.

30

#### Kapselfüllmaschine:

MG2, Typ G100, Hersteller: MG2 S.r.l, I-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO), Italien

**Formulierungsbeispiel 1:****Pulvermischung :**

Zur Herstellung der Pulvermischung werden 299,39 g Hilfsstoff und 0,61 g mikronisiertes  
5 Tiotropiumsalz eingesetzt. In den daraus erhaltenen 300 g Inhalationspulver beträgt der  
Wirkstoffanteil bezogen auf Tiotropium 0,16 % im Falle des Tiotropiumbenzoats oder des  
Tiotropiummethansulfonats und 0,14 % im Falle des Tiotropiumsaccharats oder  
Tiotropiumtoluolsulfonats.

10 Über ein Handsieb mit einer Maschenweite von 0,315 mm werden in einen geeigneten  
Mischbehälter ca. 40-45 g Hilfsstoff vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd das  
Tiotropiumsalz in Portionen von ca. 90-110 mg und Hilfsstoff in Portionen von etwa 40-45  
g schichtweise eingesiebt. Die Zugabe des Hilfsstoffs und des Wirkstoffs erfolgt in 7 bzw.  
6 Schichten.

15 Die eingesiebtten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900  
Umdrehungen). Die Endmischung wird noch zweimal über ein Handsieb gegeben und  
anschließend jeweils gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

20 Gemäß der in Beispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise können solche Inhalationspulver  
erhalten werden, die nach Befüllung der entsprechenden Kunststoffkapseln beispielsweise  
zu den nachstehenden Inhalationskapseln führen:

**Formulierungsbeispiel 2:**

25	Tiotropiumbenzoat:	0,0113 mg
	Lactose Monohydrat:	5,4887 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

**Formulierungsbeispiel 3:**

30	Tiotropiumsaccharat:	0,0113 mg
	Lactose Monohydrat:	5,4887 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

35

**Formulierungsbeispiel 4:**

	Tiotropiumsaccharat:	0,0113 mg
	Lactose Monohydrat*):	5,4887 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
5	Total:	105,5 mg

\*) die Lactose enthält 5% spezifisch zugesetzten Feinanteil an mikronisiertem Lactosemonohydrat mit einer mittleren Teilchengröße von etwa 4 $\mu$ m.

**Formulierungsbeispiel 5:**

10	Tiotropiummethansulfonat:	0,0113 mg
	Lactose Monohydrat:	5,4887 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

**Formulierungsbeispiel 6:**

15	Tiotropiumtoluolsulfonat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat:	5,4775 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

20

**Formulierungsbeispiel 7:**

	Tiotropiumbenzoat:	0,0056 mg
	Lactose Monohydrat:	5,4944 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
25	Total:	105,5 mg

**Formulierungsbeispiel 8:**

	Tiotropiummethansulfonat:	0,0056 mg
	Lactose Monohydrat:	5,4944 mg
30	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

**Formulierungsbeispiel 9:**

	Tiotropiummethansulfonat:	0,0056 mg
	Lactose Monohydrat*):	9,9944 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
5	Total:	110,0 mg

\*) die Lactose enthält 5% spezifisch zugesetzten Feinanteil an mikronisiertem Lactosemonohydrat mit einer mittleren Teilchengröße von etwa 4 $\mu$ m.

**Formulierungsbeispiel 10:**

10	Tiotropiumtoluolsulfonat:	0,0113 mg
	Lactose Monohydrat*):	9,9887 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	110,0 mg

\*) die Lactose enthält 5% spezifisch zugesetzten Feinanteil an mikronisiertem Lactosemonohydrat mit einer mittleren Teilchengröße von etwa 4 $\mu$ m.

**Formulierungsbeispiel 11:**

	Tiotropiumtoluolsulfonat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat:	9,9775 mg
20	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	110,0 mg

**B.2. Treibgashaltige Inhalationsaerosole**

Die neuen Tiotropiumsalze können gegebenenfalls auch in Form von treibgashaltigen Inhalationsaerosolen appliziert werden. Hierzu können Aerosollösungsformulierungen oder Aerosolsuspensionsformulierungen zum Einsatz gelangen.

**B.2.1. Aerosol-lösungsformulierungen**

Die Bezeichnung Aerosollösungsformulierung steht dabei für pharmazeutische Formulierungen in denen das Tiotropiumsalz sowie gegebenenfalls zum Einsatz gelangende Hilfsstoffe vollständig gelöst sind.

Die vorliegende Erfindung stellt die neuen Tiotropiumsalze enthaltende Aerosolformulierungen bereit, die neben einem der vorstehenden Tiotropiumsalze ein HFA Treibmittel, ein Cosolvens und eine anorganische oder organische Säure enthalten und die

ferner dadurch gekennzeichnet sind, dass die Konzentration der Säure so bemessen ist, dass sie in wässriger Lösung einem pH im Bereich range von 2.5 - 4.5 entspricht.

Die vorstehend genannten Aerosollösungsformulierungen sind durch eine besonders hohe  
5 Stabilität gekennzeichnet.

Bevorzugte Aerosollösungsformulierungen sind dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration der Säure so bemessen ist, dass sie in wässriger Lösung einem pH im Bereich range 3.0 - 4.3, besonders bevorzugt 3.5 - 4.0 entspricht.

10

Gegebenenfalls können die erfindungsgemäßen Aerosollösungsformulierungen ferner eine geringe Menge Wasser (vorzugsweise bis zu 5%, besonders bevorzugt bis zu 3%, ferner bevorzugt bis zu 2 %) enthalten.

15

Die erfindungsgemäßen Aerosollösungsformulierungen enthalten vorzugsweise eine solche Menge an neuem Tiotropiumsalz, dass der Anteil an enthaltenem Tiotropium-kation zwischen 0,00008 und 0,4 %, bevorzugt zwischen 0,0004 und 0.16 %, besonders bevorzugt zwischen 0,0008 und 0.08 % beträgt.

20

Geeignet als HFA-Treibmittel sind im Rahmen der Aerosollösungsformulierungen solche, die mit den verwendeten Co-solventien eine homogene Treibmittelformulierung bilden, in der eine therapeutisch wirksame Menge des Tiotropiumsalzes gelöst werden kann.

Erfindungsgemäß bevorzugt gelangen als HFA-Treibmittel Treibmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1,1,1,2-Tetrafluoroethan (HFA-134(a)), 1,1,1,2,3,3,3,-

25

Heptafluoropropan (HFA-227), HFA-32 (Difluoromethan), HFA-143(a) (1,1,1-

Trifluoroethan), HFA-134 (1,1,2,2-tetrafluoroethane) und HFA-152a (1,1-Difluoroethan zur Anwendung. HFA-134(a) und HFA-227 sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt, wobei HFA-134(a) erfindungsgemäß besondere Bedeutung zukommt. Neben den

vorstehend genannten HFA-Treibmitteln können auch nicht-halogenierte Treibgase allein

30

oder im Gemisch mit einem oder mehreren der vorstehend genannten HFA-Treibmittel zum Einsatz gelangen. Beispiele für solche nicht-halogenierten Treibmittel sind gesättigte Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise n-Propan, n-Butan oder Isobutane, oder auch Ether wie beispielsweise Diethylether.

Als Säuren können erfindungsgemäß organische oder anorganische Säuren eingesetzt werden. Anorganische Säuren sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, wobei erfindungsgemäß der Einsatz von Salzsäure oder Schwefelsäure, besonders der von Salzsäure bevorzugt ist. Organische Säuren sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Maleinsäure, Benzoesäure oder Weinsäure, wobei Ascorbinsäure und Zitronensäure erfindungsgemäß bevorzugt sind.

10 Die erfindungsgemäßen Aerosollösungsformulierungen können in analogie zu im Stand der Technik bekannten Verfahren erhalten werden.

Gegebenenfalls können pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe in den erfindungsgemäßen Aerosollösungsformulierungen enthalten sein. Beispielsweise können lösliche oberflächenaktive Mittel und Schmiermittel zum Einsatz gelangen. als Beispiele für solche löslichen oberflächenaktiven Mittel und Schmiermittel seien genannt Sorbitantriöleat, Lecithin oder auch Isopropylmyristat. Als Hilfsstoffe können darüberhinaus Antioxidantien (beispielsweise Ascorbinsäure oder Tocopherol), geschmacksmaskierende Agentien (beispielsweise Menthol, Süßungsmittel und künstliche oder natürliche Aromastoffe) enthalten sein.

Beispiele für erfindungsgemäß einsetzbare Cosolventien sind Alkohole (beispielsweise Ethanol, Isopropanol und Benzylalkohol), Glykole (beispielsweise Propylenglykol, Polyethylenglykole, Polypropylenglykol, Glykolether, Blockcopolymere des Oxyethylens und Oxypropylens) oder auch weitere Substanzen wie beispielsweise Glycerol, Polyoxyethylenalkohole, Polyoxtethylenfettsäureester und Glykofurol (wie beispielsweise Glykofurol 75). Ein erfindungsgemäß bevorzugtes Cosolvens ist Ethanol.

Die Menge an in die erfindungsgemäßen Formulierungen einsetzbarem Cosolvens liegt vorzugsweise im Bereich von 5-50 %, bevorzugt 10 - 40 %, besonders bevorzugt 15 - 30 % bezogen auf die Gesamtformulierung.

Sofern nicht gegenteilig angegeben, sind prozentuale Angaben im Rahmen der vorliegenden Erfindung als Gewichtsprozent zu verstehen.

35

Die erfindungsgemäßen Formulierungen können, wie vorstehend bereits erwähnt, geringe Mengen Wasser enthalten. Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Formulierungen, in denen der Wasseranteil bei bis zu 5%, besonders bevorzugt bis zu 3%, ferner bevorzugt bis zu 2 % liegt.

5

Ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Aerosollösungsformulierungen, die kein Wasser enthalten. In diesen Formulierungen liegt die Menge an cosolvens vorzugsweise im Bereich von 20 - 50%, bevorzugt im Bereich von 30 - 40%.

- 10 Die erfindungsgemäßen Formulierungen können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (pMDIs = pressurized metered dose inhalers) appliziert werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der vorstehend genannten, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßem neuen Tiotropiumsalz gekennzeichneten

- 15 Aerosollösungsformulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma.

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden

- 20 beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

### **B.2.1.1 Beispiele für Aerosollösungsformulierungen**

#### **Formulierungsbeispiel 12:**

25

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiumbenzoat	0,02
Ethanol (absolut)	25,0
Wasser	1,0
Zitronensäure	0,003
HFA-134a	73,977

**Formulierungsbeispiel 13:**

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiumtoluolsulfonat	0,02
Ethanol (absolut)	20,0
HCl (aq) 0,01 mol/l	2,0
HFA-134a	77,98

**Formulierungsbeispiel 14:**

5

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiumsaccharat	0,01
Ethanol (absolut)	15,0
Wasser	2,0
Zitronensäure	0,004
HFA-227	82,986

**Formulierungsbeispiel 15:**

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiumtoluolsulfonat	0,01
Ethanol (absolut)	30,0
Wasser	1,0
Ascorbinsäure	0,005
HFA-134a	68,985

10

**Formulierungsbeispiel 16:**

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiummethansulfonat	0,01
Ethanol (absolut)	40,0
Zitronensäure	0,004
HFA-227	59,986

**Formulierungsbeispiel 17:**

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiummethansulfonat	0,02
Ethanol (absolut)	25,0
Wasser	1,0
Zitronensäure	0,003
HFA-134a	73,977

5 **Formulierungsbeispiel 18:**

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiumtoluolsulfonat	0,02
Ethanol (absolut)	20,0
HCl (aq) 0,01 mol/l	2,0
HFA-134a	77,98

**Formulierungsbeispiel 19:**

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiumsaccharat	0,01
Ethanol (absolut)	15,0
Wasser	2,0
Zitronensäure	0,004
HFA-227	82,986

**Formulierungsbeispiel 20:**

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiumbenzoat	0,01
Ethanol (absolut)	30,0
Wasser	1,0
Ascorbinsäure	0,005
HFA-134a	68,985

5 **Formulierungsbeispiel 21:**

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiummethansulfonat	0,01
Ethanol (absolut)	40,0
Zitronensäure	0,004
HFA-227	59,986

**B.2.2. Aerosolsuspensionsformulierungen**

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Suspensionen der erfindungsgemäßen neuen Tiotropiumsalze in den Treibgasen HFA 227 und/oder HFA 134a, gegebenenfalls in Mischung mit einem oder mehreren weiteren Treibgasen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Propan, Butan, Pentan, Dimethylether, CHClF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, Isobutan, Isopentan und Neopentan.

15 Erfindungsgemäß bevorzugt sind solche Suspensionen, die als Treibgas nur HFA 227, ein Gemisch aus HFA 227 und HFA 134a oder nur HFA 134a enthalten.

Wird in den erfindungsgemäßen Suspensionsformulierungen ein Gemisch der Treibgase HFA 227 und HFA 134a eingesetzt, so sind die Gewichtsverhältnisse, in denen diese beiden Treibgaskomponenten zum Einsatz gelangen können, frei variabel.

20 Werden in den erfindungsgemäßen Suspensionsformulierungen neben den Treibgasen HFA 227 und/oder HFA 134a ein oder mehrere weitere Treibgase, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Propan, Butan, Pentan, Dimethylether, CHClF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, Isobutan, Isopentan und Neopentan eingesetzt, so liegt der Anteil dieser weiteren

Treibgaskomponente vorzugsweise unter 50 %, bevorzugt unter 40% besonders bevorzugt unter 30%.

Die erfindungsgemäßen Suspensionen enthalten vorzugsweise eine solche Menge an  
5 neuem Tiotropiumsalz, dass der Anteil an Tiotropiumkation zwischen 0,001 bis 0,8%,  
erfindungsgemäß bevorzugt zwischen 0,08 bis 0,5%, besonders bevorzugt zwischen 0,2 bis  
0,4% beträgt.

Bei den im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten prozentualen Angaben, handelt  
es sich sofern nicht gegenteilig angegeben stets um Gewichtsprozent.

10

Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt des Begriffs Suspension  
auch der Begriff Suspensionsformulierung verwendet. Beide Begriffe sind im Rahmen der  
vorliegenden Erfindung als gleichbedeutend anzusehen.

15

Die erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole bzw.  
Suspensionsformulierungen können ferner weitere Bestandteile wie oberflächenaktive  
Mittel (Tenside, Surfactants), Adjuvantien, Antioxidantien oder Geschmacksmittel  
enthalten.

20

Die in den erfindungsgemäßen Suspensionen gegebenenfalls enthaltenen  
oberflächenaktiven Mittel (Tenside, Surfactants) sind vorzugsweise ausgewählt aus der  
Gruppe bestehend aus Polysorbat 20, Polysorbat 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08,  
Isopropylmyristat, Ölsäure, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Brij, Ethyloleat,  
Glyceryltrioleat Glycerylmonolaurat, Glycerylmonooleat, Glycerylmonosterat,  
25 Glycerylmonoricinoleate, Cetylalcohol, Sterylalkohol, Cetylpyridinumchlorid,  
Blockpolymere, natürliches Öl, Ethanol und Isopropanol. Von den vorstehend genannten  
Suspensionshilfsstoffen gelangen bevorzugt zur Anwendung Polysorbat 20, Polysorbat 80,  
Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 oder Isopropylmyristat. Besonders bevorzugt gelangen zur  
Anwendung Myvacet 9-45 oder Isopropylmyristat.

30

Sofern in den erfindungsgemäßen Suspensionen oberflächenaktive Mittel enthalten sind,  
werden diese vorzugsweise in einem Anteil von 0,0005 - 1 %, besonders bevorzugt 0,005 -  
0,5 % eingesetzt.

Die in den erfindungsgemäßen Suspensionen gegebenenfalls enthaltenen Adjuvantien sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin, Albumin, Ascorbinsäure, Aspartam, Betain, Cystein, Phosphorsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure und Zitronensäure. Besonders bevorzugt gelangen dabei zur Anwendung Ascorbinsäure,  
5 Phosphorsäure, Salzsäure oder Zitronensäure, besonders bevorzugt Salzsäure oder Zitronensäure.

Sofern in den erfindungsgemäßen Suspensionen Adjuvantien enthalten sind, werden diese vorzugsweise in einem Anteil von 0,0001-1,0 %, bevorzugt 0,0005-0,1 %, besonders  
10 bevorzugt 0,001-0,01 % eingesetzt, wobei ein Anteil von 0,001-0,005 % erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung ist.

Die in den erfindungsgemäßen Suspensionen gegebenenfalls enthaltenen Antioxidantien sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure,  
15 Zitronensäure, Natriumedetat, Editsäure Tocopherolen, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol und Ascorbylpalmitat, wobei Tocopherole, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol oder Ascorbylpalmitat bevorzugt zum Einsatz gelangen.

Die in den erfindungsgemäßen Suspensionen gegebenenfalls enthaltenen  
20 Geschmacksmittel sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pfefferminz, Sacharin, Dentomint, Aspartam und etherischen Ölen (beispielsweise Zimt, Anis, Menthol, Campher), wobei beispielsweise Pfefferminz oder Dentomint® besonders bevorzugt sind.

25 Im Hinblick auf die inhalative Applikation ist es erforderlich, die Wirkstoffe in feinteiliger Form bereitzustellen. Die erfindungsgemäßen neuen Tiotropiumsalze werden dazu entweder gemahlen (mikronisiert) oder über andere technische, im Stand der Technik prinzipiell bekannte Verfahren (beispielsweise Präzipitation, Sprühtrocknung) in feinteiliger Form gewonnen. Verfahren zur Mikronisierung von Wirkstoffen sind im Stand  
30 der Technik bekannt. Vorzugsweise weist der Wirkstoff nach Mikronisierung eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, bevorzugt von 1 bis 6µm, besonders bevorzugt von 1,5 bis 5µm auf. Vorzugsweise weisen wenigstens 50%, bevorzugt wenigstens 60%, besonders bevorzugt wenigstens 70% der Wirkstoffteilchen eine Teilchengröße auf, die innerhalb der vorstehend genannten Größenbereiche liegt. Besonders bevorzugt liegen wenigstens 80%,

höchst bevorzugt wenigstens 90% der Wirkstoffteilchen mit ihrer Partikelgröße in den vorstehend genannten Bereichen.

5 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung zielt auf Suspensionen, die lediglich einer der beiden erfindungsgemäßen Wirkstoffe ohne weitere Zusätze enthalten.

10 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Suspensionen kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren vorgegangen werden. Hierzu werden die Bestandteile der Formulierung mit dem oder den Treibgasen (ggf. bei niedrigen Temperaturen) gemischt und in geeignete Behälter abgefüllt.

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

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

30 Aufgrund der pharmazeutischen Wirksamkeit von Tiotropium betrifft die vorliegende Erfindung ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Suspensionen zur Herstellung eines inhalativ oder nasal applizierbaren Arzneimittels, bevorzugt zur Herstellung eines Arzneimittels zur inhalativen oder nasalen Behandlung von Erkrankungen, in denen Anticholinergika einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Suspensionen zur Herstellung eines Arzneimittels zur inhalativen Behandlung von Atemwegserkrankungen, bevorzugt von Asthma oder COPD.

- 5 Die nachfolgenden Beispiele dienen der exemplarischen, weitergehenden Illustration der vorliegenden Erfindung, ohne selbige auf deren Inhalt zu beschränken.

### **B.2.1.2 Beispiele für Aerosolsuspensionsformulierungen**

- 10 Suspensionen enthaltend neben Wirkstoff und Treibgas weitere Bestandteile:

#### **Formulierungsbeispiel 22:**

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiummethansulfonat	0,02
Ölsäure	0,01
HFA-227	60,00
HFA-134a	39,97

- 15 **Formulierungsbeispiel 23:**

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiumsaccharat	0,02
Isopropylmyristat	1,00
HFA-227	98,98

#### **Formulierungsbeispiel 24:**

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiummethansulfonat	0,02
Myvacet 9-45	0,3
HFA-227	99,68

**Formulierungsbeispiel 25:**

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiumbenzoat	0,02
Myvacet 9-45	0,1
HFA-227	60,00
HFA-134a	39,88

**Formulierungsbeispiel 26:**

5

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiumsaccharat	0,04
Polysorbat 80	0,04
HFA-227	99,92

**Formulierungsbeispiel 27:**

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiumbenzoat	0,01
Polysorbat 20	0,20
HFA-227	99,78

10 **Formulierungsbeispiel 28:**

<b>Bestandteile</b>	<b>Konzentration [% w/w]</b>
Tiotropiumtoluolsulfonat	0,04
Myvacet 9-08	01,00
HFA-227	98,96

**Formulierungsbeispiel 29:**

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiummethansulfonat	0,02
Isopropylmyristat	0,30
HFA-227	20,00
HFA-134a	79,68

**Formulierungsbeispiel 30:**

5

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumtoluolsulfonat	0,04
Ölsäure	0,005
HFA-227	99,955

Suspensionen enthaltend lediglich Wirkstoff und Treibgas:

**Formulierungsbeispiel 31:**

10

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiummethansulfonat	0,02
HFA-227	99,98

**Formulierungsbeispiel 32:**

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumsaccharat	0,02
HFA-134a	99,98

**Formulierungsbeispiel 33:**

15

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumtoluolsulfonat	0,02
HFA-227	99,98

**Formulierungsbeispiel 34:**

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiummethansulfonat	0,02
HFA-134a	99,98

**Formulierungsbeispiel 35:**

5

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumtoluolsulfonat	0,02
HFA-227	20,00
HFA-134a	79,98

**Formulierungsbeispiel 36:**

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumbenzoat	0,04
HFA-227	40,00
HFA-134a	59,96

10 **Formulierungsbeispiel 37:**

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumsaccharat	0,04
HFA-227	80,00
HFA-134a	19,96

**Formulierungsbeispiel 38:**

Bestandteile	Konzentration [% w/w]
Tiotropiumbenzoat	0,02
HFA-227	60,00
HFA-134a	39,98

15

### **B.3. Treibgasfreie Inhalationsaerosole**

Die neuen Tiotropiums Salze können gegebenenfalls auch in Form von treibgasfreien Inhalationsaerosolen appliziert werden. Zur Applikation dieser treibgasfreien Inhalationsaerosole werden die neuen Tiotropiums Salze in Form von Arzneimittellösungen  
5 bereitgestellt.

Dabei kann das Lösungsmittel 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  
10 bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Wasser ohne ethanolischen Zusatz.

Die Konzentration der erfindungsgemäßen neuen Tiotropiums Salze bezogen auf den Anteil  
15 an Tiotropium in der fertigen Arzneimittelzubereitung ist abhängig von dem angestrebten therapeutischen Effekt. Für die Mehrzahl der auf Tiotropium ansprechenden Erkrankungen liegt die Konzentration an Tiotropium zwischen 0,0005 und 5 Gew. %, bevorzugt zwischen 0,001 und 3 Gew. %.

20 Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Formulierung liegt zwischen 2,0 und 4,5, bevorzugt zwischen 2,5 und 3,5 und stärker bevorzugt zwischen 2,7 und 3,3 und besonders bevorzugt zwischen 2,7 und 3,2. Am stärksten bevorzugt sind pH-Werte mit einer oberen Grenze von 3,1.

25 Der pH-Wert wird durch Zugabe von pharmakologisch verträglichen Säuren eingestellt. Beispiele für diesbezüglich bevorzugte 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,  
30 Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit dem Wirkstoff ein Säureadditionssalz bilden.

Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt, wobei Zitronensäure am stärksten bevorzugt ist. Gegebenenfalls können auch  
35 Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die

neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmacksstoffe oder Antioxidantien besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Als anorganische Säuren wird ausdrücklich Salzsäure genannt.

5 Gegebenenfalls können auch pharmakologisch verträgliche Basen zum genauen Austitrieren des pH-Wertes eingesetzt werden. Als Basen eignen sich beispielsweise Alkalihydroxide und Alkalicarbonate. Bevorzugtes Alkaliion ist Natrium. Werden solche Basen verwendet, ist darauf zu achten, daß auch die daraus resultierenden Salze, die dann in der fertigen Arzneimittelformulierung enthalten sind, mit der oben genannten Säure  
10 pharmakologisch akzeptabel ist.

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.

15 Eine andere Ausführungsform beinhaltet Editinsäure und/oder die genannten Salze davon.

In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 10 mg / 100 ml. In diesem Fall findet sich ein bevorzugter Bereich zwischen 5 mg/  
20 100 ml und kleiner 10 mg/100 ml oder ein anderer zwischen größer 0 und 5 mg/100ml.

In einer anderen Ausführungsform beträgt der Gehalt an Natriumedetat 10 bis zu 30 mg / 100 ml, bevorzugt beträgt er maximal 25 mg/ 100 ml.

25 In einer bevorzugten Ausführungsform wird auf diesen Zusatz gänzlich verzichtet.

Analoges wie bereits für Natriumedetat ausgeführt, gilt auch für andere vergleichbare Zusatzstoffe, die komplexbildende Eigenschaften aufweisen und anstelle dessen verwendet werden können, wie beispielsweise Nitrilotriessigsäure und deren Salze.

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

35

Der erfindungsgemäßen Formulierung können neben Ethanol auch weitere Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

5 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, sofern sie nicht bereits das Lösungs- oder Suspensionsmittel sind.

10 Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche und therapeutisch sinnvolle Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem Wirkstoff 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  
15 Therapie keine nennenswerten oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Sorbitantrioleat, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung verlängern, Geschmackstoffe,  
20 Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure,  
25 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  
30 mit pathogenen Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration.

Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und einem der  
35 neuen Tiotropiums Salze nur noch Benzalkoniumchlorid und Natriumedetat.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

Die erfindungsgemäßen Lösungen werden bevorzugt mittels des Inhalators Respimat<sup>®</sup> appliziert. Eine weiterentwickelte Ausführungsform dieses Inhalators ist in der WO  
5 97/12687 und deren Figuren 6 offenbart.

### **B.3.1. Beispiele für treibgasfreie Inhalationsaerosole**

Die nachfolgenden Beispiele dienen der exemplarischen, weitergehenden Illustration der vorliegenden Erfindung, ohne selbige auf deren Inhalt zu beschränken.

10

#### **Formulierungsbeispiel 39:**

<b>Bestandteile</b>	<b>Menge</b>
Tiotropiumtoluolsulfonat	0,05 g
Benzalkoniumchlorid	10 mg
Natriumedetat	10 mg
1N HCl (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100 g

#### **Formulierungsbeispiel 40:**

15

<b>Bestandteile</b>	<b>Menge</b>
Tiotropiumbenzoat	0,03 g
Benzalkoniumchlorid	10 mg
Natriumedetat	10 mg
1N HCl (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100 g

**Formulierungsbeispiel 41:**

<b>Bestandteile</b>	<b>Menge</b>
Tiotropiumsaccharat	0,10 g
Benzalkoniumchlorid	10 mg
Natriumedetat	25 mg
1N HCl (aq)	ad pH 3
Wasser	ad 100 g

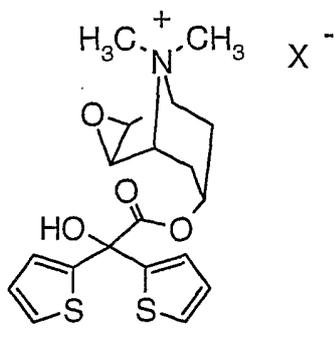
**Formulierungsbeispiel 42:**

5

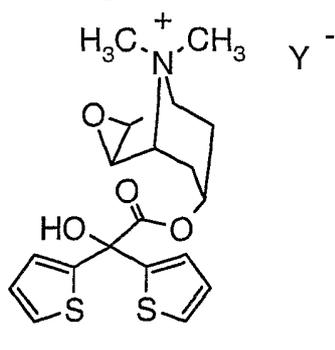
<b>Bestandteile</b>	<b>Menge</b>
Tiotropiummethansulfonat	0,04 g
Benzalkoniumchlorid	10 mg
Natriumedetat	10 mg
1N HCl (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100 g

### Patentansprüche

- 1) Verfahren zur Herstellung neuer Tiotropiumsalze der Formel 1



- 5 worin  $X^-$  ein Anion bedeutet,  
dadurch gekennzeichnet, dass ein Tiotropiumsalz der Formel 2



worin

- $Y^-$  ein von  $X^-$  verschiedenes Anion ausgewählt aus der Gruppe der Halogenide  
10 bedeutet,  
mit einem Salz  $AgX$ , in dem  $X$  die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann, in  
einem geeigneten Lösemittel umgesetzt wird.

- 2) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösemittel  
15 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Amiden, Ethern und Nitrilen.
- 3) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösemittel  
Acetonitril verwendet wird.

- 4) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass solche Verbindungen der Formel 2 als Ausgangsprodukt zum Einsatz gelangen, bei denen  $Y^-$  ein von  $X^-$  verschiedenes Halogenid ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid und Jodid bedeutet.
- 5) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1, in denen  $X^-$  ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Jodid,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylsulfat, Sulfat, Hydrogensulfat, Phosphat, Hydrogenphosphat, Dihydrogenphosphat, Nitrat, Maleat, Acetat, Trifluoracetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Saccharat, und Benzoat, oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkylsulfonat, welches am Alkylrest gegebenenfalls ein-, zwei oder dreifach durch Fluor substituiert sein kann, oder Phenylsulfonat, wobei das Phenylsulfonat am Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl substituiert sein kann, bedeutet.
- 6) Verwendung der Verbindungen der Formel 2 worin  $Y^-$  die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben kann, als Ausgangsverbindung zur Herstellung der Verbindungen der Formel 1.
- 7) Ausgangsverbindungen der Formel 2 worin  $Y^-$  bis auf Bromid die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben kann, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate.
- 8) Ausgangsverbindung der Formel 2 nach Anspruch 7, in denen  $Y^-$  Iodid bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate.
- 9) Verbindungen der Formel 1 worin  $X^-$  bis auf Bromid die in den Ansprüchen 1 bis 5 genannten Bedeutungen haben kann, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate.
- 10) Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 9, in denen  $X^-$  Benzoat, Saccharat, Toluolsulfonat oder Methansulfonat bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate.

- 11) Kristallines Tiotropiumbenzoat, gegebenenfalls in Form seiner Solvate oder Hydrate.
- 5 12) Kristallines Tiotropiumbenzoat nach Anspruch 11, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte  $d= 10,38 \text{ \AA}$ ;  $5,41 \text{ \AA}$ ;  $5,05 \text{ \AA}$  und  $4,9 \text{ \AA}$  aufweist.
- 10 13) Kristallines Tiotropiumsaccharat, gegebenenfalls in Form seiner Solvate oder Hydrate.
- 14) Kristallines Tiotropiumsaccharat nach Anspruch 13, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte  $d= 14,42 \text{ \AA}$ ;  $5,61 \text{ \AA}$ ;  $4,79 \text{ \AA}$  und  $3,59 \text{ \AA}$  aufweist.
- 15 15) Kristallines Tiotropiumtoluolsulfonat, gegebenenfalls in Form seiner Solvate oder Hydrate.
- 16) Kristallines Tiotropiumtoluolsulfonat nach Anspruch 15, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte  $d= 15,73 \text{ \AA}$ ;  $5,42 \text{ \AA}$  und  $4,59 \text{ \AA}$  aufweist.
- 20 17) Kristallines Tiotropiummethansulfonat, gegebenenfalls in Form seiner Solvate oder Hydrate.
- 25 18) Kristallines Tiotropiummethansulfonat nach Anspruch 17, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte  $d= 7,32 \text{ \AA}$ ;  $5,34 \text{ \AA}$ ;  $4,93 \text{ \AA}$ ;  $4,55 \text{ \AA}$  und  $4,19 \text{ \AA}$  aufweist.
- 30 19) Verwendung eines Tiotropiumsalzes nach einem der Ansprüche 9 bis 18 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma.

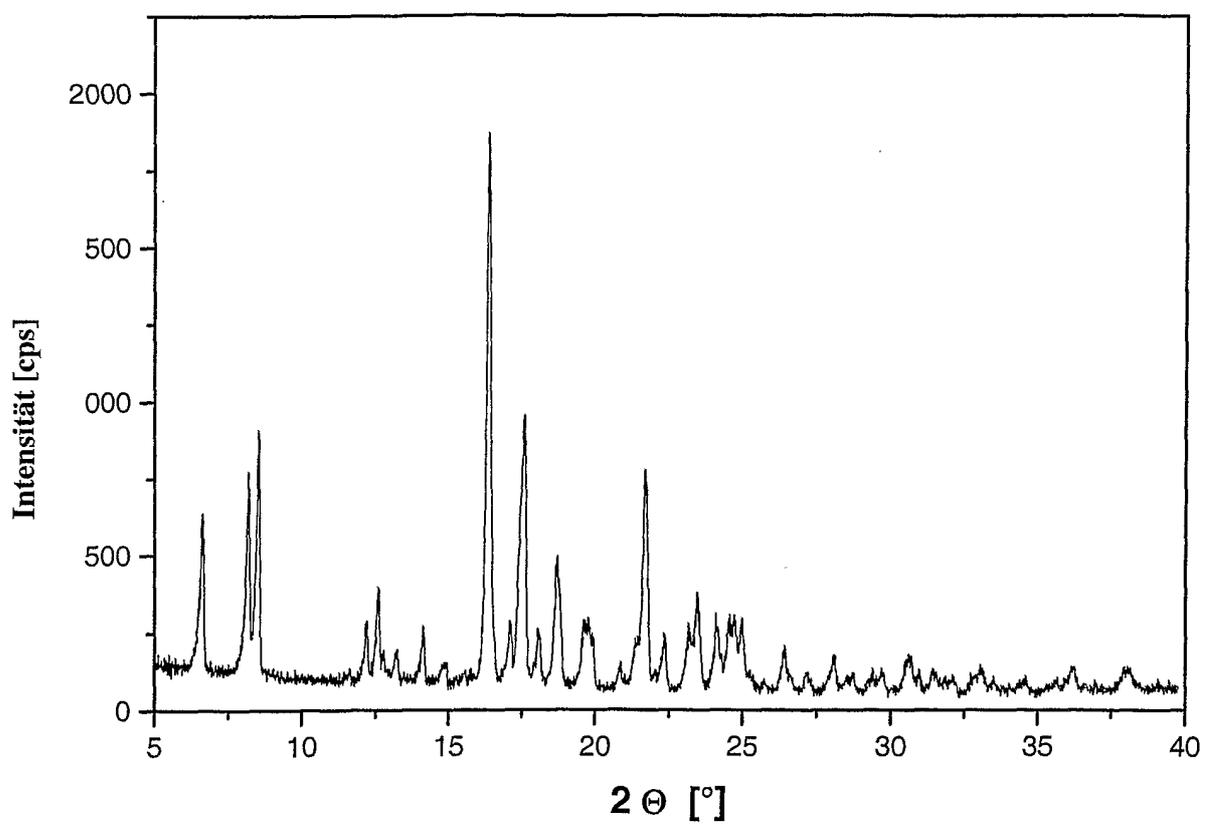
- 20) Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet dass es ein Tiotropiumsalz nach einem der Ansprüche 9 bis 18 enthält.
- 21) Arzneimittel nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für  
5 die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.
- 22) Arzneimittel nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen oder -suspensionen handelt.
- 10 23) Arzneimittel nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches neben dem Tiotropiumsalz einen oder mehrere geeignete physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe ausgewählt aus der Gruppe der Monosaccharide, der Disaccharide, der Oligo- und Polysaccharide, der Polyalkohole, der Cyclodextrine, der  
15 Aminosäuren oder auch der Salze oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander enthält.
- 24) Arzneimittel nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass der Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Glucose, Fructose, Arabinose, Lactose, Saccharose, Maltose, Trehalose, Dextrane, Dextrine, Maltodextrin, Stärke, Cellulose,  
20 Sorbit, Mannit, Xylit,  $\alpha$ -Cyclodextrin,  $\beta$ -Cyclodextrin,  $\chi$ -Cyclodextrin, Methyl- $\beta$ -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin, Argininhydrochlorid, Natriumchlorid oder Calciumcarbonat, oder Mischungen davon.
- 25) Arzneimittel nach Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, daß es zwischen  
25 0,01 bis 2 % Tiotropium enthält.
- 26) Kapseln gekennzeichnet durch einen Gehalt an Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 23 bis 25.
- 30 27) Arzneimittel nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches das Tiotropiumsalz in gelöster oder dispergierter Form enthält.

28) Arzneimittel nach Anspruch 22, 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.

1/5

Figur 1: Röntgenpulverdiagramm von wasserfreiem Tiotropiumbenzoat

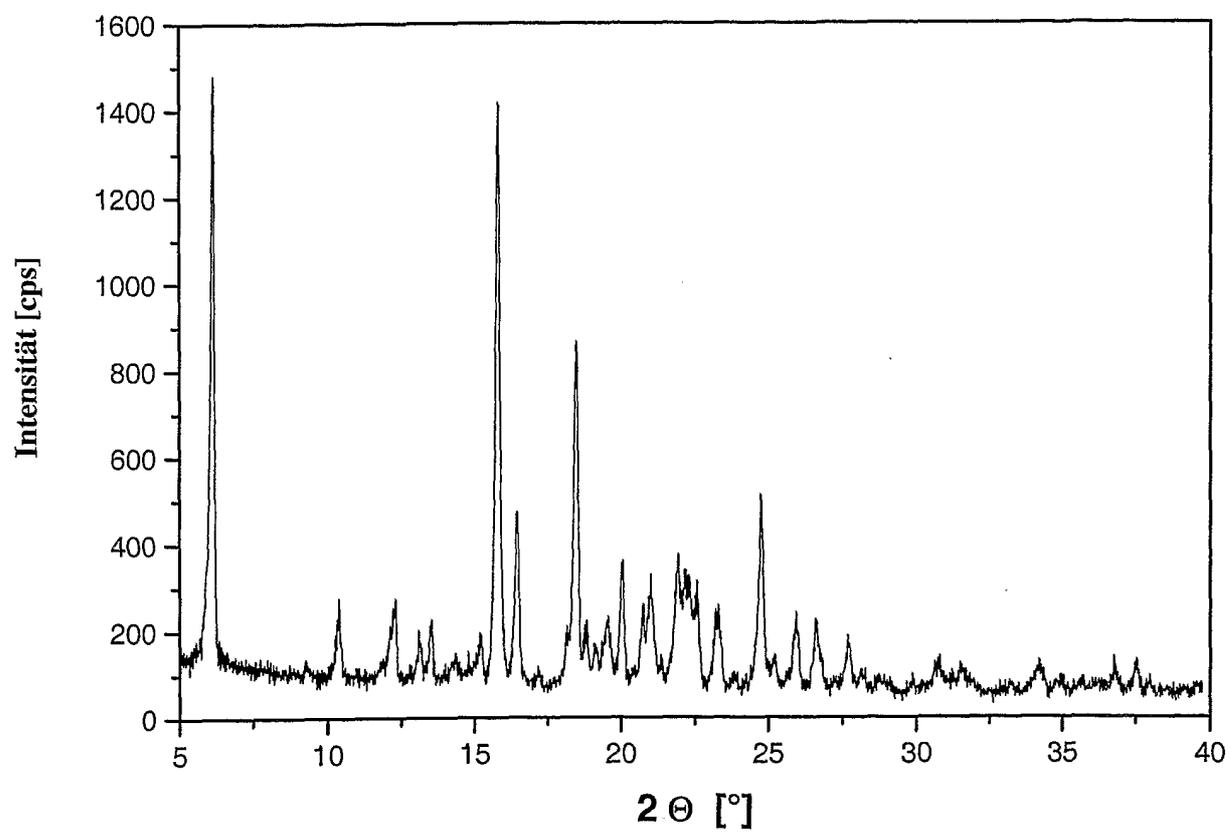
5



2/5

Figur 2: Röntgenpulverdiagramm von wasserfreiem Tiotropiumsaccharat

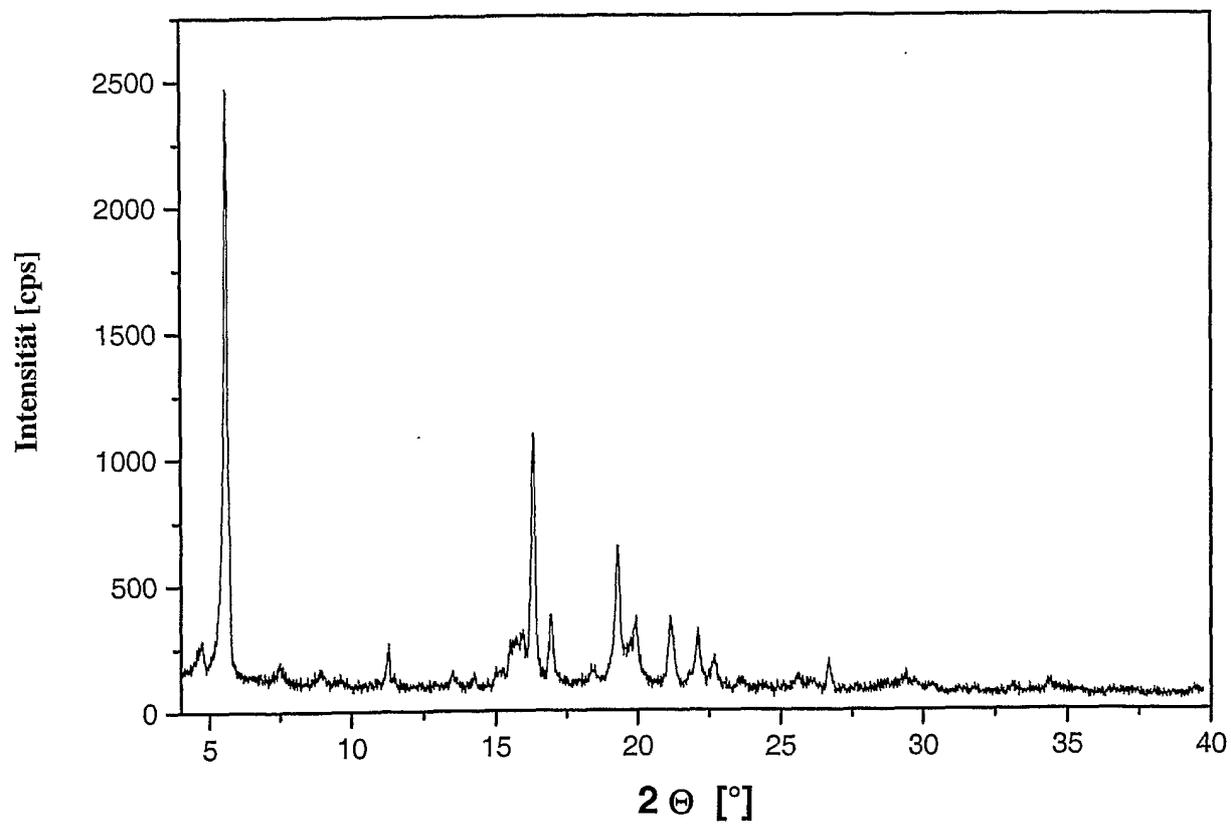
5



3/5

Figur 3: Röntgenpulverdiagramm von wasserfreiem Tiotropiumtoluolsulfonat

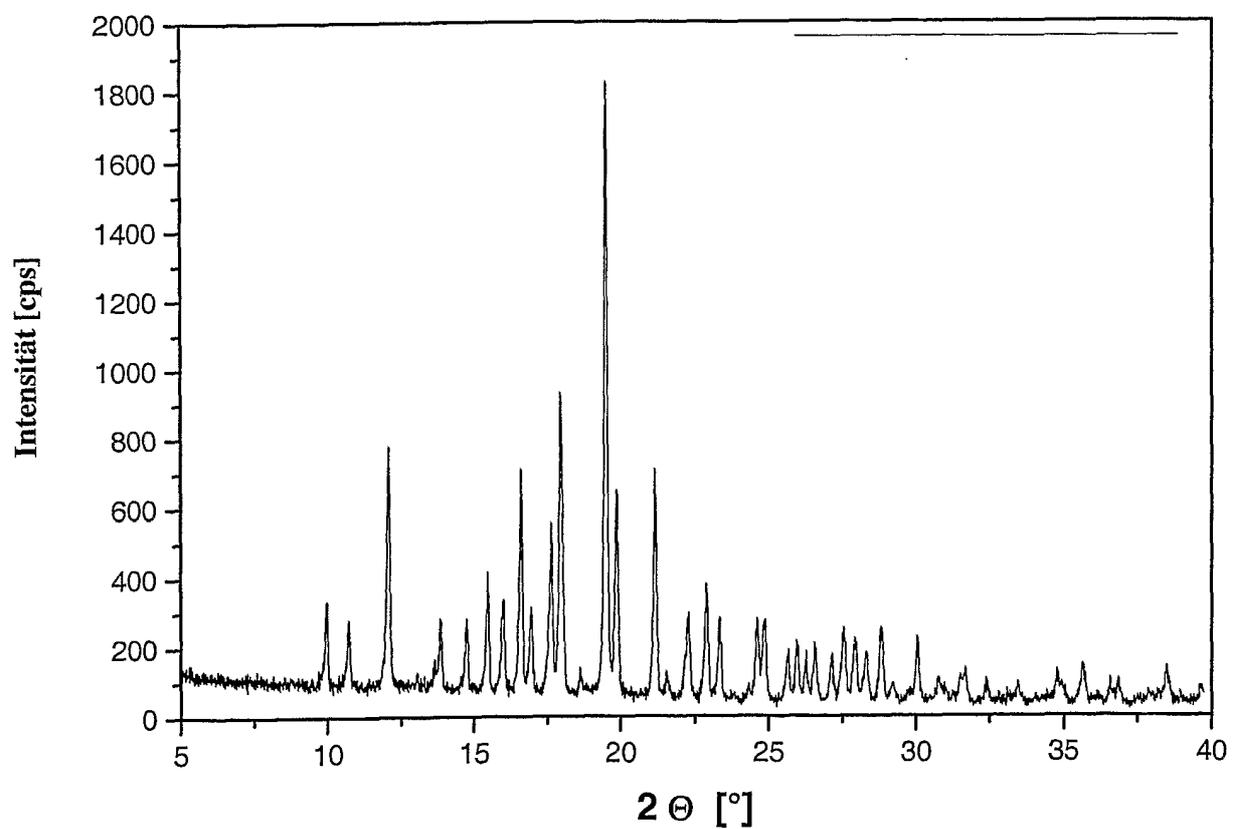
5



4/5

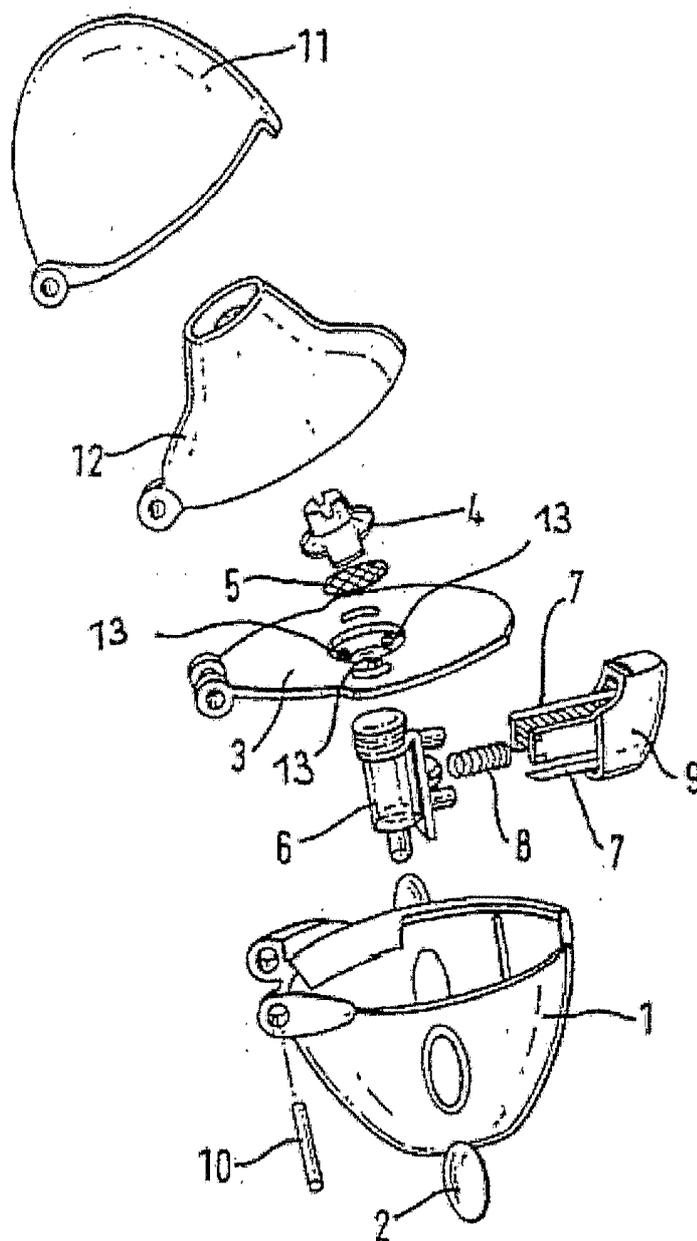
Figur 4: Röntgenpulverdiagramm von wasserfreiem Tiotropiummethansulfonat

5



5/5

Figur 5:



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/012270A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P11/00

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D

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, BEILSTEIN Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/38154 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; NAGEL JUERGEN (DE); SCHMELZER CHRISTEL ) 16 May 2002 (2002-05-16)	1-6, 11-18
X	page 3, line 15 - line 35; claims 1,3	7-10, 19-28
Y	WO 02/36104 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; NIKLAUS HUMKE BARBARA (DE); BARTH PETRA) 10 May 2002 (2002-05-10)	1-6, 11-18
X	page 4, paragraph 1; claim 2	7-10, 19-28
Y	DE 101 11 843 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 19 September 2002 (2002-09-19)	1-6, 11-18
X	page 2, line 59 - line 63; claim 5	7-10, 19-28
	----- -/--	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 April 2005

Date of mailing of the international search report

13/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/012270

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ; BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27 March 1991 (1991-03-27) cited in the application	1-6, 11-18
X	claim 1	7-10, 19-28
A	----- WO 02/30928 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; KULINNA CHRISTIAN (DE); TRUNK MICHAEL (D) 18 April 2002 (2002-04-18) cited in the application the whole document -----	1-28

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/012270

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0238154	A	16-05-2002	DE 10056104 A1	23-05-2002
			AU 2791002 A	21-05-2002
			BG 107781 A	30-06-2004
			BR 0115226 A	07-10-2003
			CA 2429012 A1	16-05-2002
			CZ 20031444 A3	13-08-2003
			EE 200300228 A	15-10-2003
			WO 0238154 A1	16-05-2002
			EP 1335728 A1	20-08-2003
			EP 1514546 A1	16-03-2005
			HU 0301447 A2	28-10-2003
			JP 2004513146 T	30-04-2004
			NO 20032111 A	08-07-2003
			SK 7412003 A3	07-10-2003
			US 2002193392 A1	19-12-2002
			ZA 200302921 A	19-04-2004
WO 0236104	A	10-05-2002	AU 2173802 A	15-05-2002
			BG 107727 A	30-11-2004
			BR 0115076 A	29-07-2003
			CA 2426074 A1	10-05-2002
			CN 1473038 A	04-02-2004
			CZ 20031486 A3	13-08-2003
			DE 10152521 A1	11-07-2002
			EE 200300203 A	15-10-2003
			WO 0236104 A2	10-05-2002
			EP 1333819 A2	13-08-2003
			HU 0301378 A2	28-10-2003
			JP 2004512357 T	22-04-2004
			NO 20031911 A	29-04-2003
			PL 360405 A1	06-09-2004
			SK 5272003 A3	07-10-2003
			US 2004132761 A1	08-07-2004
US 2002111363 A1	15-08-2002			
ZA 200302922 A	22-04-2004			
DE 10111843	A	19-09-2002	DE 10111843 A1	19-09-2002
			CA 2440699 A1	19-09-2002
			WO 02072095 A2	19-09-2002
			EP 1385519 A2	04-02-2004
			JP 2004528305 T	16-09-2004
			MX PA03008223 A	29-01-2004
			US 2002193394 A1	19-12-2002
US 2004039011 A1	26-02-2004			
EP 0418716	A	27-03-1991	DE 3931041 A1	28-03-1991
			AT 103914 T	15-04-1994
			AU 642913 B2	04-11-1993
			AU 6431890 A	18-04-1991
			BG 61295 B2	30-04-1997
			CA 2066248 A1	17-03-1991
			CZ 9004523 A3	11-11-1998
			DD 297647 A5	16-01-1992
			DE 10299026 I1	07-11-2002
			DE 59005250 D1	11-05-1994
			DK 418716 T3	02-05-1994
			WO 9104252 A1	04-04-1991
			EP 0418716 A1	27-03-1991

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/012270

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0418716	A	ES 2052125 T3	01-07-1994
		FI 114395 B1	15-10-2004
		HR 940723 A1	30-06-1997
		HU 60740 A2	28-10-1992
		HU 210612 B3	29-05-1995
		IE 903342 A1	10-04-1991
		IL 95691 A	23-07-1996
		JP 7030074 B	05-04-1995
		JP 5502438 T	28-04-1993
		KR 168432 B1	15-01-1999
		LU 90949 A9	30-10-2002
		MX 9203150 A1	01-07-1992
		NL 300084 I1	01-05-2002
		NO 921002 A	13-03-1992
		NZ 235306 A	24-06-1997
		PH 31617 A	12-01-1999
		PL 286900 A1	02-12-1991
		PT 95312 A , B	22-05-1991
		SI 9011744 A , B	31-10-1997
		SK 452390 A3	04-11-1998
		RU 2073677 C1	20-02-1997
		US 5610163 A	11-03-1997
		ZA 9007338 A	26-08-1992
WO 0230928	A	18-04-2002	
		AT 276253 T	15-10-2004
		AU 1499602 A	22-04-2002
		BG 107687 A	30-09-2003
		BR 0114584 A	26-08-2003
		CA 2425539 A1	11-04-2003
		CN 1469877 A	21-01-2004
		DE 50103666 D1	21-10-2004
		EA 4381 B1	29-04-2004
		EE 200300171 A	16-06-2003
		WO 0230928 A1	18-04-2002
		EP 1326862 A1	16-07-2003
		EP 1468998 A1	20-10-2004
		HU 0301022 A2	28-10-2003
		JP 2004526668 T	02-09-2004
		MA 25842 A1	01-07-2003
		NO 20031694 A	11-04-2003
		NZ 525733 A	28-01-2005
		SI 1326862 T1	28-02-2005
		SK 4362003 A3	05-08-2003
		TR 200402579 T4	21-10-2004
		TW 589313 B	01-06-2004
		US 2003171586 A1	11-09-2003
		US 2004087793 A1	06-05-2004
		US 2002169321 A1	14-11-2002
		ZA 200302500 A	22-04-2004

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P11/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
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, BEILSTEIN Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02/38154 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; NAGEL JUERGEN (DE); SCHMELZER CHRISTEL ( ) 16. Mai 2002 (2002-05-16)	1-6, 11-18
X	Seite 3, Zeile 15 - Zeile 35; Ansprüche 1,3	7-10, 19-28
Y	WO 02/36104 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; NIKLAUS HUMKE BARBARA (DE); BARTH PETRA) 10. Mai 2002 (2002-05-10)	1-6, 11-18
X	Seite 4, Absatz 1; Anspruch 2	7-10, 19-28
Y	DE 101 11 843 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 19. September 2002 (2002-09-19)	1-6, 11-18
X	Seite 2, Zeile 59 - Zeile 63; Anspruch 5	7-10, 19-28
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
5. April 2005		13/04/2005
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Baston, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ; BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 27. März 1991 (1991-03-27) in der Anmeldung erwähnt	1-6, 11-18
X	Anspruch 1	7-10, 19-28
A	----- WO 02/30928 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; KULINNA CHRISTIAN (DE); TRUNK MICHAEL (D) 18. April 2002 (2002-04-18) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-28

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012270

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0238154	A	16-05-2002	DE 10056104 A1	23-05-2002
			AU 2791002 A	21-05-2002
			BG 107781 A	30-06-2004
			BR 0115226 A	07-10-2003
			CA 2429012 A1	16-05-2002
			CZ 20031444 A3	13-08-2003
			EE 200300228 A	15-10-2003
			WO 0238154 A1	16-05-2002
			EP 1335728 A1	20-08-2003
			EP 1514546 A1	16-03-2005
			HU 0301447 A2	28-10-2003
			JP 2004513146 T	30-04-2004
			NO 20032111 A	08-07-2003
			SK 7412003 A3	07-10-2003
			US 2002193392 A1	19-12-2002
			ZA 200302921 A	19-04-2004
			WO 0236104	A
BG 107727 A	30-11-2004			
BR 0115076 A	29-07-2003			
CA 2426074 A1	10-05-2002			
CN 1473038 A	04-02-2004			
CZ 20031486 A3	13-08-2003			
DE 10152521 A1	11-07-2002			
EE 200300203 A	15-10-2003			
WO 0236104 A2	10-05-2002			
EP 1333819 A2	13-08-2003			
HU 0301378 A2	28-10-2003			
JP 2004512357 T	22-04-2004			
NO 20031911 A	29-04-2003			
PL 360405 A1	06-09-2004			
SK 5272003 A3	07-10-2003			
US 2004132761 A1	08-07-2004			
US 2002111363 A1	15-08-2002			
ZA 200302922 A	22-04-2004			
DE 10111843	A	19-09-2002	DE 10111843 A1	19-09-2002
			CA 2440699 A1	19-09-2002
			WO 02072095 A2	19-09-2002
			EP 1385519 A2	04-02-2004
			JP 2004528305 T	16-09-2004
			MX PA03008223 A	29-01-2004
			US 2002193394 A1	19-12-2002
US 2004039011 A1	26-02-2004			
EP 0418716	A	27-03-1991	DE 3931041 A1	28-03-1991
			AT 103914 T	15-04-1994
			AU 642913 B2	04-11-1993
			AU 6431890 A	18-04-1991
			BG 61295 B2	30-04-1997
			CA 2066248 A1	17-03-1991
			CZ 9004523 A3	11-11-1998
			DD 297647 A5	16-01-1992
			DE 10299026 I1	07-11-2002
			DE 59005250 D1	11-05-1994
			DK 418716 T3	02-05-1994
			WO 9104252 A1	04-04-1991
			EP 0418716 A1	27-03-1991

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/012270

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung		
EP 0418716	A	ES 2052125 T3	01-07-1994		
		FI 114395 B1	15-10-2004		
		HR 940723 A1	30-06-1997		
		HU 60740 A2	28-10-1992		
		HU 210612 B3	29-05-1995		
		IE 903342 A1	10-04-1991		
		IL 95691 A	23-07-1996		
		JP 7030074 B	05-04-1995		
		JP 5502438 T	28-04-1993		
		KR 168432 B1	15-01-1999		
		LU 90949 A9	30-10-2002		
		MX 9203150 A1	01-07-1992		
		NL 300084 I1	01-05-2002		
		NO 921002 A	13-03-1992		
		NZ 235306 A	24-06-1997		
		PH 31617 A	12-01-1999		
		PL 286900 A1	02-12-1991		
		PT 95312 A ,B	22-05-1991		
		SI 9011744 A ,B	31-10-1997		
		SK 452390 A3	04-11-1998		
		RU 2073677 C1	20-02-1997		
		US 5610163 A	11-03-1997		
		ZA 9007338 A	26-08-1992		
		WO 0230928	A	18-04-2002	
				AT 276253 T	15-10-2004
				AU 1499602 A	22-04-2002
BG 107687 A	30-09-2003				
BR 0114584 A	26-08-2003				
CA 2425539 A1	11-04-2003				
CN 1469877 A	21-01-2004				
DE 50103666 D1	21-10-2004				
EA 4381 B1	29-04-2004				
EE 200300171 A	16-06-2003				
WO 0230928 A1	18-04-2002				
EP 1326862 A1	16-07-2003				
EP 1468998 A1	20-10-2004				
HU 0301022 A2	28-10-2003				
JP 2004526668 T	02-09-2004				
MA 25842 A1	01-07-2003				
NO 20031694 A	11-04-2003				
NZ 525733 A	28-01-2005				
SI 1326862 T1	28-02-2005				
SK 4362003 A3	05-08-2003				
TR 200402579 T4	21-10-2004				
TW 589313 B	01-06-2004				
US 2003171586 A1	11-09-2003				
US 2004087793 A1	06-05-2004				
US 2002169321 A1	14-11-2002				
ZA 200302500 A	22-04-2004				