

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. Oktober 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/087097 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 451/10,
A61K 31/46, A61P 11/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03669

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. April 2003 (09.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 16 428.2 12. April 2002 (12.04.2002) DE
102 56 317.9 3. Dezember 2002 (03.12.2002) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BANHOLZER, Rolf [DE/DE]; Pfullinger Strasse 55, 70597 STUTTGART (DE). MEADE, Christopher, John, Montague [GB/DE]; Burgstrasse 104, 55411 BINGEN (DE). MEISSNER, Helmut [DE/DE]; Hallgartenerstrasse 9, 55218 INGELHEIM (DE). MORSCHHÄUSER, Gerd [DE/DE]; Rissegger Steige 97, 88400 BIBERACH (DE). PAIRET, Michel [FR/DE]; Birkenharderstrasse 6, 88400 BIBERACH (DE). PIEPER, Michael, P. [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 45, 88400 BIBERACH (DE). POHL, Gerald [DE/DE]; Akazienweg 12, 88400 BIBERACH

(DE). REICHL, Richard [DE/DE]; Im Hippel 55, 55435 GAU-ALGESHEIM (DE). SPECK, Georg [DE/DE]; In der Bitz 10, 55218 INGELHEIM AM RHEIN (DE). KONETZKI, Ingo [DE/DE]; Müllerweg 9, 88447 WARTHAUSEN (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

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

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

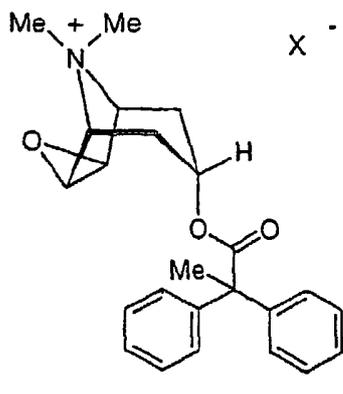
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: MEDICAMENTS CONTAINING BETAMIMETIC DRUGS AND A NOVEL ANTICHOLINESTERASE DRUG

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL ENTHALTEND BETAMIMETIKA UND EIN NEUES ANTICHOLINERGIKUM



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel medicament compositions based on long-acting beta₂ agonists and salts of a novel anticholinesterase drug (I), to methods for the production of these compositions and their use in treating respiratory tract diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von langwirksamen Beta₂-Agonisten und Salzen eines neuen Anticholinergikums (I), Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen

WO 03/087097 A1

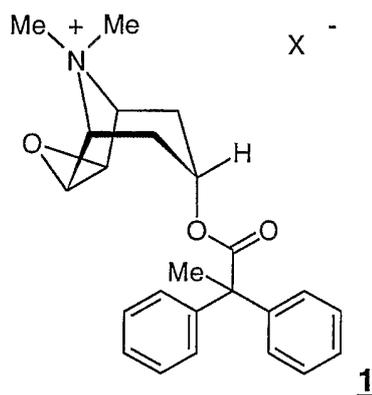
Arzneimittel enthaltend Betamimetika und ein neues Anticholinergikum

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis von langwirksamen Beta₂-Agonisten und Salzen eines neuen Anticholinergikums,
 5 Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Arzneimittelkompositionen auf der Basis
 10 von langwirksamen Beta₂-Agonisten und Salzen eines neuen Anticholinergikums **1**, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Therapie von Atemwegserkrankungen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gelangen als Anticholinergikum die Salze der
 15 Formel **1**



worin

X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion, vorzugsweise ein Anion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid,
 20 Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat bedeutet zur Anwendung.

Bevorzugt gelangen die Salze der Formel **1** zur Anwendung, worin
 25 X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet.

Besonders bevorzugt gelangen die Salze der Formel **1** zur Anwendung, worin
 30 X⁻ ein einfach negativ geladenes Anion ausgewählt aus der Gruppe Chlorid, Bromid und Methansulfonat, bevorzugt Bromid, bedeutet.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist dasjenige Salz der Formel 1, in dem X - für Bromid steht.

5 Anticholinergika können bei einer Vielzahl von Erkrankungen therapeutisch sinnvoll eingesetzt werden. Hervorzuheben sind hier beispielsweise die Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Zur Therapie dieser Erkrankungen werden durch die WO 92/16528 Anticholinergika vorgeschlagen, die ein Scopin-, Tropenol- oder auch Tropin-Grundgerüst aufweisen.

10

Die der WO 92/16528 zugrunde liegende Aufgabe zielt auf die Bereitstellung von anticholinerg wirksamen Verbindungen, die durch eine lang andauernde Wirksamkeit gekennzeichnet sind. Zur Lösung dieser Aufgabe werden durch die WO 92/16528 unter anderem Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins
15 offenbart.

Zur Therapie chronischer Erkrankungen ist es häufig wünschenswert, Arzneimittel mit einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der Regel gewährleistet werden, daß die zur Erzielung des therapeutischen Effekts
20 erforderliche Konzentration des Wirkstoffs im Organismus über einen längeren Zeitraum gegeben ist, ohne eine allzu häufige, wiederholte Gabe des Arzneimittels durchführen zu müssen. Die Applikation eines Wirkstoffs in längeren zeitlichen Abständen trägt im übrigen in hohem Maße zum Wohlbefinden des Patienten bei. Besonders wünschenswert ist die Bereitstellung eines Arzneimittels, welches
25 therapeutisch sinnvoll durch einmalige Applikation pro Tag (Einmalgabe) eingesetzt werden kann. Eine einmal pro Tag erfolgende Anwendung hat den Vorteil, daß der Patient sich relativ schnell an die regelmäßige Einnahme des Medikaments zu bestimmten Tageszeiten gewöhnen kann.

30 Um als einmal täglich anwendbares Medikament zum Einsatz kommen zu können, sind an den zu applizierenden Wirkstoff besondere Anforderungen zu stellen. Zunächst sollte der nach Gabe des Arzneimittels erwünschte Wirkungseintritt relativ schnell erfolgen und im Idealfall über einen sich daran anschließenden längeren Zeitraum eine möglichst konstante Wirksamkeit aufweisen. Andererseits sollte die
35 Wirkdauer des Arzneimittels einen Zeitraum von etwa einem Tag nicht wesentlich überschreiten. Im Idealfall zeigt ein Wirkstoff ein derart geartetes Wirkungsprofil, daß sich die Herstellung eines einmal täglich applizierbaren Arzneimittels, welches den Wirkstoff in therapeutisch sinnvollen Dosen enthält, gezielt steuern läßt.

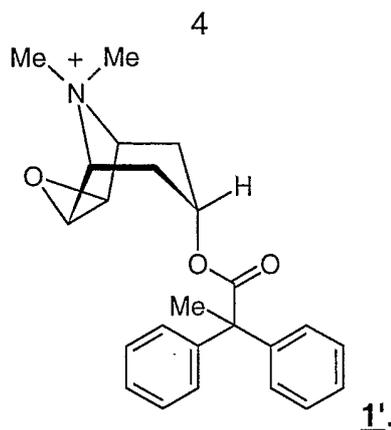
Es wurde gefunden, daß die in der WO 92/16528 offenbarten Benzilsäureester des Scopins, Tropenols oder auch Tropins diesen erhöhten Anforderungen nicht genügen. Sie sind aufgrund ihrer extrem langen Wirkungsdauer, die den vorstehend genannten Zeitraum von etwa einem Tag deutlich überschreiten, nicht als

5 Einmalgabe pro Tag therapeutisch nutzbar. Die Salze der Formel 1 werden dieser Aufgabe dagegen gerecht.

Überraschenderweise wird ferner ein unerwartet vorteilhafter therapeutischer Effekt, insbesondere ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von entzündlichen oder
10 obstruktiven Atemwegserkrankungen beobachtet, wenn das Anticholinergikum der Formel 1 gemeinsam mit ein oder mehreren Betamimetika 2 zur Anwendung gelangt. Aufgrund dieses synergistischen Effekts sind die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen unter geringerer Dosierung einsetzbar, als dies bei der sonst üblichen Monotherapie der Einzelverbindungen der Fall ist. Dadurch lassen
15 sich als ein weiterer positiver Aspekt der vorliegenden Erfindung gegebenenfalls unerwünschte Nebenwirkungen, wie sie beispielsweise bei der Applikation von Betamimetika auftreten können, vermindern. Als unerwünschte Nebenwirkungen sind in diesem Zusammenhang besonders hervorzuheben die durch Betamimetika gegebenenfalls verursachten stimulierenden Wirkungen am Herzen, insbesondere
20 die Tachycardie, verstärktes Herzklopfen, Angina-pectoris-artige Beschwerden sowie Arrhythmien.

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

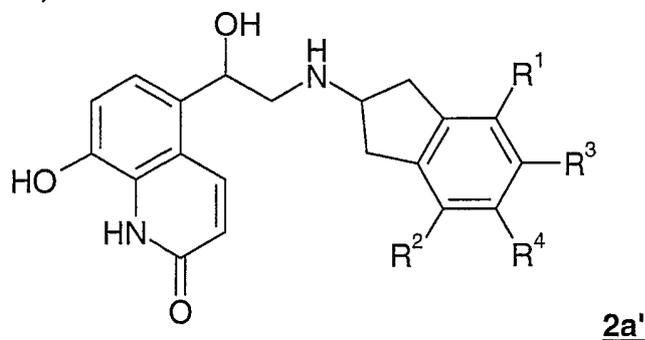
Eine gegebenenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung erfolgende
30 Bezugnahme auf die Verbindung 1' ist als Bezugnahme auf das in den Salzen 1 enthaltene pharmakologisch aktive Kation der nachstehenden Formel anzusehen



Bei den vorstehend genannten Arzneimittelkombinationen können die Wirkstoffe
entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten
5 Darreichungsformen enthalten sein. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Arzneimittel,
die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten.

Als langwirksame Betamimetika 2 kommen erfindungsgemäß bevorzugt
Salmeterolsalze oder Formoterolsalze in Betracht. Eine Bezugnahme auf den Begriff
10 Betamimetika 2 schließt eine Bezugnahme auf die jeweiligen Enantiomere oder
deren Gemische mit ein. Eine Bezugnahme auf die erfindungsgemäß bevorzugten
Verbindungen 2, die Salze des Salmeterols und Formoterols, schließt
dementsprechend die jeweiligen enantiomeren Salze des *R*-Salmeterols, *S*-
Salmeterols, *R,R*-Formoterols, *S,S*-Formoterols, *R,S*-Formoterols, *S,R*-Formoterols
15 sowie deren Gemische mit ein, wobei den enantiomeren Salzen des *R*-Salmeterols
und *R,R*-Formoterols eine besondere Bedeutung zukommt. Die Verbindungen 2
können erfindungsgemäß ferner in Form ihrer Hydrate oder Solvate vorliegend.

Als langwirksame Betamimetika 2 kommen ferner die Salze der Verbindungen der
20 Formel 2a' in Betracht,



worin

R¹ und R² gleich oder verschieden Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;
R³ und R⁴ gleich oder verschieden Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, -O-C₁-C₄-Alkyl,
- C₁-C₄-Alkylen-O-C₁-C₄-Alkyl oder

5

R^3 und R^4 gemeinsam eine der verbrückenden Gruppen
- C₁-C₄-Alkylen- oder -O-C₁-C₄-Alkylen-O-, bedeuten.

Bevorzugt werden in die erfindungsgemäßen Kombinationen Salze der
5 Verbindungen der Formel 2a' eingesetzt, worin
 R^1 und R^2 gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
 R^3 und R^4 gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl,
Methoxy, Ethoxy, Methoxymethyl, oder Methoxyethyl, oder
 R^3 und R^4 gemeinsam eine der verbrückenden Gruppen
10 Propylen, Butylen, -O-Ethylen-O- oder -O-Propylen-O- bedeuten.

Besonders bevorzugt werden in die erfindungsgemäßen Kombinationen Salze der
Verbindungen der Formel 2a' eingesetzt, worin
 R^1 und R^2 gleich oder verschieden Wasserstoff oder Ethyl, bevorzugt Wasserstoff;
15 R^3 und R^4 gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder
Methoxymethyl oder
 R^3 und R^4 gemeinsam eine der verbrückenden Gruppen
Butylen oder -O-Ethylen-O- bedeuten.

20 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt werden in die erfindungsgemäßen
Kombinationen die Salze der folgenden Verbindungen der Formel 2a' eingesetzt, in
denen

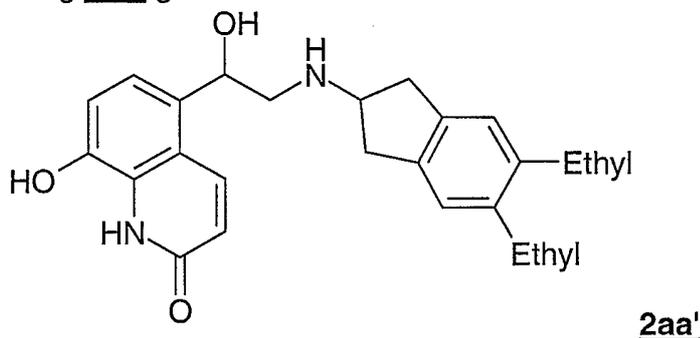
- a) R^1 und R^2 Wasserstoff und R^3 und R^4 Ethyl; oder
- 25 b) R^1 und R^2 Wasserstoff und R^3 und R^4 Methyl; oder
- c) R^1 und R^2 Ethyl und R^3 und R^4 Wasserstoff; oder
- d) R^1 und R^2 Wasserstoff und R^3 und R^4 gemeinsam Butylen; oder
- e) R^1 und R^2 Wasserstoff und R^3 und R^4 gemeinsam -O-Ethylen-O-;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

Die Verbindungen der Formel 2a' sind aus der WO00/75114 bekannt.

35 Von den vorstehend genannten Verbindungen kommt erfindungsgemäß der unter a)
definierten Struktur, worin R^1 und R^2 Wasserstoff und R^3 und R^4 Ethyl bedeuten eine
herausragende Bedeutung in den erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen zu.
Die Säureadditionssalze dieser Verbindung wird im folgenden auch als Verbindung

6

2aa bezeichnet, während eine Bezugnahme auf die freie Base dieser Verbindung durch die Bezeichnung **2aa'** gemäß nachstehender Formel

**2aa'**

gekennzeichnet ist.

5

Die Salze der Verbindungen der Formel **2a'** können in die erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen in Form ihrer Racemate, Enantiomere oder Gemische davon eingesetzt werden. Die Enantiomerentrennung aus den Racematen kann dabei nach im Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen (z.B. durch Chromatographie an chiralen Phasen etc.). Werden die Salze der Verbindungen der Formel **2a'** in Form ihrer Enantiomere eingesetzt, gelangen besonders bevorzugt die an der C-OH-Gruppe R-konfigurierten Enantiomere zum Einsatz.

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

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

Als Alkyloxygruppen (auch als -O-C₁-C₄-Alkyl-Gruppen bezeichnet) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die über ein Sauerstoffatom verknüpft sind. Beispielsweise werden genannt: Methylox, Ethylox, Propylox oder Butylox. Zur Bezeichnung der Gruppen Methylox, Ethylox, Propylox oder auch Butylox 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.
- 5
- 10 Als Alkylen-alkyloxy-Gruppen werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und unverzweigte zweibindige Alkylbrücken mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die ein-, zwei- oder dreifach, bevorzugt einfach durch eine Alkyloxygruppe substituiert sind.
- 15 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist mit der Bezugnahme auf Verbindungen 2 eine Bezugnahme auf physiologisch verträgliche Säureadditionssalze zu verstehen. Als physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Betamimetika 2 werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, 20 Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, 1-Hydroxy-2-naphthalincarbonsäure, 4-Phenylzimtsäure, 5-(2,4-difluorphenyl)salicylsäure oder Maleinsäure sind. Gegebenenfalls können zur Herstellung der Salze 2 auch Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.
- 25 Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Betamimetika 2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat Methansulfonat, 4-phenylcinnamat, 5-(2,4-difluorphenyl)salicylat, Maleat und Xinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze von 2 im Falle des Salmeterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat, 4-Phenylcinnamat, 5-(2,4-difluorphenyl)salicylat und Xinafoat, von denen die 4-Phenylcinnamate, 5-(2,4-difluorphenyl)salicylate und 30 besonders bevorzugt Xinafoate von besonderer Bedeutung sind. Besonders bevorzugt sind die Salze von 2 im Falle des Formoterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Fumarat, von denen das Hydrochlorid und Fumarat besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist Formoterolfumarat. Besonders bevorzugt sind die Salze von 2 im Falle der 35 Verbindung 2aa' ausgewählt aus Hydrochlorid und Maleat, von denen das Maleat besonders bevorzugt ist.

Erfolgt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf nicht in der Salzform vorliegende Betamimetika, so wird dies durch eine Bezugnahme auf Verbindungen 2' erkennbar. Beispielsweise wird unter den erfindungsgemäß bevorzugten, nicht in der Salzform vorliegenden Betamimetika 2' die freie Base des Formoterols, des Salmeterols oder die Verbindungen der Formel 2a' verstanden, 5 wohingegen es sich bei den erfindungsgemäß besonders bevorzugten Verbindungen 2 beispielsweise um Salmeterolxinafoat, Formoterolfumarat oder einem Säureadditionssalz 2a einer Verbindung der Formel 2a' handelt.

10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden die Betamimetika 2 gegebenenfalls auch bezeichnet als Sympathomimetika oder Beta-2-Agonisten (β_2 -Agonisten). All diese Bezeichnungen sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung als äquivalent anzusehen.

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

20

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung therapeutisch wirksamer Mengen der Salze 1 zur Herstellung eines ferner langwirksame Betamimetika 2 enthaltenden Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen.

25 Bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung die vorstehend genannte Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma oder COPD.

30 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann die Applikation der Verbindungen 1 und 2 gleichzeitig oder nacheinander erfolgen, wobei die gleichzeitige Gabe der Verbindungen 1 und 2 erfindungsgemäß bevorzugt ist.

35 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung therapeutisch wirksamer Mengen an Salzen 1 und langwirksamer Betamimetika 2 zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD.

Die Verhältnisse, in denen die beiden Wirkstoffe 1 und 2 in die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden können, sind variabel. Die Wirkstoffe 1 und 2 können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Je nach

Wahl der Salze 1 bzw. 2 variieren die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Gewichtsverhältnisse aufgrund des unterschiedlichen Molekulargewichts der verschiedenen Salzformen. Den nachfolgend angegebenen Gewichtsverhältnissen wurden daher das Kation 1' sowie die freien Basen 2' der erfindungsgemäß bevorzugten Betamimetika Salmeterol, Formoterol sowie der Verbindung 2aa' (= Verbindung der Formel 2a in der R¹ und R² Wasserstoff und R³ und R⁴ Ethyl bedeuten) zugrunde gelegt.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen können 1' und 2' im Falle von beispielsweise Formoterol in Gewichtsverhältnissen enthalten, die beispielsweise in einem Bereich von etwa 1:10 bis 300:1, bevorzugt 1:5 bis 200:1, bevorzugt 1:3 bis 150:1, besonders bevorzugt von 1:2 bis 100:1 liegen.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 das pharmakologisch aktive Kation 1' und Formoterol 2' in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten: 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1, 36:1, 37:1, 38:1, 39:1, 40:1, 41:1, 42:1, 43:1, 44:1, 45:1, 46:1, 47:1, 48:1, 49:1, 50:1, 51:1, 52:1, 53:1, 54:1, 55:1, 56:1, 57:1, 58:1, 59:1, 60:1, 61:1, 62:1, 63:1, 64:1, 65:1, 66:1, 67:1, 68:1, 69:1, 70:1, 71:1, 72:1, 73:1, 74:1, 75:1, 76:1, 77:1, 78:1, 79:1, 80:1, 81:1, 82:1, 83:1, 84:1, 85:1, 86:1, 87:1, 88:1, 89:1, 90:1, 91:1, 92:1, 93:1, 94:1, 95:1, 96:1, 97:1, 98:1, 99:1, 100:1.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß das pharmakologisch aktive Kation 1' und Formoterol 2' gemeinsam in Dosierungen von 5 bis 5000µg, bevorzugt von 10 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 15 bis 1000µg, ferner bevorzugt von 20 bis 800µg, erfindungsgemäß bevorzugt von 30 bis 600µg, bevorzugt von 40 bis 500µg enthalten sind.

Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Kation 1' und Formoterol 2', daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe etwa 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, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg,

350 μ g, 355 μ g, 360 μ g, 365 μ g, 370 μ g, 375 μ g, 380 μ g, 385 μ g, 390 μ g, 395 μ g, 400 μ g,
405 μ g, 410 μ g, 415 μ g, 420 μ g, 425 μ g, 430 μ g, 435 μ g, 440 μ g, 445 μ g, 450 μ g, 455 μ g,
460 μ g, 465 μ g, 470 μ g, 475 μ g, 480 μ g, 485 μ g, 490 μ g, 495 μ g, 500 μ g, 505 μ g, 510 μ g,
515 μ g, 520 μ g, 525 μ g, 530 μ g, 535 μ g, 540 μ g, 545 μ g, 550 μ g, 555 μ g, 560 μ g, 565 μ g,
5 570 μ g, 575 μ g, 580 μ g, 585 μ g, 590 μ g, 595 μ g, 600 μ g, oder ähnliches beträgt. Für den
Fachmann ist ersichtlich, daß vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro
Einmalgabe nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt
anzusehen ist. Schwankungen um etwa $\pm 2,5 \mu$ g, insbesondere Schwankungen im
Dezimalbereich sind, wie für den Fachmann ersichtlich, ebenfalls umfaßt. Bei diesen
10 Dosierungsbereichen sind die Wirkstoffe 1' und 2' in den vorhergehend
beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können
die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Kation 1'
15 und Formoterol 2' enthalten, daß pro Einmalgabe beispielsweise 8,3 μ g 1' und 2,5 μ g
2', 8,3 μ g 1' und 4,9 μ g 2', 8,3 μ g 1' und 9,8 μ g 2', 8,3 μ g 1' und 14,7 μ g 2', 8,3 μ g 1' und
19,6 μ g 2', 8,3 μ g 1' und 24,4 μ g 2', 16,5 μ g 1' und 2,5 μ g 2', 16,5 μ g 1' und 4,9 μ g 2',
16,5 μ g 1' und 9,8 μ g 2', 16,5 μ g 1' und 14,7 μ g 2', 16,5 μ g 1' und 19,6 μ g 2', 16,5 μ g 1'
und 24,4 μ g 2', 33,0 μ g 1' und 2,5 μ g 2', 33,0 μ g 1' und 4,9 μ g 2', 33,0 μ g 1' und 9,8 μ g
20 2', 33,0 μ g 1' und 14,7 μ g 2', 33,0 μ g 1' und 19,6 μ g 2', 33,0 μ g 1' und 24,4 μ g 2',
49,5 μ g 1' und 2,5 μ g 2', 49,5 μ g 1' und 4,9 μ g 2', 49,5 μ g 1' und 9,8 μ g 2', 49,5 μ g 1'
und 14,7 μ g 2', 49,5 μ g 1' und 19,6 μ g 2', 49,5 μ g 1' und 24,4 μ g 2', 82,6 μ g 1' und
2,5 μ g 2', 82,6 μ g 1' und 4,9 μ g 2', 82,6 μ g 1' und 9,8 μ g 2', 82,6 μ g 1' und 14,7 μ g 2',
82,6 μ g 1' und 19,6 μ g 2', 82,6 μ g 1' und 24,4 μ g 2', 165,1 μ g 1' und 2,5 μ g 2', 165,1 μ g
25 1' und 4,9 μ g 2', 165,1 μ g 1' und 9,8 μ g 2', 165,1 μ g 1' und 14,7 μ g 2', 165,1 μ g 1' und
19,6 μ g 2', 165,1 μ g 1' und 24,4 μ g 2', 206,4 μ g 1' und 2,5 μ g 2', 206,4 μ g 1' und 4,9 μ g
2', 206,4 μ g 1' und 9,8 μ g 2', 206,4 μ g 1' und 14,7 μ g 2', 206,4 μ g 1' und 19,6 μ g 2',
206,4 μ g 1' und 24,4 μ g 2', 412,8 μ g 1' und 2,5 μ g 2', 412,8 μ g 1' und 4,9 μ g 2', 412,8 μ g
1' und 9,8 μ g 2', 412,8 μ g 1' und 14,7 μ g 2', 412,8 μ g 1' und 19,6 μ g 2', 412,8 μ g 1' und
30 24,4 μ g 2' enthalten sind.

Wird als eine erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die
Wirkstoffkombination verwendet, in der das Salz 1 das Bromid darstellt und in der 2
für Formoterolfumarat steht, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro
35 Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2' den nachfolgenden pro
Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: 10 μ g 1 und 2,9 μ g 2, 10 μ g 1 und 5,7 μ g
2, 10 μ g 1 und 11,5 μ g 2, 10 μ g 1 und 17,2 μ g 2, 10 μ g 1 und 22,9 μ g 2, 10 μ g 1 und
28,5 μ g 2, 20 μ g 1 und 2,9 μ g 2, 20 μ g 1 und 5,7 μ g 2, 20 μ g 1 und 11,5 μ g 2, 20 μ g 1
und 17,2 μ g 2, 20 μ g 1 und 22,9 μ g 2, 20 μ g 1 und 28,5 μ g 2, 40 μ g 1 und 2,9 μ g 2, 40 μ g

1 und 5,7µg 2, 40µg 1 und 11,5µg 2, 40µg 1 und 17,2µg 2, 40µg 1 und 22,9µg 2,
 40µg 1 und 28,5µg 2, 60µg 1 und 2,9µg 2, 60µg 1 und 5,7µg 2, 60µg 1 und 11,5µg
2, 60µg 1 und 17,2µg 2, 60µg 1 und 22,9µg 2, 60µg 1 und 28,5µg 2, 100µg 1 und
 2,9µg 2, 100µg 1 und 5,7µg 2, 100µg 1 und 11,5µg 2, 100µg 1 und 17,2µg 2, 100µg
 5 1 und 22,9µg 2, 100µg 1 und 28,5µg 2, 200µg 1 und 2,9µg 2, 200µg 1 und 5,7µg 2,
 200µg 1 und 11,5µg 2, 200µg 1 und 17,2µg 2, 200µg 1 und 22,9µg 2, 200µg 1 und
 28,5µg 2, 250µg 1 und 2,9µg 2, 250µg 1 und 5,7µg 2, 250µg 1 und 11,5µg 2, 250µg
1 und 17,2µg 2, 250µg 1 und 22,9µg 2, 250µg 1 und 28,5µg 2, 500µg 1 und 2,9µg 2,
 500µg 1 und 5,7µg 2, 500µg 1 und 11,5µg 2, 500µg 1 und 17,2µg 2, 500µg 1 und
 10 22,9µg 2, 500µg 1 und 28,5µg 2.

Wird als eine erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2, die
 Wirkstoffkombination verwendet, in der 2 für Formoterolfumaratdihydrat steht und
 das Salz 1 das Bromid darstellt, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten
 15 pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2' den nachfolgenden pro
 Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: 10µg 1 und 3µg 2, 10µg 1 und 6µg 2,
 10µg 1 und 12µg 2, 10µg 1 und 18µg 2, 10µg 1 und 24µg 2, 10µg 1 und 30µg 2,
 20µg 1 und 3µg 2, 20µg 1 und 6µg 2, 20µg 1 und 12µg 2, 20µg 1 und 18µg 2, 20µg
1 und 24µg 2, 20µg 1 und 30µg 2, 40µg 1 und 3µg 2, 40µg 1 und 6µg 2, 40µg 1 und
 12µg 2, 40µg 1 und 18µg 2, 40µg 1 und 24µg 2, 40µg 1 und 30µg 2, 60µg 1 und 3µg
 20 2, 60µg 1 und 6µg 2, 60µg 1 und 12µg 2, 60µg 1 und 18µg 2, 60µg 1 und 24µg 2,
 60µg 1 und 30µg 2, 100µg 1 und 3µg 2, 100µg 1 und 6µg 2, 100µg 1 und 12µg 2,
 100µg 1 und 18µg 2, 100µg 1 und 24µg 2, 100µg 1 und 30µg 2, 200µg 1 und 3µg 2,
 200µg 1 und 6µg 2, 200µg 1 und 12µg 2, 200µg 1 und 18µg 2, 200µg 1 und 24µg 2,
 25 200µg 1 und 30µg 2, 250µg 1 und 3µg 2, 250µg 1 und 6µg 2, 250µg 1 und 12µg 2,
 250µg 1 und 18µg 2, 250µg 1 und 24µg 2, 250µg 1 und 30µg 2, 500µg 1 und 3µg 2,
 500µg 1 und 6µg 2, 500µg 1 und 12µg 2, 500µg 1 und 18µg 2, 500µg 1 und 24µg 2,
 500µg 1 und 30µg 2.

30 Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen können 1' und 2' im Falle von
 beispielsweise Salmeterol in Gewichtsverhältnissen enthalten, die beispielsweise in
 einem Bereich von etwa 1:30 bis 400:1, bevorzugt 1:25 bis 200:1, bevorzugt 1:20 bis
 100:1, besonders bevorzugt von 1:15 bis 50:1 liegen.

35 Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können
 bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 das Kation 1' und
 Salmeterol 2' in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten: 1:15, 1:14, 1:13,
 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1,

8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß das Kation 1' und Salmeterol 2' gemeinsam in Dosierungen von 5 bis 5000 μ g, bevorzugt von 10 bis 2000 μ g, besonders bevorzugt von 15 bis 1000 μ g, ferner bevorzugt von 20 bis 800 μ g, erfindungsgemäß bevorzugt von 30 bis 750 μ g, bevorzugt von 40 bis 700 μ g pro Einmalgabe enthalten sind.

10

Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an 1' und Salmeterol 2', daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe etwa 15 μ g, 20 μ g, 25 μ g, 30 μ g, 35 μ g, 40 μ g, 45 μ g, 50 μ g, 55 μ g, 60 μ g, 65 μ g, 70 μ g, 75 μ g, 80 μ g, 85 μ g, 90 μ g, 95 μ g, 100 μ g, 105 μ g, 110 μ g, 115 μ g, 120 μ g, 125 μ g, 130 μ g, 135 μ g, 140 μ g, 145 μ g, 150 μ g, 155 μ g, 160 μ g, 165 μ g, 170 μ g, 175 μ g, 180 μ g, 185 μ g, 190 μ g, 195 μ g, 200 μ g, 205 μ g, 210 μ g, 215 μ g, 220 μ g, 225 μ g, 230 μ g, 235 μ g, 240 μ g, 245 μ g, 250 μ g, 255 μ g, 260 μ g, 265 μ g, 270 μ g, 275 μ g, 280 μ g, 285 μ g, 290 μ g, 295 μ g, 300 μ g, 305 μ g, 310 μ g, 315 μ g, 320 μ g, 325 μ g, 330 μ g, 335 μ g, 340 μ g, 345 μ g, 350 μ g, 355 μ g, 360 μ g, 365 μ g, 370 μ g, 375 μ g, 380 μ g, 385 μ g, 390 μ g, 395 μ g, 400 μ g, 405 μ g, 410 μ g, 415 μ g, 420 μ g, 425 μ g, 430 μ g, 435 μ g, 440 μ g, 445 μ g, 450 μ g, 455 μ g, 460 μ g, 465 μ g, 470 μ g, 475 μ g, 480 μ g, 485 μ g, 490 μ g, 495 μ g, 500 μ g, 505 μ g, 510 μ g, 515 μ g, 520 μ g, 525 μ g, 530 μ g, 535 μ g, 540 μ g, 545 μ g, 550 μ g, 555 μ g, 560 μ g, 565 μ g, 570 μ g, 575 μ g, 580 μ g, 585 μ g, 590 μ g, 595 μ g, 600 μ g, 605 μ g, 610 μ g, 615 μ g, 620 μ g, 625 μ g, 630 μ g, 635 μ g, 640 μ g, 645 μ g, 650 μ g, 655 μ g, 660 μ g, 665 μ g, 670 μ g, 675 μ g, 680 μ g, 685 μ g, 690 μ g, 695 μ g, 700 μ g oder ähnliches beträgt. Für den Fachmann ist ersichtlich, daß vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen ist. Schwankungen um etwa $\pm 2,5 \mu$ g, insbesondere Schwankungen im Dezimalbereich sind, wie für den Fachmann ersichtlich, ebenfalls umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen sind die Wirkstoffe 1' und 2' in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Kation 1' und Salmeterol 2' enthalten, daß pro Einmalgabe beispielsweise 8,3 μ g 1' und 12,5 μ g 2', 8,3 μ g 1' und 25 μ g 2', 8,3 μ g 1' und 50 μ g 2', 8,3 μ g 1' und 75 μ g 2', 8,3 μ g 1' und 100 μ g 2', 8,3 μ g 1' und 200 μ g 2', 16,5 μ g 1' und 12,5 μ g 2', 16,5 μ g 1' und 25 μ g 2', 16,5 μ g 1' und 50 μ g 2', 16,5 μ g 1' und 75 μ g 2', 16,5 μ g 1' und 100 μ g 2', 16,5 μ g 1' und 200 μ g 2', 33,0 μ g 1' und 12,5 μ g 2', 33,0 μ g 1' und 25 μ g 2', 33,0 μ g 1' und 50 μ g

2', 33,0µg 1' und 75µg 2', 33,0µg 1' und 100µg 2', 33,0µg 1' und 200µg 2', 49,5µg 1'
 und 12,5µg 2', 49,5µg 1' und 25µg 2', 49,5µg 1' und 50µg 2', 49,5µg 1' und 75µg 2',
 49,5µg 1' und 100µg 2', 49,5µg 1' und 200µg 2', 82,6µg 1' und 12,5µg 2', 82,6µg 1'
 und 25µg 2', 82,6µg 1' und 50µg 2', 82,6µg 1' und 75µg 2', 82,6µg 1' und 100µg 2',
 5 82,6µg 1' und 200µg 2', 165,1µg 1' und 12,5µg 2', 165,1µg 1' und 25µg 2', 165,1µg 1'
1' und 50µg 2', 165,1µg 1' und 75µg 2', 165,1µg 1' und 100µg 2', 165,1µg 1' und
 200µg 2', 206,4µg 1' und 12,5µg 2', 206,4µg 1' und 25µg 2', 206,4µg 1' und 50µg 2',
 206,4µg 1' und 75µg 2', 206,4µg 1' und 100µg 2', 206,4µg 1' und 200µg 2', 412,8µg
1' und 12,5µg 2', 412,8µg 1' und 25µg 2', 412,8µg 1' und 50µg 2', 412,8µg 1' und
 10 75µg 2', 412,8µg 1' und 100µg 2', 412,8µg 1' und 200µg 2' enthalten sind.

Wird als eine erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die
 Wirkstoffkombination verwendet, in der als Salz 1 das Bromid verwendet wird und in
 der 2 für Salmeterolxinafoat steht, entsprechen die vorstehend beispielhaft
 15 genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und 2' den
 nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2: 10µg 1 und 18,2µg
2, 10µg 1 und 36,3µg 2, 10µg 1 und 72,6µg 2, 10µg 1 und 108,9µg 2, 10µg 1 und
 145,2µg 2, 10µg 1 und 290,4µg 2, 20µg 1 und 18,2µg 2, 20µg 1 und 36,3µg 2, 20µg
1 und 72,6µg 2, 20µg 1 und 108,9µg 2, 20µg 1 und 145,2µg 2, 20µg 1 und 290,4µg
 20 2, 40µg 1 und 18,2µg 2, 40µg 1 und 36,3µg 2, 40µg 1 und 72,6µg 2, 40µg 1 und
 108,9µg 2, 40µg 1 und 145,2µg 2, 40µg 1 und 290,4µg 2, 60µg 1 und 18,2µg 2,
 60µg 1 und 36,3µg 2, 60µg 1 und 72,6µg 2, 60µg 1 und 108,9µg 2, 60µg 1 und
 145,2µg 2, 60µg 1 und 290,4µg 2, 100µg 1 und 18,2µg 2, 100µg 1 und 36,3µg 2,
 100µg 1 und 72,6µg 2, 100µg 1 und 108,9µg 2, 100µg 1 und 145,2µg 2, 100µg 1
 25 und 290,4µg 2, 200µg 1 und 18,2µg 2, 200µg 1 und 36,3µg 2, 200µg 1 und 72,6µg
2, 200µg 1 und 108,9µg 2, 200µg 1 und 145,2µg 2, 200µg 1 und 290,4µg 2, 250µg 1
 und 18,2µg 2, 250µg 1 und 36,3µg 2, 250µg 1 und 72,6µg 2, 250µg 1 und 108,9µg
2, 250µg 1 und 145,2µg 2, 250µg 1 und 290,4µg 2, 500µg 1 und 18,2µg 2, 500µg 1
 und 36,3µg 2, 500µg 1 und 72,6µg 2, 500µg 1 und 108,9µg 2, 500µg 1 und 145,2µg
 30 2, 500µg 1 und 290,4µg 2.

In analoger Art und Weise sind die pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen der
 erfindungsgemäßen Arzneimittelkombinationen berechenbar, wenn statt des
 Salmeterolxinafoats die als ebenfalls erfindungsgemäß bevorzugt zum Einsatz
 35 gelangenden Verbindungen 2 Salmeterol-4-Phenylzimtsäuresalz (4-Phenylcinnamat)
 und Salmeterol-5-(2,4-difluorphenyl)salicylsäuresalz (5-(2,4-difluorphenyl)salicylat)
 verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen können 1' und 2aa' in Gewichtsverhältnissen enthalten, die beispielsweise in einem Bereich von etwa 1:30 bis 400:1, bevorzugt 1:25 bis 200:1, bevorzugt 1:20 bis 100:1, besonders bevorzugt von 1:15 bis 50:1 liegen.

5

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 das Kation 1' und die Verbindung 2aa' in den folgenden Gewichtsverhältnissen enthalten: 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß das Kation 1' und die Verbindung 2aa' gemeinsam in Dosierungen von 5 bis 5000 μ g, bevorzugt von 10 bis 2000 μ g, besonders bevorzugt von 15 bis 1000 μ g, ferner bevorzugt von 20 bis 800 μ g, erfindungsgemäß bevorzugt von 30 bis 750 μ g, bevorzugt von 40 bis 700 μ g pro Einmalgabe enthalten sind.

Beispielsweise enthalten erfindungsgemäße Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an 1' und 2aa', daß die Gesamtdosierung pro Einmalgabe etwa 15 μ g, 20 μ g, 25 μ g, 30 μ g, 35 μ g, 40 μ g, 45 μ g, 50 μ g, 55 μ g, 60 μ g, 65 μ g, 70 μ g, 75 μ g, 80 μ g, 85 μ g, 90 μ g, 95 μ g, 100 μ g, 105 μ g, 110 μ g, 115 μ g, 120 μ g, 125 μ g, 130 μ g, 135 μ g, 140 μ g, 145 μ g, 150 μ g, 155 μ g, 160 μ g, 165 μ g, 170 μ g, 175 μ g, 180 μ g, 185 μ g, 190 μ g, 195 μ g, 200 μ g, 205 μ g, 210 μ g, 215 μ g, 220 μ g, 225 μ g, 230 μ g, 235 μ g, 240 μ g, 245 μ g, 250 μ g, 255 μ g, 260 μ g, 265 μ g, 270 μ g, 275 μ g, 280 μ g, 285 μ g, 290 μ g, 295 μ g, 300 μ g, 305 μ g, 310 μ g, 315 μ g, 320 μ g, 325 μ g, 330 μ g, 335 μ g, 340 μ g, 345 μ g, 350 μ g, 355 μ g, 360 μ g, 365 μ g, 370 μ g, 375 μ g, 380 μ g, 385 μ g, 390 μ g, 395 μ g, 400 μ g, 405 μ g, 410 μ g, 415 μ g, 420 μ g, 425 μ g, 430 μ g, 435 μ g, 440 μ g, 445 μ g, 450 μ g, 455 μ g, 460 μ g, 465 μ g, 470 μ g, 475 μ g, 480 μ g, 485 μ g, 490 μ g, 495 μ g, 500 μ g, 505 μ g, 510 μ g, 515 μ g, 520 μ g, 525 μ g, 530 μ g, 535 μ g, 540 μ g, 545 μ g, 550 μ g, 555 μ g, 560 μ g, 565 μ g, 570 μ g, 575 μ g, 580 μ g, 585 μ g, 590 μ g, 595 μ g, 600 μ g, 605 μ g, 610 μ g, 615 μ g, 620 μ g, 625 μ g, 630 μ g, 635 μ g, 640 μ g, 645 μ g, 650 μ g, 655 μ g, 660 μ g, 665 μ g, 670 μ g, 675 μ g, 680 μ g, 685 μ g, 690 μ g, 695 μ g, 700 μ g oder ähnliches beträgt. Für den Fachmann ist ersichtlich, daß vorstehend genannte Dosierungsvorschläge pro Einmalgabe nicht als auf die explizit angegebenen Zahlenwerte beschränkt anzusehen ist. Schwankungen um etwa $\pm 2,5$ μ g, insbesondere Schwankungen im Dezimalbereich sind, wie für den Fachmann ersichtlich, ebenfalls umfaßt. Bei diesen Dosierungsbereichen sind die Wirkstoffe 1' und 2aa' in den vorhergehend beschriebenen Gewichtsverhältnissen enthalten.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Kation 1' und 2aa' enthalten, daß pro Einmalgabe beispielsweise

- 5 8,3µg 1' und 12,5µg 2aa', 8,3µg 1' und 25µg 2aa', 8,3µg 1' und 50µg 2aa', 8,3µg 1' und 75µg 2aa', 8,3µg 1' und 100µg 2aa', 8,3µg 1' und 200µg 2aa',
 16,5µg 1' und 12,5µg 2aa', 16,5µg 1' und 25µg 2aa', 16,5µg 1' und 50µg 2aa',
 16,5µg 1' und 75µg 2aa', 16,5µg 1' und 100µg 2aa', 16,5µg 1' und 200µg 2aa',
 33,0µg 1' und 12,5µg 2aa', 33,0µg 1' und 25µg 2aa', 33,0µg 1' und 50µg 2aa',
 10 33,0µg 1' und 75µg 2aa', 33,0µg 1' und 100µg 2aa', 33,0µg 1' und 200µg 2aa',
 49,5µg 1' und 12,5µg 2aa', 49,5µg 1' und 25µg 2aa', 49,5µg 1' und 50µg 2aa',
 49,5µg 1' und 75µg 2aa', 49,5µg 1' und 100µg 2aa', 49,5µg 1' und 200µg 2aa',
 82,6µg 1' und 12,5µg 2aa', 82,6µg 1' und 25µg 2aa', 82,6µg 1' und 50µg 2aa',
 82,6µg 1' und 75µg 2aa', 82,6µg 1' und 100µg 2aa', 82,6µg 1' und 200µg 2aa',
 15 165,1µg 1' und 12,5µg 2aa', 165,1µg 1' und 25µg 2aa', 165,1µg 1' und 50µg 2aa',
 165,1µg 1' und 75µg 2aa', 165,1µg 1' und 100µg 2aa', 165,1µg 1' und 200µg 2aa',
 206,4µg 1' und 12,5µg 2aa', 206,4µg 1' und 25µg 2aa', 206,4µg 1' und 50µg 2aa',
 206,4µg 1' und 75µg 2aa', 206,4µg 1' und 100µg 2aa', 206,4µg 1' und 200µg 2aa',
 412,8µg 1' und 12,5µg 2aa', 412,8µg 1' und 25µg 2aa', 412,8µg 1' und 50µg 2aa',
 20 412,8µg 1' und 75µg 2aa', 412,8µg 1' und 100µg 2aa', 412,8µg 1' und 200µg 2aa'
 enthalten sind.

- Wird als eine erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die
 Wirkstoffkombination verwendet, in der als Salz 1 das Bromid und in der als Salz
 25 2aa das Maleat der Verbindung 2aa' verwendet wird, entsprechen die vorstehend
 beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1' und
2aa' den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an 1 und 2aa:
- 10µg 1 und 16,2µg 2aa, 10µg 1 und 32,4µg 2aa, 10µg 1 und 64,8µg 2aa, 10µg 1
 und 97,2µg 2aa, 10µg 1 und 129,6µg 2aa, 10µg 1 und 259,2µg 2aa, 20µg 1 und
 30 16,2µg 2aa, 20µg 1 und 32,4µg 2aa, 20µg 1 und 64,8µg 2aa, 20µg 1 und 97,2µg
2aa, 20µg 1 und 129,6µg 2aa, 20µg 1 und 259,2µg 2aa, 40µg 1 und 16,2µg 2aa,
 40µg 1 und 32,4µg 2aa, 40µg 1 und 64,8µg 2aa, 40µg 1 und 97,2µg 2aa, 40µg 1
 und 129,6µg 2aa, 40µg 1 und 259,2µg 2aa, 60µg 1 und 16,2µg 2aa, 60µg 1 und
 32,4µg 2aa, 60µg 1 und 64,8µg 2aa, 60µg 1 und 97,2µg 2aa, 60µg 1 und 129,6µg
 35 2aa, 60µg 1 und 259,2µg 2aa, 100µg 1 und 16,2µg 2aa, 100µg 1 und 32,4µg 2aa,
 100µg 1 und 64,8µg 2aa, 100µg 1 und 97,2µg 2aa, 100µg 1 und 129,6µg 2aa,
 100µg 1 und 259,2µg 2aa, 200µg 1 und 16,2µg 2aa, 200µg 1 und 32,4µg 2aa,
 200µg 1 und 64,8µg 2aa, 200µg 1 und 97,2µg 2aa, 200µg 1 und 129,6µg 2aa,
 200µg 1 und 259,2µg 2aa, 250µg 1 und 16,2µg 2aa, 250µg 1 und 32,4µg 2aa,

250 μ g 1 und 64,8 μ g 2aa, 250 μ g 1 und 97,2 μ g 2aa, 250 μ g 1 und 129,6 μ g 2aa, 250 μ g 1 und 259,2 μ g 2aa, 500 μ g 1 und 16,2 μ g 2aa, 500 μ g 1 und 32,4 μ g 2aa, 500 μ g 1 und 64,8 μ g 2aa, 500 μ g 1 und 97,2 μ g 2aa, 500 μ g 1 und 129,6 μ g 2aa, 500 μ g 1 und 259,2 μ g 2aa.

5

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

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

10

Erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltend die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 können allein aus den genannten Wirkstoffen oder aus einem Gemisch der genannten Wirkstoffe mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen bestehen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie

15

Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfaßt. Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können die Wirkstoffkombination aus 1 und 2 entweder gemeinsam in einer oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten. Diese im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

20

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

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können 1 und 2 entweder allein oder im

25

Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten. Sind die Wirkstoffe 1 und 2 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.

30

35

Die Hilfsstoffe weisen im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu 250 μ m, bevorzugt zwischen 10 und 150 μ m, besonders bevorzugt zwischen 15 und 80 μ m auf. Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, den vorstehend genannten Hilfsstoffen feinere

Hilfsstofffraktionen mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis $9\mu\text{m}$ 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 und 2, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengröße von 0,5 bis $10\mu\text{m}$, besonders bevorzugt von 1 bis $6\mu\text{m}$, dem Hilfsstoff oder 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. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können entweder in Form einer einzigen Pulvermischung, die sowohl 1 als auch 2 enthält oder in Form von separaten Inhalationspulvern, die lediglich 1 und 2 enthalten bereitgestellt und appliziert werden.

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

Erfindungsgemäße Inhalationspulver, die neben 1 und 2 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 und 2 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 und 2 physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff enthalten, allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Ein zur Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittelkombination in Inhaletten besonders bevorzugter Inhalator ist Figur 1 zu entnehmen.

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

Mundstück 12, sowie Luftdurchlaßlöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstandes.

Sollen die erfindungsgemäßen Inhalationspulver im Sinne der vorstehend
5 genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 1 bis 30mg pro Kapsel an. Diese enthalten erfindungsgemäß entweder gemeinsam oder jeweils die bereits vorstehend für 1 bzw. 1' und 2 bzw. 2' genannten Dosierungen pro Einmalgabe.

10 **B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus 1 und 2:**

Erfindungsgemäße treibgashaltige Inhalationsaerosole können 1 und 2 im Treibgas
gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Hierbei können 1 und 2 in getrennten
Darreichungsformen oder in einer gemeinsamen Darreichungsform enthalten sein,
15 wobei 1 und 2 entweder beide gelöst, beide dispergiert oder jeweils nur eine Komponente gelöst und die andere dispergiert enthalten sein können.
Die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-
20 Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie bevorzugt chlorierten und 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 halogenierte Alkanderivate ausgewählt aus TG11, TG12, TG134a (1,1,1,2-
25 Tetrafluorethan), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben, wobei die Treibgase TG134a, TG227 und Gemische derselben bevorzugt sind.

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

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

Liegen die Wirkstoffe **1** und/oder **2** in dispergierter Form vor weisen die Wirkstoffteilchen bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von bis zu 10 μm , bevorzugt von 0,1 bis 6 μm , besonders bevorzugt von 1 bis 5 μm auf.

- 5 Die vorstehend genannten erfindungsgemäßen treibgashaltigen Inhalationsaerosole können mittels im Stand der Technik bekannten Inhalatoren (MDIs = metered dose inhalers) appliziert werden. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel in Form von wie vorstehend beschriebenen treibgashaltigen Aerosolen in Verbindung mit einem oder mehreren zur
- 10 Verabreichung dieser Aerosole geeigneten Inhalatoren. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Inhalatoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie vorstehend beschriebene erfindungsgemäße treibgashaltige Aerosole enthalten. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Kartuschen, die ausgestattet mit einem geeigneten Ventil in einem geeigneten Inhalator zur Anwendung gelangen können
- 15 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.

20 **C) Treibgasfreie Inhalationslösungen oder Suspensionen enthaltend die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen aus **1** und **2**:**

- Erfindungsgemäß treibgasfreie Inhalationslösungen enthalten beispielsweise wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische, gegebenenfalls ethanolische im Gemisch mit wässrigen Lösungsmitteln. Im Falle wässrig/ethanolischer
- 25 Lösungsmittelgemische ist der relative Anteil an Ethanol gegenüber Wasser nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent Ethanol. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die **1** und **2** getrennt oder gemeinsam enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten
- 30 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
- 35 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
5 beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

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

Andere Ausführungsformen beinhalten diese Verbindung(en).

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

Den erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhaltionslösungen können Co-Solventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare
20 Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.

Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber
25 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
30 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
35 Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien.

Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die Einstellung des pH-Werts verwendet,

Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine.

5 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.

10

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

15

Zur Applikation der erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen sind besonders solche Inhalatoren, die eine kleine Menge einer flüssigen Formulierung in der therapeutisch notwendigen Dosierung binnen weniger Sekunden in ein therapeutisch-inhalativ geeignetes Aerosol vernebeln können. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Vernebler bevorzugt, bei denen bereits eine Menge von weniger als 100 μL , bevorzugt weniger als 50 μL , besonders bevorzugt zwischen 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.

25

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

30

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

35

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

- 5 - 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,
- 10 - 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.

15

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtung. Er ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein und ist im Zylinder axial verschiebbar angeordnet. Insbesondere wird auf die Figuren 1-4 - insbesondere Figur 3 - und die dazugehörigen Beschreibungsteile Bezug
20 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
25 besonders bevorzugt ist ein Volumen von 15 Mikroliter pro Hub.

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

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

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus
35 Glas und/oder Silizium, von denen wenigstens eine Platte einen oder mehrere mikrostrukturierte Kanäle aufweist, die die Düseneinlaßseite mit der Düsenauslaßseite verbinden. Auf der Düsenauslaßseite ist mindestens eine runde oder nicht-runde Öffnung von 2 bis 10 Mikrometer Tiefe und 5 bis 15 Mikrometern

Breite, wobei die Tiefe bevorzugt bei 4, 5 bis 6,5 Mikrometern und die Länge bei 7 bis 9 Mikrometern beträgt.

Im Fall von mehreren Düsenöffnungen, bevorzugt sind zwei, können die Strahlrichtungen der Düsen im Düsenkörper parallel zueinander verlaufen oder sie sind in Richtung Düsenöffnung gegeneinander geneigt. Bei einem Düsenkörper mit mindestens zwei Düsenöffnungen auf der Auslaßseite können die Strahlrichtungen mit einem Winkel von 20 Grad bis 160 Grad gegeneinander geneigt sein, bevorzugt wird ein Winkel von 60 bis 150 Grad, insbesondere bevorzugt 80 bis 100°.

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

Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

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

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

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

in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebeine verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

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

Beim Betätigen des Zerstäubers wird das Gehäuseoberteil gegen das
10 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
15 verschoben, der Hohlkolben wird innerhalb des Zylinders im Pumpengehäuse zurückgezogen, wodurch eine Teilmenge des Fluids aus dem Vorratsbehälter in den Hochdruckraum vor der Düse eingesaugt wird.

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

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

Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO
30 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

Die Bauteile des Zerstäubers (Verneblers) sind aus einem der Funktion
entsprechend geeignetem Material. Das Gehäuse des Zerstäubers und – so weit es die Funktion erlaubt – auch andere Teile sind bevorzugt aus Kunststoff, z.B. im
35 Spritzgießverfahren, hergestellt. Für medizinische Zwecke werden physiologisch unbedenkliche Materialien verwendet.

In den dieser Patentanmeldung beigelegten Figuren 2a/b, die identisch sind mit den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit

dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

Figur 2a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur
5 2b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

Das Gehäuseoberteil (51) enthält das Pumpengehäuse (52), an dessen Ende der Halter (53) für die Zerstäuberdüse angebracht ist. In dem Halter befindet sich der
Düsenkörper (54) und ein Filter (55). Der im Abtriebsflansch (56) des
10 Sperrspannwerkes befestigte Hohlkolben (57) ragt teilweise in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. An seinem Ende trägt der Hohlkolben den Ventilkörper (58). Der Hohlkolben ist mittels der Dichtung (59) abgedichtet. Innerhalb des Gehäuseoberteils befindet sich der Anschlag (60), an dem der Abtriebsflansch bei entspannter Feder anliegt. Am Abtriebsflansch befindet sich der Anschlag (61), an
15 dem der Abtriebsflansch bei gespannter Feder anliegt. Nach dem Spannen der Feder schiebt sich das Sperrglied (62) zwischen den Anschlag (61) und eine Abstützung (63) im Gehäuseoberteil. Die Auslösetaste (64) steht mit dem Sperrglied in Verbindung. Das Gehäuseoberteil endet im Mundstück (65) und ist mit der aufsteckbaren Schutzkappe (66) verschlossen.

20

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der
25 Vorratsbehälter ist mit dem Stopfen (73) verschlossen, durch den der Hohlkolben in den Vorratsbehälter hineinragt und mit seinem Ende in das Fluid (Vorrat an Wirkstofflösung) eintaucht.

In der Mantelfläche des Federgehäuses ist die Spindel (74) für das mechanische
30 Zählwerk angebracht. An dem Ende der Spindel, das dem Gehäuseoberteil zugewandt ist, befindet das Antriebsritzel (75). Auf der Spindel sitzt der Reiter (76).

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

35

Wird die erfindungsgemäße Formulierung mittels der vorstehend beschriebenen Technik (Respimat®) vernebelt, sollte die ausgebrachte Masse bei wenigstens 97%, bevorzugt wenigstens 98% aller Betätigungen des Inhalators (Hube) einer definierten Menge mit einem Toleranzbereichs von maximal 25%, bevorzugt 20% dieser Menge

entsprechen. Bevorzugt werden pro Hub zwischen 5 und 30 mg Formulierung als definierte Masse ausgebracht, besonders bevorzugt zwischen 5 und 20 mg.

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

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

20 Erfindungsgemäß bevorzugt sind Inhalationslösungen, die die Wirkstoffe 1 und 2 in einer einzigen Darreichungsform enthalten. Als eine Darreichungsform werden auch Darreichungsformen verstanden, die die beiden Bestandteile 1 und 2 in Zweikammer-Kartuschen enthalten, wie sie beispielsweise durch die WO 00/23037 offenbart werden. Auf diese wird an dieser Stelle vollinhaltlich Bezug genommen.

25 Die erfindungsgemäßen treibgasfreien Inhalationslösungen oder Suspensionen können neben den vorstehend, zur Applikation im Respi^{mat} vorgesehenen Lösungen und Suspensionen auch als Konzentrate oder sterile gebrauchsfertige Inhalationslösungen bzw. -suspensionen vorliegen. Aus den Konzentraten lassen
30 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.

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

5

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

- 10 Nachfolgend wird zunächst die Darstellung von im Rahmen der vorliegenden Erfindung zum Einsatz gelangenden Verbindungen 1 und 2 beschrieben, soweit sie noch nicht im Stand der Technik bekannt sind.

1.) Darstellung der Verbindungen der Formel 1:

15

1.a: 2,2-Diphenylpropionsäurechlorid:

Zu einer Suspension aus 25,0 g (0,11 mol) 2,2-Diphenylpropionsäure, 100 ml Dichlormethan und 4 Tropfen Dimethylformamid werden bei 20° C 52,08g (0,33 mol) Oxalylchlorid langsam zugetropft. Es wird 1 h bei 20°C und 0,5 h bei 50° C gerührt.

- 20 Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der verbleibende Rückstand ohne weitergehende Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

1.b: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester:

- Der aus Stufe 1.a erhaltene Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 25 40° C tropfenweise mit einer Lösung aus 51,45 g (0,33 mol) Scopin in 200 ml Dichlormethan versetzt. Die entstandene Suspension wird 24 h bei 40° C gerührt, anschließend der entstandene Niederschlag abgesaugt und das Filtrat zunächst mit Wasser, dann wässriger Salzsäure sauer extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit wässriger Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt, mit 30 Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, zur Trockene eingedampft und aus dem Rückstand das Hydrochlorid gefällt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Acetonitril.

Ausbeute: 20,85 g (= 47 % d. Th.)

DC: Rf-Wert: 0,24 (Laufmittel: sek. Butanol/Ameisensäure/Wasser 75:15:10);

- 35 Smp.: 203-204°C.

1.c: 2,2-Diphenylpropionsäurescopinester-Methobromid :

11,98 g (0,033 mol) des Produkts nach Stufe 1.b, 210 ml Acetonitril, 70 ml Dichlormethan und 20,16 g (0,1 mol) 46,92 % iges Brommethan in Acetonitril

28

werden bei 20°C zusammengegeben und 3 Tage stehen gelassen. Die Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 11,34 g (= 75 % d. Th); Smp.: 208-209°C.

$C_{24}H_{28}NO_3 \times Br$ (458,4);

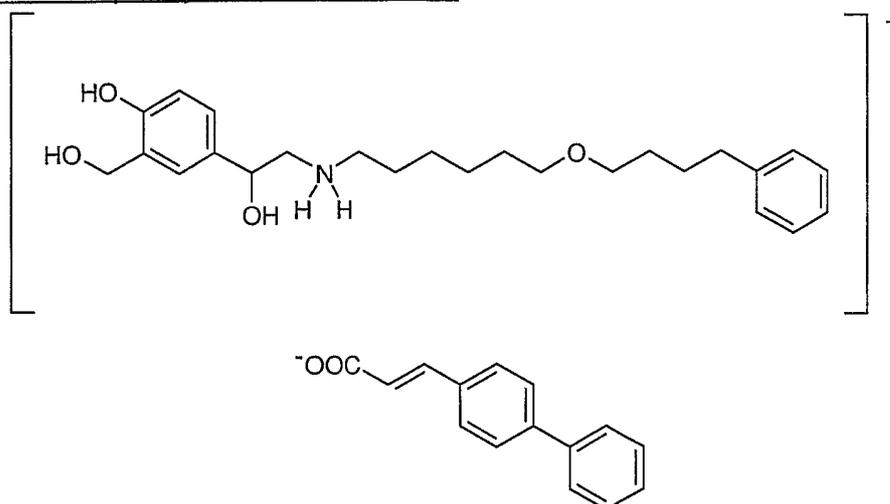
- 5 Elementaranalyse: berechnet: C (62,89) H (6,16) N (3,06)
 gefunden.: C (62,85) H (6,12) N (3,07).

In zu Stufe 1.3 analoger Art und Weise lassen sich jene Salze 1 erhalten, in denen X^- für ein anderes einfach negativ geladenes Anion als Bromid steht.

10

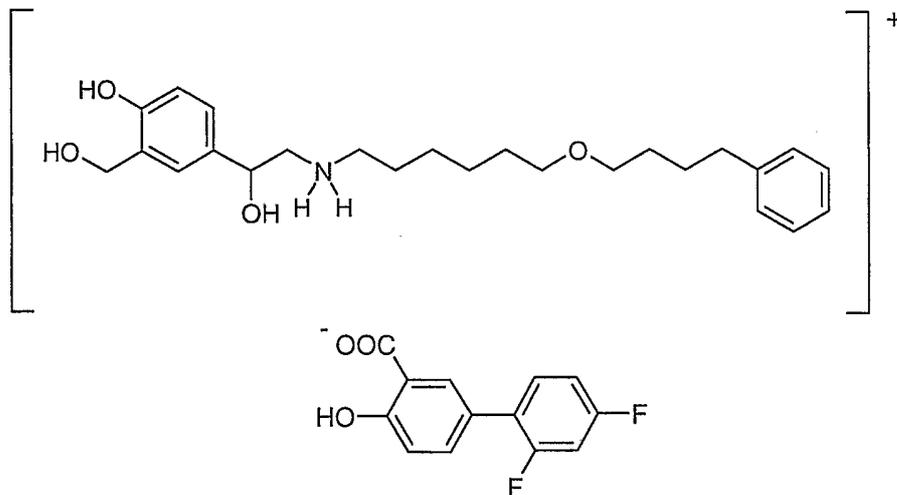
2.) Darstellung der Verbindungen der Formel 2:

2.1: Salmeterol-4-phenylcinnamat-Salz **2b**:



15

1.35 g (6 mmol) 4-Phenylzimsäure wird in 75 mL Essigsäureethylester unter Erwärmen zum Rückfluß gelöst. Zu dieser Lösung gibt man eine warme Lösung von 2.5 g (6 mmol) Salmeterol in 25 mL Essigsäureethylester. Man läßt die Lösung abkühlen und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Die Suspension wird filtriert, der
 20 Niederschlag mit Essigsäureethylester und tert.-Butylmethylether gewaschen und im Vakuum bei 25-30°C getrocknet. Man erhält 3.47 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff. Schmelzpunkt: 109°C;

2.2.: Salmeterol-5-(2,4-difluorphenyl)salicylat-Salz 2c:

30 g Salmeterol wird unter Erwärmen zum Rückfluß in 300 mL Essigsäureethylester
 5 gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 18.3 g 5-(2,4-difluorphenyl)salicylsäure
 (Diflunisal). Man läßt die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen. Die Suspension
 wird abfiltriert, der Niederschlag mit Essigsäureethylester gewaschen und im
 Vakuum bei 35°C getrocknet. Man erhält 46 g des Titelsalzes als farblosen Feststoff
 Schmelzpunkt: 104°C

10

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele, die in Analogie zu im Stand der Technik
 an sich bekannten Verfahren erhalten werden können, dienen einer weitergehenden
 Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne allerdings den Umfang der Erfindung
 auf selbige zu beschränken.

15

FormulierungsbeispieleA) Inhalationspulver:

1)

Bestandteile	μg pro Kapsel
<u>1</u> '-Bromid	200
Formoterolfumaratdihydrat	12
Lactose	24788
Summe	25000

20

30

2)

Bestandteile	μg pro Kapsel
1' -Bromid	100
Salmeterolxinafoat	50
Lactose	12350
Summe	12500

3)

Bestandteile	μg pro Kapsel
1' -Bromid	200
Salmeterolxinafoat	50
Lactose	12250
Summe	12500

5

4)

Bestandteile	μg pro Kapsel
1' -Bromid	200
Formoterolfumaratdihydrat	24
Lactose	24776
Summe	25000

5)

Bestandteile	μg pro Kapsel
1' -Bromid	100
2b	50
Lactose	12350
Summe	12500

10

6)

Bestandteile	μg pro Kapsel
1' -Bromid	200
2c	50
Lactose	12250
Summe	12500

7)

Bestandteile	μg pro Kapsel
<u>1</u> '-Bromid	100
<u>2aa</u> '-Maleat-Salz	65
Lactose	12335
Summe	12500

8)

Bestandteile	μg pro Kapsel
<u>1</u> '-Bromid	200
<u>2aa</u> '- Maleat-Salz	65
Lactose	12235
Summe	12500

5

B) Treibgashaltige Inhalationsaerosole:

1) Suspensionsaerosol:

10

Bestandteile	Gew-%
<u>1</u> '-Bromid	0,020
Salmeterolxinafoat	0,066
Sojalecithin	0,2
TG 11 : TG12 = 2:3	ad 100

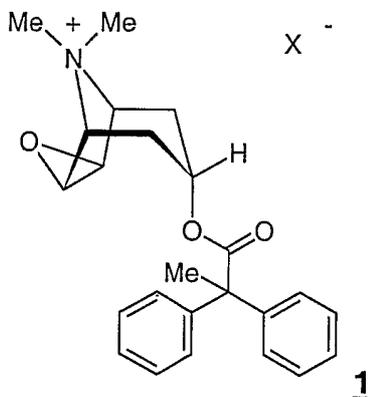
2) Suspensionsaerosol:

Bestandteile	Gew-%
<u>1</u> '-Bromid	0,039
Salmeterolxinafoat	0,033
Ethanol, absolut	0,5
Isopropylmyristat	0,1
TG 227	ad 100

15

Patentansprüche

- 1) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Salzen der Formel 1



5

worin

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

10

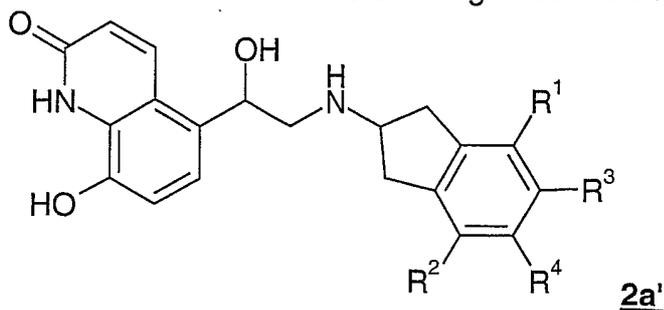
in Kombination mit einem oder mehreren Betamimetika (2), gegebenenfalls in Form ihrer Enantiomere, Gemische der Enantiomere oder in Form der Racemate, gegebenenfalls in Form der Solvate oder Hydrate sowie gegebenenfalls gemeinsam mit einem pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff.

15

- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe 1 und 2 entweder gemeinsam in einer einzigen Darreichungsform oder in zwei getrennten Darreichungsformen enthalten sind.

20

- 3) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Betamimetika 2 um Salmeterolsalze, Formoterolsalze oder um Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel 2a'



25

worin

R¹ und R² gleich oder verschieden Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, -O-C₁-C₄-Alkyl,
-C₁-C₄-Alkylen-O-C₁-C₄-Alkyl oder

5 R³ und R⁴ gemeinsam eine der verbrückenden Gruppen
-C₁-C₄-Alkylen- oder -O-C₁-C₄-Alkylen-O-, bedeuten,
handelt.

4) Arzneimittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die
10 Verbindungen 2 in Form der Salze der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure,
Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure,
Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, 1-
Hydroxy-2-naphthalincarbonsäure, 4-Phenylzimsäure,
5-(2,4-difluorphenyl)salicylsäure oder Maleinsäure enthalten sind.

15 5) Arzneimittel nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß es sich
bei den Verbindungen 2 um Salmeterolxinafoat, Salmeterol-4-
phenylcinnamat oder Salmeterol-5-(2,4-difluorphenyl)salicylat handelt.

20 6) Arzneimittel nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß es sich
bei den Verbindungen 2 um Salze der Verbindungen der Formel 2a' handelt,
worin

R¹ und R² gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl,

25 Methoxy, Ethoxy, Methoxymethyl, oder Methoxyethyl, oder

R³ und R⁴ gemeinsam eine der verbrückenden Gruppen

Propylen, Butylen, -O-Ethylen-O- oder -O-Propylen-O- bedeuten.

7) Arzneimittel nach Anspruch 3, 4 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß es
30 sich bei den Verbindungen 2 um Salze der Verbindungen der Formel 2a'
handelt, worin

R¹ und R² gleich oder verschieden Wasserstoff oder Ethyl;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl
oder Methoxymethyl oder

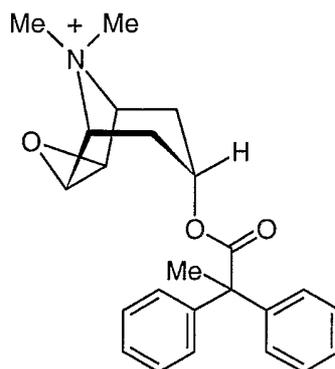
35 R³ und R⁴ gemeinsam eine der verbrückenden Gruppen
Butylen oder -O-Ethylen-O- bedeuten.

8) Arzneimittel nach Anspruch 3, 4, 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Verbindungen 2 um Salze der Verbindungen der Formel 2a' handelt, worin

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

9) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von 1'

15



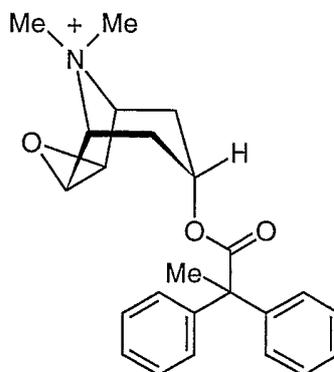
zu Salmeterol 2', in einem Bereich von etwa 1:30 bis 400:1, bevorzugt 1:25 bis 200:1 liegen.

20

10) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Verbindungen 2 um Formoterolhydrochlorid, Formoterolsulfat oder Formoterolfumarat handelt.

35

- 11) Arzneimittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse von 1'



- 5 zu Formoterol 2', in einem Bereich von etwa 1:10 bis 300:1, bevorzugt 1:5 bis 200:1 liegen.

- 12) Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer für die Inhalation geeigneten Darreichungsform vorliegt.

10

- 13) Arzneimittel nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Darreichungsform ausgewählt aus der Gruppe Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole und treibgasfreie Inhalationslösungen handelt.

15

- 14) Arzneimittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches 1 und 2 im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander enthält.

20

- 15) Inhalationspulver nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine maximale mittlere Teilchengröße von bis zu $250\mu\text{m}$, bevorzugt zwischen 10 und $150\mu\text{m}$ aufweist.

25

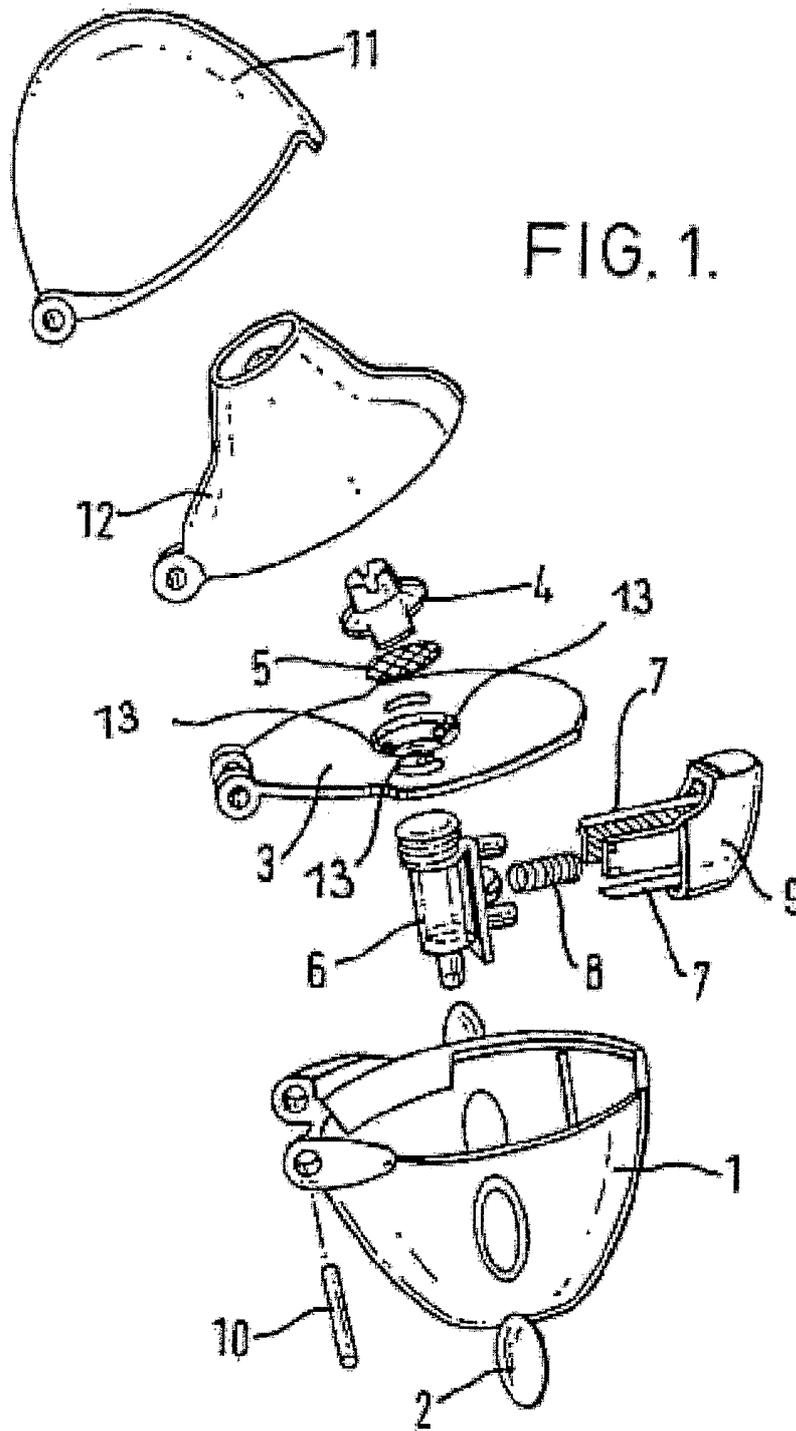
- 16) Arzneimittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Inhalationspulver ist, welches als Bestandteile lediglich die Wirkstoffe 1 und 2 enthält.

- 17) Arzneimittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein treibgashaltiges Inhalationsaerosol handelt, welches 1 und 2 in gelöster oder dispergierter Form enthält.
- 5 18) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß es als Treibgas Kohlenwasserstoffe wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Halogenkohlenwasserstoffe wie chlorierte und/oder fluoridierte Derivate des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans enthält.
- 10 19) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibgas TG11, TG12, TG134a, TG227 oder Gemische davon, bevorzugt TG134a, TG227 oder ein Gemisch davon darstellt.
- 15 20) Treibgashaltiges Inhalationsaerosol nach einem der Ansprüche 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß es bis zu 5 Gew-% an Wirkstoff 1' und/oder 2' enthalten kann.
- 20 21) Arzneimittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine treibgasfreie Inhalationslösung handelt, die als Lösemittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch aus Wasser und Ethanol enthält.
- 25 22) Inhalationslösung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegebenenfalls weitere Co-Solventien und/oder Hilfsstoffe enthalten.
- 30 23) Inhalationslösung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Co-Solventien Bestandteile enthalten, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester.
- 35 24) Inhalationslösung nach einem der Ansprüche 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoffe oberflächenaktive Stoffe Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, Geschmacksstoffe, pharmakologisch unbedenkliche Salze und/oder Vitamine enthalten.

37

- 25) Inhalationslösungen nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Komplexbildner Editinsäure oder ein Salz der Editinsäure, bevorzugt Natriumedetat, enthalten.
- 5 26) Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 25 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankungen, insbesondere von Asthma oder COPD.

10



2 / 3

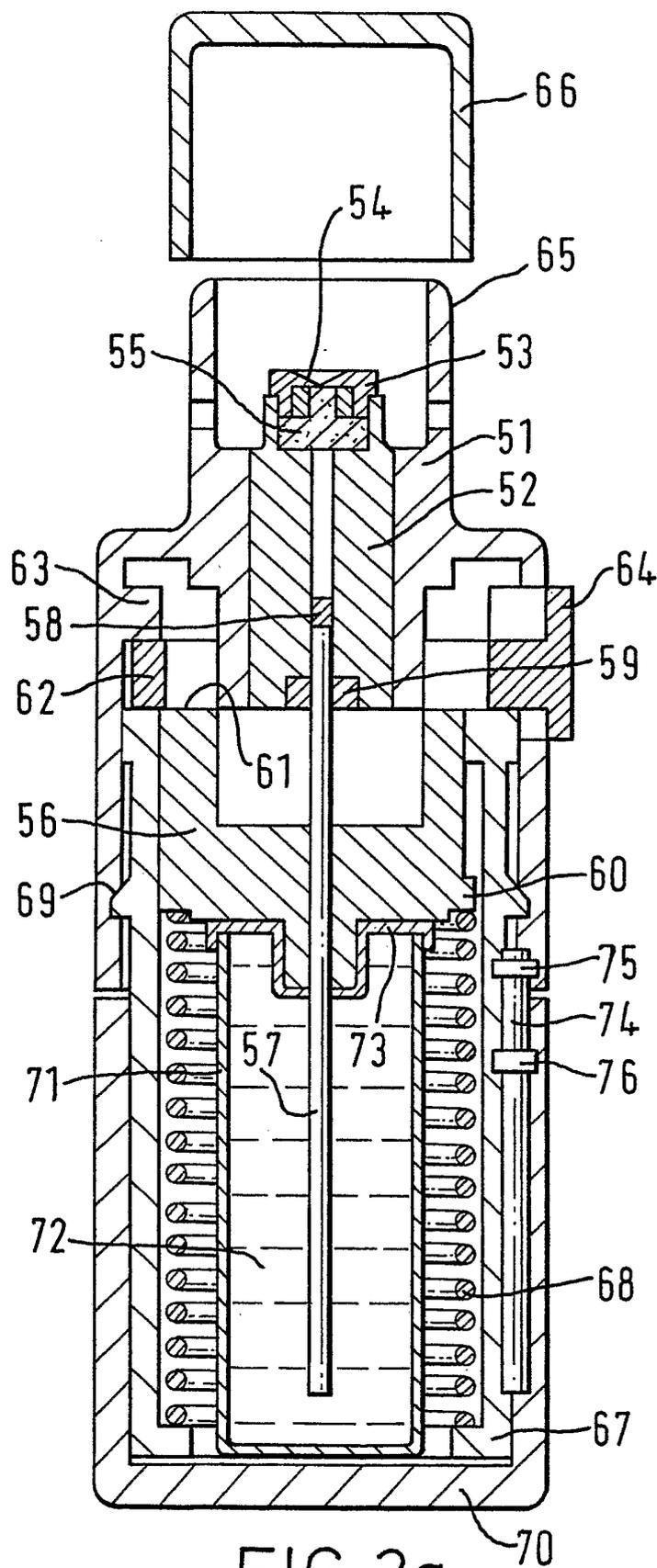


FIG. 2a.

3 / 3

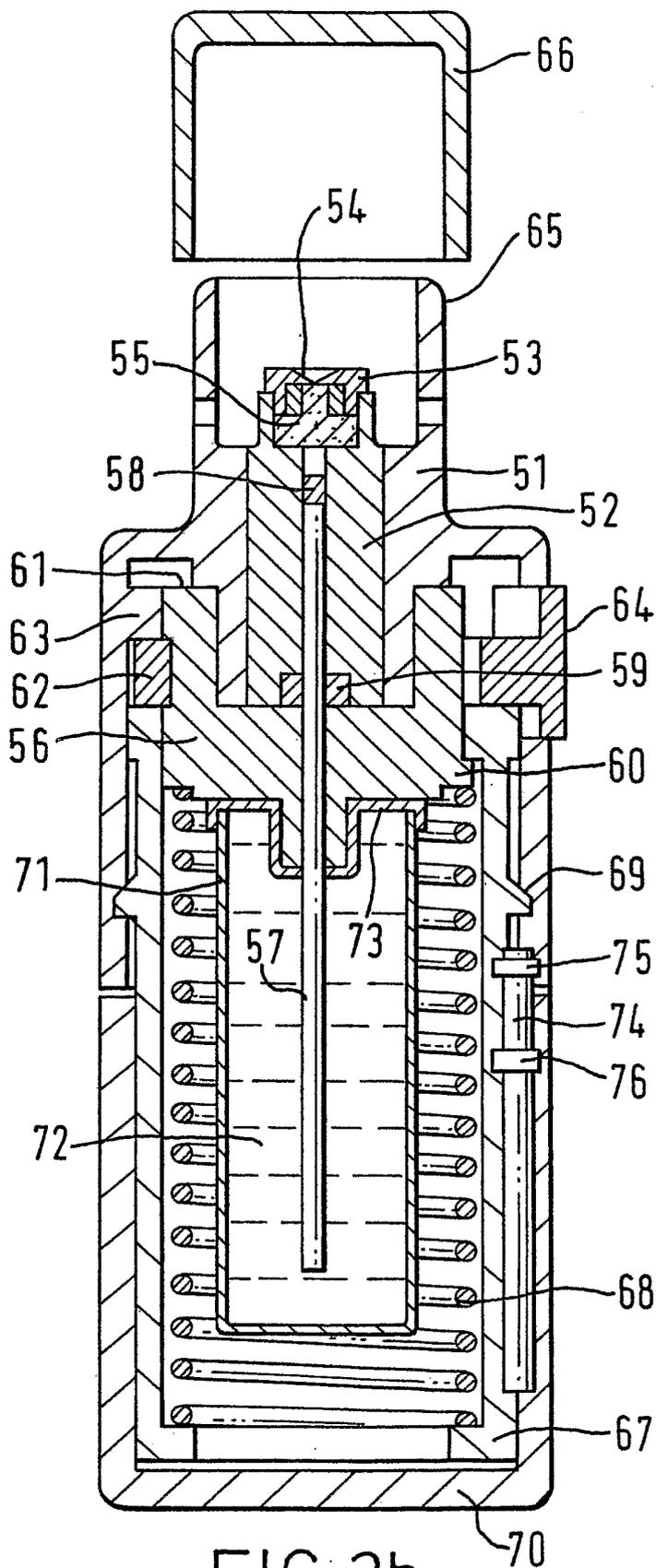


FIG. 2b.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/03669

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P11/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DE 100 50 994 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18 April 2002 (2002-04-18) page 10, paragraphs 51,52; claims 1,10; example 1	1-26
A	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 1 October 1992 (1992-10-01) cited in the application example 1	1-26
P,A	DE 100 50 995 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18 April 2002 (2002-04-18) claims 1,11	1-26

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

10 July 2003

Date of mailing of the international search report

06/08/2003

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/03669

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10050994	A	18-04-2002	DE 10050994 A1	18-04-2002
			AU 1397502 A	29-04-2002
			EE 200300151 A	16-06-2003
			WO 0232899 A1	25-04-2002
			EP 1325001 A1	09-07-2003
			US 2002115680 A1	22-08-2002
WO 9216528	A	01-10-1992	DE 4108393 A1	17-09-1992
			AT 202778 T	15-07-2001
			AU 662128 B2	24-08-1995
			AU 1345792 A	21-10-1992
			CA 2105575 A1	16-09-1992
			CZ 9301917 A3	18-05-1994
			DE 59209907 D1	09-08-2001
			DK 579615 T3	17-09-2001
			WO 9216528 A1	01-10-1992
			EP 0579615 A1	26-01-1994
			ES 2160577 T3	16-11-2001
			FI 934000 A	13-09-1993
			GR 3036792 T3	31-01-2002
			HU 65132 A2	28-04-1994
			IE 920815 A1	23-09-1992
			IL 101225 A	14-05-1996
			JP 3352684 B2	03-12-2002
			JP 6505718 T	30-06-1994
			MX 9201139 A1	01-10-1992
			NO 933274 A	12-11-1993
			NZ 241961 A	26-07-1995
			PL 179673 B1	31-10-2000
			PT 100234 A ,B	30-07-1993
			SG 43037 A1	17-10-1997
			SK 94993 A3	06-04-1994
			US 5654314 A	05-08-1997
			ZA 9201875 A	13-09-1993
DE 10050995	A	18-04-2002	DE 10050995 A1	18-04-2002
			AU 1397702 A	29-04-2002
			WO 0232898 A2	25-04-2002
			US 2002119991 A1	29-08-2002

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P11/06

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DE 100 50 994 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18. April 2002 (2002-04-18) Seite 10, Absätze 51,52; Ansprüche 1,10; Beispiel 1	1-26
A	WO 92 16528 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 1. Oktober 1992 (1992-10-01) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 1	1-26
P,A	DE 100 50 995 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 18. April 2002 (2002-04-18) Ansprüche 1,11	1-26

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Juli 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/08/2003

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Bakboord, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 03/03669

Im Rechenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10050994	A	18-04-2002	DE 10050994 A1	18-04-2002
			AU 1397502 A	29-04-2002
			EE 200300151 A	16-06-2003
			WO 0232899 A1	25-04-2002
			EP 1325001 A1	09-07-2003
			US 2002115680 A1	22-08-2002
WO 9216528	A	01-10-1992	DE 4108393 A1	17-09-1992
			AT 202778 T	15-07-2001
			AU 662128 B2	24-08-1995
			AU 1345792 A	21-10-1992
			CA 2105575 A1	16-09-1992
			CZ 9301917 A3	18-05-1994
			DE 59209907 D1	09-08-2001
			DK 579615 T3	17-09-2001
			WO 9216528 A1	01-10-1992
			EP 0579615 A1	26-01-1994
			ES 2160577 T3	16-11-2001
			FI 934000 A	13-09-1993
			GR 3036792 T3	31-01-2002
			HU 65132 A2	28-04-1994
			IE 920815 A1	23-09-1992
			IL 101225 A	14-05-1996
			JP 3352684 B2	03-12-2002
			JP 6505718 T	30-06-1994
			MX 9201139 A1	01-10-1992
			NO 933274 A	12-11-1993
			NZ 241961 A	26-07-1995
			PL 179673 B1	31-10-2000
			PT 100234 A ,B	30-07-1993
			SG 43037 A1	17-10-1997
			SK 94993 A3	06-04-1994
			US 5654314 A	05-08-1997
			ZA 9201875 A	13-09-1993
DE 10050995	A	18-04-2002	DE 10050995 A1	18-04-2002
			AU 1397702 A	29-04-2002
			WO 0232898 A2	25-04-2002
			US 2002119991 A1	29-08-2002