

(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. Februar 2006 (23.02.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/018392 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/439, 9/00, 47/12, A61P 11/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/053842
- (22) Internationales Anmeldedatum:
4. August 2005 (04.08.2005)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2004 038 885.7 10. August 2004 (10.08.2004) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55218 INGELHEIM (DE).
- (71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55218 INGELHEIM (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NIKLAUS-HUMKE, Barbara [DE/DE]; Zum Mühlacker 1, 55432 DAMSCHEID (DE). SCHMIDT, Friedrich [DE/DE]; Feierabendweg 2, 55218 INGELHEIM (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Strasse 173, 55218 INGELHEIM (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

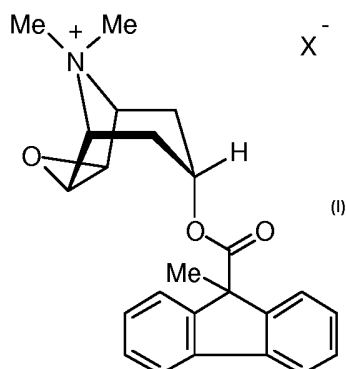
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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: AEROSOL FORMULATION FOR INHALATION, CONTAINING AN ANTICHOLINERGIC AGENT

(54) Bezeichnung: AEROSOLFORMULIERUNG FÜR DIE INHALATION ENTHALTEND EIN ANTICHOLINERGIKUM



(57) Abstract: The invention relates to a propellant-free, aqueous aerosol formulation for anticholinergic agents of formula (I) wherein X⁻ represents an anion.

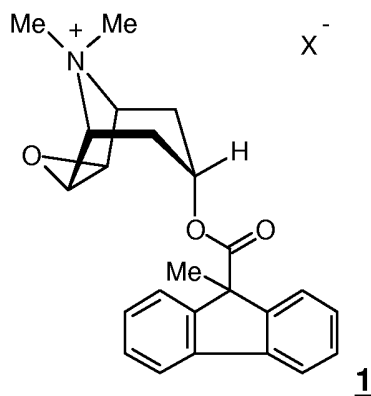
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine treibgasfreie, wässrige Aerosolformulierung für Anticholinergika der Formel (I), worin X⁻ ein Anion bedeutet.

WO 2006/018392 A1

Aerosolformulierung für die Inhalation enthaltend ein Anticholinergikum

Die vorliegende Erfindung betrifft eine treibgasfreie, wässrige Aerosolformulierung für Anticholinergika der Formel **1**

5



worin X⁻ ein Anion bedeutet.

Die Verbindungen der Formel **1** sind aus der WO 03/064419 bekannt. Sie besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können als hochwirksame Anticholinergika bei Therapie von Atemwegserkrankungen, insbesondere bei der Therapie entzündlicher und/oder obstruktiver Atemwegserkrankungen, insbesondere bei der Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) einen therapeutischen Nutzen entfalten.

15

Die vorliegende Erfindung beschäftigt sich mit inhalativ applizierbaren flüssigen Wirkstoffformulierungen dieser Verbindungen, wobei die erfindungsgemäßen flüssigen Formulierungen hohen Qualitätsstandards genügen müssen. Die erfindungsgemäßen Formulierungen können dabei peroral oder pernasal inhaliert werden. Um eine optimale Wirkstoffverteilung der Wirksubstanzen in der Lunge zu erhalten, bietet sich die Applikation einer flüssigen, auf Treibgase verzichtenden, Formulierung mittels dafür geeigneter Inhalatoren an. Die inhalative Applikation einer solchen Formulierung kann sowohl auf oralem als auch auf nasalem Weg erfolgen. Besonders geeignet sind 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 Mikrolitern, bevorzugt weniger als 50 Mikrolitern, ganz bevorzugt weniger als 20 Mikrolitern Wirkstofflösung mit bevorzugt einem Hub oder zwei Hüben zu einem Aerosol mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von weniger als 20 Mikrometern, bevorzugt weniger als 10 Mikrometern, so vernebelt werden können, daß der inhalierbare Anteil des Aerosols bereits der therapeutisch wirksamen Menge entspricht.

30

Eine derartige Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung, wird beispielsweise in der internationalen Patentanmeldung WO 91/14468 "Atomizing Device and Methods" als auch in der WO 97/12687, dort Figuren 6a und 6b und der dazugehörigen

- 5 Beschreibung, ausführlich beschrieben. In einem solchen Vernebler wird eine Arzneimittellösung mittels hohen Drucks von bis zu 500 bar in ein lungengängiges Aerosol überführt und versprüht. Auf die genannten Referenzen wird im Rahmen der vorliegenden Erfindungsbeschreibung ausdrücklich in Gänze Bezug genommen. In solchen Inhalatoren werden die Lösungsformulierungen in einem Reservoir gelagert.
- 10 Dabei ist es notwendig, daß die verwendeten Wirkstoffformulierungen eine ausreichende Lagerstabilität aufweisen und gleichzeitig so beschaffen sind, daß sie dem medizinischen Zweck entsprechend möglichst ohne weitere Manipulation, direkt appliziert werden können. Ferner dürfen sie keine Bestandteile aufweisen, die so mit dem Inhalator wechselwirken können, daß der Inhalator oder die pharmazeutische
- 15 Qualität der Lösung, respektive des erzeugten Aerosols, Schaden nehmen könnte.

Zur Vernebelung der Lösung wird eine spezielle Düse verwendet, wie sie beispielsweise die WO 94/07607 oder die WO 99/16530 beschreibt. Auf beide wird hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

20

- Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine wässrige Formulierung der Verbindung der Formel 1 bereitzustellen, welche den hohen Standards genügt, die notwendig sind, um eine Lösung mittels der eingangs genannten Inhalatoren optimal vernebeln zu können. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffformulierungen müssen dabei auch eine
- 25 ausreichende pharmazeutische Qualität aufweisen, d.h. sie sollten über eine Lagerzeit von einigen Jahren, bevorzugt von mindestens einem Jahr, stärker bevorzugt von zwei Jahren pharmazeutisch stabil sein.

- Diese treibgasfreien Lösungsformulierungen müssen ferner mittels eines Inhalators unter Druck vernebelt werden können, wobei die im generierten Aerosol ausgebrachte
- 30 Masse reproduzierbar innerhalb eines definierten Bereichs liegt.

- Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gelangen bevorzugt jene Verbindungen der Formel 1 zur Anwendung, in denen das Anion X⁻ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat,
- 35 Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat.

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

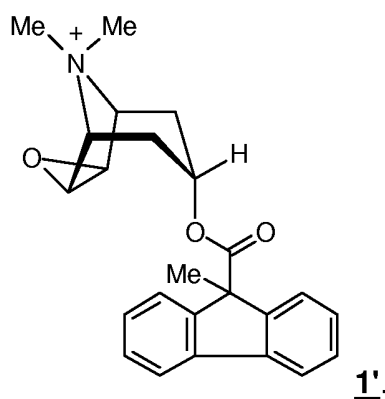
Erfindungsgemäß besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind diejenigen Formulierungen, die die Verbindung der Formel 1, in der X⁻ für Bromid steht, enthalten.

5

Bezugnahmen auf die Verbindung der Formel 1 schließen im Rahmen der vorliegenden Erfindung stets alle möglichen amorphen und kristallinen Modifikationen dieser Verbindung mit ein. Bezugnahmen auf die Verbindung der Formel 1 schließen im Rahmen der vorliegenden Erfindung ferner alle möglichen Solvate und Hydrate, die von
10 dieser Verbindung gebildet werden können mit ein.

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

15



In der erfindungsgemäßen Formulierung liegt die Verbindung 1 in Wasser gelöst vor. Gegebenenfalls können Co-Solventien zum Einsatz gelangen. Erfindungsgemäß
20 bevorzugt gelangt ein weiteres Lösungsmittel allerdings nicht zum Einsatz.

Erfindungsgemäß enthält die Formulierung bevorzugt nur ein einziges Salz der Formel 1. Allerdings kann die Formulierung auch ein Gemisch verschiedener Salze der Formel 1 enthalten. Formulierungen, die andere Wirkstoffe als jene der Formel 1 enthalten, sind
25 nicht Gegenstand der Erfindung.

Die Konzentration der Verbindung der Formel 1 bezogen auf den Anteil an pharmakologisch wirksamem Kation 1' in der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung liegt erfindungsgemäß bei etwa 0,1 bis 1150 mg pro 100 ml,
30 bevorzugt bei etwa 1 bis 1000 mg pro 100 ml. Besonders bevorzugt enthalten 100ml der erfindungsgemäßen Formulierungen etwa 5 bis etwa 800 mg 1'.

Wird als Verbindung der Formel 1 jene erfindungsgemäß besonders bevorzugte Verbindung eingesetzt, in der X⁻ für das Bromid steht, liegt der Anteil an 1 erfindungsgemäß bei etwa 0,1 bis 1390 mg pro 100 ml, bevorzugt bei etwa 1,2 bis 1210 mg pro 100 ml Arzneimittelzubereitung. Besonders bevorzugt enthalten 100ml der
5 erfindungsgemäßen Formulierungen etwa 6 bis 970 mg 1.

Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Formulierung liegt erfindungsgemäß bevorzugt in einem Bereich von 2,5 und 6,5, bevorzugt zwischen 3,0 und 5,0, besonders bevorzugt zwischen etwa 3,5 und 4,5.

10

Der pH-Wert wird durch Zugabe von pharmakologisch verträglichen Säuren eingestellt. Hierzu können pharmakologisch verträgliche anorganische oder organische Säuren zur Anwendung gelangen. Beispiele für bevorzugte anorganische Säuren sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure,
15 Schwefelsäure und Phosphorsäure.

Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure.

Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure und Schwefelsäure, wobei der
20 Salzsäure erfindungsgemäß besondere Bedeutung zukommt. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt, wobei Zitronensäure erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als
25 Geschmackstoffe oder Antioxidantien besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure.

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

Die erfindungsgemäßen Formulierungen können als weitere Bestandteile
35 Komplexbildner enthalten. Unter Komplexbildner werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung Moleküle verstanden, die in der Lage sind Komplexbindungen einzugehen. Bevorzugt sollen durch diese Verbindungen Kationen, besonders bevorzugt metallische Kationen komplexiert werden. Die erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten als Komplexbildner bevorzugt Editinsäure (EDTA) oder ein bekanntes Salz davon, z.B.

Natrium-EDTA, bzw. Dinatrium-EDTA. Bevorzugt wird Dinatriumedetat, gegebenenfalls in Form seiner Hydrate, besonders bevorzugt in Form seines Dihydrats eingesetzt. Werden im Rahmen der erfindungsgemäßen Formulierungen Komplexbildner verwendet, so liegt deren Gehalt bevorzugt in einem Bereich von 1 bis 50 mg pro 100 ml, besonders bevorzugt in einem Bereich von 2 bis 25 mg pro 100 ml der erfindungsgemäßen Formulierung. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Formulierungen einen Komplexbildner in einer Menge von etwa 4 bis 15 mg pro 100 ml, besonders bevorzugt von etwa 10 mg pro 100 ml der erfindungsgemäßen Formulierung.

10 Analoges wie bereits für Dinatriumedetat ausgeführt, gilt auch für mögliche, mit EDTA oder seinen Salzen vergleichbare Zusatzstoffe, die komplexbildende Eigenschaften aufweisen und anstelle dessen verwendet werden können, wie beispielsweise Nitritotriessigsäure und deren Salze.

15 Der erfindungsgemäßen Formulierung können weitere pharmakologisch verträgliche Hilfsstoffe zugesetzt werden. Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche und therapeutisch sinnvolle Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem Wirkstoff in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen
20 Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerten oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. Stabilisatoren, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung verlängern sowie
25 Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid.

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

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor
35 Kontamination mit pathogenen Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration. Bevorzugt wird der erfindungsgemäßen Formulierung Benzalkoniumchlorid beigemischt. Die Menge des Benzalkoniumchlorids beträgt dabei

zwischen 1 mg und 50 mg pro 100 ml Formulierung, bevorzugt etwa 7 bis 15 mg pro 100 ml, besonders bevorzugt etwa 9 bis 12 mg pro 100 ml der erfindungsgemäßen Formulierung.

- 5 Bevorzugte Formulierungen enthalten außer dem Lösungsmittel Wasser und den Verbindungen der Formel 1 nur noch Benzalkoniumchlorid, Dinatriumedetat und die zum Einstellen des pH-Werts notwendige Säure.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierungen mit Verbindungen der Formel 1
10 werden bevorzugt in einem Inhalator der vorstehend beschriebenen Art verwendet, um daraus die erfindungsgemäßen treibgasfreien Aerosole herzustellen. An dieser Stelle sei deshalb noch einmal ausdrücklich auf die eingangs beschriebenen Patentdokumente verwiesen, auf die hiermit vollinhaltlich Bezug genommen wird.

15 Wie eingangs geschildert wird eine weiterentwickelte Ausführungsform des bevorzugten Inhalators in der WO 97/12687 (siehe dort insbesondere Figuren 6a und 6b und die diesbezüglichen Beschreibungsteile) offenbart. Dieser Vernebler (Respimat[®]) kann vorteilhaft zur Erzeugung der erfindungsgemäßen inhalierbaren Aerosole eingesetzt werden. Aufgrund seiner zylinderähnlichen Form und einer handlichen Größe von
20 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.

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

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

Der Hohlkolben mit Ventilkörper entspricht einer in der WO 97/12687 offenbarten Vorrichtungen. 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 der o.g.

- 5 Internationalen Patentanmeldung Bezug genommen. Der Hohlkolben mit Ventilkörper übt auf seiner Hochdruckseite zum Zeitpunkt des Auslösens der Feder einen Druck von 5 bis 60 MPa (etwa 50 bis 600 bar), bevorzugt 10 bis 60 MPa (etwa 100 bis 600 bar) auf das Fluid, die abgemessene Wirkstofflösung aus. Dabei werden Volumina von 10 bis 50 Mikroliter bevorzugt, besonders bevorzugt sind Volumina von 10 bis 20
- 10 Mikroliter, ganz besonders bevorzugt ist ein Volumen von 10 bis 15 Mikroliter pro Hub.

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

- 15 Die Düse im Düsenkörper ist bevorzugt mikrostrukturiert, d.h. durch Mikrotechnik hergestellt. Mikrostrukturierte Düsenkörper sind beispielsweise in der WO-99/16530 offenbart; auf diese Schrift wird hiermit inhaltlich Bezug genommen, insbesondere auf die dort offenbarte Figur 1 und deren Beschreibung.

Der Düsenkörper besteht z.B. aus zwei fest miteinander verbundenen Platten aus Glas

20 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.

- 25 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
- 30 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.

- 35 Die Strahlrichtungen treffen sich dementsprechend in der Umgebung der Düsenöffnungen.

Die flüssige Arzneimittelzubereitung trifft wie bereits erwähnt 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 Teilchengrößen des Aerosols liegen bei bis zu 20 Mikrometern, bevorzugt 3 bis 10 Mikrometern.

Das Sperrspannwerk enthält eine Feder, bevorzugt eine zylindrische schraubenförmige
5 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
10 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
15 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
20 Sperrglied verbunden oder gekoppelt. Zum Auslösen des Sperrspannwerkes wird die Auslösetaste parallel zur Ringebene, und zwar bevorzugt in den Zerstäuber hinein, verschoben; dabei wird der verformbare Ring in der Ringebene verformt. Konstruktive Details des Sperrspannwerkes sind in der WO 97/20590 beschrieben.

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

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

- 5 Der Zerstäubungsvorgang wird durch leichtes Eindrücken der Auslösetaste eingeleitet. Dabei gibt das Sperrwerk den Weg für das Abtriebsteil frei. Die gespannte Feder schiebt den Kolben in den Zylinder des Pumpengehäuses hinein. Das Fluid tritt aus der Düse des Zerstäubers in zerstäubter Form aus.
- 10 Weitere konstruktive Details sind in den PCT-Anmeldungen WO 97/12683 und WO 97/20590 offenbart, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird.

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

In den Figuren 6 a/b der WO 97/12687, ist der Vernebler (Respimat®) beschrieben, mit
20 dem die erfindungsgemäßen wäßrigen Aerosolzubereitungen vorteilhaft inhaliert werden können.

Figur 6 a zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei gespannter Feder, Figur 6 b zeigt einen Längsschnitt durch den Zerstäuber bei entspannter Feder.

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

Das Federgehäuse (67) mit Druckfeder (68) ist mittels der Schnappnasen (69) und Drehlager am Gehäuseoberteil drehbar gelagert. Über das Federgehäuse ist das Gehäuseunterteil (70) geschoben. Innerhalb des Federgehäuses befindet sich der austauschbare Vorratsbehälter (71) für das zu zerstäubende Fluid (72). Der

5 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
10 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.

15

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

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

25

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Inhalationskit bestehend aus einer der vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen und einem zur Vernebelung dieser Arzneimittelzubereitung geeigneten Inhalator.

Die vorliegende Erfindung betrifft bevorzugt ein Inhalationskit bestehend aus einer der
30 vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen und dem vorstehend beschriebenen Inhalator Respimat®.

Die nachstehend ausgeführten Formulierungsbeispiele dienen der weitergehenden Erläuterung ohne den Gegenstand der vorliegenden Erfindung auf die exemplarisch
35 dargestellten Zusammensetzungen zu beschränken.

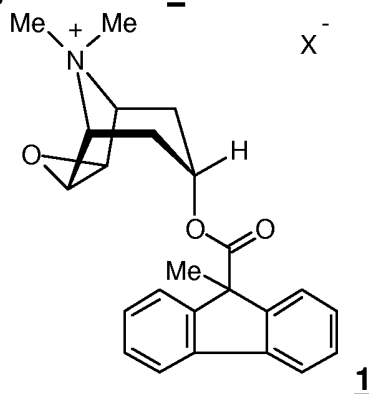
I. Formulierungsbeispiele

100 ml Arzneimittelzubereitung enthalten in gereinigtem Wasser bzw. Wasser für Injektionszwecke, die nachstehend genannten Bestandteile. In den nachstehenden Formulierungsbeispielen wurde stets das Bromid der Verbindung der allgemeinen Formel 1 eingesetzt. Für den Fachmann ist ohne weiteres erkennbar, dass auch die
 5 anderen Salze der Verbindung der Formel 1 in entsprechender Art und Weise formuliert werden können.

Beispiel	<u>1</u> -Kation (mg)	Benzalkonium- chlorid (mg)	Dinatriumedetat- Dihydrat (mg)	Zitronensäure (mg)
1	760	10	10	3
2	132	10	10	3
3	132	10	10	40
4	132	10	10	10
5	132	10	10	1
6	350	10	10	3
7	45	10	10	3
8	9	10	10	3
9	1100	-	50	-
10	900	1	25	-
11	500	50	15	2
12	250	7	4	4
13	90	15	-	5
14	1	9	2	15
15	0,1	12	1	20

Patentansprüche

- 1) Wässrige Arzneimittelzubereitung für die Inhalation enthaltend als alleinigen Wirkstoff eine Verbindung der Formel **1**



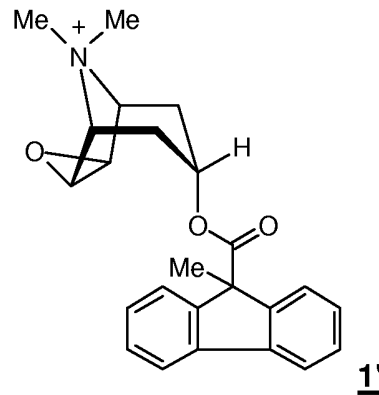
5

worin

- X⁻ ein Anion ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Phosphat, Methansulfonat, Nitrat, Maleat, Acetat, Citrat, Fumarat, Tartrat, Oxalat, Succinat, Benzoat und p-Toluolsulfonat bedeutet,
- 10 wenigstens eine pharmakologisch verträgliche Säure sowie gegebenenfalls weitere pharmakologisch verträgliche Hilfsstoffe und/oder Komplexbildner.

- 2) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, enthaltend wenigstens eine Verbindung der Formel **1** worin X⁻ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
- 15 Chlorid, Bromid, 4-Toluolsulfonat und Methansulfonat
- 3) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 oder 2, worin die pharmakologisch verträgliche Säure ausgewählt ist aus den anorganischen Säuren Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und
- 20 Phosphorsäure oder aus den organischen Säuren Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und Propionsäure.
- 4) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
- 25 gekennzeichnet durch einen pH von 2,5 bis 6,5.
- 5) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfsstoff Benzalkoniumchlorid enthalten.
- 30 6) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet daß der Gehalt an Benzalkoniumchlorid 1 bis 50 mg pro 100 ml Lösung beträgt.

- 7) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet daß der Gehalt an Kation der Formel 1'



5 etwa 0,1 bis 1150 mg pro 100 ml Lösung beträgt.

- 8) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie als weiteren Bestandteil einen Komplexbidner enthalten.
- 10 9) Wässrige Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet daß der Gehalt an Komplexbidner 1 bis 50 mg pro 100 ml Lösung beträgt.
- 10) Verwendung einer wässrigen Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1
15 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
- 11) Verfahren zur inhalativen Anwendung einer wässrigen Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 auf oralem oder nasalem Weg.
- 20 12) Verwendung einer Arzneimittelzubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Vernebelung in einem Inhalator gemäß der WO 91/14468 oder einem wie in den Figuren 6a und 6b der WO 97/12687 beschriebenen Inhalator.
- 25 13) Inhalationskit bestehend aus einer wässrigen Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 und einem zur Vernebelung dieser Arzneimittelzubereitung geeigneten Inhalator.
- 14) Inhalationskit nach Anspruch 13, wobei der Inhalator der Respimat[®] ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/053842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/439 A61K9/00 A61K47/12 A61P11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SCISEARCH, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/064419 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; PESTEL, SABINE; REICHL, RIC) 7 August 2003 (2003-08-07) cited in the application the whole document	1-14
P,Y	WO 2005/013994 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 17 February 2005 (2005-02-17) page 36; example 6	1-14
P,Y	WO 2005/013967 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 17 February 2005 (2005-02-17) page 22; claims 10,11	1-14
	----- -/--	

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	*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
E earlier document but published on or after the international filing date	*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
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)	*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.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*&* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 27 September 2005	Date of mailing of the international search report 06/10/2005
---	---

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/053842

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 2005/013999 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 17 February 2005 (2005-02-17) the whole document -----	1-14
P,Y	WO 2005/013992 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 17 February 2005 (2005-02-17) the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/053842

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

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

see supplemental sheet

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

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

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

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

Box II.1

Claims

Although claims 11 and 12 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

PCT Rule 39.1(iv) – methods for treatment of the human or animal body by therapy.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No PCT/EP2005/053842

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 03064419	A	07-08-2003	AT 299880 T	15-08-2005
			BR 0307294 A	21-12-2004
			CA 2472149 A1	07-08-2003
			CN 1625557 A	08-06-2005
			DE 10203741 A1	14-08-2003
			EP 1472251 A1	03-11-2004
			JP 2005516067 T	02-06-2005
			NZ 534784 A	26-08-2005

WO 2005013994	A	17-02-2005	NONE	

WO 2005013967	A	17-02-2005	NONE	

WO 2005013999	A	17-02-2005	NONE	

WO 2005013992	A	17-02-2005	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/053842

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K31/439 A61K9/00 A61K47/12 A61P11/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61K A61P

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
 EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SCISEARCH, PASCAL

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/064419 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; PESTEL, SABINE; REICHL, RIC) 7. August 2003 (2003-08-07) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-14
P,Y	WO 2005/013994 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 17. Februar 2005 (2005-02-17) Seite 36; Beispiel 6	1-14
P,Y	WO 2005/013967 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 17. Februar 2005 (2005-02-17) Seite 22; Ansprüche 10,11	1-14
	-/--	

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
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
27. September 2005	06/10/2005

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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/053842

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	WO 2005/013999 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 17. Februar 2005 (2005-02-17) das ganze Dokument -----	1-14
P,Y	WO 2005/013992 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 17. Februar 2005 (2005-02-17) das ganze Dokument -----	1-14

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210

2. Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.1

Fortsetzung von Feld II.1

Ansprüche Nr.: -

Obwohl die Ansprüche 11 und 12 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/053842

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03064419	A	07-08-2003	AT 299880 T 15-08-2005 BR 0307294 A 21-12-2004 CA 2472149 A1 07-08-2003 CN 1625557 A 08-06-2005 DE 10203741 A1 14-08-2003 EP 1472251 A1 03-11-2004 JP 2005516067 T 02-06-2005 NZ 534784 A 26-08-2005
WO 2005013994	A	17-02-2005	KEINE
WO 2005013967	A	17-02-2005	KEINE
WO 2005013999	A	17-02-2005	KEINE
WO 2005013992	A	17-02-2005	KEINE