



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2004 016 179 A1** 2005.10.20

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2004 016 179.8**

(22) Anmeldetag: **30.03.2004**

(43) Offenlegungstag: **20.10.2005**

(51) Int Cl.7: **A61K 45/00**  
**A61P 35/00**

(71) Anmelder:

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,**  
**55218 Ingelheim, DE**

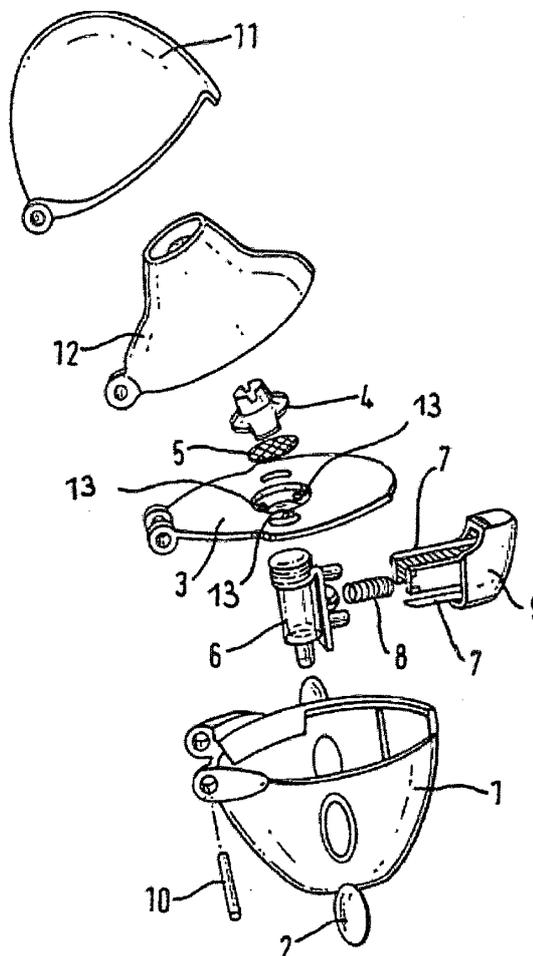
(72) Erfinder:

**Chaudhary, Nveed, 88400 Biberach, DE; Park,**  
**John Edward, 88400 Biberach, DE; Pieper, Michael**  
**P., 88400 Biberach, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verbindungen zur Behandlung von proliferativen Prozessen**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von Anticholinergika zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung proliferativer Prozesse.



**Beschreibung**

**[0001]** Die Erfindung betrifft die Verwendung von Anticholinergika zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung proliferativer Prozesse.

## Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Proliferative Prozesse in unterschiedlichen Geweben sind verantwortlich für pathophysiologische Zustände bei verschiedensten Erkrankungen, unter anderem auch bei Erkrankungen der Atemwege. Diese Prozesse führen zu einem Umbau (Remodelling) des Lungengewebes. So ist beispielsweise die Proliferation von Fibroblasten der Bronchien und Bronchiolen insbesondere in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien festzustellen. Die Veränderungen im Gefäßsystem der Lunge können wiederum schwere Störungen in der Herzfunktion induzieren (Cor Pulmonale).

**[0003]** Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittel bereitzustellen, die vorstehend erläuterten proliferativen Prozessen entgegenwirken.

## Beschreibung der Erfindung

**[0004]** Überraschenderweise wurde gefunden, daß die antimuskarinisch wirksamen Anticholinergika 1 durch eine anti-proliferative Wirksamkeit gekennzeichnet sind.

**[0005]** Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung, insbesondere zur Behandlung proliferativer Prozesse.

**[0006]** Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung von Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, insbesondere zur Behandlung von mit proliferativen Prozessen einhergehenden Erkrankungen.

**[0007]** Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung zur Anwendung gelangenden langwirksamen Anticholinergika 1 sind bezogen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiums Salzen (1.1), Oxitropiums Salzen (1.2), Flutropiums Salzen (1.3), Ipratropiums Salzen (1.4), Glycopyrroniums Salzen (1.5), Trospiums Salzen (1.6) und den Verbindungen der Formeln 1.7 bis 1.13.

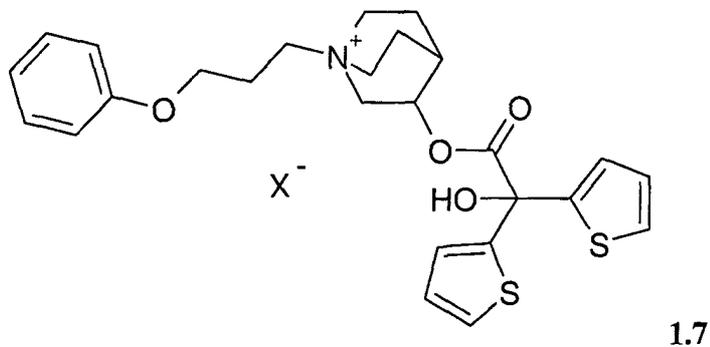
**[0008]** In den vorstehend genannten Salzen 1.1 bis 1.6 stellen die Kationen Tiotropium, Oxitropium, Flutropium, Ipratropium, Glycopyrronium und Trospium die pharmakologisch aktiven Bestandteile dar. Eine explizite Bezugnahme auf die vorstehend genannten Kationen erfolgt durch die Bezeichnungen 1.1' bis 1.6'. Jede Bezugnahme auf die vorstehend genannten Salze 1.1 bis 1.6 schließt naturgemäß eine Bezugnahme auf die entsprechenden Kationen Tiotropium (1.1'), Oxitropium (1.2'), Flutropium (1.3'), Ipratropium (1.4'), Glycopyrronium (1.5'), Trospium (1.6') mit ein.

**[0009]** Unter den Salzen 1.1 bis 1.6 werden erfindungsgemäß diejenigen Verbindungen verstanden, die neben den Kationen Tiotropium (1.1'), Oxitropium (1.2'), Flutropium (1.3'), Ipratropium (1.4'), Glycopyrronium (1.5') und Trospium (1.6') als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat oder p-Toluolsulfonat enthalten, wobei Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat als Gegenionen bevorzugt sind. Von allen Salzen sind die Chloride, Bromide, Iodid und Methansulfonat besonders bevorzugt.

**[0010]** Im Fall der Trospiums Salze (1.6) ist das Chlorid besonders bevorzugt. Bei den anderen Salzen 1.1 bis 1.5 sind die Methansulfonate und Bromide von besonderer Bedeutung. Von besonderer Bedeutung sind Arzneimittelkombinationen, die Tiotropiums Salze (1.1), Oxitropiums Salze (1.2) oder Ipratropiums Salze (1.4) enthalten, wobei die jeweiligen Bromide erfindungsgemäß besonders bedeutsam sind. Von besonderer Bedeutung ist das Tiotropiumbromid (1.1). Die vorstehend genannten Salze können in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate, bevorzugt in Form ihrer Hydrate vorliegen. Im Falle des Tiotropiumbromids enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen dieses bevorzugt in Form des Kristallinen Tiotropiumbromid Monohydrats, welches aus der WO 02/30928 bekannt ist. Wird das Tiotropiumbromid in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen in Wasserfreier Form eingesetzt, so gelangt bevorzugt das wasserfreie kristalline Tiotropiumbromid zur Anwendung, welches aus der WO 03/000265 bekannt ist.

**[0011]** Gegebenenfalls weisen die vorstehend genannten Anticholinergika 1 chirale Kohlenstoffzentren auf. In diesem Fall können die erfindungsgemäßen Arzneimittel die Anticholinergika in Form ihrer Enantiomere, Mischungen der Enantiomere oder Racemate enthalten, wobei vorzugsweise enantiomerenreine Anticholinergika, wie beispielsweise im Falle der Salze 1.4 und 1.5 zum Einsatz gelangen.

**[0012]** In einer ebenfalls bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden als Anticholinergika 1 Verbindungen der Formel 1.7 verwendet,



worin

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

**[0013]** Bevorzugte sind hierbei Salze der Formel 1.7, worin

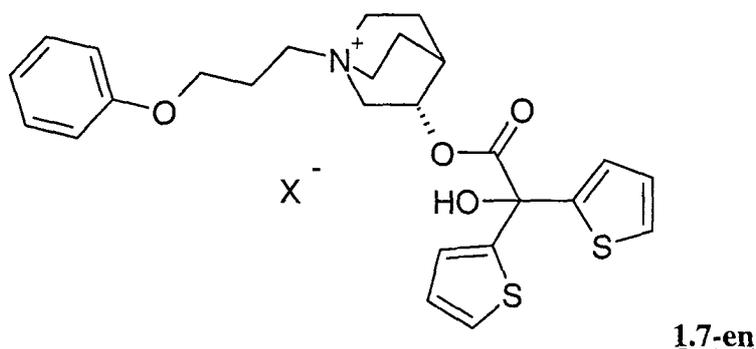
X<sup>-</sup> ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Methansulfonat und p-Toluolsulfonat, bevorzugt Bromid, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

**[0014]** Bevorzugte sind ferner Salze der Formel 1.7, worin

X<sup>-</sup> ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

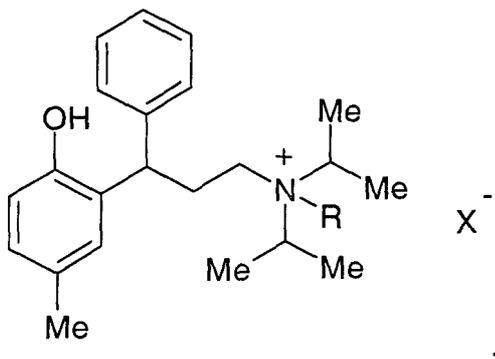
**[0015]** Besonders bevorzugt sind Verbindung der Formel 1.7 in Form des Bromids.

**[0016]** Von besonderer Bedeutung sind solche Verbindungen der Formel 1.7, die die Enantiomere der Formel 1.7-en

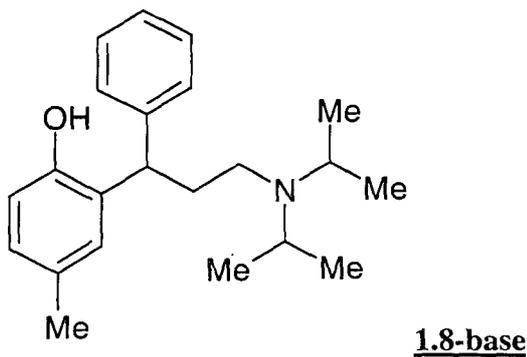


enthalten, worin X<sup>-</sup> die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen kann.

**[0017]** In einer ebenfalls bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden als Anticholinergika 1 Verbindungen der Formel 1.8 verwendet,

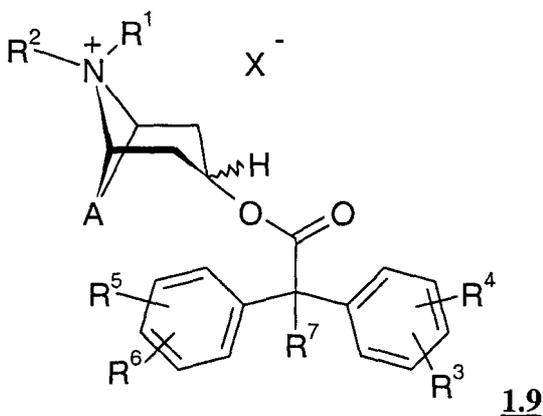


worin R entweder Methyl (1.8.1) oder Ethyl (1.8.2) bedeuten und worin X<sup>-</sup> die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen kann. In einer alternativen Ausführungsform ist die Verbindung der Formel 1.8 in Form der freien Base 1.8-base



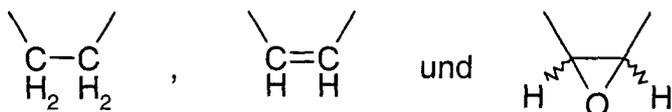
enthalten.

**[0018]** In einer ebenfalls bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden als Anticholinergika 1 Verbindungen der Formel 1.9 verwendet,



worin

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus den Gruppen



X<sup>-</sup> eine der vorstehend genannten einfach negativ geladenen Anionen, bevorzugt Chlorid, Bromid oder Methansulfonat,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden eine Gruppe ausgewählt aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch Hydroxy oder Fluor, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>, gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF<sub>3</sub> oder NO<sub>2</sub>;

R<sup>7</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, -CH<sub>2</sub>-F, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -CH<sub>2</sub>-OH,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OMe}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OMe}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OEt}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OEt}$ ,  $-\text{O}-\text{COMe}$ ,  $-\text{O}-\text{COEt}$ ,  $-\text{O}-\text{COCF}_3$ ,  $-\text{O}-\text{COCF}_3$ , Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten.

**[0019]** Die Verbindungen der Formel 1.9 sind im Stand der Technik bekannt (WO 02132899).

**[0020]** Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind bevorzugte Verbindungen der Formel 1.9 solche, in denen

$\text{X}^-$  Bromid;

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

$\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$ , gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder Fluor;

$\text{R}^7$  Wasserstoff, Methyl oder Fluor, bedeuten.

**[0021]** Von besonderer Bedeutung sind solche Verbindungen der Formel 1.9, in denen A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus

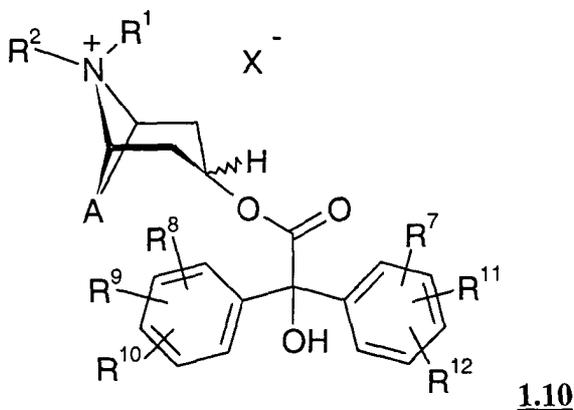


**[0022]** Von besonderer Bedeutung sind die nachfolgenden Verbindungen der Formel 1.9:

- 2,2-Diphenylpropionsäureretropenolester-methobromid (1.9.1),
- 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-methobromid (1.9.2),
- 2-Fluor-2,2-Diphenyllessigsäurescopinester-methobromid (1.9.3),
- 2-Fluor-2,2-Diphenyllessigsäureretropenolester-methobromid (1.9.4).

**[0023]** Die Verbindungen der Formel 1.9 können gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate enthalten sein.

**[0024]** In einer ebenfalls bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden als Anticholinergika 1 Verbindungen der Formel 1.10 verwendet,



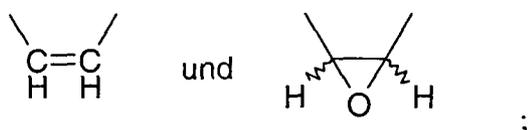
worin

A,  $\text{X}^-$ ,  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die vorstehend genannten Bedeutungen haben können und worin  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$  und  $\text{R}^{12}$ , gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN,  $\text{CF}_3$  oder  $\text{NO}_2$ , bedeuten, wobei zumindest eine der Gruppen  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$  und  $\text{R}^{12}$  nicht Wasserstoff sein kann.

**[0025]** Die Verbindungen der Formel 1.10 sind im Stand der Technik bekannt (WO 02/32898).

**[0026]** Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Verbindungen der Formel 1.10 bevorzugt, in denen

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



X<sup>-</sup> Bromid;

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

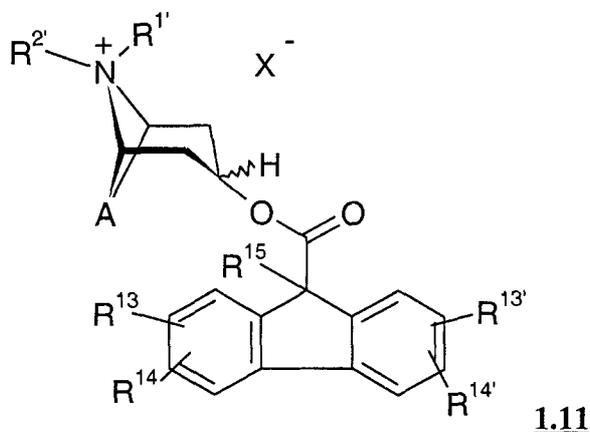
R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, gleich oder verschieden Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom, bevorzugt Fluor, bedeuten, wobei zumindest eine der Gruppen R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> nicht Wasserstoff sein kann.

**[0027]** Von besonderer Bedeutung sind diejenigen Verbindungen der Formel 1.10, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid (1.10.1),
- 3,3',4,4'-Tetrafluorbenzilsäurescopinester-Methobromid (1.10.2),
- 4,4'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid (1.10.3),
- 4,4'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid (1.10.4),
- 3,3'-Difluorbenzilsäuretropenolester-Methobromid (1.10.5),
- 3,3'-Difluorbenzilsäurescopinester-Methobromid (1.10.6);

**[0028]** Die Verbindungen der Formel 1.10 können gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate enthalten sein.

**[0029]** In einer ebenfalls bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden als Anticholinergika 1 Verbindungen der Formel 1.11 verwendet,



worin

A und X<sup>-</sup> die vorstehend genannten Bedeutungen haben können und worin

R<sup>15</sup> Wasserstoff, Hydroxy, Methyl, Ethyl, -CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> oder Fluor;

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen,

oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam eine -C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylenbrücke;

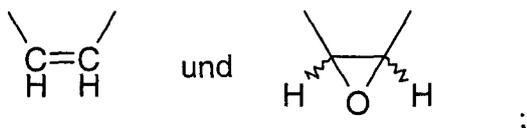
R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>13'</sup> und R<sup>14'</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyloxy, Hydroxy, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub> oder Halogen,

bedeuten.

**[0030]** Die Verbindungen der Formel 1.11 sind im Stand der Technik bekannt (WO 03/064419).

**[0031]** Bevorzugte Verbindungen der Formel 1.11 sind solche, in denen

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



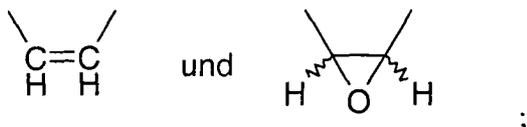
X<sup>-</sup> ein Anion ausgewählt aus Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid;

R<sup>15</sup> Hydroxy, Methyl oder Fluor, bevorzugt Methyl oder Hydroxy;

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>13'</sup> und R<sup>14'</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub> oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff oder Fluor, bedeuten.

**[0032]** Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel 1.11 sind solche, in denen A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



X<sup>-</sup> Bromid;

R<sup>15</sup> Hydroxy oder Methyl, bevorzugt Methyl;

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;

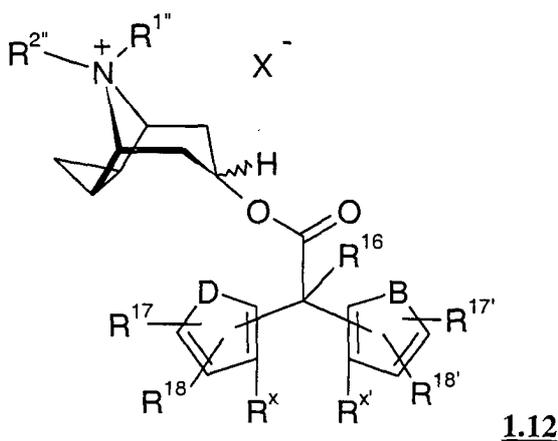
R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>13'</sup> und R<sup>14'</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bedeuten.

**[0033]** Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel 1.11, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid (1.11.1);
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäuretropenolester-Methobromid (1.11.2);
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurescopinester-Methobromid (1.11.3);
- 9-Fluor-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid (1.11.4);
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäuretropenolester Methobromid (1.11.5);
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurescopinester Methobromid (1.11.6).

**[0034]** Die Verbindungen der Formel 1.11 können gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate enthalten sein.

**[0035]** In einer ebenfalls bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden als Anticholinergika 1 Verbindungen der Formel 1.12 verwendet,



worin X<sup>-</sup> die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann und worin

D und B gleich oder verschieden, bevorzugt gleich O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CH=CH oder -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-;

R<sup>16</sup> Wasserstoff, Hydroxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyloxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Halogen, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Halogen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-OH, -CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy, -O-COC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -O-COC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-halogen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyl, -O-COCF<sub>3</sub> oder Halogen;

R<sup>1''</sup> und R<sup>2''</sup> gleich oder verschieden, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann,

oder

R<sup>1''</sup> und R<sup>2''</sup> gemeinsam eine -C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylenbrücke;

R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>17'</sup> und R<sup>18'</sup>, gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyloxy, Hydroxy, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub> oder Halogen;

R<sup>x</sup> und R<sup>x'</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyloxy, Hydroxy, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub> oder Halogen,

oder

R<sup>x</sup> und R<sup>x'</sup> gemeinsam eine Einfachbindung oder eine der zweibindigen Gruppen O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl), CH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl) und -C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, bedeuten.

**[0036]** Die Verbindungen der Formel 1.12 sind im Stand der Technik bekannt (WO 03/064418).

**[0037]** Bevorzugte Verbindungen der Formel 1.12 sind solche, in denen  
 X<sup>-</sup> Chlorid, Bromid oder Methansulfonat, bevorzugt Bromid;  
 D und B gleich oder verschieden, bevorzugt gleich O, S, NH oder CH=CH;  
 R<sup>16</sup> Wasserstoff, Hydroxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyloxy, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, Fluor, Chlor oder Brom;  
 R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gleich oder verschieden, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch Hydroxy, Fluor, Chlor oder Brom,  
 oder  
 R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gemeinsam eine -C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylenbrücke;  
 R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>17'</sup> und R<sup>18'</sup>, gleich oder verschieden, Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyloxy, Hydroxy, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, Fluor, Chlor oder Brom;  
 R<sup>x</sup> und R<sup>x'</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyloxy, Hydroxy, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, Fluor, Chlor oder Brom,  
 oder  
 R<sup>x</sup> und R<sup>x'</sup> gemeinsam eine Einfachbindung oder eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus O, S, NH- und CH<sub>2</sub>, bedeuten.

**[0038]** Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel 1.12 sind solche, in denen  
 X<sup>-</sup> Chlorid, Bromid, oder Methansulfonat, bevorzugt Bromid;  
 D und B gleich oder verschieden, bevorzugt gleich, S oder CH=CH;  
 R<sup>16</sup> Wasserstoff, Hydroxy oder Methyl;  
 R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl;  
 R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>17'</sup> und R<sup>18'</sup>, gleich oder verschieden, Wasserstoff, -CF<sub>3</sub> oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff;  
 R<sup>x</sup> und R<sup>x'</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff, -CF<sub>3</sub> oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff, oder  
 R<sup>x</sup> und R<sup>x'</sup> gemeinsam eine Einfachbindung oder -O-, bedeuten.

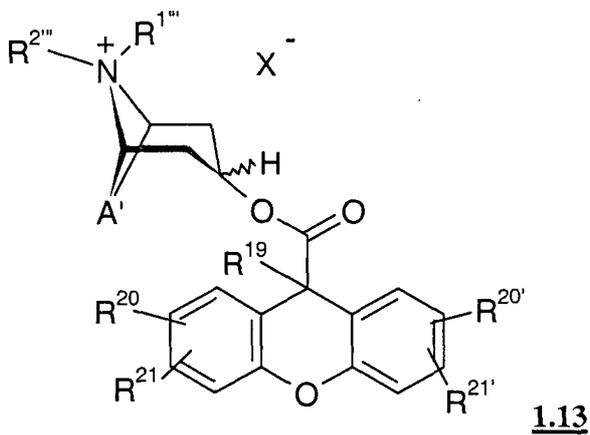
**[0039]** Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel 1.12 sind ferner solche, in denen  
 X<sup>-</sup> Bromid;  
 D und B -CH=CH-;  
 R<sup>16</sup> Wasserstoff, Hydroxy oder Methyl;  
 R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> Methyl;  
 R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>17'</sup> und R<sup>18'</sup>, gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff;  
 R<sup>x</sup> und R<sup>x'</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff,  
 oder  
 R<sup>x</sup> und R<sup>x'</sup> gemeinsam eine Einfachbindung oder die Gruppe -O-, bedeuten.

**[0040]** Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel 1.12, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

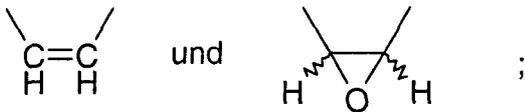
- Benzilsäurecyclopropyltropinester-Methobromid (1.12.1);
- 2,2-Diphenylpropionsäurecyclopropyltropinester-Methobromid (1.12.2);
- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid (1.12.3);
- 9-Methyl-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester-Methobromid (1.12.4);
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurecyclopropyltropinester -Methobromid (1.12.5);
- 9-Hydroxy-fluoren-9-carbonsäurecyclopropyltropinester -Methobromid (1.12.6);
- 4,4'-Difluorbenzilsäuremethylestercyclopropyltropinester -Methobromid (1.12.7).

**[0041]** Die Verbindungen der Formel 1.12 können gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate enthalten sein.

**[0042]** In einer ebenfalls bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden als Anticholinergika 1 Verbindungen der Formel 1.13 verwendet,



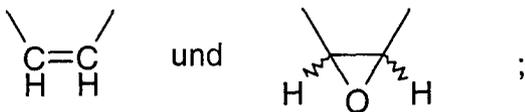
worin  $X^-$  die vorstehend genannten Bedeutungen haben kann und worin  $A'$  eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



$R^{19}$  Hydroxy, Methyl, Hydroxymethyl, Ethyl,  $-CF_3$ ,  $CHF_2$  oder Fluor;  
 $R^{1''}$  und  $R^{2''}$  gleich oder verschieden,  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Hydroxy oder halogen,  
 oder  
 $R^{1''}$  und  $R^{2''}$  gemeinsam eine  $-C_3$ - $C_5$ -Alkylenbrücke;  
 $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{20'}$  und  $R^{21'}$  gleich oder verschieden, Wasserstoff,  $-C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $-C_1$ - $C_4$ -Alkyloxy, Hydroxy,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ , CN,  $NO_2$  oder Halogen,  
 bedeuten.

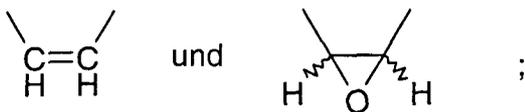
**[0043]** Die Verbindungen der Formel 1.13 sind im Stand der Technik bekannt (WO 03/064417).

**[0044]** Bevorzugte Verbindungen der Formel 1.13 sind solche, in denen  $A'$  eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



$X^-$  Chlorid, Bromid oder Methansulfat, bevorzugt Bromid;  
 $R^{19}$  Hydroxy oder Methyl;  
 $R^{1''}$  und  $R^{2''}$  gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;  
 $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{20'}$  und  $R^{21'}$  gleich oder verschieden, Wasserstoff,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$  oder Fluor, bevorzugt Wasserstoff oder Fluor, bedeuten.

**[0045]** Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel 1.13 sind solche, in denen  $A'$  eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



$X^-$  Bromid;  
 $R^{19}$  Hydroxy oder Methyl, bevorzugt Methyl;  
 $R^{1''}$  und  $R^{2''}$  gleich oder verschieden, Methyl oder Ethyl, bevorzugt Methyl;  
 $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden, Wasserstoff oder Fluor, bedeuten.

**[0046]** Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel 1.13, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

– 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäuretropanolester -Methobromid (1.13.1);

- 9-Hydroxy-xanthen-9-carbonsäurescopinester Methobromid (1.13.2);
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid (1.13.3);
- 9-Methyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester -Methobromid (1.13.4);
- 9-Ethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester Methobromid (1.13.5);
- 9-Difluormethyl-xanthen-9-carbonsäuretropenolester -Methobromid (1.13.6);
- 9-Hydroxymethyl-xanthen-9-carbonsäurescopinester -Methobromid (1.13.7).

**[0047]** Die Verbindungen der Formel 1.13 können gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Mischungen ihrer Enantiomere oder Racemate, sowie gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate und/oder Solvate enthalten sein.

**[0048]** Als Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Propyl oder auch Butyl werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen Me, Et, Prop oder Bu verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyl n-Propyl und iso-Propyl, Butyl umfaßt iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl etc.

**[0049]** Als Cycloalkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, alicyclische Gruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden. Hierbei handelt es sich um die Gruppen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung Cyclopropyl.

**[0050]** Als Alkylengruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispielsweise werden genannt: Methylen, Ethylen, Propylen oder Butylen.

**[0051]** Als Alkyl-Halogen-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt zweifach durch ein Halogen substituiert sind. Dementsprechend werden als Alkyl-OH-Gruppen, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch ein Hydroxy substituiert sind.

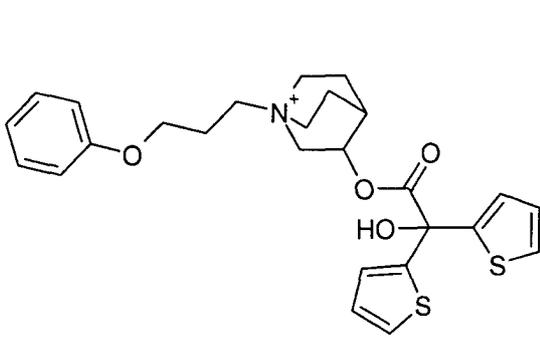
**[0052]** Als Alkyloxygruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über ein Sauerstoffatom verknüpft sind. Beispielsweise werden genannt: Methylox, Ethyloxy, Propyloxy oder Butyloxy. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy werden gegebenenfalls auch die Abkürzungen MeO-, EtO-, PropO- oder BuO- verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyloxy und Butyloxy alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyloxy n-Propyloxy und iso-Propyloxy, Butyloxy umfaßt iso-Butyloxy, sec. Butyloxy und tert.-Butyloxy etc. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung statt der Bezeichnung Alkyloxy auch die Bezeichnung Alkoxy verwendet. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy oder auch Butyloxy gelangen dementsprechend gegebenenfalls auch die Ausdrücke Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy zur Anwendung.

**[0053]** Als Alkyl-alkyloxy-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch eine Alkyloxygruppe substituiert sind.

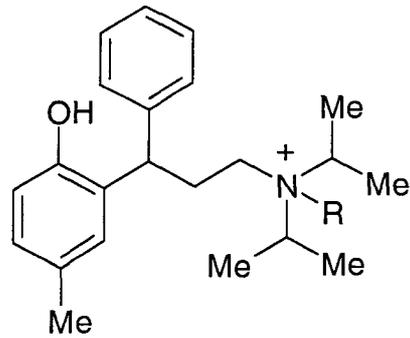
**[0054]** Als -O-CO-Alkylgruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über eine Estergruppe verknüpft sind. Dabei sind die Alkylgruppen direkt an den Carbonylkohlenstoff der Estergruppe gebunden. In analoger Art und Weise ist die Bezeichnung -O-CO-Alkyl-Halogen-gruppe zu verstehen. Die Gruppe -O-CO-CF<sub>3</sub> steht für Trifluoracetat.

**[0055]** Halogen steht im Rahmen der vorliegenden Erfindung für Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Sofern nicht gegenteilig angegeben, gelten Fluor und Brom als bevorzugte Halogene. Die Gruppe CO bezeichnet eine Carbonylgruppe.

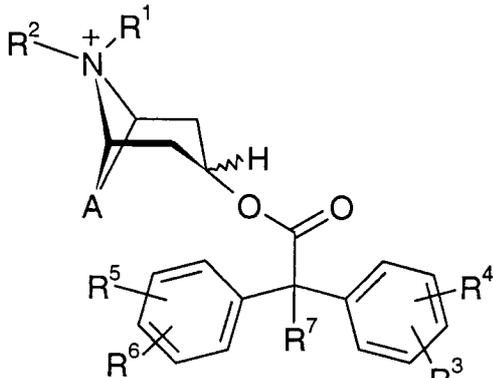
**[0056]** Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist eine Bezugnahme auf Anticholinergika 1' als Bezugnahme auf die pharmakologisch aktiven Kationen der jeweiligen Salze zu verstehen. Diese Kationen sind Tiotropium (1.1'), Oxitropium (1.2'), Flutropium (1.3'), Ipratropium (1.4'), Glycopyrronium (1.5'), Trosipium (1.6') sowie die nachstehenden Kationen



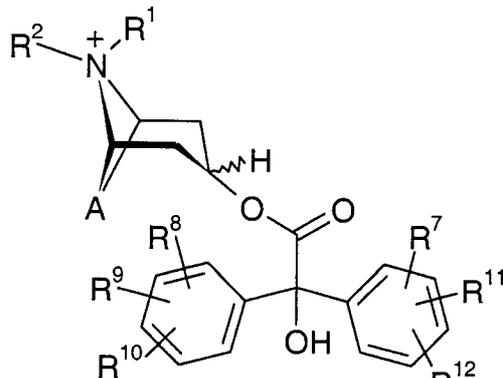
1.7';



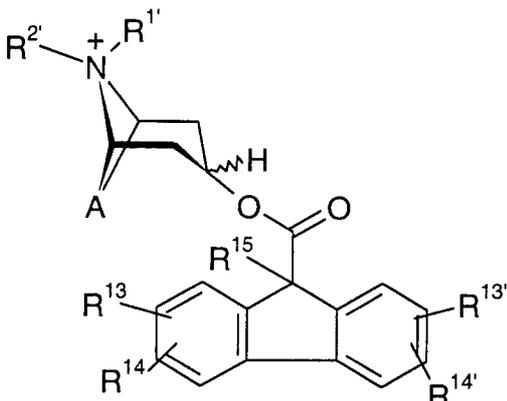
1.8';



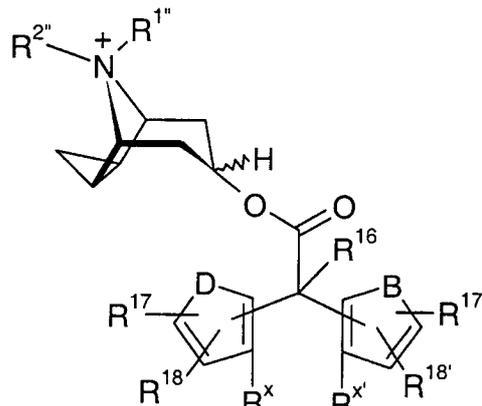
1.9';



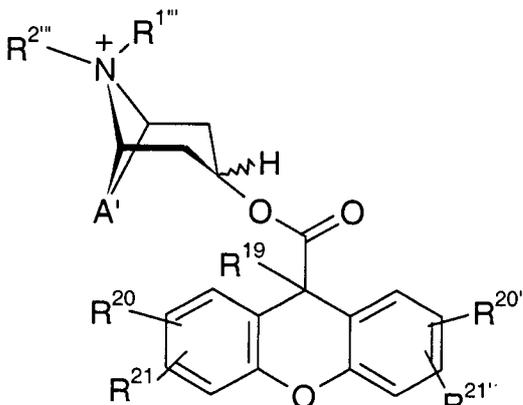
1.10'



1.11';



1.12';



1.13'.

oder

**[0057]** Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung proliferativer Prozesse in Zelltypen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fibroblasten, Myofibroblasten, Epithelzellen, Endothelzellen, seröse und mucöse Zellen in submucösen Drüsen, Clara Zellen, Pneumocyten Typ

I + II und Goblet Zellen.

**[0058]** Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung proliferativer Prozesse die vorkommen bei Erkrankungen der oberen und unteren Atmungsorgane einschließlich der Lunge.

**[0059]** Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung proliferativer Prozesse die vorkommen bei Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Lungenentzündung, Lungenhochdruck, Lungenemphysem, Lungenfibrose, Lungenödem, Bronchiektasien, Adult Respiratory Distress Syndrom (ARDS), Morbus Boeck, fibrosierende Alveolitis, Lungenembolie, Pneumokoniosen (z.B. Asbestose, Silikose), Lungenkrebs und Tuberkulose.

**[0060]** Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung proliferativer Prozesse die vorkommen bei Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Lungenentzündung, Lungenhochdruck, Lungenemphysem, Lungenödem, Adult Respiratory Distress Syndrom (ARDS), Morbus Boeck, Lungenfibrose, Lungenembolie, Pneumokoniosen (z.B. Asbestose, Silikose), Lungenkrebs und Tuberkulose.

**[0061]** Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung proliferativer Prozesse die vorkommen bei Lungenentzündung. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung von Lungenentzündung.

**[0062]** Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung proliferativer Prozesse die vorkommen bei Lungenhochdruck. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung von Lungenhochdruck.

**[0063]** Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung proliferativer Prozesse die vorkommen bei Lungenemphysemen. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung von Lungenemphysemen.

**[0064]** Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung proliferativer Prozesse die vorkommen bei Lungenödemen. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung von Lungenödemen.

**[0065]** Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung proliferativer Prozesse die vorkommen bei ARDS. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung von ARDS.

**[0066]** Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung proliferativer Prozesse die vorkommen bei Morbus Boeck. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung von Morbus Boeck.

**[0067]** Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung proliferativer Prozesse die vorkommen bei Lungenfibrose. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur

Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung von Lungenfibrose.

**[0068]** Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung proliferativer Prozesse die vorkommen bei Lungenembolie. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung von Lungenembolie.

**[0069]** Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung proliferativer Prozesse die vorkommen bei Pneumokoniosen (z.B. Asbestose, Silikose). Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung von Pneumokoniosen (z.B. Asbestose, Silikose).

**[0070]** Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung proliferativer Prozesse die vorkommen bei Lungenkrebs. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung von Lungenkrebs.

**[0071]** Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung proliferativer Prozesse die vorkommen bei Tuberkulose. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der vorstehend genannten Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung von Tuberkulose.

**[0072]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Anticholinergikum 1 enthaltende pharmazeutische Formulierungen zur Behandlung der vorstehend genannten Erkrankungen. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von ein Anticholinergikum 1 enthaltenden Formulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung, bevorzugt zur Behandlung der vorstehend genannten Erkrankungen.

**[0073]** Pharmazeutische Formulierungen können, ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, im Falle des Tiotropiums 1.1' solche Mengen an Anticholinergikum (1.1') enthalten, daß pro Einmalgabe 0,1–80µg, bevorzugt 0,5–60 µg, besonders bevorzugt etwa 1–50µg enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 2,5µg, 5µg, 10µg, 18µg, 20µg, 36µg oder 40µg 1.1' appliziert werden. Die jeweils entsprechend Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 1.1 oder gegebenenfalls zum Einsatzgelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Wird als erfindungsgemäß bevorzugtes Tiotropiumsalz 1.1 beispielsweise Tiotropiumbromid verwendet, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1.1' den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1.1: 3µg, 6µg, 12µg, 21,7µg, 24,1µg, 43,3µg und 48,1µg 1.1. Im Falle des Tiotropiums 1.1' erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- oder zweimal täglich, wobei die einmal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

**[0074]** Pharmazeutische Formulierungen können, ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, im Falle des Kations 1.2' solche Mengen an Anticholinergikum (1.2') enthalten, daß pro Einmalgabe 1–500µg, bevorzugt 5–300 µg, besonders bevorzugt 15–200 µg enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 40µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg oder 200µg 1.2' appliziert werden. Die jeweils entsprechend Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 1.2 oder gegebenenfalls zum Einsatzgelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Oxitropiums 1.2' erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis viermal täglich, wobei die zwei- bis dreimal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

**[0075]** Pharmazeutische Formulierungen können, ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, im Falle des Kations 1.3' solche Mengen an Anticholinergikum (1.3') enthalten, daß pro Einmalgabe 1–500µg,

bevorzugt 5–300 µg, besonders bevorzugt 15–200 µg enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 40µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg oder 200µg 1.3' appliziert werden. Die jeweils entsprechend Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 1.3 oder gegebenenfalls zum Einsatzgelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Flutropiums 1.3' erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis viermal täglich, wobei die zwei- bis dreimal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

**[0076]** Pharmazeutische Formulierungen können, ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, im Falle des Kations 1.4' solche Mengen an Anticholinergikum (1.4') enthalten, daß pro Einmalgabe 1–500µg, bevorzugt 5–300 µg, besonders bevorzugt 20–200 µg enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 40µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 174µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg oder 200µg 1.4' appliziert werden. Die jeweils entsprechend Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 1.4 oder gegebenenfalls zum Einsatzgelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Ipratropiums 1.4' erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis viermal täglich, wobei die zwei- bis dreimal, besonders bevorzugt die dreimal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

**[0077]** Pharmazeutische Formulierungen können, ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, im Falle des Kations 1.5' solche Mengen an Anticholinergikum (1.5') enthalten, daß pro Einmalgabe 1–500µg, bevorzugt 5–300 µg, besonders bevorzugt 15–200 µg enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 40µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg oder 200µg 1.5' appliziert werden. Die jeweils entsprechend Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 1.5 oder gegebenenfalls zum Einsatzgelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Glycopyrroniums 1.5' erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis viermal täglich, wobei die zwei- bis dreimal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

**[0078]** Pharmazeutische Formulierungen können, ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, im Falle des Kations 1.6' solche Mengen an Anticholinergikum (1.6') enthalten, daß pro Einmalgabe 1000–6500µg, bevorzugt 2000–6000µg, besonders bevorzugt 3000–5500µg, besonders bevorzugt 4000–5000µg enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 3500µg, 3750µg, 4000µg, 4250µg, 4500µg, 4750µg, oder 5000µg 1.6' appliziert werden. Die jeweils entsprechend Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 1.6 oder gegebenenfalls zum Einsatzgelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Trosipiums 1.6' erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis viermal täglich, wobei die zwei- bis dreimal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

**[0079]** Pharmazeutische Formulierungen können, ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, im Falle des Kations 1.7' solche Mengen an Anticholinergikum (1.7) enthalten, daß pro Einmalgabe 50–1000µg, bevorzugt 100–800µg, besonders bevorzugt 200–700µg, besonders bevorzugt 300–600µg enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 300µg, 350µg, 400µg, 450µg, 500µg, 550µg, oder 600µg 1.7' appliziert werden. Die jeweils entsprechend Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 1.7 oder gegebenenfalls zum Einsatzgelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle des Kations 1.7' erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis dreimal täglich, wobei die ein- bis zweimal, besonders bevorzugt die einmal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

**[0080]** Pharmazeutische Formulierungen können, ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, im Falle des Kationen 1.9' und 1.10' solche Mengen an Anticholinergikum (1.9' oder 1.10') enthalten, daß pro Einmalgabe 1–500µg, bevorzugt 5–300 µg, besonders bevorzugt 15–200 µg enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 15µg,

20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 40µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg oder 200µg 1.9' oder 1.10' appliziert werden. Die jeweils entsprechend Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 1.9' oder 1.10' oder gegebenenfalls zum Einsatzgelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle der Kationen 1.9' oder 1.10' erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis dreimal täglich, wobei die ein- bis zweimal, besonders bevorzugt die einmal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

**[0081]** Pharmazeutische Formulierungen können, ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, im Falle der Kationen 1.11' bis 1.13' solche Mengen an Anticholinergikum 1.11', 1.12' oder 1.13') enthalten, daß pro Einmalgabe 1–500µg, bevorzugt 5–300 µg, besonders bevorzugt 10–200 µg enthalten sind. Beispielsweise und ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung darauf zu beschränken, können pro Einmalgabe 10µg, 15µg, 20µg, 25µg, 30µg, 35µg, 40µg, 45µg, 50µg, 55µg, 60µg, 65µg, 70µg, 75µg, 80µg, 85µg, 90µg, 95µg, 100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg oder 200µg 1.11', 1.12' oder 1.13' appliziert werden. Die jeweils entsprechend Menge des zum Einsatz gelangenden Salzes 1.11, 1.12 oder 1.13 oder gegebenenfalls zum Einsatzgelangender Hydrate oder Solvate sind für den Fachmann je nach Wahl des Anions leicht berechenbar. Im Falle der Kationen 1.11, 1.12 oder 1.13 erfolgt die Applikation der vorstehend genannten Dosierungen vorzugsweise ein- bis dreimal täglich, wobei die ein- bis zweimal, besonders bevorzugt die einmal tägliche Applikation erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist.

**[0082]** Die Applikation der Anticholinergika 1 erfolgt im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung bevorzugt auf inhalativem Wege. Hierzu müssen die Anticholinergika 1 in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden. Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgas haltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht.

**[0083]** Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Anticholinergika 1 gegebenenfalls im Gemisch mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

#### A) Inhalationspulver:

**[0084]** Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren Inhalationspulver können 1 entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten.

**[0085]** Sind die Anticholinergika 1 im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

**[0086]** Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250µm, bevorzugt zwischen 10 und 150µm, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80µm auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9µm beizumischen. Letztgenannte feinere Hilfsstoffe sind ebenfalls ausgewählt aus der vorstehend genannten Gruppe an einsetzbaren Hilfsstoffen. Schließlich wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mikronisierter Wirkstoff 1, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis 10µm, besonders bevorzugt von 1 bis 6µm, der Hilfsstoffmischung beigemischt. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt.

**[0087]** Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 ferner einen physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer, wie er in der US 4570630A beschrieben wird, oder über andere apparative

Vorrichtungen, wie sie in der DE 36 25 685 A beschrieben werden, dosieren. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die 1 gegebenenfalls in Verbindung mit einem physiologisch verträglichen Hilfsstoff enthalten, können beispielsweise mittels des unter dem Namen Turbuhaler® bekannten Inhalators beziehungsweise mit Inhalatoren wie sie beispielsweise in der EP 237507 A offenbart werden, appliziert werden. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die neben 1 physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten, in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

**[0088]** Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist [Fig. 1](#) zu entnehmen.

**[0089]** Dieser Inhalator (Handyhaler) für die Inhalation pulverförmiger Arzneimittel aus Kapseln ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse **1**, enthaltend zwei Fenster **2**, ein Deck **3**, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse **4** befestigten Sieb **5** versehen ist, eine mit Deck **3** verbundene Inhalationskammer **6**, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln **7** versehener, gegen eine Feder **8** beweglicher Drücker **9** vorgesehen ist, sowie ein über eine Achse **10** klappbar mit dem Gehäuse **1**, dem Deck **3** und einer Kappe **11** verbundenes Mundstück **12**, sowie Luftdurchlasslöcher **13** zur Einstellung des Strömungswiderstands.

**[0090]** Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg, bevorzugt von 3 bis 20mg, bevorzugt 5 bis 10 mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß die bereits vorstehend für die Kationen 1' genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

#### B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:

**[0091]** Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können 1 im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Die zur Herstellung der Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie bevorzugt fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropan oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind fluorierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben.

**[0092]** Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

**[0093]** Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1 enthalten. Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen enthalten beispielsweise 0,002 bis 5 Gew-%, 0,01 bis 3 Gew-%, 0,015 bis 2 Gew-% an Wirkstoff 1.

**[0094]** Liegen die Wirkstoffe 1 in dispergierter Form vor, weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 µm, bevorzugt von 0,1 bis 5 µm, besonders bevorzugt von 1 bis 5 µm auf.

**[0095]** Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung die erfindungsgemäße Verwendung von 1 zur Herstellung von Arzneimitteln in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren.

**[0096]** Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die erfindungsgemäße Verwendung von 1 zur Herstellung von Kartuschen, die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können und die eine der vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole enthalten. Geeignete Kartuschen und Verfahren zur Abfüllung dieser Kartuschen mit den erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosolen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

## C) Treibgasfreie Inhalationslösungen:

**[0097]** Die erfindungsgemäßen Verwendung von Tiotropiums Salzen 1 erfolgt bevorzugt zur Herstellung von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die 1 enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

**[0098]** Erfindungsgemäß kann auf den Zusatz von Editinsäure (EDTA) oder einem der bekannten Salze davon, Natriumedetat, als Stabilisator oder Komplexbildner verzichtet werden. Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).

**[0099]** In einer solchen bevorzugten Ausführungsform liegt der Gehalt bezogen auf Natriumedetat unter 100 mg/100 ml, bevorzugt unter 50 mg/100 ml, besonders bevorzugt unter 20 mg/100ml. Generell sind solche Inhalationslösungen bevorzugt, in denen der Gehalt an Natriumedetat bei 0 bis 10mg/100ml liegt.

**[0100]** Den im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgasfreien Inhalationslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden. Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole – insbesondere Isopropylalkohol, Glykole – insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykoether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

**[0101]** Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern, Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

**[0102]** Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

**[0103]** Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Die vorstehend genannten Konservierungsstoffe sind vorzugsweise in Konzentrationen von bis zu 50mg/100ml, besondersbevorzugt zwischen 5 und 20 mg/100ml enthalten.

**[0104]** Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren bevorzugten treibgasfreien Inhalationslösungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und den Tiotropiums Salzen 1 nur noch Benzalkoni-

umchlorid und Natriumedetat.

**[0105]** In einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird auf Natriumedetat verzichtet.

**[0106]** Zur Applikation der im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren geeignet, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 µL, bevorzugt weniger als 50 µL, besonders bevorzugt zwischen 10 und 30 µL Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 µm, bevorzugt weniger als 10 µm, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

**[0107]** Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 als auch in der WO 97/12687 (dort insbesondere **Fig. 6a** und **6b**) ausführlich beschrieben. Die dort beschriebenen Vernebler (Devices) sind auch unter der Bezeichnung **Respimat®** bekannt.

**[0108]** Dieser Vernebler (**Respimat®**) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole enthaltend die Tiotropiums Salze 1 eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von weniger als 9 bis 15 cm in der Länge und 2 bis 4 cm in der Breite kann dieses Device jederzeit vom Patienten mitgeführt werden. Der Vernebler versprüht ein definiertes Volumen der Arzneimittel-formulierung unter Anwendung hoher Drücke durch kleine Düsen, so daß inhalierbare Aerosole entstehen.

**[0109]** Im wesentlichen besteht der bevorzugte Zerstäuber aus einem Gehäuseoberteil, einem Pumpengehäuse, einer Düse, einem Sperrspannwerk, einem Federgehäuse, einer Feder und einem Vorratsbehälter, gekennzeichnet durch

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

**[0110]** Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die **Fig. 1-4** – insbesondere **Fig. 3** – und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 Mpa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 Mpa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

**[0111]** Der Ventilkörper ist bevorzugt an dem Ende des Hohlkolbens angebracht, das dem Düsenkörper zugewandt ist.

**[0112]** Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-94/07607 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf die dort offenbarte **Fig. 1** und deren Beschreibung.

**[0113]** Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düsen-einlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

**[0114]** Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt.

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

**[0115]** Die Düsenöffnungen sind bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 200 Mikrometern angeordnet, stärker bevorzugt in einer Entfernung von 10 bis 100 Mikrometer, besonders bevorzugt 30 bis 70 Mikrometer. Am stärksten bevorzugt sind 50 Mikrometer.

**[0116]** Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

**[0117]** Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft mit einem Eingangsdruck von bis zu 600 bar, bevorzugt 200 bis 300 bar auf den Düsenkörper und wird über die Düsenöffnungen in ein inhalierbares Aerosol zerstäubt. Die bevorzugten Teilchen- bzw. Tröpfchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

**[0118]** Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige Druckfeder, als Speicher für die mechanische Energie. Die Feder wirkt auf den Abtriebsflansch als Sprungstück, dessen Bewegung durch die Position eines Sperrglieds bestimmt wird. Der Weg des Abtriebsflansches wird durch einen oberen und einen unteren Anschlag präzise begrenzt. Die Feder wird bevorzugt über ein kraftübersetzendes Getriebe, z.B. ein Schraubschubgetriebe, durch ein äußeres Drehmoment gespannt, das beim Drehen des Gehäuseoberteils gegen das Federgehäuse im Gehäuseunterteil erzeugt wird. In diesem Fall enthalten das Gehäuseoberteil und der Abtriebsflansch ein ein- oder mehrgängiges Keilgetriebe.

**[0119]** Das Sperrglied mit einrückenden Sperrflächen ist ringförmig um den Abtriebsflansch angeordnet. Es besteht z.B. aus einem in sich radial elastisch verformbaren Ring aus Kunststoff oder aus Metall. Der Ring ist in einer Ebene senkrecht zur Zerstäuberachse angeordnet. Nach dem Spannen der Feder schieben sich die Sperrflächen des Sperrgliedes in den Weg des Abtriebsflansches und verhindern das Entspannen der Feder. Das Sperrglied wird mittels einer Taste ausgelöst. Die Auslösetaste ist mit dem Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebeine, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebeine verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

**[0120]** Das Gehäuseunterteil wird in axialer Richtung über das Federgehäuse geschoben und verdeckt die Lagerung, den Antrieb der Spindel und den Vorratsbehälter für das Fluid.

**[0121]** Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das Gehäuseunterteil gedreht, wobei das Gehäuseunterteil das Federgehäuse mitnimmt. Dabei wird die Feder über das Schraubschubgetriebe zusammengedrückt und gespannt, und das Sperrwerk rastet selbsttätig ein. Der Drehwinkel ist bevorzugt ein ganzzahliger Bruchteil von 360 Grad, z.B. 180 Grad. Gleichzeitig mit dem Spannen der Feder wird das Abtriebsteil im Gehäuseoberteil um einen vorgegebenen Weg verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

**[0122]** In den Zerstäuber können gegebenenfalls nacheinander mehrere das zu zerstäubende Fluid enthaltende austauschbare Vorratsbehälter eingeschoben und benutzt werden. Der Vorratsbehälter enthält die erfindungsgemäße wässrige Aerosolzubereitung.

**[0123]** Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.

**[0124]** Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

**[0125]** Der oben beschriebene Vernebler ist geeignet, die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren Aerosolzubereitungen zu einem für die Inhalation geeignetem Aerosol zu vernebeln.

**[0126]** Werden die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgasfreien Inhalationslösungen mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten

Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

**[0127]** Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgasfreien Inhalationslösungen können jedoch auch mittels anderer als der vorstehend beschriebenen Inhalatoren, beispielsweise Jet-Stream-Inhalatoren oder anderen stationären Verneblern vernebelt werden.

**[0128]** Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung die erfindungsgemäße Verwendung von Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Formulierungen geeigneten Vorrichtung, bevorzugt in Verbindung mit dem Respimat®. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung von 1 zur Herstellung von treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen gekennzeichnet durch einen Gehalt an 1 in Verbindung mit der unter der Bezeichnung Respimat® bekannten Vorrichtung. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die erfindungsgemäße Verwendung vorstehend genannter Vorrichtungen zur Inhalation, bevorzugt den Respimat®, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthalten.

**[0129]** Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung von 1 einsetzbaren treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respimat vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen sich beispielsweise durch Zugabe von isotonischen Kochsalzlösungen gebrauchsfertige Formulierungen generieren. Sterile gebrauchsfertige Formulierungen können mittels energiebetriebener Stand- oder transportabler Vernebler, die inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugen, appliziert werden.

**[0130]** Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung die erfindungsgemäße Verwendung von 1 in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen, die als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Formulierungen vorliegen, in Verbindung mit einer zur Verabreichung dieser Lösungen geeigneten Vorrichtung, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dieser Vorrichtung um einen energiebetriebenen Stand- oder transportablen Vernebler handelt, der inhalierbare Aerosole mittels Ultraschall oder Druckluft nach dem Venturiprinzip oder anderen Prinzipien erzeugt.

**[0131]** Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

#### Formulierungsbeispiele

##### A) Inhalationspulver:

1)

Bestandteile	$\mu\text{g}$ pro Kapsel
<u>1.1</u> -bromid	10,8
Lactose	4989,2
<b>Summe</b>	5000

2)

Bestandteile	$\mu\text{g}$ pro Kapsel
<u>1.1</u> -bromid	21,7
Lactose	4978,3
<b>Summe</b>	5000

3)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<u>1.1</u> -bromid x H <sub>2</sub> O	22,5
Lactose	4977,5
<b>Summe</b>	5000

4)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<u>1.4</u> -bromid	200
Trehalose	12300
<b>Summe</b>	12500

5)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<u>1.4</u> -bromid	200
Lactose	12300
<b>Summe</b>	12500

6)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<u>1.7</u> -bromid	300
Lactose	4700
<b>Summe</b>	5000

7)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<u>1.7</u> -bromid	600
Lactose	4400
<b>Summe</b>	5000

8)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<u>1.7</u> -bromid	150

Lactose	4850
<b>Summe</b>	5000

9)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.8-base</u></b>	50
Lactose	4950
<b>Summe</b>	5000

10)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.8-base</u></b>	150
Lactose	4850
<b>Summe</b>	5000

11)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.8-base</u></b>	300
Lactose	4700
<b>Summe</b>	5000

12)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.5-bromid</u></b>	15
Lactose	4985
<b>Summe</b>	5000

13)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.5-bromid</u></b>	30
Lactose	4970
<b>Summe</b>	5000

14)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.5</u>-bromid</b>	60
Lactose	4940
<b>Summe</b>	5000

15)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.9.2</u></b>	200
Lactose	12300
<b>Summe</b>	15000

16)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.9.2</u></b>	100
Lactose	12400
<b>Summe</b>	12500

17)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.9.1</u></b>	200
Trehalose	12300
<b>Summe</b>	15000

18)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.9.1</u></b>	200
Lactose	12300
<b>Summe</b>	15000

19)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.9.2</u></b>	100

Maltose	12400
<b>Summe</b>	12500

20)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.9.1</u></b>	200
Trehalose	12300
<b>Summe</b>	12500

21)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.9.2</u></b>	100
Lactose	4900
<b>Summe</b>	5000

22)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.11.6</u></b>	200
Lactose	12300
<b>Summe</b>	15000

23)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.11.6</u></b>	100
Lactose	12400
<b>Summe</b>	12500

24)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.11.5</u></b>	200
Trehalose	12300
<b>Summe</b>	15000

25)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.11.5</u></b>	200
Lactose	12300
<b>Summe</b>	15000

26)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.11.6</u></b>	100
Maltose	12400
<b>Summe</b>	12500

27)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.11.5</u></b>	200
Trehalose	12300
<b>Summe</b>	12500

28)

<b>Bestandteile</b>	<b><math>\mu\text{g}</math> pro Kapsel</b>
<b><u>1.11.6</u></b>	100
Lactose	4900
<b>Summe</b>	5000

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:

1)

<b>Bestandteile</b>	<b>Gew-%</b>
<b><u>1.1</u>-bromid</b>	0,015
Sojalecithin	0,2
TG 134a : TG227 = 2:3	ad 100

2)

<b>Bestandteile</b>	<b>Gew-%</b>
<u>1.1</u> -bromid	0,029
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

3)

<b>Bestandteile</b>	<b>Gew-%</b>
<u>1.1</u> -bromid	0,042
Ethanol, absolut	30
Wasser, gereinigt	1,5
Zitronensäure, wasserfrei	0,002
TG 134a	ad 100

4)

<b>Bestandteile</b>	<b>Gew-%</b>
<u>1.5</u> -bromid	0,045
Sojalecithin	0,2
TG 134a : TG227 = 2:3	ad 100

5)

<b>Bestandteile</b>	<b>Gew-%</b>
<u>1.5</u> -bromid	0,09
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

6)

<b>Bestandteile</b>	<b>Gew-%</b>
<u>1.5</u> -bromid	0.12
Ethanol	30
Wasser, gereinigt	1,5

Zitronensäure, wasserfrei	0.002
TG 134a	ad 100

7)

Bestandteile	Gew-%
<u>1.9.1</u>	0.2
Ethanol	25
Wasser, gereinigt	1.0
Zitronensäure, wasserfrei	0.003
TG 134a	ad 100

8)

Bestandteile	Gew-%
<u>1.9.1</u>	0.1
Ethanol	20.0
HCl aq. (0.01 mol/l)	2.0
TG 134a	ad 100

9)

Bestandteile	Gew-%
<u>1.9.1</u>	0.1
Ethanol	15.0
Wasser, gereinigt	2.0
Zitronensäure, wasserfrei	0.004
TG 227	ad 100

10)

Bestandteile	Gew-%
<u>1.9.2</u>	0.2
Ethanol	25
Wasser, gereinigt	1.0
Zitronensäure, wasserfrei	0.003
TG 134a	ad 100

11)

Bestandteile	Gew-%
<u>1.9.2</u>	0.1
Ethanol	20.0
HCl aq. (0.01 mol/l)	2.0
TG 134a	ad 100

12)

Bestandteile	Gew-%
<u>1.9.2</u>	0.1
Ethanol	15.0
Wasser, gereinigt	2.0
Zitronensäure, wasserfrei	0.004
TG 227	ad 100

13)

Bestandteile	Gew-%
<u>1.9.2</u>	0.2
Ethanol	30.0
Wasser, gereinigt	1.0
Ascorbinsäure	0.005
TG 134a	ad 100

14)

Bestandteile	Gew-%
<u>1.9.2</u>	0.05
Ethanol	40.0
Zitronensäure, wasserfrei	0.004
TG 227	ad 100

C) Treibgasfreie Inhalationslösungen:

1) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

Bestandteile	mg/100mL
<u>1.1</u> -bromid	148,5
Benzalkoniumchlorid	10
Natriumedetat	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100mL

2) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

Bestandteile	mg/100mL
<u>1.1</u> -bromid	148,5
Benzalkoniumchlorid	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100mL

3) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

Bestandteile	mg/100mL
<u>1.1</u> -bromid	297,1
Benzalkoniumchlorid	10
Natriumedetat	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100mL

4) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

Bestandteile	mg/100mL
<u>1.1</u> -bromid	297,1
Benzalkoniumchlorid	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100mL

5) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

Bestandteile	mg/100mL
<u>1.1</u> -bromid	148,5
Benzalkoniumchlorid	8
Natriumedetat	50
Salzsäure (aq)	ad pH 2,5
Wasser	ad 100mL

6) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

Bestandteile	mg/100mL
<u>1.1</u> -bromid	1,5
Benzalkoniumchlorid	8
Natriumedetat	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,5
Wasser	ad 100mL

## 7) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

<b>Bestandteile</b>	<b>mg/100mL</b>
<u>1.1</u> -bromid	14,9
Benzalkoniumchlorid	10
Natriumedetat	50
Salzsäure (aq)	ad pH 3,5
Wasser	ad 100mL

## 8) Konzentrierte Lösung:

<b>Bestandteile</b>	<b>mg/100mL</b>
<u>1.1</u> -bromid	1486,1
Benzalkoniumchlorid	20

Natriumedetat	100
Salzsäure (aq)	ad pH 3,5
Wasser	ad 100mL

## 9) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

<b>Bestandteile</b>	<b>mg/100mL</b>
<u>1.5</u> -bromid	445.5
Benzalkoniumchlorid	10
Natriumedetat	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100mL

## 10) Lösung zur Anwendung im Respimat®:

<b>Bestandteile</b>	<b>mg/100mL</b>
<u>1.5</u> -bromid	445.5
Benzalkoniumchlorid	10
Salzsäure (aq)	ad pH 2,9
Wasser	ad 100mL

**Patentansprüche**

1. Verwendung von Anticholinergika 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung, insbesondere zur Behandlung proliferativer Prozesse.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den proliferativen Prozessen um Prozesse in Zelltypen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fibroblasten, Myofibroblasten, Epithelzellen, Endothelzellen, seröse und mucöse Zellen in submucösen Drüsen, Clara Zellen, Pneumocyten Typ I + II und Goblet Zellen, handelt.

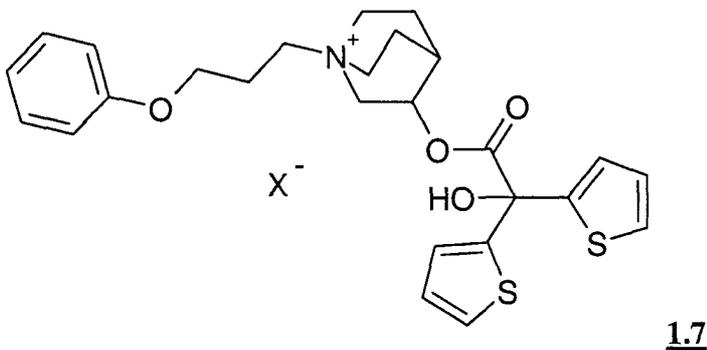
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die proliferativen Prozesse vorkommen bei Erkrankungen der oberen und unteren Atmungsorgane einschließlich der Lunge.

4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Erkrankungen der oberen und unteren Atmungsorgane einschließlich der Lunge um Erkrankungen handelt, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Lungenentzündung, Lungenhochdruck, Lungenemphysem, Lungenfibrose, Lungenödem, Bronchiektasien, Adult Respiratory Distress Syndrom (ARDS), Morbus Boeck, fibrotisierende Alveolitis, Lungenembolie, Pneumokoniosen (z.B. Asbestose, Silikose), Lungenkrebs und Tuberkulose.

5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Erkrankungen der oberen und unteren Atmungsorgane einschließlich der Lunge um Erkrankungen handelt, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Lungenentzündung, Lungenhochdruck, Lungenemphysem, Lungenödem, Adult Respiratory Distress Syndrom (ARDS), Morbus Boeck, Lungenfibrose, Lungenembolie, Pneumokoniosen (z.B. Asbestose, Silikose), Lungenkrebs und Tuberkulose.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Anticholinergikum eine Verbindung verwendet wird, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumsalsen (1.1), Oxitropiumsalsen (1.2), Flutropiumsalsen (1.3), Ipratropiumsalsen (1.4), Glycopyrroniumsalsen (1.5) und Trospiumsalsen (1.6), gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

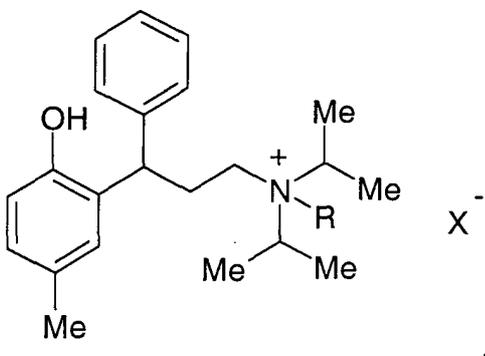
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Anticholinergikum eine Verbindung verwendet wird, die ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen der Formel 1.7,



worin

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

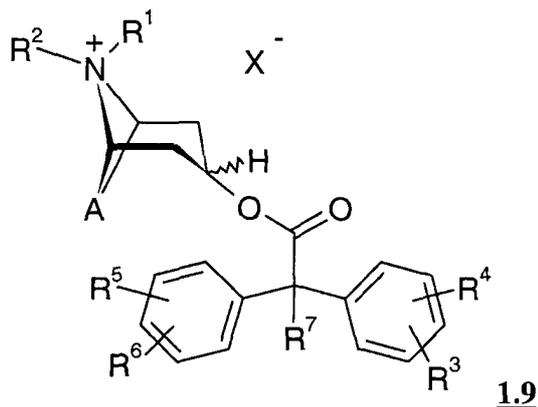
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Anticholinergikum eine Verbindung verwendet wird, die ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen der Formel 1.8,



worin R entweder Methyl (1.8.1) oder Ethyl (1.8.2) bedeuten und worin

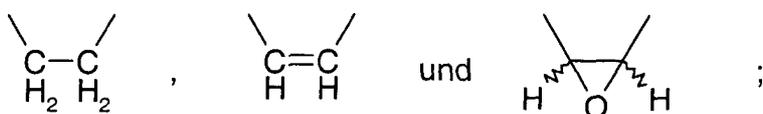
$X^-$  ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat, bedeuten, gegebenenfalls in Form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

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Anticholinergikum eine Verbindung verwendet wird, die ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen der Formel 1.9,



worin

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus den Gruppen



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

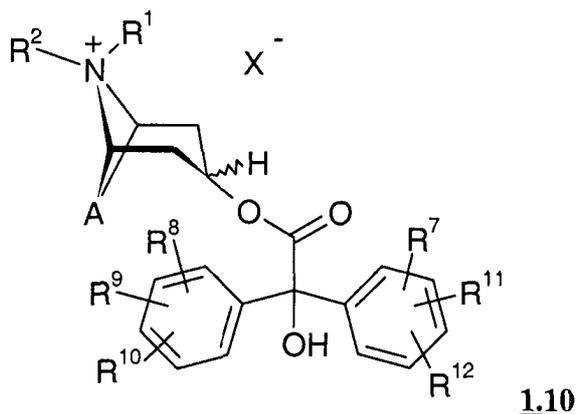
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden eine Gruppe ausgewählt aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch Hydroxy oder Fluor, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>, gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN, CF<sub>3</sub> oder NO<sub>2</sub>;

R<sup>7</sup> Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, -CH<sub>2</sub>-F, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-F, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-F, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-OMe, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OMe, -CH<sub>2</sub>-OEt, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OEt, -O-COMe, -O-COEt, -O-COCF<sub>3</sub>, -O-COCF<sub>3</sub>, Fluor, Chlor oder Brom, bedeuten,

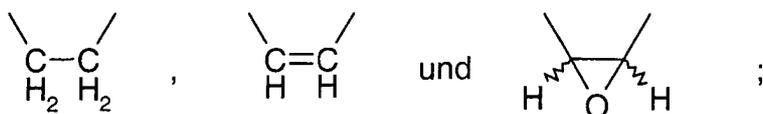
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Anticholinergikum eine Verbindung verwendet wird, die ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen der Formel 1.10,



worin

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus den Gruppen



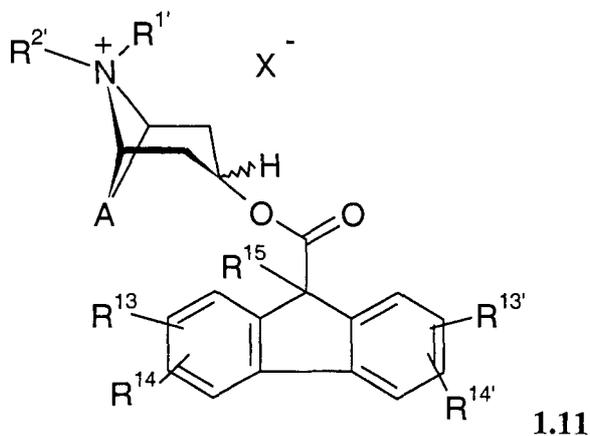
X<sup>-</sup> ein einfach negativ geladenes Anion, bevorzugt ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluorid, Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat,

Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat,

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden eine Gruppe ausgewählt aus Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl, die gegebenenfalls substituiert sein kann durch Hydroxy oder Fluor, bevorzugt unsubstituiertes Methyl;

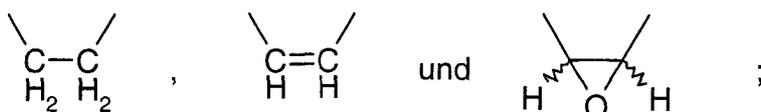
$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$ , gleich oder verschieden, Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, CN,  $CF_3$  oder  $NO_2$ , bedeuten, wobei zumindest eine der Gruppen  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  nicht Wasserstoff sein kann, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Anticholinergikum eine Verbindung verwendet wird, die ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen der Formel 1.11,



worin

A eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus den Gruppen



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

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

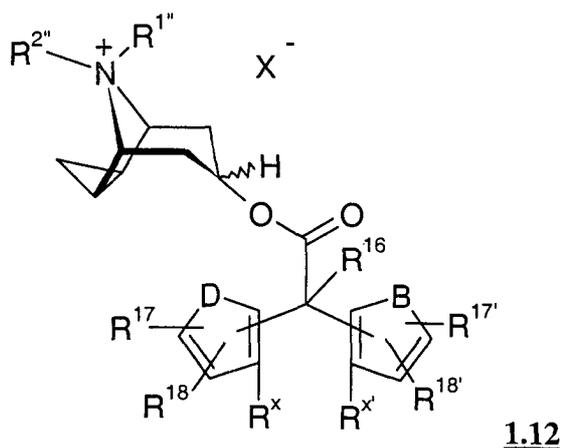
$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden,  $C_1$ - $C_5$ -Alkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen, oder

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam eine  $-C_3$ - $C_5$ -Alkylbrücke;

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

bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Anticholinergikum eine Verbindung verwendet wird, die ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen der Formel 1.12,



worin

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

D und B gleich oder verschieden, bevorzugt gleich O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CH=CH oder -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl)-;

R<sup>16</sup> Wasserstoff, Hydroxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyloxy, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Halogen, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-Halogen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-OH, -CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy, -O-COC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -O-COC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-halogen, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyl, -O-COCF<sub>3</sub> oder Halogen;

R<sup>17</sup> und R<sup>22</sup> gleich oder verschieden, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy oder Halogen substituiert sein kann,

oder

R<sup>17</sup> und R<sup>22</sup> gemeinsam eine -C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylenbrücke;

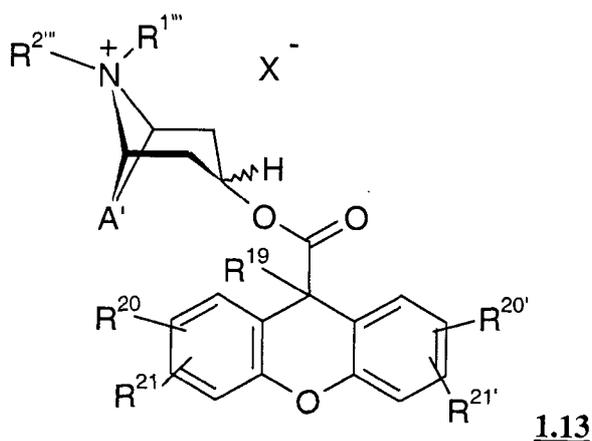
R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup>, gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyloxy, Hydroxy, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub> oder Halogen;

R<sup>x</sup> und R<sup>x</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyloxy, Hydroxy, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub> oder Halogen,

oder

R<sup>x</sup> und R<sup>x</sup> gemeinsam eine Einfachbindung oder eine der zweibindigen Gruppen O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl), CH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl) und -C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

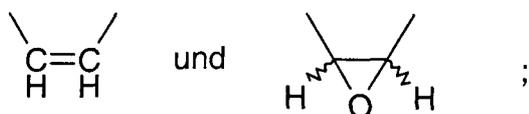
13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Anticholinergikum eine Verbindung verwendet wird, die ausgewählt ist aus der Gruppe der Verbindungen der Formel 1.13,



worin

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

A' eine zweibindige Gruppe ausgewählt aus



R<sup>19</sup> Hydroxy, Methyl, Hydroxymethyl, Ethyl, -CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> oder Fluor;

R<sup>17</sup> und R<sup>22</sup> gleich oder verschieden, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, welches gegebenenfalls substituiert sein kann durch C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Hydroxy oder halogen,

oder

R<sup>17</sup> und R<sup>22</sup> gemeinsam eine -C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylenbrücke;

R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> gleich oder verschieden, Wasserstoff, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyloxy, Hydroxy, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub> oder Halogen,

bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Hydrate.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

