

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 00045199 00000000

Folios: 77

Fecha (ADM): 2002-05-27 16:53:29

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

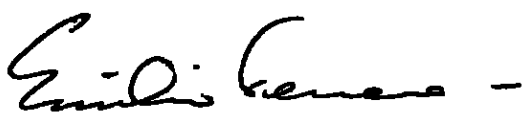
**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:		
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.		
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II. De acuerdo con el Art. 40(2) PCT.		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG. sociedad constituida y existe de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania. Dirección: D-55216 Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania. Domicilio: Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4 No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: caveller@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>438.019</u> T.P. <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombres: 1- Karoline BECHTOLD-PETERS Ulmenweg 12, D-88400 Biberach Rissegg. 3- Georg BOECK Benjamin-Franklin-Strasse 8, D-55122 Mainz. 2- Michael WALZ Prizzenstrasse 22, D-55411 Bingen. 4-Rolf DOERR Auf dem Hoechsten 25, D-55270 Ober-Olm. República Federal de Alemania, respectivamente.	
5 PCT (88)		
Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP01/11227</u> Fecha: <u>28 de Septiembre de 2001</u>		
Publicación Internacional No. <u>WO 02/30389 A1</u> Fecha <u>18 de abril de 2002</u>		
6 Título (54) <u>NUEVOS POLVOS PARA INHALACION QUE CONTIENEN TIOTROPIO</u>		

7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 9/00 ; A61K31/46</u>			
8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha
	SI ☒ NO ☐	<u>DE.</u>	<u>12 de octubre de 2000</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>02-20914</u> Fecha: <u>1 de abril de 2002</u>			
10 Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 378.000.00. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☐ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☐ Otros			
11 FIGURA CARACTERISTICA:			

11

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

CAR/jag.

(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
18. April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/30389 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/00,
31/46

DÖRR, Rolf [DE/DE]; Auf dem Höchsten 23, 55270
Ober-Olm (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11227

(81) Bestimmungsorten (*national*): AB, 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, KB, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. September 2001 (28.09.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 50 635.6 12. Oktober 2000 (12.10.2000) DE

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

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsorten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BECHTOLD-PE-
TERS, Karoline [DE/DE]; Ulmenweg 12, 88400 Biber-
sch-Rissegg (DE). WALZ, Michael [DE/DE]; Fritzstr.
22, 55411 Bingen am Rhein (DE). BOECK, Georg
[DE/DE]; Benjamin-Franklin-Str. 8, 55122 Mainz (DE).

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-Gamte verwiesen.

WO 02/30389 A1

(54) Title: NOVEL TIOTROPIUM-CONTAINING INHALATION POWDER

(54) Bezeichnung: NEUE TIOTROPIUM-HALTIGE INHALATIONSPULVER

(57) Abstract: The invention relates to tiotropium-containing powdery preparations to be inhaled, to methods for producing them
and to the use thereof in the production of medicaments for treating respiratory diseases, especially for treating COPD (chronic
obstructive pulmonary disease) and asthma.

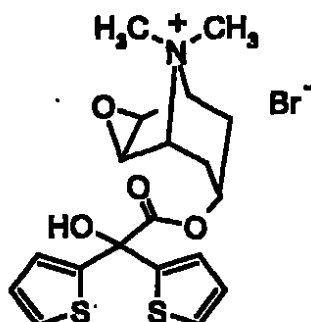
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Tiotropium enthaltende pulverförmige Zubereitungen für die Inhalation, Verfahren
zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen,
insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und
Asthma.

Neue Tiotropium-haltige Inhalationspulver

Die Erfindung betrifft Tiotropium enthaltende pulverförmige Zubereitungen für die Inhalation, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma.

Hintergrund der Erfindung

10 Tiotropiumbromid ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 718 A1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



- Tiotropiumbromid stellt ein hoch wirksames Anticholinergikum mit langanhaltender
- 15 Wirkdauer dar, welches zur Therapie von Atemwegserkrankungen, insbesondere von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma Verwendung finden kann. Unter Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu verstehen.
- 20 Bei der Behandlung vorstehender Erkrankungen bietet sich die inhalative Applikation des Wirkstoffs an. Neben der inhalativen Applikation von broncholytisch wirksamen Verbindungen in Form von Dosieraerosolen und Lösungen zur Inhalation kommt der Applikation von wirkstoffhaltigen Inhalationspulvern besondere Bedeutung zu.
- 25 Bei Wirkstoffen, die eine besonders hohe Wirksamkeit aufweisen, sind pro Einzeldosis zur Erzielung des therapeutisch erwünschten Effekts nur geringe Mengen des Wirkstoffs erforderlich. In solchen Fällen ist es notwendig, zur Herstellung des Inhalationspulvers den Wirkstoff mit geeigneten Hilfsstoffen zu verdünnen. Aufgrund des hohen Anteils an Hilfsstoff werden die Eigenschaften des
- 30 Inhalationspulvers maßgeblich durch die Wahl des Hilfsstoffs beeinflusst. Bei der Wahl des Hilfsstoffs kommt dessen Korngröße eine besondere Bedeutung zu. Je feiner der Hilfsstoff desto schlechter sind in der Regel dessen Fließeigenschaften.

2

Gute Fließeigenschaften sind allerdings Voraussetzung für eine hohe Dosiergenauigkeit bei der Abfüllung und Abteilung der einzelnen Präparatedosen, wie etwa bei der Herstellung von Kapseln (Inhaletten) zur Pulverinhalation oder der Dosierung eines Einzelhubes durch den Patienten vor der Anwendung eines Mehrdosisinhalators. Des weiteren ist die Korngröße des Hilfsstoffs von großer Bedeutung für das Entleerungsverhalten von Kapseln in einem Inhalator bei der Anwendung. Es hat sich ferner gezeigt, daß die Korngröße des Hilfsstoffs starken Einfluß auf den inhalierbar ausgebrachten Wirkstoffanteil des Inhalationspulvers hat. Unter inhalierbarem bzw. inhalierfähigem Wirkstoffanteil werden die Teilchen des Inhalationspulvers verstanden, die beim Inhalieren mit der Atemluft tief in die Verästelungen der Lunge transportiert werden. Die hierzu erforderliche Teilchengröße liegt zwischen 1 und 10 µm, vorzugsweise unter 6 µm.

Es ist Aufgabe der Erfindung, ein Tiotropium-haltiges Inhalationspulver bereitzustellen, welches bei guter Dosiergenauigkeit (betreffend die pro Kapsel herstellereitig abgefüllte Menge an Wirkstoff und Pulvermischung wie auch die pro Kapsel durch den Inhalationsvorgang ausgebrachte und lungengängige Wirkstoffmenge) und geringer chargenweisen Variabilität die Applikation des Wirkstoffs mit hohem inhalierfähigem Anteil erlaubt. Es ist ferner Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Tiotropium-haltiges Inhalationspulver bereitzustellen, welches ein gutes Entleerungsverhalten der Kapseln gewährleistet, sollte es z.B. mittels eines Inhalators, wie er beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben wird, am Patienten oder invitro über einen Impaktor oder Impinger, zur Anwendung gelangen.

Daß Tiotropium, insbesondere Tiotropiumbromid, bereits in sehr geringen Dosen eine hohe therapeutische Wirksamkeit aufweist, stellt weitere Anforderungen an ein mit hoher Dosiergenauigkeit einzusetzendes Inhalationspulver. Aufgrund der geringen, zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderlichen Konzentration des Wirkstoffs im Inhalationspulver, muß ein hohes Maß an Homogenität der Pulvermischung und eine geringe Schwankung im Dispergierverhalten von Charge zu Charge Pulverkapsel gewährleistet werden. Die Homogenität der Pulvermischung wie auch gering schwankende Dispergiereigenschaften tragen entscheidend dazu bei, daß die Freigabe des inhalierfähigen Anteils des Wirkstoffs reproduzierbar in gleichbleibend hohen Mengen und somit möglichst geringer Variabilität erfolgt.

Dementsprechend ist es ferner Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Tiotropium-haltiges Inhalationspulver bereitzustellen, welches durch ein hohes Maß an Homogenität und Gleichförmigkeit der Dispergierbarkeit gekennzeichnet ist. Ferner

3

zielt die vorliegende Erfindung auf die Bereitstellung eines Inhalationspulvers, welches die Applikation des inhalierfähigen Wirkstoffanteils bei möglichst geringer Variabilität erlaubt.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

- 5 Überraschenderweise wurde gefunden, daß die eingangs genannten Aufgaben durch die nachstehend beschriebenen, erfindungsgemäßen pulverförmigen Zubereitungen für die Inhalation (Inhalationspulver) gelöst werden.

- Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung auf Inhalationspulver enthaltend
 10 0,04 bis 0,8% Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 µm besteht, wobei der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 1 bis 20% beträgt.
- 15 Erfindungsgemäß bevorzugt sind Inhalationspulver, die 0,08 bis 0,64%, besonders bevorzugt 0,16 bis 0,4% Tiotropium enthalten.

- Unter Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu verstehen. Als Gegenion (Anion) kommen Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder
 20 Methylsulfat in Betracht. Von diesen Anionen ist das Bromid bevorzugt. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung bevorzugt Inhalationspulver, die zwischen 0,048 und 0,96% Tiotropiumbromid enthalten. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Inhalationspulver, die 0,096 bis 0,77%, besonders bevorzugt 0,19 bis 0,48% Tiotropiumbromid enthalten.

- 25 Das in den erfindungsgemäßen Inhalationspulvern bevorzugt enthaltene Tiotropiumbromid kann bei der Kristallisation Lösungsmittelmoleküle mit einschließen. Bevorzugt werden zur Herstellung der erfindungsgemäßen Tiotropiumhaltigen Inhalationspulver die Hydrate des Tiotropiumbromids, besonders bevorzugt
 30 das Tiotropiumbromid-monohydrat eingesetzt. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung Inhalationspulver, die zwischen 0,05 und 1% Tiotropiumbromid-monohydrat enthalten. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Inhalationspulver, die 0,1 bis 0,6%, besonders bevorzugt 0,2 bis 0,5% Tiotropiumbromid-monohydrat enthalten.

- 35 Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind bevorzugt dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 17 bis 50µm, besonders bevorzugt von 20 bis 30µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 2 bis 8µm, besonders

- bevorzugt von 3 bis 7 µm besteht. Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im hier verwendeten Sinne der 50%-Wert aus der Volumenverteilung gemessen mit einem Laserdiffraktometer nach der Trockendispersionsmethode verstanden. Bevorzugt sind Inhalationspulver bei denen der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der
- 5 Gesamthilfsstoffmenge 3 bis 15%, besonders bevorzugt 5 bis 10% beträgt.

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

- 10 Wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung auf die Bezeichnung Gemisch Bezug genommen, so ist hierbei stets eine Mischung zu verstehen, die durch Mischen zuvor klar definierter Komponenten erhalten wurde. Entsprechend sind beispielsweise als Hilfsstoffgemisch aus gröberen und feineren Hilfsstoffanteilen nur solche Gemische zu verstehen, die durch Mischen einer gröberen Hilfsstoffkomponente mit einer
- 15 feineren Hilfsstoffkomponente erhalten werden.

- Die gröberen und feineren Hilfsstoffanteile können aus dem chemisch gleichen oder aus chemisch verschiedenen Substanzen bestehen, wobei Inhalationspulver, bei denen der gröbere Hilfsstoffanteil und der feinere Hilfsstoffanteil aus der selben
- 20 chemischen Verbindung bestehen bevorzugt sind.

- Als physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe, die zur Darstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver zur Anwendung gelangen können seien beispielsweise genannt Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose),
- 25 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
- 30 Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

- Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer
- 35 Meßkammer (z.B. gemäß US 4570630A) oder über andere apparative Vorrichtungen (z.B. gemäß DE 36 25 885 A) dosieren. Vorzugweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

5

Soll das erfindungsgemäße Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 3 bis 10mg, bevorzugt von 4 bis 6mg Inhalationspulver pro Kapsel an. Diese enthalten dann zwischen 1,2 und 80µg Tiotropium. Bei einer bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Kapsel sind zwischen 1,6 und 48µg, bevorzugt zwischen 3,2 und 38,4µg, besonders bevorzugt zwischen 8,4 und 24µg Tiotropium pro Kapsel enthalten. Ein Gehalt von beispielsweise 18µg Tiotropium entspricht dabei einem Gehalt von etwa 21,7µg Tiotropiumbromid.

- 10 Folglich enthalten Kapseln mit einer Füllmenge von 3 bis 10mg Inhalationspulver erfindungsgemäß bevorzugt zwischen 1,4 und 96,3µg Tiotropiumbromid. Bei einer bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Kapsel sind zwischen 1,9 und 57,8µg, bevorzugt zwischen 3,9 und 46,2µg, besonders bevorzugt zwischen 7,7 und 28,9µg Tiotropiumbromid pro Kapsel enthalten. Ein Gehalt von
15 beispielsweise 21,7µg Tiotropiumbromid entspricht dabei einem Gehalt von etwa 22,5µg Tiotropiumbromid-monohydrat.

- Folglich enthalten Kapseln mit einer Füllmenge von 3 bis 10mg Inhalationspulver bevorzugt zwischen 1,5 und 100µg Tiotropiumbromid-monohydrat. Bei einer
20 bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Kapsel sind zwischen 2 und 60µg, bevorzugt zwischen 4 und 48µg, besonders bevorzugt zwischen 8 und 30µg Tiotropiumbromid-monohydrat pro Kapsel enthalten.

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

- Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind gemäß der nachfolgend
30 beschriebenen Vorgehensweise erhältlich.

- Nach Einwaage der Ausgangsmaterialien erfolgt zunächst die Fertigung der Hilfstoffmischung aus den definierten Fraktionen des gröberen Hilfstoffs und des feineren Hilfstoffs. Anschließend erfolgt die Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver aus der Hilfstoffmischung und dem Wirkstoff. Soll das
35 Inhalationspulver mittels Inhaletten in hierzu geeigneten Inhalatoren appliziert werden, schließt sich der Herstellung der Inhalationspulver die Fertigung der pulverhaltigen Kapseln an.

Bei den nachstehend beschriebenen Herstellverfahren werden die genannten Komponenten in den Gewichtsanteilen eingesetzt, wie sie in den zuvor beschriebenen Zusammensetzungen der erfindungsgemäßen Inhalationspulver beschrieben wurden.

- 8 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver erfolgt durch Mischen der gröberen Hilfsstoffanteile mit den feineren Hilfsstoffanteilen und anschließend Mischen der so erhaltenen Hilfsstoffgemische mit dem Wirkstoff.
- Zur Herstellung der Hilfsstoffmischung werden die gröberen und feineren Hilfsstoffanteile in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Die Zugabe der
- 10 beiden Komponenten erfolgt vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise wird der gröbere Hilfsstoff vorgelegt und anschließend der feinere Hilfsstoffanteil in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei diesem Mischverfahren die Zugabe der beiden Komponenten
- 15 portionsweise, wobei ein Teil des gröberen Hilfsstoffs zunächst vorgelegt und anschließend abwechselnd feinerer und gröberer Hilfsstoff zugegeben wird. Besonders bevorzugt ist bei der Herstellung der Hilfsstoffmischung das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden Komponenten. Vorzugsweise erfolgt das Einsieben der beiden Komponenten abwechselnd in je 15 bis 45,
- 20 besonders bevorzugt in je 20 bis 40 Schichten. Der Mischvorgang der beiden Hilfsstoffe kann bereits während der Zugabe der beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.
- 25 Nach Herstellung der Hilfsstoffmischung werden diese und der Wirkstoff in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Der verwendete Wirkstoff weist eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10 µm, vorzugsweise von 1 bis 6 µm, besonders bevorzugt von 2 bis 5 µm auf. Die Zugabe der beiden Komponenten erfolgt vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders
- 30 bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise wird die Hilfsstoffmischung vorgelegt und anschließend der Wirkstoff in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei diesem Mischverfahren die Zugabe der beiden Komponenten portionsweise. Besonders bevorzugt ist bei der Herstellung der Hilfsstoffmischung das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden
- 35 Komponenten. Vorzugsweise erfolgt das Einsieben der beiden Komponenten abwechselnd in je 25 bis 65, besonders bevorzugt in je 30 bis 60 Schichten. Der Mischvorgang der Hilfsstoffmischung mit dem Wirkstoff kann bereits während der Zugabe der beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.

7

Die so erhaltene Pulvermischung kann gegebenenfalls erneut ein- oder mehrfach über einen Siebgranulator gegeben und jeweils anschließend einem weiteren Mischvorgang unterworfen werden.

- 6 Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Tiotropium-haltiges Inhalationspulver, welches gemäß der voranstehend beschriebenen Vorgehensweisen erhältlich ist.

Wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung der Begriff Wirkstoff verwendet, so ist dies als Bezugnahme auf Tiotropium zu verstehen. Eine Bezugnahme auf Tiotropium, welches das freie Ammoniumkation darstellt, entspricht erfindungsgemäß einer Bezugnahme auf Tiotropium in Form eines Salzes (Tiotropium-Salz), welches ein Anion als Gegenion enthält. Als im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbare Tiotropium-Salze sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat, para-Toluolsulfonat oder Methylsulfat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist von allen Tiotropiumsalzen das Tiotropiumbromid bevorzugt. Bezugnahmen auf Tiotropiumbromid sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung stets als Bezugnahmen auf alle möglichen amorphen und kristallinen Modifikationen des Tiotropiumbromids zu verstehen. Diese können beispielsweise in der kristallinen Struktur Lösemittelmoleküle mit einschließen. Von allen kristallinen Modifikationen des Tiotropiumbromids sind erfindungsgemäß diejenigen, die Wasser mit einschließen (Hydrate) bevorzugt. Besonders bevorzugt ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung das Tiotropiumbromid-monohydrat einsetzbar.

25 Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen ist es zunächst erforderlich, Tiotropium in für die pharmazeutische Anwendung verwendbarer Form bereitzustellen. Bevorzugt wird dazu Tiotropiumbromid, welches wie in der EP 418 716 A1 offenbart, hergestellt werden kann, einem weiteren Kristallisationsschritt unterworfen. Je nach Wahl der Reaktionsbedingungen und des Lösemittels werden dabei unterschiedliche Kristallmodifikationen erhalten. Diese Modifikationen lassen sich beispielsweise mittels DSC (Differential Scanning Calorimetry) unterscheiden. Nachstehende Tabelle faßt die mittels DSC bestimmten Schmelzpunkte unterschiedlicher Kristallmodifikationen des Tiotropiumbromids in Abhängigkeit vom
35 Lösemittel zusammen.

Lösemittel	DSC
Methanol	228°C
Ethanol	227°C
Ethanol/Wasser	229°C
Wasser	230°C
Isopropanol	229°C
Aceton	225°C
Ethylacetat	228°C
Tetrahydrofuran	228°C

Für die Zwecke der Herstellung der erfindungsgemäßen Formullierung hat sich das Tiotroplumbromid-monohydrat als besonders geeignet erwiesen. Das DSC-
diagramm des Tiotroplumbromid-monohydrats weist zwei charakteristische Signale auf. Das erste, relativ breite, endotherme Signal zwischen 50-120°C ist auf die Entwässerung des Tiotroplumbomid-monohydrats zur wasserfreien Form zurückzuführen. Das zweite, relativ scharfe, endotherme Maxdmum bei 230 ± 5°C ist dem Schmelzen der Substanz zuzuordnen. Diese Daten wurden mittels eines Mettler
DSC 821 erhalten und mit dem Mettler Software-Paket STAR ausgewertet. Diese Daten, wie auch die anderen in der voranstehenden Tabelle genannten Werte wurden bei einer Heizrate von 10 K/min erhoben.

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

Ausgangsmaterialien

In den nachfolgenden Beispielen wird als gröberer Hilfsstoff Lactose-Monohydrat (200M) verwendet. Dieser kann beispielsweise von der Firma DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Pharnatose 200M bezogen werden.

In den nachfolgenden Beispielen wird als feinerer Hilfsstoff Lactose-Monohydrat (5µ) verwendet. Dieser kann durch gängige Verfahren (Mikronisieren) aus Lactose-Monohydrat 200M erhalten werden. Lactose-Monohydrat 200M kann beispielsweise von der Firma DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Pharnatose 200M bezogen werden.

Darstellung von Tiotropiumbromid-monohydrat:

In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht.

- 5 Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült.
- 10 Apparateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen
- 15 Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.
Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromid-monohydrat (86 % d. Th.)

Das so erhaltene kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat wird nach bekannten Verfahren mikronisiert, um den Wirkstoff in Form der mittleren Teilchengröße

20 bereitzustellen, die den erfindungsgemäßen Spezifikationen entspricht.

Nachfolgend wird beschrieben, wie die Bestimmung der mittleren Teilchengröße der verschiedenen Bestandteile der erfindungsgemäßen Formulierung erfolgen kann.

25 **A) Partikelgrößenbestimmung von feinteiliger Lactose:**

Meßgerät und Einstellungen:

Die Bedienung der Geräte erfolgt in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

- | | |
|------------------------------|--|
| Meßgerät: | HELOS Laser-Beugungs-Spektrometer , (SympaTec) |
| 30 Dispergiereinheit: | RODOS Trockendispergierer mit Saugtrichter, (SympaTec) |
| Probenmenge: | ab 100 mg |
| Produktzufuhr: | Schwingrinne Vibri, Fa. Sympatec |
| Frequenz d. Vibrationsrinne: | 40 bis 100 % anstehend |
| 35 Dauer der Probenzufuhr: | 1 bis 15 sek. (Im Fall von 100 mg) |
| Brennweite: | 100 mm (Meßbereich: 0,9 - 175 µm) |
| Meßzeit: | ca. 15 s (Im Fall von 100 mg) |
| Zykluszeit: | 20 ms |
| Start/Stop bei: | 1 % auf Kanal 28 |

Dispergiergas: Druckluft
 Druck: 3 bar
 Unterdruck: maximal
 Auswertemodus: HRLD

8

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

Mind. 100 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen.
 Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstossen.
 Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom
 10 vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut. Nach dem Start der Messung wird die
 Frequenz der Schwingrinne von ca. 40 % bis 100 % (gegen Ende der Messung)
 variiert. Die Zeit, in der jeweils die gesamte Probe zugeführt wird beträgt 10 bis 15
 sek.

**15 B) Partikelgrößenbestimmung von Tiotropiumbromidmonohydrat, mikronisiert:
Meßgerät und Einstellungen:**

Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den
 Bedienungsanleitungen des Herstellers.

Meßgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Sympatec
 20 Dispergiereinheit: Trockendispergierer RODOS mit
 Saugtrichter, Sympatec
 Probenmenge: 50 mg - 400 mg
 Produktzufuhr: Schwingrinne Vibri, Fa. Sympatec
 Frequenz d. Vibrationsrinne: 40 bis 100 % ansteigend
 25 Dauer der Probenzufuhr: 15 bis 25 sek. (Im Fall von 200 mg)
 Brennwerte: 100 mm (Meßbereich: 0,9 - 175 µm)
 Meßzeit: ca. 15 s (Im Fall von 200 mg)
 Zykluszeit: 20 ms
 Start/Stop bei: 1 % auf Kanal 28
 30 Dispergiergas: Druckluft
 Druck: 3 bar
 Unterdruck: maximal
 Auswertemodus: HRLD

35 Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

ca. 200 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen.
 Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstossen.
 Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom
 vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut.

Nach dem Start der Messung wird die Frequenz der Schwingrinne von ca. 40 % bis 100 % (gegen Ende der Messung) variiert. Die Zufuhr der Probe soll möglichst kontinuierlich sein. Die Produktmenge darf aber auch nicht zu groß sein damit eine ausreichende Dispergierung erreicht wird. Die Zeit, in der jeweils die gesamte Probe
5 zugeführt wird beträgt für 200 mg z. B. ca. 15 bis 25 sek.

C) Partikelgrößenbestimmung von Laktose 200M :

Meßgerät und Einstellungen

Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den

10 Bedienungsanleitungen des Herstellers.

Meßgerät:	Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Sympatec
Dispergiereinheit:	Trockendispergierer RODOS mit Saugtrichter, Sympatec
15 Probenmenge:	500 mg
Produktzufuhr:	Vibrationsrinne Typ VIBRI , Sympatec
Frequenz d. Vibrationsrinne:	18 bis 100 % ansteigend
Brennweite (1):	200 mm (Meßbereich: 1.8 - 350 µm)
Brennweite (2):	500 mm (Meßbereich: 4.5 - 875 µm)
20 Meßzeit/Wartezeit:	10 s
Zykluszeit:	10 ms
Start/Stop bei:	1 % auf Kanal 19
Druck:	3 bar
Unterdruck:	maximal
25 Auswertemodus:	HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

Ca. 500 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen. Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen. Das Pulver wird
30 in der Trichter der Vibrationsrinne überführt. Es wird ein Abstand von 1.2 bis 1.4 mm zwischen Vibrationsrinne und Trichter eingestellt. Nach dem Start der Messung wird die Amplitudeneinstellung der Schwingrinne von 0 auf 40 % gesteigert bis sich ein kontinuierlicher Produktfluß einstellt. Danach wird auf eine Amplitude von ca. 18% reduziert. Gegen Ende der Messung wird die Amplitude auf 100% gesteigert.

Apparative

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

- 5 **Mischbehälter bzw. Pulvermischer:** Rhönradmischer 200 L; Typ: DFW80N-4; Hersteller: Firma Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen.

Siebgranulator: Quadro Comil; Typ: 197-S; Hersteller: Firma Jolsten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach.

10

Beispiel 1:**1.1: Hilfstoffmischung:**

- Als größere Hilfstoffkomponente werden 31,82 kg Lactose Monohydrat für
 15 Inhalationszwecke (200M) eingesetzt. Als feinere Hilfstoffkomponente werden 1,88 kg Lactose Monohydrat (5µm) eingesetzt. In den daraus erhaltenen 33,5 kg Hilfstoffmischung beträgt der Anteil der feineren Hilfstoffkomponente 5%.

- Über einen geeigneten Siebgranulator mit einem Sieb mit einer Maschenweite von
 20 0,5 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 0,8 bis 1,2 kg Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd Lactose Monohydrat (5µm) in Portionen von ca. 0,05 bis 0,07 kg und Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) in Portionen von 0,8 bis 1,2 kg
 25 schichtweise eingesiebt. Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) und Lactose Monohydrat (5µm) werden in 31 bzw. in 30 Schichten (Toleranz: ±6 Schichten) zugegeben.

Die eingesiebtan Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen)

30

1.2: Endmischung:

Zur Herstellung der Endmischung werden 32,87 kg der Hilfstoffmischung (1.1) und 0,13 kg Mikronisiertes Tiotropiumbromid-monohydrat eingesetzt. In den daraus erhaltenen 33,0 kg Inhalationspulver beträgt der Wirkstoffanteil 0.4%.

35

Über einen geeigneten Siebgranulator mit einem Sieb mit einer Maschenweite von 0,5 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 1,1 bis 1,7 kg Hilfstoffmischung (1.1) vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd Tiotropiumbromid-monohydrat in Portionen von ca. 0,003 kg und Hilfstoffmischung

13

(1.1) In Portionen von 0,6 bis 0,8 kg schichtweise eingesiebt. Die Zugabe der Hilfstoffmischung und des Wirkstoffs erfolgt in 46 bzw. 45 Schichten (Toleranz: ± 9 Schichten).

- 5 Die eingesiebten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen). Die Endmischung wird noch zweimal über einen Siebgranulator gegeben und anschließend jeweils gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

10 **Beispiel 2:**

Mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Mischung werden Inhalationskapseln (Inhaletten) der folgenden Zusammensetzung erhalten:

15	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 μ m):	0,2750 mg
	<u>Hartgelatinekapsel:</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

20

Beispiel 3:

Inhalationskapsel der Zusammensetzung:

25	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	4,9275 mg
	Lactose Monohydrat (5 μ m):	0,5500 mg
	<u>Hartgelatinekapsel:</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

30

Das zur Herstellung der Kapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in Analogie zu Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 4:

Inhalationskapsel der Zusammensetzung:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
5	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 µm):	0,2750 mg
	<u>Polyethylenkapsel:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,50 mg

Das zur Herstellung der Kapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in Analogie zu
 10 Beispiel 1 erhalten.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist unter mittlerer Teilchengröße der Wert in µm
 zu verstehen, an dem 50% der Teilchen aus der Volumenverteilung eine kleinere
 oder die gleiche Partikelgröße besitzen im Vergleich zum angegebenen Wert. Zur
 15 Bestimmung der Summenverteilung der Partikelgrößenverteilung wird als
 Meßmethode Laserdiffraktion/Trockendispersion angewendet.

Patentansprüche

- 1) Inhalationspulver enthaltend 0,04 bis 0,8% Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 µm besteht, wobei der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 1 bis 20% beträgt.
- 2) Inhalationspulver nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Tiotropium in Form seines Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats, para-Toluolsulfonats oder Methylsulfats vorliegt.
- 3) Inhalationspulver nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es zwischen 0,048 und 0,96% Tiotropiumbromid enthält.
- 4) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß es zwischen 0,05 und 1% Tiotropiumbromid-monohydrat enthält.
- 5) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 17 bis 50µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 2 bis 8µm besteht.
- 6) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 3 bis 15% beträgt.
- 7) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das eingesetzte Tiotropium-Salz eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10µm aufweist.
- 8) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Hilfsstoffe Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander Verwendung finden.

- 9) Inhalationspulver nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Hilfsstoffe Glucose, Arabinose, Lactose, Saccharose, Maltose, Dextrane, Sorbit, Mannit, Xylit, Natriumchlorid, Calciumcarbonat oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander Verwendung finden.
- 5 10) Inhalationspulver nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Hilfsstoffe Glucose oder Lactose oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander Verwendung finden.
- 10 11) Verfahren zur Herstellung der Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß in einem ersten Schritt die gröberen Hilfsstoffanteile mit den feineren Hilfsstoffanteilen gemischt werden und in einem anschließenden Schritt das so erhaltene Hilfsstoffgemisch mit dem Tiotropium-Salz gemischt wird.
- 15 12) Inhalationspulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, erhältlich nach Anspruch 11.
- 20 13) Verwendung eines Inhalationspulvers nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder nach Anspruch 12 als Arzneimittel.
- 25 14) Verwendung eines Inhalationspulvers nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder nach Anspruch 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen Tiotropium-Salze einen therapeutischen Nutzen entfalten können.
- 15) Verwendung nach Anspruch 14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma oder COPD.
- 30 16) Verwendung eines Inhalationspulvers nach einem der Ansprüche 1 bis 10 oder nach Anspruch 12 zur Herstellung einer Kapsel (Inhalette).
- 17) Kapsel (Inhalette), gekennzeichnet durch eine Füllmenge von 3 bis 10mg an Inhalationspulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 oder nach Anspruch 12.
- 35 18) Kapsel (Inhalette) nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie zwischen 1,2 und 80µg Tiotropium enthält.

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Inventor Application No
PCT/EP 01/11227

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/00 A61K31/46

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

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, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 47200 A (NOVARTIS) 17 August 2000 (2000-08-17) the whole document	1-18
A	WO 00 28979 A (SKYE PHARMA) 25 May 2000 (2000-05-25) the whole document	1-18
A	WO 93 11746 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 24 June 1993 (1993-06-24) the whole document	1-18
A	WO 95 11666 A (COORDINATED DRUG DEVELOPMENT) 4 May 1995 (1995-05-04) the whole document	1-18
	-/-	

☒ 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 reasons (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 underlain 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.
- *G* document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 2001

Date of mailing of the international search report

28/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 291160
St. Louis, MO 63129-1160
Tel: (+31-70) 340-2040, Telex: 31 681 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/11227

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 24889 A (HALLWORTH, GERALD) 21 September 1995 (1995-09-21) the whole document	1-18
A	FR 8 142 M (FISONS) 17 August 1970 (1970-08-17) the whole document	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

In International Application No

PCT/EP 01/11227

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0047200	A	17-08-2000	AU 2441900 A	29-08-2000
			BR 0008039 A	06-11-2001
			WO 0047200 A1	17-08-2000
			NO 20013460 A	13-09-2001
WO 0028979	A	25-05-2000	AU 6457899 A	05-06-2000
			WO 0028979 A1	25-05-2000
			EP 1131069 A1	12-09-2001
			NO 20012346 A	26-06-2001
WO 9311746	A	24-06-1993	DE 4140689 A1	17-06-1993
			AT 164060 T	15-04-1998
			AU 3085492 A	19-07-1993
			CA 2125685 A1	24-06-1993
			DE 59209244 D1	23-04-1998
			DK 663815 T3	07-10-1998
			WO 9311746 A1	24-06-1993
			EP 0663815 A1	26-07-1995
			ES 2116353 T3	16-07-1998
			GR 3026516 T3	31-07-1998
			JP 8501056 T	06-02-1996
			NZ 246047 A	24-03-1997
			US 5478578 A	26-12-1995
WO 9511666	A	04-05-1995	AU 706986 B2	01-07-1999
			AU 7998194 A	22-05-1995
			CA 2174767 A1	04-05-1995
			DE 69426459 D1	25-01-2001
			DE 69426459 T2	23-08-2001
			EP 0725624 A1	14-08-1996
			ES 2153864 T3	16-03-2001
			WO 9511666 A1	04-05-1995
			JP 9507049 T	15-07-1997
			US 6221338 B1	24-04-2001
WO 9524889	A	21-09-1995	AT 196989 T	15-11-2000
			AU 2068995 A	03-10-1995
			DE 69519157 D1	23-11-2000
			DE 69519157 T2	09-08-2001
			DK 750492 T3	18-12-2000
			WO 9524889 A1	21-09-1995
			EP 0750492 A1	02-01-1997
			ES 2152394 T3	01-02-2001
			PT 750492 T	30-03-2001
			SI 750492 T1	28-02-2001
			US 6183782 B1	06-02-2001
			ZA 9502049 A	21-12-1995
FR 8142	M	17-08-1970	BE 718846 A	31-01-1969
			CA 946280 A1	30-04-1974
			DE 1792207 A1	04-11-1971
			DE 1792799 A1	11-08-1977
			DK 123276 B	05-06-1972
			FI 48973 B	02-12-1974
			FR 1605538 A	23-02-1979
			GB 1242211 A	11-08-1971
			IE 32872 B1	09-01-1974
			IE 32343 B1	27-06-1973

Form PCT/ISA/210 (patent family groups) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on prior art (family members)

for International Application No.

PCT/EP 01/11227

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family number(s)	Publication date
FR 8142	N	JP 55043448 B	18-10-1991
		MY 32974 A	31-12-1974
		MY 33074 A	31-12-1974
		KL 6811060 A , B,	11-02-1969
		NO 128367 B	29-10-1973
		SE 372420 B	23-12-1974
		US 3860618 A	14-01-1975
		US 3634682 A	13-01-1972
		US 3957965 A	18-03-1976

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Ionen Abschnitten

PCT/EP 01/11227

A. KLASSEIERUNG DES ANMELDUNGSGESTANDTES
IPK 7 A61K9/00 A61K31/45

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestgebiet (Klassifikationssystem und Klassifikationszeichen)

IPK 7 A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. ALS WESSENTLICH ANGENEHMTE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Behr. Anspruch Nr.
A	WO 00 47200 A (NOVARTIS) 17. August 2000 (2000-08-17) das ganze Dokument	1-18
A	WO 00 28979 A (SKYEPHARMA) 25. Mai 2000 (2000-05-25) das ganze Dokument	1-18
A	WO 93 11746 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 24. Juni 1993 (1993-06-24) das ganze Dokument	1-18
A	WO 95 11666 A (COORDINATED DRUG DEVELOPMENT) 4. Mai 1995 (1995-05-04) das ganze Dokument	1-18
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu
anfügen☒ Siehe Anhang Patentformale

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert,
aber nicht als besonders höchstwertig angesehen ist*E* Abstrakt Dokument, das jedoch mit am oder nach dem internationalen
Anmeldedatum veröffentlicht worden ist*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zusätzlich er-
scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer
anderen in Recherchenbericht genannten Veröffentlichung beige-
wiesen wird oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie
angeführt)*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 zur weiteren Verfeinerung 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 nachvollziehbar ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. November 2001

Abschließen des internationalen Recherchenberichts

28/11/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchebehörde
Europäisches Patentamt, P.O. Box 2911 Patentamt 2
64 - 2911 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tlx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

Ventura Anat, A

Formblatt PCT/EP 01 (Rev. 1) (Juli 1999)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In Jonathan Altmanstein

PCT/EP 01/11227

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Beschreibung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 95 24889 A (HALLWORTH, GERALD) 21. September 1995 (1995-09-21) das ganze Dokument	1-18
A	FR 8 142 M (FISONS) 17. August 1970 (1970-08-17) das ganze Dokument	1-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In zweiter Abstraktion
PCT/EP 01/11227

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0047200 A	17-08-2000	AU 2441900 A	29-08-2000
		BR 0008039 A	06-11-2001
		WO 0047200 A1	17-08-2000
		NO 20013460 A	13-09-2001
WO 0028979 A	25-05-2000	AU 6457899 A	05-06-2000
		WO 0028979 A1	25-05-2000
		EP 1131059 A1	12-09-2001
		NO 20012346 A	26-06-2001
WO 9311746 A	24-06-1993	DE 4140689 A1	17-06-1993
		AT 164060 T	15-04-1998
		AU 3085492 A	19-07-1993
		CA 2125685 A1	24-06-1993
		DE 59209244 D1	23-04-1998
		DK 663815 T3	07-10-1998
		WO 9311746 A1	24-06-1993
		EP 0663815 A1	26-07-1995
		ES 2116353 T3	16-07-1998
		GR 3026516 T3	31-07-1998
		JP 8501056 T	06-02-1996
		NZ 246047 A	24-03-1997
		US 5478578 A	26-12-1995
WO 9511666 A	04-05-1995	AU 706986 B2	01-07-1999
		AU 7998194 A	22-05-1995
		CA 2174767 A1	04-05-1995
		DE 69426459 D1	25-01-2001
		DE 69426459 T2	23-08-2001
		EP 0725624 A1	14-08-1996
		ES 2153864 T3	16-03-2001
		WO 9511666 A1	04-05-1995
		JP 9507049 T	15-07-1997
		US 6221338 B1	24-04-2001
WO 9524889 A	21-09-1995	AT 196989 T	15-11-2000
		AU 2068995 A	03-10-1995
		DE 69519157 D1	23-11-2000
		DE 69519157 T2	09-08-2001
		DK 750492 T3	18-12-2000
		WO 9524889 A1	21-09-1995
		EP 0750492 A1	02-01-1997
		ES 2152394 T3	01-02-2001
		PT 750492 T	30-03-2001
		SI 750492 T1	28-02-2001
		US 6183782 B1	06-02-2001
		ZA 9502049 A	21-12-1995
FR 8142 M	17-08-1970	BE 718846 A	31-01-1969
		CA 946280 A1	30-04-1974
		DE 1792207 A1	04-11-1971
		DE 1792799 A1	11-08-1977
		DK 123276 B	05-06-1972
		FI 48973 B	02-12-1974
		FR 1605538 A	23-02-1979
		GB 1242211 A	11-08-1971
		IE 32872 B1	09-01-1974
		IE 32343 B1	27-06-1973

Formblatt PCT/DAE/10 (Prüfung Patentfamilie) (Juli 1999)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zu selben Patentfamilie gehören

k
zusätzliche Anmeldungen

PCT/EP 01/11227

Im Recherchenbericht angeführtes Patentsymbol	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR 8142	M	JP 56043448 B	13-10-1981
		MY 32974 A	31-12-1974
		MY 33074 A	31-12-1974
		NL 6811060 A ,B,	11-02-1969
		NO 128307 B	29-10-1973
		SE 372420 B	23-12-1974
		US 3860618 A	14-01-1975
		US 3634582 A	11-01-1972
		US 3957965 A	18-05-1976

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

**Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE**

PCT

An

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
A-Patente
D-55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE**

**MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS**

(Regel 71.1 PCT)

**Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)**

06/05/2002

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

Case 1/1149-PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/ 11227

Internationales Anmeldedatum

**(Tag/Monat/Jahr)
28/09/2001**

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)

12/10/2000

Anmelder

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an die ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro mit Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu dem maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

**Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen
Prüfung beauftragten Behörde**

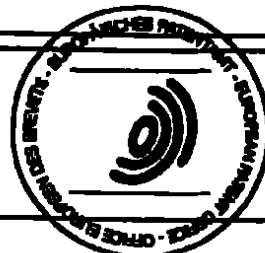


**Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465**

Bevollmächtigter Bediensteter

LODOLO F

Tel. (+49-89) 2399 2828



30

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1149-PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 11227	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/09/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/10/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/00		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser **BERICHT** umfaßt insgesamt 2 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht **ANLAGEN** bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 12/04/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 30/04/2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter FLETCHER A S Tel. (+49-89) 2399 2828

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt)(Juli 1998)



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 11227

I. Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung.

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in den Ansprüchen gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien erfüllt, d.h. als neu und auf erfinderischer Tätigkeit beruhend anzusehen ist.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Case 1/1149-P		
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
PCT/EP 01/ 11227	28/09/2001	12/10/2000
Anmelder		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.
☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerisierbarer Form erteilten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —

- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
- ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
- ☐ keine der Abb.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
-A Patente-
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

Eingang B Patente

29. April 2002

Date of mailing (day/month/year)

18 April 2002 (18.04.02)

Applicant's or agent's file reference

Case 1/1149-P

International application No.

PCT/EP01/11227

International filing date (day/month/year)

28 September 2001 (28.09.01)

Priority date (day/month/year)

12 October 2000 (12.10.00)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

KP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE,AG,AL,AM,AP,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EA,EC,
EE,EP,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,
MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OA,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 18 April 2002 (18.04.02) under No. WO 02/30389

4. TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 18 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of the designated Office. For further details, see PCT Gazette No.44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette, the PCT Newsletter and the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II.)

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

J. Zahra

Telephone No. (41-22) 338.91.11

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

34

Abwender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG A-Patente D-55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE (Regeln 99.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)	
Eingang B Patente - 7. Mai 2002		Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) - 6. 05. 02	
Altkennzeichen des Anmelders oder Case 1/1149-PCT		WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Altkennzeichen PCT/EP 01/ 11227	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/09/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/10/2000	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.			

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nachstehendes Datum als Eingangsdatum des Antrags auf internationale vorläufige Prüfung der internationalen Anmeldung betrachtet:

12/04/2002

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

- ☒ dem tatsächlichen Eingangsdatum des Antrags bei der Behörde (Regel 61.1 b)).
- ☐ dem tatsächlichen Datum, an dem der Antrag für die Behörde entgegengenommen worden ist (Regel 99.3 e)).
- ☐ dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

3. ☐ **ACHTUNG:** Das Eingangsdatum liegt NACH dem Ablauf von 19 Monaten ab dem Prioritätsdatum. Folglich führt die im Antrag erfolgte Auswahl von Vertragsstaaten nicht zu einer Verschiebung des Eintritts in die nationale Phase bis zu 30 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 39 (1)). Daher müssen die für den Eintritt in die nationale Phase erforderlichen Handlungen innerhalb von 20 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 22) vorgenommen werden. Nähere Einzelheiten sind dem *PCT-Leitfaden für Anmelder*, BAND II zu entnehmen.

- ☐ (falls zutreffend) Diese Mitteilung gilt als Bestätigung der am _____ per Telefon, Fax oder persönlich erteilten Auskunft.

4. Nur wenn Punkt 3 zutrifft, wurde dem Internationalen Büro ein Exemplar dieser Mitteilung übermittelt.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter LODOLO F Tel. (+49-89) 2399-2039
---	---

Formblatt PCT/IPEA/402 (Juli 1998) P20454 (30/04/2002)



Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/ EP

PCT

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird und benennt hiermit als ausgewählte Staaten
alle auswählbaren Staaten (soweit nichts anderes angegeben).

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA	Eingangsdatum des ANTRAGS
----------------------	---------------------------

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1149-PCT
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/11227	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28. September 2001	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 12. Oktober 2000
Bezeichnung der Erfindung Neue Tiotropium-haltige Inhalationspulver		ERFASST
Feld Nr. II ANMELDER		
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Bingerstr. 173 55216 Ingelheim am Rhein DE		Telefonnr.: 06132-77 2463 Telefaxnr.: 06132-77 4377 Fernschreiber: Registrierungsamt des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) BECHTOLD-PETERS, Karoline Ulmenweg 12 88400 Biberach-Rissegg DE		
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) WALZ, Michael Prizrenstr. 22 55411 Bingen am Rhein DE		
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
☒ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.		

Formblatt PCT/IPEA/401 (Blatt 1) (März 2001; Nachdruck Januar 2002)

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragsformular

Blatt Nr. ...2...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/11227

Fortsetzung von Feld Nr. II **ANMELDER**
Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*
BOECK, Georg
Benjamin-Franklin-Str. 8
55122 Mainz
DE

Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
---	--

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*
DÖRR, Rolf
Auf dem Höchsten 25
55270 Ober-Olm
DE

Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
---	--

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
------------------------------	-----------------------------

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
------------------------------	-----------------------------

☐ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter
und ☐ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.
☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.
☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

Telefonnr.:
Telefaxnr.:
Fernschreiber.:
Registrierungsamt des Anwalts beim Amt:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG

Erklärung betreffend Änderungen:*

1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage
- ☐ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung der Beschreibung ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
 - der Patentansprüche ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19 (ggf. zusammen mit Begleitschreiben) ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
 - der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34 aufgenommen wird.

2. ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.

3. ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufgeschoben wird, sofern die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 Absatz d). *(Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)*

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: Deutsch ;

- ☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.
- ☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.
- ☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.
- ☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Der Anmelder benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II gebunden sind)
mit Ausnahme der folgenden Staaten, die der Anmelder nicht benennen möchte:

Blatt Nr. ... 5...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/11227

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr. IV angegebenen Sprache bei:

- | | | |
|--|---|---------|
| 1. Übersetzung der internationalen Anmeldung | : | Blätter |
| 2. Änderungen nach Artikel 34 | : | Blätter |
| 3. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 4. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) einer Erklärung nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 5. Begleitschreiben | : | Blätter |
| 6. Sonstige (einzeln auflühren) | : | Blätter |

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

erhalten nicht erhalten

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung | 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift |
| 2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht | 6. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form |
| 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht | 7. ☐ sonstige (einzeln auflühren): |
| 4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): | |

Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

ppa.

Dr. Kompter

Dr. Weymann

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von
BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b:3. ☐ Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab
Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung.☐ Der Anmelder wurde
entsprechend unterrichtet4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 90.5.5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach
Regel 82 ENTSCHULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/11227	Eingangsstempel der IPEA
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1149-PCT	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG	
Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	
1. Gebühr für die vorläufige Prüfung	1.530 P
2. Bearbeitungsgebühr (Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.)	159 H
3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein	1.689 €
INSGESAMT	
Zahlungsart	
☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)	☐ Barzahlung
☐ Scheck	☐ Gebührenmarken
☐ Postanweisung	☐ Kupons
☐ Bankwechsel	☐ Sonstige (einzeln angeben):
ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGS-AUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldedauern)	
☒ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.	IPEA/ <u>EP</u>
☒ (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.	Kontonummer: <u>2800.0140</u>
	Datum: <u>11. April 2002</u>
	Name: <u>BOEHRINGER INGELHEIM GMBH</u>
	I.V. <u>[Signature]</u>
	Unterschrift <u>Dr. Kompter</u>
	I.V. <u>[Signature]</u>
	Unterschrift <u>Dr. Weymann</u>

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
PCT/EP 0 1 / 1 1 2 2 7 Internationales Aktenzeichen	
(2 8 . 0 9 . 0 1) Internationales Anmeldedatum	2 8 SEP 2001
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) Case 1/1149-PCT	

EJ
R0/E

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG Neue Tiotropium-haltige Inhalationspulver	
Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG	
55216 Ingelheim am Rhein Deutschland	
Telefonnr.: 06132/77-2463	
Telefaxnr.: 06132/77-4377	
Fernschreiber.:	
Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungstaaten ☒ alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)	
BECHTOLD-PETERS, Karoline	
Ulmenweg 12	
88400 Biberach-Rissegg	
DE	
Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)	
Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungstaaten ☐ alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.	
Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT	
Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG	
-A Patente -	
55216 Ingelheim am Rhein	
Deutschland	
Telefonnr.: 06132/77-2463	
Telefaxnr.: 06132/77-4377	
Fernschreiber.:	
Registrierungnr. des Anwalts beim Amt:	
☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.	

Blatt Nr. 2.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

WALZ, Michael
Prizrenstr. 22
55411 Bingen am Rhein
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

BOECK, Georg
Benjamin-Franklin-Str. 8
55122 Mainz
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

DÖRR, Rolf
Auf dem Höchsten 25
55270 Ober-Olm
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN Bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

Regionales Patent

- ☒ **AP** ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ **EA** Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidshan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **EP** Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH & LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **OA** OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE Vereinigte Arabische Emirate | ☒ GH Ghana | ☒ MX Mexiko |
| ☒ AG Antigua und Barbuda | ☒ GM Gambia | ☒ MZ Mosambik |
| ☒ AL Albanien | ☒ HR Kroatien | ☒ NO Norwegen |
| ☒ AM Armenien | ☒ HU Ungarn | ☒ NZ Neuseeland |
| ☒ AT Österreich | ☒ ID Indonesien | ☒ PL Polen |
| ☒ AU Australien | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AZ Aserbaidshan | ☒ IN Indien | ☒ RO Rumänien |
| ☒ BA Bosnien-Herzegowina | ☒ IS Island | ☒ RU Russische Föderation |
| ☒ BB Barbados | ☒ JP Japan | |
| ☒ BG Bulgarien | ☒ KE Kenia | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brasilien | ☒ KG Kirgisistan | ☒ SE Schweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea | ☒ SG Singapur |
| ☒ BZ Belize | ☒ KR Republik Korea | ☒ SI Slowenien |
| ☒ CA Kanada | ☒ KZ Kasachstan | ☒ SK Slowakei |
| ☒ CH & LI Schweiz und Liechtenstein | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CN China | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tadschikistan |
| ☒ CO Kolumbien | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LS Lesotho | ☒ TR Türkei |
| ☒ CU Kuba | ☒ LT Litauen | ☒ TT Trinidad und Tobago |
| ☒ CZ Tschechische Republik | ☒ LU Luxemburg | |
| ☒ DE Deutschland | ☒ LV Lettland | ☒ TZ Vereinigte Republik Tansania |
| ☒ DK Dänemark | ☒ MA Marokko | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | ☒ MD Republik Moldau | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algerien | | ☒ US Vereinigte Staaten von Amerika |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MG Madagaskar | |
| ☒ EE Estland | ☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | ☒ UZ Usbekistan |
| ☒ ES Spanien | ☒ MN Mongolei | ☒ VN Vietnam |
| ☒ FI Finnland | ☒ MW Malawi | ☒ YU Jugoslawien |
| ☒ GB Vereinigtes Königreich | | ☒ ZA Südafrika |
| ☒ GD Grenada | | ☒ ZW Simbabwe |
| ☒ GE Georgien | | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind.

- ☒ PH Philippinen ☐
- ☐

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldesamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Zusatzfeld Wird dieses Zusatzfeld nicht benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

1. Wenn der Platz in einem Feld nicht für alle Angaben ausreicht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. ..." (Nummer des Feldes angeben) und machen die Angaben entsprechend der in dem Feld, in dem der Platz nicht ausreicht, vorgeschriebenen Art und Weise, insbesondere:

- (i) Wenn mehr als zwei Anmelder und/oder Erfinder vorhanden sind und kein "Fortsetzungsblatt" zur Verfügung steht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. III" und machen für jede weitere Person die in Feld Nr. III vorgeschriebenen Angaben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnortes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnortes angegeben ist.
- (ii) Wenn in Feld Nr. II oder III die Angabe "die im Zusatzfeld angegebenen Staaten" angegeben ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Anmelders oder die Namen der Anmelder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, europäisches, amerikanisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Anmelder ist.
- (iii) Wenn der in Feld Nr. II oder III genannte Erfinder oder Erfinder/Anmelder nicht für alle Bestimmungszustände oder für die Vereinigten Staaten von Amerika als Erfinder benannt ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Erfinders oder die Namen der Erfinder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, europäisches, amerikanisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Erfinder ist.
- (iv) Wenn zusätzlich zu dem Antrag oder den Anträgen, die in Feld Nr. IV angegeben sind, weitere Ansprüche gestellt sind: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. IV" und machen für jeden weiteren Anspruch die entsprechenden, in Feld Nr. IV vorgeschriebenen Angaben.
- (v) Wenn in Feld Nr. V bei einem Staat (oder bei OAPI) die Angabe "Erfindung" oder "Teilfindung" angegeben wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. V" und geben den Namen des betreffenden Staats (oder OAPI) an und nach dem Namen jedes solchen Staats (oder OAPI) das Abkürzungszeichen des Hauptrechtsrechts oder der Hauptrechtsrechtsanmeldung und das Datum der Erteilung des Hauptrechtsrechts oder der Erreichung der Hauptrechtsrechtsanmeldung.
- (vi) Wenn in Feld Nr. VI die Priorität von mehr als drei früheren Anmeldungen beansprucht wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. VI" und machen für jede weitere frühere Anmeldung die entsprechenden, in Feld Nr. VI vorgeschriebenen Angaben.
- (vii) Wenn in Feld Nr. VI die frühere Anmeldung eine ARIPO Anmeldung ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. VI" und geben, unter Angabe der Nummer der Zeile, in der die die frühere Anmeldung betreffenden Angaben gemacht sind, mindestens einen Mitgliedsstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder ein Mitglied der Welt handelsorganisation (WTO) (das nicht Mitgliedsstaat der Verbandsübereinkunft ist) an, und für darüber die frühere Anmeldung erfolgt.

2. Wenn, im Hinblick auf die Erteilung liegt, vorzuziehender Bestimmungen in Feld Nr. V, der Anmelder Staaten von dieser Erteilung ausnehmen möchte: In diesem Fall schreiben Sie "Bestimmung(en), die von der Erteilung liegt, vorzuziehender Bestimmungen ausgenommen ist(sind)" und geben den Namen oder den Zweibuchstaben-Code jedes so ausgenommenen Staats an.

3. Wenn der Anmelder für irgendeine Bestimmungszustand die Vorteile nationaler Vorschriften betreffend ausschließliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Nichtöffentlichkeit in Anspruch nimmt: In diesem Fall schreiben Sie "Erklärung betreffend ausschließliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Nichtöffentlichkeit" und geben in folgenden die entsprechende Erklärung ab.

Fortsetzung von Feld IX:

Karoline Bechtold - Peters
Karoline BECHTOLD-PETERS

16. August 2001
Date

Michael Walz
Michael WALZ

16. August 2001
Date

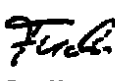
Georg Boeck
Georg BOECK

16. August 2001
Date

Rolf Doerr
Rolf DOERR

16. August 2001
Date

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragformular

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE	
Diese internationale Anmeldung enthält: (a) die folgende Anzahl an Blättern/Papier: Antrag (inklusive Erklärungsblätter) : 6 Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 14 Ansprüche : 2 Zusammenfassung : 1 Zeichnungen : _____ Teilanzahl : 23 Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird) : _____ Gesamtanzahl : 23 (b) Sequenzprotokollteil der Beschreibung in computerlesbarer Form eingereicht (i) ☐ ausschließlich in dieser Form (nach Abschnitt 801(a)(i)) (ii) ☐ zusätzlich zur Einreichung auf Papier (nach Abschnitt 801(a)(ii)) Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige), auf denen der Sequenzprotokollteil enthalten ist (zusätzlich eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) in der rechten Spalte angeben): _____ Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.): _____	Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an) 1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung : 1 2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht : _____ 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht : _____ 4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): _____ 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift : _____ 6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: _____ : 1 7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: _____ : _____ 8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderen biologischen Material : _____ 9. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form (geben Sie zusätzlich die Art und Anzahl der beiliegenden Datenträger an (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige)) (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) : _____ (ii) ☐ (nur falls Feld (b)(i) oder (b)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurde) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter : _____ (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollteil identisch ist (sind) : _____ 10. ☐ Sonstige (einzeln auflisten): _____ Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch
Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt. BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG i.A. i.A.   Dr. Weimann Dr. Fuchs	

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: 28 SEP 2001 (28.09.01)	2. Zeichnungen: ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	
6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	
Vom Internationalen Büro auszufüllen	
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:	

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen
Internationales Anmeldedatum
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) Case 1/1149-PCT

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG Neue Tiotropium-haltige Inhalationspulver

Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

**55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland**

Telefonnr.:
06132/77-2463

Telefaxnr.:
06132/77-4377

Fernschreibnr.:

Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungstaaten

☒ alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

**BECHTOLD-PETERS, Karoline
Ulmenweg 12**

88400 Biberach-Rissegg

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungstaaten

☐ alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt

☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
-A Patente -
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland**

Telefonnr.:
06132/77-2463

Telefaxnr.:
06132/77-4377

Fernschreibnr.:

Registrierungnr. des Anwalts beim Amt:

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

WALZ, Michael
Prizrenstr. 22
55411 Bingen am Rhein

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

BOECK, Georg
Benjamin-Franklin-Str. 8
55122 Mainz

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

DÖRR, Rolf
Auf dem Höchsten 25

55270 Ober-Olm

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☐ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN Bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen:

Regionales Patent

- ☒ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mosambik, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH & LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE Vereinigte Arabische Emirate | ☒ GH Ghana | ☒ MX Mexiko |
| ☒ AG Antigua und Barbuda | ☒ GM Gambia | ☒ MZ Mosambik |
| ☒ AL Albanien | ☒ HR Kroatien | ☒ NO Norwegen |
| ☒ AM Armenien | ☒ HU Ungarn | ☒ NZ Neuseeland |
| ☒ AT Österreich | ☒ ID Indonesien | ☒ PL Polen |
| ☒ AU Australien | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AZ Aserbaidschan | ☒ IN Indien | ☒ RO Rumänien |
| ☒ BA Bosnien-Herzegowina | ☒ IS Island | ☒ RU Russische Föderation |
| ☒ BB Barbados | ☒ JP Japan | |
| ☒ BG Bulgarien | ☒ KE Kenia | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brasilien | ☒ KG Kirgisistan | ☒ SE Schweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea | ☒ SG Singapur |
| ☒ BZ Belize | ☒ KR Republik Korea | ☒ SI Slowenien |
| ☒ CA Kanada | ☒ KZ Kasachstan | ☒ SK Slowakei |
| ☒ CH & LI Schweiz und Liechtenstein | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CN China | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tadschikistan |
| ☒ CO Kolumbien | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LS Lesotho | ☒ TR Türkei |
| ☒ CU Kuba | ☒ LT Litauen | ☒ TT Trinidad und Tobago |
| ☒ CZ Tschechische Republik | ☒ LU Luxemburg | ☒ TZ Vereinigte Republik Tansania |
| ☒ DE Deutschland | ☒ LV Lettland | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Dänemark | ☒ MA Marokko | ☒ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MD Republik Moldau | ☒ US Vereinigte Staaten von Amerika |
| ☒ DZ Algerien | | |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MG Madagaskar | ☒ UZ Usbekistan |
| ☒ EE Estland | ☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | ☒ VN Vietnam |
| ☒ ES Spanien | ☒ MN Mongolei | ☒ YU Jugoslawien |
| ☒ FI Finnland | ☒ MW Malawi | ☒ ZA Südafrika |
| ☒ GB Vereinigtes Königreich | | ☒ ZW Simbabwe |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgien | | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind.

- | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| ☒ PH Philippinen | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldedatum innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Zusatzfeld Wird dieses Zusatzfeld nicht benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

1. Wenn der Platz in einem Feld nicht für alle Angaben ausreicht, in diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. ..." (Nummer des Feldes angeben) und machen die Angaben entsprechend der in dem Feld, in dem der Platz nicht ausreicht, vorgeschriebenen Art und Weise, insbesondere:

- (i) Wenn mehr als zwei Anmelder und/oder Erfinder vorhanden sind und kein "Fortsetzungsbogen" zur Verfügung steht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. III" und machen für jede weitere Person die in Feld Nr. III vorgeschriebenen Angaben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnortes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnortes angegeben ist.
- (ii) Wenn in Feld Nr. II oder III die Angabe "die im Zusatzfeld angegebenen Staaten" angegeben ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Anmelders oder die Namen der Anmelder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, europäisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Anmelder ist.
- (iii) Wenn der in Feld Nr. II oder III genannte Erfinder oder Erfinder/Anmelder nicht für alle Bestimmungszustände oder für alle Verbleibigen Staaten von Amerika als Erfinder benannt ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Erfinders oder die Namen der Erfinder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, europäisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Erfinder ist.
- (iv) Wenn zusätzlich zu dem Antrag oder den Anträgen, die in Feld Nr. IV angegeben sind, weitere Anträge gestellt sind: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. IV" und machen für jeden weiteren Antrag die entsprechenden, in Feld Nr. IV vorgeschriebenen Angaben.
- (v) Wenn in Feld Nr. V bei einem Staat (oder bei OAPI) die Angabe "Erfindungsgegenstand" oder "Erfindungsgegenstand" oder wenn in Feld Nr. V bei den Verbleibigen Staaten von Amerika die Angabe "Erfindungsgegenstand" oder "Teilfortsetzung" hinzugefügt wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. V" und geben den Namen des betreffenden Staats (oder OAPI) an und nach dem Namen jeden solchen Staats (oder OAPI) das Akronym des Hauptrechtsrechts oder der Hauptrechtsrechtsanmeldung und das Datum der Erteilung des Hauptrechtsrechts oder der Erteilung der Hauptrechtsrechtsanmeldung.
- (vi) Wenn in Feld Nr. VI die Priorität von mehr als drei früheren Anmeldungen beansprucht wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. VI" und machen für jede weitere frühere Anmeldung die entsprechenden, in Feld Nr. VI vorgeschriebenen Angaben.
- (vii) Wenn in Feld Nr. VI die frühere Anmeldung eine ARIPO-Anmeldung ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. VI" und geben, unter Angabe der Nummer der Zeile, in der die die frühere Anmeldung betreffenden Angaben gemacht sind, mindestens einen Mitgliedsstaat der Partner-Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder ein Mitglied der Welthandelsorganisation (WTO) (das nicht Mitgliedsstaat der Verbandsübereinkunft ist) an, und für darüber die frühere Anmeldung erfolgte.

2. Wenn, im Hinblick auf die Erteilung bzgl. vorzuziehender Bestimmungen in Feld Nr. V, der Anmelder Staaten von dieser Erteilung ausnehmen möchte: In diesem Fall schreiben Sie "Bestimmung(en), die von der Erteilung bzgl. vorzuziehender Bestimmungen ausgeschlossen ist(sind)" und geben den Namen oder den Zweibuchstaben-Code jedes so ausgeschlossenen Staats an.

3. Wenn der Anmelder für irgendeine Bestimmungszustand die Vorteile nationaler Vorschriften betreffend ausschließliche Offenbarung oder Annahmen von der Nichtöffentlichkeit in Anspruch nimmt: In diesem Fall schreiben Sie "Erklärung betreffend ausschließliche Offenbarung oder Annahmen von der Nichtöffentlichkeit" und geben im folgenden die entsprechende Erklärung ab.

Fortsetzung von Feld IX:

Karoline Bechtold - Peters
Karoline BECHTOLD-PETERS

16. August 2001
Date

Michael Walz
Michael WALZ

16. August 2001
Date

Georg Boeck
Georg BOECK

16. August 2001
Date

Rolf Doerr
Rolf DOERR

16. August 2001
Date

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH				
Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:				
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 12. Oktober 2000	P 100 50 635.6	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				
Zeile (4)				
Zeile (5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

☐ sämtliche Zeilen
 ☐ Zeile (1)
 ☐ Zeile (2)
 ☐ Zeile (3)
 ☐ Zeile (4)
 ☐ Zeile (5)
 ☐ weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE
Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):
ISA /
Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):
Datum (Tag/Monat/Jahr) Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt) 13/07/01 RS 106915 DE EPA

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN	
Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):	Anzahl der Erklärungen
☐ Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :	
☐ Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :	
☐ Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :	
☐ Feld Nr. VIII (iv) Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :	
☐ Feld Nr. VIII (v) Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit :	

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE		
Diese internationale Anmeldung enthält: (a) die folgende Anzahl an Blättern Papier: Antrag (inklusive Erklärungsblätter) : 6 Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 14 Ansprüche : 2 Zusammenfassung : 1 Zeichnungen : _____ Teilanzahl : 23 Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird) : _____ Gesamtanzahl : 23 (b) Sequenzprotokollteil der Beschreibung in computerlesbarer Form eingereicht (i) ☐ ausschließlich in dieser Form (nach Abschnitt 801(a)(i)) (ii) ☐ zusätzlich zur Einreichung auf Papier (nach Abschnitt 801(a)(ii)) Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige), auf denen der Sequenzprotokollteil enthalten ist (zusätzlich eingereichte Kopien unter Punkt 9(II) in der rechten Spalte angeben): Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an) 1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung : 1 2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht : _____ 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht : _____ 4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): : _____ 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift : _____ 6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: : 1 7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: : _____ 8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material : _____ 9. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form (geben Sie zusätzlich die Art und Anzahl der beiliegenden Datenträger an (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige)) (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) : _____ (ii) ☐ (nur falls Feld (b)(i) oder (b)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurde) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter : _____ (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollteil identisch ist (sind) : _____ 10. ☐ Sonstige (einzeln auflisten): : _____ Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch	Anzahl
Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS <i>Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.</i>		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG i.Y.  Dr. Weymann i.A.  Dr. Fuchs		

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen: ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

Dieses Blatt ist nicht Teil und zählt nicht als Blatt der internationalen Anmeldung.

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag

Von Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Eingangsstempel des Anmeldeamts

Aktenzeichen des Anmelders
oder Anwalts

Case 1/1149-PCT

Anmelder

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

BERECHNUNG DER VORGESCHRIEBENEN GEBÜHREN

1. ÜBERMITTLUNGSGEBÜHR 102 T

2. RECHERCHENGEBÜHR 945 S

Die internationale Recherche ist durchzuführen von
(Sind zwei oder mehr Internationale Recherchebehörden für die internationale Recherche zuständig,
ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll.)

3. INTERNATIONALE GEBÜHR

Grundgebühr

Soweit Punkt (b) von Feld Nr. IX Anwendung findet, Teilanzahl an Blättern

Soweit Punkt (b) von Feld Nr. IX keine Anwendung findet, Gesamtanzahl an Blättern } 23

b1 die ersten 30 Blätter 409 b1

b2 x = b2

Anzahl der Blätter
über 30

Zusatzgebühr

b3 zusätzliche Komponente (nur falls der Sequenzprotokollteil
der Beschreibung in computerisierbarer Form nach
Abschnitt 801(a)(i), oder sowohl in dieser Form als auch
auf Papier nach Abschnitt 801(a)(ii) eingereicht wird):

400 x = b3

Zusatzgebühr

Addieren Sie die in Feld b1, b2 und b3 eingetragenen
Beträge und tragen Sie die Summe in Feld B ein

409 B

Bestimmungsgebühren

Die internationale Anmeldung enthält 89 Bestimmungen.

6 x 88 = 528 D

Anzahl der zu zahlenden
Bestimmungsgebühren (maximal 4)

Bestimmungsgebühr

Addieren Sie die in Feld B und D eingetragenen
Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld I ein

937 I

((Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der
internationalen Gebühr von 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder)
einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld I einzutragende Gesamtbetrag
25% der Summe der in Feld B und D eingetragenen Beträge.)

4. GEBÜHR FÜR PRIORITÄTSBELEG (wp)

P

5. GESAMTBETRAG DER ZU ZAHLENDEN GEBÜHREN

1984 €

Addieren Sie die in Feldern T, S, I und P eingetragenen Beträge,
und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein

INSGESAMT

☐ Die Bestimmungsgebühren werden jetzt noch nicht gezahlt.

ZAHLUNGSWEISE

☒ Abbuchungsauftrag
(siehe unten)

☐ Postanweisung

☐ Barzahlung

☐ Kupons

☐ Scheck

☐ Bankwechsel

☐ Gebührenmarken

☐ Sonstige (einzeln angeben):

ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGSauftrag

(diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)

☐ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren
abzubuchen.

☐ (dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften des
Anmeldeamts über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung,
Fehlbeiträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrags
der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.

☐ Ermächtigung, die Gebühr für die Ausstellung des Prioritätsbeleges abzubuchen.

Anmeldeamt: RO/ EP

Kontonummer: 2800.0140

Datum: 26. September

Name: Boehringer Ingelheim GmbH

Unterschrift:

[Signature]

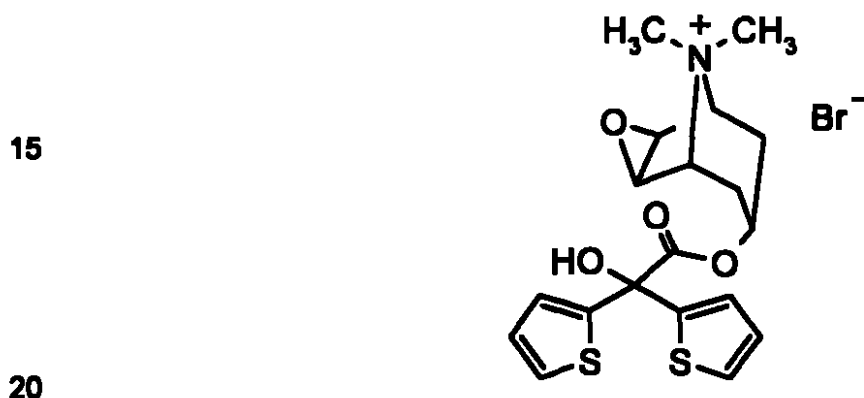
[Signature]

Nuevos polvos para inhalación que contienen tiotropio

El invento se refiere a preparados en forma de polvos que contienen tiotropio para la inhalación, a procedimientos para su preparación, así como a su utilización para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, particularmente para el tratamiento de la COPD (*chronic obstructive pulmonary disease* = enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y del asma.

Antecedentes del invento

El bromuro de tiotropio es conocido por el documento de solicitud de patente europea EP 418.716 A1 y presenta la siguiente estructura química:



El bromuro de tiotropio constituye un agente anticolinérgico muy eficaz, con una duración del efecto largamente persistente, que puede encontrar utilización para la terapia de enfermedades de las vías respiratorias, particularmente de la COPD (*chronic obstructive pulmonary disease* = enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y del asma. Por tiotropio ha de entenderse el catión de amonio libre.

Para el tratamiento de las precedentes enfermedades se aconseja la aplicación por inhalación de la sustancia activa. Junto a la aplicación por inhalación de compuestos activos como bronquiolíticos en forma de aerosoles de dosificación y soluciones para la inhalación, le corresponde una importancia especial a la aplicación de polvos para inhalación que contienen sustancias activas.

En el caso de sustancias activas, que presentan una actividad especialmente alta, se necesitan solamente pequeñas cantidades de la sustancia activa por cada dosis individual, para conseguir el deseado efecto terapéutico. En tales casos, para efectuar la preparación del polvo para inhalación, es necesario diluir la sustancia activa con sustancias auxiliares apropiadas. Por causa de la elevada proporción de una sustancia auxiliar, las propiedades del polvo para inhalación son influidas decisivamente por la

elección de la sustancia auxiliar. Para realizar la elección de la sustancia auxiliar le corresponde una importancia especial a su tamaño de granos. Cuanto más fina sea la sustancia auxiliar, tanto peores son por regla general sus propiedades de fluidez.

5 No obstante, unas buenas propiedades de fluidez son la condición previa para una elevada exactitud de dosificación al envasar y distribuir las dosis individuales del preparado, tal como por ejemplo en la producción de cápsulas (inhaletas) para la inhalación de polvos o para la dosificación de una embolada individual por parte del paciente, antes de la utilización de un inhalador de dosis múltiples. Por lo demás, el tamaño de granos de la sustancia auxiliar presenta una gran importancia para el
10 comportamiento de vaciado de las cápsulas en un inhalador al utilizarlo. Además, se ha demostrado que el tamaño de granos de la sustancia auxiliar tiene una fuerte influencia sobre la porción de sustancia activa del polvo para inhalación, esparcida de modo inhalable. Por "porción de sustancia activa inhalable o apta para inhalación" se entienden las partículas del polvo para inhalación, que al inhalar con el aire de la respiración se
15 transportan profundamente a las ramificaciones de los pulmones. El tamaño de partículas necesario para ello está situado entre 1 y 10 μm , preferiblemente por debajo de 6 μm .

Es misión del invento poner a disposición un polvo para inhalación que contenga tiotropio, el cual al mismo tiempo que posea una buena exactitud de dosificación (referida a la cantidad de sustancia activa y de mezcla de polvos que ha sido envasada por parte
20 del fabricante por cada cápsula, así como a la cantidad de sustancia activa esparcida y que llega a los pulmones mediante el proceso de inhalación por cada cápsula) y una pequeña variabilidad entre cargas, permita la aplicación de la sustancia activa con una elevada porción apta para inhalación. Es además misión del presente invento poner a disposición un polvo para inhalación que contenga tiotropio, que garantice un buen
25 comportamiento de vaciado de las cápsulas, si debiese pasar a utilizarse p.ej. mediante un inhalador, tal como se describe por ejemplo en el documento de solicitud de patente internacional WO 94/28958, al paciente o *in vitro* a través de un impactor o golpeador (*impinger*)

El hecho de que el tiotropio, particularmente el bromuro de tiotropio, ya en muy
30 pequeñas dosis presenta una alta actividad terapéutica, plantea requisitos adicionales a un polvo para inhalación que se haya de emplear con alta exactitud de dosificación. Por causa de la pequeña concentración de la sustancia activa en el polvo para inhalación, que se necesita para conseguir el efecto terapéutico, se debe garantizar un alto grado de homogeneidad de la mezcla de polvos y una pequeña fluctuación en el comporta-
35 miento de dispersión de una carga a otra de cápsulas con polvo. La homogeneidad de la mezcla de polvos así como también unas propiedades de dispersión poco fluctuantes contribuyen decisivamente a que la liberación de la porción de sustancia activa apta para

inhalaación se efectúe de modo reproducíble en cantidades de magnitud constante y por consiguiente con la variabilidad más pequeña que sea posible.

Correspondientemente, es además misión del presente invento poner a disposición un polvo para inhalaación que contenga tiotropio, que esté caracterizado por un elevado grado de homogeneidad y por uniformidad de la dispersabilidad. Además, el presente invento tiene como meta la puesta a disposición de un polvo para inhalaación, que permita la aplicación de la porción de sustancia activa apta para inhalaación con una variabilidad lo más pequeña que sea posible.

10 Descripción detallada del invento

Sorprendentemente, se encontró que las misiones mencionadas al comienzo de esta memoria se resuelven mediante los preparados en forma de polvo conformes al invento destinados a la inhalaación (esto es, polvos para inhalaación) que seguidamente se describen).

15 Correspondientemente, el presente invento se refiere a polvos para inhalaación que contienen de 0,04 a 0,8 % de tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizados porque la sustancia auxiliar consta de una mezcla de una sustancia auxiliar más gruesa con un tamaño medio de partículas de 15 a 80 μm y de una sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de partículas de 1 a 9 μm , siendo de 1 a 20 % la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares. Conforme al invento, se prefieren los polvos para inhalaación que contienen de 0,08 a 0,64 %, de modo especialmente preferido de 0,16 a 0,4 % de tiotropio.

25 Por tiotropio ha de entenderse el catión de amonio libre. Como ion de signo opuesto (anión) entran en consideración los de cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato. Entre estos aniones se prefiere el bromuro. Correspondientemente, el presente invento se refiere de modo preferente a polvos para inhalaación que contienen entre 0,048 y 0,96 % de bromuro de tiotropio. Presentan interés especial conforme al invento los polvos para inhalaación que contienen de 0,096 a 0,77 %, de modo especialmente preferido de 0,19 a 0,48 %, del bromuro de tiotropio.

35 El bromuro de tiotropio contenido preferentemente en los polvos para inhalaación conformes al invento, puede incluir consigo en la cristalización moléculas de disolvente. Preferiblemente, para la preparación de los polvos para inhalaación que contienen tiotropio conformes al invento se emplean los hidratos del bromuro de tiotropio, de modo especialmente preferido el monohidrato de bromuro de tiotropio. Correspondientemente, el presente invento concierne a polvos para inhalaación que contienen entre 0,05 y 1 %

del monohidrato de bromuro de tiotropio. Presentan interés especial conforme al invento los polvos para inhalación que contienen de 0,1 a 0,8 %, de modo especialmente preferido de 0,2 a 0,5 % del monohidrato de bromuro de tiotropio.

5 Los polvos para inhalación conformes al invento están caracterizados preferente-
mente porque la sustancia auxiliar consta de una mezcla de una sustancia auxiliar más
gruesa con un tamaño medio de partículas de 17 a 50 μm , de modo especialmente
preferido de 20 a 30 μm , y una sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de
partículas de 2 a 8 μm , de modo especialmente preferido de 3 a 7 μm . En tal caso, se
entiende por "el tamaño medio de partículas" en el sentido aquí utilizado el valor para el
10 50 % de la distribución en volumen medido con un difractorómetro de rayos láser, de
acuerdo con el método de dispersión en seco. Son preferidos los polvos para inhalación,
en los que la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de
sustancias auxiliares es de 3 a 15 %, de modo especialmente preferido de 5 a 10 %.

15 En el caso de los datos porcentuales mencionados dentro del marco del presente
invento se trata siempre de tantos por ciento en peso.

Si en el marco del presente invento se hace referencia a la designación de una
mezcla, ha de entenderse en este caso siempre una mezcla que se había obtenido por
mezclamiento de componentes que previamente se habían definido con nitidez.
Correspondientemente, como mezclas de sustancias auxiliares de las porciones de
20 sustancias auxiliares más gruesa y más fina han de entenderse solamente las mezclas
que se obtienen por mezclamiento de una componente de sustancia auxiliar más gruesa
con una componente de sustancia auxiliar más fina.

Las porciones de sustancias auxiliares más gruesa y más fina pueden constar de
sustancias químicamente iguales o químicamente diferentes, siendo preferidos los polvos
25 para inhalación en los que la porción de sustancia auxiliar más gruesa y la porción de
sustancia auxiliar más fina constan preferentemente del mismo compuesto químico.

Como sustancias auxiliares fisiológicamente inocuas, que pueden pasar a
utilizarse para la preparación de los polvos para inhalación conformes al invento, se
pueden mencionar por ejemplo monosacáridos (p.ej. glucosa o arabinosa), disacáridos
30 (p.ej. lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y poli-sacáridos (p.ej. dextranos), polialcoholes
(p.ej. sorbitol, manitol, xilitol), sales (p.ej. cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas
de estas sustancias auxiliares entre sí. Preferiblemente, pasan a utilizarse mono- o di-
sacáridos, siendo preferida la utilización de lactosa o glucosa, particularmente, pero no
exclusivamente, en forma de sus hidratos. En el sentido del invento pasa a utilizarse
35 como sustancia auxiliar de modo especialmente preferido la lactosa, de modo
sumamente preferido el monohidrato de lactosa.

Los polvos para inhalación conformes al invento se pueden aplicar por ejemplo

mediante inhaladores, que dosifican una dosis individual a partir de una carga de reserva mediante una cámara de medición (p.ej. según el documento de patente de los EE.UU. US 4570630 A) o a través de otras disposiciones de aparatos (p.ej. según el documento de solicitud de patente alemana DE 36 25 685 A). Preferiblemente, los polvos para inhalación conformes al invento se envasan sin embargo en cápsulas (en las denominadas inhaletas) que pasan a utilizarse en inhaladores, tal como se describen por ejemplo en el documento WO 94/28958.

Si el polvo para inhalación conforme al invento se debe de envasar en cápsulas (inhaletas) dentro del sentido de la utilización preferente que antes se menciona, se recomiendan unas cantidades de cargas envasadas por cápsula de 3 a 10 mg, preferiblemente de 4 a 6 mg, de polvo para inhalación. Éstas contienen entonces entre 1,2 y 80 µg de tiotropio. En el caso de una cantidad de carga envasada preferida por cápsula de 4 a 6 mg de polvo para inhalación, se han de contener por cápsula entre 1,6 y 48 µg, de modo preferido entre 3,2 y 38,4 µg, de modo especialmente preferido entre 6,4 y 24 µg de tiotropio. Un contenido, por ejemplo, de 18 µg de tiotropio, corresponde en tal caso a un contenido de aproximadamente 21,7 µg de bromuro de tiotropio.

Como consecuencia, las cápsulas con una cantidad de carga envasada de 3 a 10 mg del polvo para inhalación contienen de modo preferido conforme al invento entre 1,4 y 98,3 µg de bromuro de tiotropio. En el caso de una cantidad de carga envasada preferida por cápsula de 4 a 6 mg de polvo para inhalación, se han de contener por cápsula entre 1,9 y 57,8 µg, de modo preferido entre 3,9 y 46,2 µg y de modo especialmente preferido entre 7,7 y 28,9 µg de bromuro de tiotropio. Un contenido, por ejemplo, de 21,7 µg de bromuro de tiotropio corresponde en tal caso a un contenido de aproximadamente 22,5 µg de monohidrato de bromuro de tiotropio.

Como consecuencia, las cápsulas con una cantidad de carga envasada de 3 a 10 mg de polvo para inhalación contienen preferentemente entre 1,5 y 100 µg de monohidrato de bromuro de tiotropio. Con una cantidad de carga envasada preferida por cápsula de 4 a 6 mg de polvo para inhalación se han de contener por cápsula entre 2 y 60 µg, de modo preferido entre 4 y 48 µg, de modo especialmente preferido entre 8 y 30 µg de monohidrato de bromuro de tiotropio.

Los polvos para inhalación conformes al invento, correspondientemente a la misión en que se basa el presente invento, están caracterizados por un alto grado de homogeneidad en el sentido de la exactitud de dosificación individual. Ésta se encuentra en un margen de < 8 %, de modo preferido de < 6 %, de modo especialmente preferido de < 4 %.

Los polvos para inhalación conformes al invento son obtenibles de acuerdo con el modo de proceder seguidamente descrito.

Después de haber pesado e introducido los materiales de partida se efectúa en primer lugar la producción de la mezcla de sustancias auxiliares a partir de las fracciones definidas de la sustancia auxiliar más gruesa y de la sustancia auxiliar más fina. A continuación, se efectúa la preparación de los polvos para inhalación conformes al invento a partir de la sustancia activa y de la mezcla de sustancias auxiliares. Si el polvo para inhalación se debe de aplicar mediante inhaletas en inhaladores apropiados para ellas, a la producción del polvo para inhalación le sigue la producción de las cápsulas con un contenido de polvo.

En el procedimiento de producción seguidamente descrito, los componentes mencionados se emplean en las proporciones en peso que se describieron en las composiciones antes descritas de los polvos para inhalación conformes al invento. La producción de los polvos para inhalación conformes al invento se efectúa por mezclamiento de las porciones de sustancia auxiliar más gruesa con las porciones de sustancia auxiliar más fina y por subsiguiente mezclamiento de las mezclas de sustancias auxiliares así obtenidas con la sustancia activa. Para la preparación de la mezcla de sustancias auxiliares, las porciones de sustancias auxiliares más gruesa y más fina se incorporan en un apropiado recipiente mezclador. La adición de ambos componentes se efectúa preferiblemente a través de un granulador con tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,1 a 2 mm, de modo especialmente preferido de 0,3 a 1 mm, de modo sumamente preferido de 0,3 a 0,6 mm. Preferiblemente, la sustancia auxiliar más gruesa se dispone previamente y a continuación se incorpora en el recipiente mezclador la porción de sustancia auxiliar más fina. De modo preferido, en el caso de este proceso de mezclamiento, la adición de ambos componentes se efectúa en porciones, disponiéndose previamente en primer lugar una parte de la sustancia auxiliar más gruesa y a continuación se añaden alternadamente la sustancia auxiliar más fina y la sustancia auxiliar más gruesa. Es especialmente preferido en el caso de la preparación de la mezcla de sustancias auxiliares, la incorporación con tamizado de modo alternado, en capas, de ambos componentes. Preferiblemente, la incorporación con tamizado de ambos componentes se efectúa de modo alternado cada vez en 15 a 45 capas, de modo especialmente preferido cada vez en 20 a 40 capas. El proceso de mezclamiento de ambas sustancias auxiliares puede efectuarse ya durante la adición de ambos componentes. No obstante, de modo preferible, se mezcla tan sólo después de haber incorporado con tamizado por capas ambos constituyentes.

Después de haber preparado la mezcla de sustancias auxiliares, ésta y la sustancia activa se incorporan en un recipiente mezclador apropiado. La sustancia auxiliar utilizada presenta un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm , preferiblemente de 1 a 6 μm , de modo especialmente preferido de 2 a 5 μm . La adición de ambos

componentes se efectúa preferiblemente a través de un granulador con tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,1 a 2 mm, de modo especialmente preferido de 0,3 a 1 mm, de modo sumamente preferido de 0,3 a 0,6 mm. Con preferencia se dispone previamente la mezcla de sustancias auxiliares y a continuación se incorpora la sustancia activa en el recipiente mezclador. De modo preferido, en este proceso de mezclamiento la adición de ambos componentes se efectúa en porciones. Es especialmente preferida en el caso de la preparación de la mezcla de sustancias auxiliares la incorporación con tamizado de modo alternado, en capas, de ambos componentes. Preferiblemente, la incorporación con tamizado de ambos componentes se efectúa de modo alternado cada vez en 25 a 65 capas, de modo especialmente preferido cada vez en 30 a 60 capas. El proceso de mezclamiento de la mezcla de sustancias auxiliares con la sustancia activa se puede efectuar ya durante la adición de ambos componentes. Preferiblemente, no obstante, se mezcla tan sólo después de haber incorporado con tamizado por capas ambos constituyentes.

La mezcla de polvos así obtenida se puede hacer pasar eventualmente de nuevo una vez o múltiples veces a través de un granulador con tamiz y se puede someter en cada caso a continuación a un proceso adicional de mezclamiento.

Un aspecto del presente invento se refiere a un polvo para inhalación que contiene tiotropio, que es obtenible de acuerdo con los modos de proceder precedentemente descritos.

Si, dentro del marco del presente invento, se utiliza el concepto de sustancia activa, éste ha de entenderse como referencia al tiotropio. Una referencia al tiotropio, que constituye el catión de amonio libre, corresponde conforme al invento a una referencia al tiotropio en forma de una sal (sal de tiotropio), que contiene un anión como ion de signo opuesto. Como sales de tiotropio que se pueden emplear dentro del marco del presente invento, han de entenderse los compuestos que, además de tiotropio, contienen como ion de signo opuesto (anión) el de cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato. Dentro del marco del presente invento, entre todas las sales de tiotropio se prefiere el bromuro de tiotropio. Las referencias al bromuro de tiotropio han de entenderse dentro del marco del presente invento siempre como referencias a todas las modificaciones amorfas y cristalinas posibles del bromuro de tiotropio. Éstas pueden incluir consigo por ejemplo moléculas del disolvente en la estructura cristalina. Entre todas las modificaciones cristalinas del bromuro de tiotropio, se prefieren conforme al invento las que incluyen consigo agua (hidratos). De modo especialmente preferido, dentro del marco del presente invento se puede emplear el monohidrato de bromuro de tiotropio.

Para la preparación de las formulaciones conformes al invento, es necesario en

5 primer lugar poner a disposición el tiotropio en una forma utilizable para la administración farmacéutica. Preferiblemente, para ello, el bromuro de tiotropio, que se puede preparar como se divulga en el documento EP 418.716 A1, se somete a una etapa de cristalización adicional. Dependiendo de la elección de las condiciones de reacción y del disolvente, se obtienen en tales casos modificaciones cristalinas diferentes. Estas modificaciones se pueden diferenciar por ejemplo mediante DSC (*Differential Scanning Calorimetry* = calorimetría con barrido diferencial). La siguiente Tabla recopila los puntos de fusión determinados mediante DSC de diferentes modificaciones cristalinas del bromuro de tiotropio en dependencia respecto del disolvente.

10

Disolvente	DSC
Metanol	228°C
Etanol	227°C
Etanol y agua	229°C
15 Agua	230°C
Isopropanol	229°C
Acetona	225°C
Acetato de etilo	228°C
20 Tetrahidrofurano	228°C

20

Para las finalidades de la preparación de la formulación conforme al invento, se ha manifestado como especialmente apropiado el monohidrato de bromuro de tiotropio. El diagrama de DSC del monohidrato de bromuro de tiotropio presenta dos señales características. La primera señal endotérmica, relativamente ancha, entre 50 y 120°C, ha de atribuirse a la deshidratación del monohidrato de bromuro de tiotropio para dar la forma anhidra. El segundo máximo endotérmico, relativamente nítido, a $230 \pm 5^\circ\text{C}$, ha de coordinarse con la fusión de la sustancia. Estos datos se obtuvieron mediante un aparato Mettler DSC 821 y se evaluaron mediante el paquete STAR de programa lógico (software) de Mettler. Estos datos, así como también los otros valores mencionados en la tabla precedente, se obtuvieron con una velocidad de calentamiento de 10 °K/min.

25

30

Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación más amplia del presente invento, pero sin limitar la extensión del invento a las formas de realización ilustrativas siguientes.

35

Materiales de partida

En los siguientes Ejemplos, como sustancia auxiliar más gruesa se utiliza el monohidrato de lactosa (200M). Éste se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV

International, 5480 Veghel/NL (= Holanda) bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

5 En los siguientes Ejemplos, como sustancia auxiliar más fina se utiliza el monohidrato de lactosa (de 5 μ m). Éste se puede obtener por procedimientos corrientes (desmenuzamiento a tamaños de micrómetros = micronización) a partir de monohidrato de lactosa 200 M. El monohidrato de lactosa 200 M se puede adquirir por ejemplo de la entidad DMV International, 5480 Veghel/NL bajo la denominación de producto Pharmatose 200M.

10 **Preparación del monohidrato de bromuro de tiotropio**

15 En un apropiado recipiente de reacción se incorporan 15,0 kg de bromuro de tiotropio en 25,7 kg de agua. La mezcla se calienta a 80-90°C y se agita a temperatura constante, hasta tanto que resulte una solución transparente. Carbón activo (0,8 kg), humedecido con agua, se suspende en 4,4 kg de agua, esta mezcla se introduce en la
20 solución que contiene bromuro de tiotropio y se enjuaga posteriormente con 4,3 kg de agua. La mezcla así obtenida se agita a 80-90°C durante por lo menos 15 min y a continuación se filtra a través de un filtro caliente en un aparato previamente calentado a una temperatura de la envoltura de 70°C. El filtro se enjuaga posteriormente con 8,6 kg de agua. El contenido del aparato se enfría a 3-5°C por 20 minutos hasta llegar a una
25 temperatura de 20-25°C. Mediando enfriamiento con agua fría, el aparato se enfría adicionalmente a 10-15°C y la cristalización se completa mediante agitación posterior durante por lo menos una hora. El material cristalizado se aísla a través de un secador con filtro de succión, la papilla cristalina aislada se lava con 9 l de agua fría (a 10-15°C) y de acetona fría (a 10-15°C). Los cristales obtenidos se secan a 25°C durante 2 horas en una corriente de nitrógeno.

Rendimiento: 13,4 kg de monohidrato de bromuro de tiotropio (86 % del teórico).

30 El monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, así obtenido, se desmenuza a tamaños de micrómetros de acuerdo con procedimientos conocidos, a fin de poner a disposición la sustancia activa en forma del tamaño medio de partículas que corresponde a las especificaciones conforme al invento.

Seguidamente se describe cómo se puede efectuar la determinación del tamaño medio de partículas de los diferentes constituyentes de la formulación conformes al invento.

A) Determinación del tamaño de partículas de la lactosa finamente dividida:**Aparato de medición y ajustes**

La manipulación de los aparatos se efectúa en concordancia con las instrucciones de manipulación del fabricante.

5

Aparato de medición: espectrómetro por difracción de rayos láser
HELOS (SympaTec)

Unidad para dispersar: aparato dispersador en seco RODOS con
embudo de aspiración (SympaTec)

10

Cantidad de las muestras: a partir de 100 mg

Aportación del producto: en un canal vibratorio Vibri,
de la entidad SympaTec

Frecuencia del canal vibratorio: aumentando desde 40 hasta 100 %

15

**Duración de la aportación de las
muestras:**

de 1 a 15 s (en el caso de 100 mg)

Distancia focal: 100 mm (margen de medición: 0,9 - 175 μ m)

Tiempo de medición: aproximadamente 15 s (en el caso de 100 mg)

Tiempo del ciclo: 20 ms

Iniciación/detención a: 1 % en el canal 28

20

Gas dispersador: aire a presión:

Presión: 3 bar

Depresión: máxima

Modalidad de evaluación: HRLD

25

Preparación previa de las muestras y aportación de los productos

Por lo menos 100 mg de la sustancia de ensayo se pesan e incorporan sobre una tarjeta. Con una tarjeta adicional se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño. El polvo se esparce luego de modo distribuido finamente sobre la mitad delantera del canal vibratorio (a partir de alrededor de 1 cm del borde delantero).

30

Después del comienzo de la medición se hace variar la frecuencia del canal vibratorio desde aproximadamente 40 % hasta 100 % (hacia el final de la medición). El tiempo, durante el que se aporta en cada caso la muestra total, es de 10 a 15 s (segundos).

B) Determinación del tamaño de partículas del monohidrato de bromuro de tiotropio, micronizado:

Aparato de medición y ajustes

5 La manipulación de los aparatos se efectúa en concordancia con las instrucciones de manipulación del fabricante.

	Aparato de medición:	espectrómetro por difracción de rayos láser HELOS (SympaTec)
10	Unidad para dispersar:	aparato dispersador en seco RODOS con embudo de aspiración (SympaTec)
	Cantidad de las muestras:	a partir de 50 mg - 400 mg
	Aportación del producto:	en un canal vibratorio Vibri, de la entidad SympaTec
	Frecuencia del canal vibratorio:	aumentando desde 40 hasta 100 %
15	Duración de la aportación de las muestras:	de 15 a 25 s (en el caso de 200 mg)
	Distancia focal:	100 mm (margen de medición 0,9 - 175 µm)
	Tiempo de medición:	aproximadamente 15 s (en el caso de 200 mg)
	Tiempo del ciclo:	20 ms
20	Iniciación y detención a:	1 % en el canal 28
	Gas dispersador:	aire a presión:
	Presión:	3 bar
	Depresión:	máxima
25	Modalidad de evaluación:	HRLD

Preparación previa de las muestras y aportación de los productos

30 Aproximadamente 200 mg de la sustancia de ensayo se pesan e incorporan sobre una tarjeta. Con una tarjeta adicional se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño. El polvo se esparce luego de modo distribuido finamente sobre la mitad delantera del canal vibratorio (a partir de alrededor de 1 cm del borde delantero). Después del comienzo de la medición se hace variar la frecuencia del canal vibratorio desde aproximadamente 40 % hasta 100 % (hacia el final de la medición). La aportación de la muestra debe ser en lo posible continua. La cantidad del producto no debe ser sin embargo tampoco demasiado grande, para que se consiga una dispersión suficiente. El

35 período de tiempo durante el que se aporta la totalidad de la muestra es, para 200 mg, p.ej. de aproximadamente 15 a 25 s.

C) Determinación del tamaño de partículas de la lactosa 200 M:

Aparato de medición y ajustes

La manipulación de los aparatos se efectúa en concordancia con las instrucciones de manipulación del fabricante

5	Aparato de medición:	espectrómetro por difracción de rayos láser HELOS (SympaTec)
	Unidad dispersadora:	aparato dispersador en seco RODOS con embudo de aspiración (SympaTec)
10	Cantidad de muestras:	500 mg
	Aportación del producto:	en un canal vibratorio del tipo VIBRI, Sympatec
	Frecuencia del canal vibratorio:	aumentando de 18 a 100 %
	Distancia focal (1):	200 mm (intervalo de medición 1,8 - 350 µm)
	Distancia focal (2):	500 mm (intervalo de medición 4,5 - 875 µm)
15	Tiempo de medición/ tiempo de espera	10 s
	Tiempo de un ciclo	10 ms
	Iniciación y detención a:	1 % en el canal 19
	Presión:	3 bar
20	Depresión:	máxima
	Modalidad de evaluación:	HRLD

Preparación de las muestras y aportación de los productos

25	Aproximadamente 500 mg de la sustancia de ensayo se pesan e incorporan sobre una tarjeta. Con una tarjeta adicional se desintegran todos los aglomerados de mayor tamaño. El polvo se transfiere al embudo del canal vibratorio. Se ajusta una distancia de 1,2 a 1,4 mm entre el canal vibratorio y el embudo. Después del comienzo de la medición se aumenta el ajuste de amplitud del canal vibratorio desde 0 hasta 40 %, hasta que se ajuste un flujo continuo del producto. Después de ello se reduce a una amplitud de	
30	aproximadamente 18 %. Hacia el final de la medición se aumenta la amplitud a 100 %.	

Acerca de los aparatos

Para la producción de los polvos para inhalación conformes al invento pueden encontrar utilización las máquinas y los aparatos siguientes:

Recipiente mezclador o mezclador de polvos: Mezclador de ruedas gigantes 200 L; tipo: DFW80N-4; fabricante: Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen, Alemania).

5 Granulador con tamiz: Quadro Comil: tipo: 197-S; entidad Joisten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach, Alemania).

Ejemplo 1:

1.1: Mezcla de sustancias auxiliares

10 Como componente de sustancia auxiliar más gruesa se emplean 31,82 kg del monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M). Como componente de sustancia auxiliar más fina se emplean 1,68 kg del monohidrato de lactosa (de 5 µm). En los 33,5 kg de mezcla de sustancias auxiliares que se obtienen a partir de ellos, la proporción del componente de sustancia auxiliar más fina es de 5 %.

15 A través de un apropiado granulador con tamiz, provisto de un tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,5 mm, se disponen previamente en un recipiente mezclador apropiado alrededor de 0,8 a 1,2 kg del monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M). A continuación, se incorporan con tamizado por capas de modo alternado el monohidrato de lactosa (de 5 µm) en porciones de aproximadamente 0,05
20 a 0,07 kg y el monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M) en porciones de 0,8 a 1,2 kg. El monohidrato de lactosa para finalidades de inhalación (200M) y el monohidrato de lactosa (de 5 µm) se añaden en 31 y 30 capas respectivamente (tolerancia ± 6 capas).

25 Los constituyentes incorporados con tamizado se mezclan a continuación (mezclamiento: a 900 revoluciones).

1.2: Mezcla final

30 Para la preparación de la mezcla final se emplean 32,87 kg de la mezcla de sustancias auxiliares (1.1) y 0,13 kg del monohidrato de bromuro de tiotropio, desmenuzado a tamaño de micrómetros. En los 33,0 kg del polvo para inhalación obtenido a partir de ello la proporción de sustancia activa es de 0,4 %.

35 A través de un apropiado granulador con tamiz, provisto de un tamiz que tiene una anchura de mallas de 0,5 mm, se disponen previamente en un recipiente mezclador apropiado alrededor de 1,1 a 1,7 kg de la mezcla de sustancias auxiliares (1.1). A continuación se incorporan con tamizado por capas de modo alternado el monohidrato de bromuro de tiotropio en porciones de aproximadamente 0,003 kg y la mezcla de sustancias auxiliares (1.1) en porciones de 0,6 a 0,8 kg. La adición de la mezcla de

sustancias auxiliares y la de la sustancia activa se efectúan en 46 y 45 capas respectivamente (tolerancia: ± 9 capas).

Los constituyentes incorporados con tamizado se mezclan a continuación (mezclamiento: a 900 revoluciones). La mezcla final se hace pasar todavía dos veces más a través de un granulador con tamiz y a continuación se entremezcla en cada caso (mezclamiento: a 900 revoluciones).

Ejemplo 2

Con la mezcla obtenida según el Ejemplo 1 se obtienen cápsulas para inhalación (inhaletas) que tienen la siguiente composición:

	Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
	Monohidrato de lactosa (200M):	5,2025 mg
	Monohidrato de lactosa (de 5 μ m)	0,2750 mg
15	<u>Cápsulas de gelatina dura:</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

Ejemplo 3

Cápsulas para inhalación que tienen la composición:

20	Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
	Monohidrato de lactosa (200M):	4,9275 mg
	Monohidrato de lactosa (de 5 μ m)	0,5500 mg
	<u>Cápsulas de gelatina dura:</u>	<u>49,0 mg</u>
25	Total:	54,5 mg

El polvo para inhalación necesario para la producción de las cápsulas se obtuvo por analogía al Ejemplo 1.

Ejemplo 4

Cápsulas para inhalación que tienen la composición:

5	Monohidrato de bromuro de tiotropio:	0,0225 mg
	Monohidrato de lactosa (200M):	5,2025 mg
	Monohidrato de lactosa (de 5 μ m)	0,2750 mg
	<u>Cápsulas de gelatina dura:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,50 mg

10 El polvo para inhalación necesario para la producción de las cápsulas se obtuvo por analogía al Ejemplo 1.

15 En el sentido del presente invento ha de entenderse por tamaño medio de partículas el valor en μ m, en el que un 50 % de las partículas procedentes de la distribución de volúmenes poseen un tamaño de partículas menor o igual en comparación con el valor indicado. Para la determinación de la distribución sumatoria de la distribución de tamaños de partículas se aplica el método de medición de difracción de rayos láser/dispersión en seco.

REIVINDICACIONES

1. Polvos para inhalación que contienen de 0,04 a 0,8% de tiotropio en mezcla con una sustancia auxiliar fisiológicamente inocua, caracterizados porque la
5 sustancia auxiliar consta de una mezcla de una sustancia auxiliar más gruesa con un tamaño medio de partículas de 15 a 80 μm y de una sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de partículas de 1 a 9 μm , siendo de 1 a 20 % la proporción de la sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares.
2. Polvos para inhalación según la reivindicación 1, caracterizados porque
10 el tiotropio se presenta en forma de su cloruro, bromuro, yoduro, metano-sulfonato, para-tolueno-sulfonato o metil-sulfato.
3. Polvos para inhalación según la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque contienen entre 0,048 y 0,96 % del bromuro de tiotropio.
4. Polvos para inhalación según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3,
15 caracterizados porque contienen entre 0,05 y 1 % del monohidrato de bromuro de tiotropio.
5. Polvos para inhalación según una de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, caracterizados porque la sustancia auxiliar consta de una mezcla de una sustancia auxiliar más gruesa con un tamaño medio de partículas de 17 a 50 μm y de una
20 sustancia auxiliar más fina con un tamaño medio de partículas de 2 a 8 μm .
6. Polvos para inhalación según una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5, caracterizados porque la proporción de sustancia auxiliar más fina en la cantidad total de sustancias auxiliares es de 3 a 15 %.
7. Polvos para inhalación según una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6,
25 caracterizados porque la sal de tiotropio empleada presenta un tamaño medio de partículas de 0,5 a 10 μm .
8. Polvos para inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque como sustancias auxiliares encuentran utilización monosacáridos, disacáridos, oligo- y poli-sacáridos, polialcoholes, sales o mezclas de estas sustancias
30 auxiliares entre sí.
9. Polvos para inhalación según la reivindicación 8, caracterizados porque como sustancias auxiliares encuentran utilización glucosa, arabinosa, lactosa, sacarosa, maltosa, dextranos, sorbitol, manitol, xilitol, cloruro de sodio, carbonato de calcio o mezclas de estas sustancias auxiliares entre sí.
- 35 10. Polvos para inhalación según la reivindicación 9, caracterizados porque como sustancias auxiliares encuentran utilización glucosa o lactosa, o mezclas de estas sustancias auxiliares entre sí.

- 5 11. Procedimiento para la producción de los polvos para inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque en una primera etapa se mezclan las porciones de la sustancia auxiliar más gruesa con las porciones de la sustancia auxiliar más fina y en una etapa subsiguiente la mezcla de sustancias auxiliares así obtenida se reúne con la sal de tiotropio.
12. Polvos para inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 10, obtenibles según la reivindicación 11.
13. Utilización de un polvo para inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 10 o según la reivindicación 12 como medicamento.
- 10 14. Utilización de un polvo para inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 10 o según la reivindicación 12 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades en las cuales las sales de tiotropio pueden desarrollar una utilidad terapéutica.
- 15 15. Utilización según la reivindicación 14, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del asma o de la COPD.
16. Utilización de un polvo para inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 10 o según la reivindicación 12 para la producción de una cápsula (inhaleta).
- 20 17. Cápsula (inhaleta), caracterizada por una cantidad de carga envasada de 3 a 10 mg de un polvo para inhalación según una de las reivindicaciones 1 a 10 o según la reivindicación 12.
18. Cápsula (inhaleta) según la reivindicación 17, caracterizada porque contiene entre 1,2 y 80 µg de tiotropio.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str 223, 60323 Frankfurt am Main R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

10903
00569
40

0276

LA SUSCRITA CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

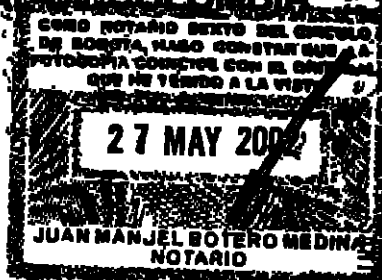
Que el señor Dr. Hanns Paul Tutenberg ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Mainz en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Boehringer Ingelheim Pharma KG, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Dieter Laudien y Dr. Heinz Gerd Kläs, quienes en su calidad de apoderados, y cuya firma fue autenticada ante el Notario señor Alfred Fuchs, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Abril 30, 1998

Teresita Garcia Romero
TERESITA GARCIA ROMERO
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre
Fondo Rotatorio

US\$ 6.00
US\$ 100.00

LUZ ARPIAGA DE HERBER
TRADUCTA Y AL INTERPRETE OFICIAL
Luz Arpiaga de Herber
Resolución No 598 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
141058
Teresita
COPIA FIRMADA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE PRESENTA
LAS FUNCIONES INDICADAS
JEFE DE LEGALIZACIONES
98 MAY 11 AM 11 32
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

CONSEJO
• FRA

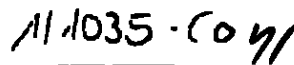
EXHIBIT
MARSHALL ISLANDS

141028



REPRODUCTION OF THE
ORIGINAL

23 MAY 14 1911:35



Para patentes, modelos y dibujos; marcas de fábrica y de servicios; nombres comerciales y enseñas.

ICH (wir) Unterzeichnende (r) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

German

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados, para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos;

Außerdem erteile ich (ertellen wir) den oben genannten Rechtsanwälten die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und bei Unlautearem Wettbewerb zu erlangen. Zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor sämtlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob diese rechtsprechende Gewalt ausüben oder nicht, vor allem vor den Verwaltungsbehörden, vor der Verwaltungsgerichtsbarkeit und Gerichten, als auch vor den Schiedsgerichten und zwar in allen Fragen, die sich auf folgende Angelegenheiten beziehen: a) Erlangung von Patenten für Erfindungen, b) Eintragung von Marken, c) Eintragung von Zeichnungen, d) Eintragung von Modellen, e) Eintragung von Warenzeichen, f) Eintragung von Handelsnamen, g) Eintragung von Werbeslogans, h) Eintragung von Geschäftsgeheimnissen, i) Eintragung von Geschäftsarten und



D. GAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-11 (MINUTA N° 12.1.1.1.)

actones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Herkunftsbezeichnungen, ihre Erneuerung, Übertragung, Änderung des Namens oder des Geschäftssitzes, den freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nützungsbeiträgen für diese Rechte; b) Klagen wegen Unlauteren Wettbewerbs, Verbraucherschutz, Widersprüchen und Einsprüchen, verwaltungsrechtlicher und gerichtlicher Löschung, Nichtigkeit, einstweiligen Verfügungen Konzessionen von Lizenzen, der "tutela" und allgemein für zivil-, straf- und verwaltungsrechtlichen und verwaltungsgerichtlichen Prozessen, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen und die wir betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen sie ebenfalls dazu, in allen oben genannten Angelegenheiten einen Unterbeauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen, zu schlichten, Prozesssachverhalte anzuerkennen, zurückzutreten, zu quittieren, in Empfang zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht bevollmächtigter Personen zu genehmigen.

Geschehen und unterzeichnet am/Dado y firmado hoy February 25th, 1998

In/en Ingelheim am Rhein
Boehringer Ingelheim Pharma KG
ppa. ppa.
Unterschrift [Signature] Firma [Signature]
Dr. Laudien Dr. Kläs

LEGALIZACION

BEGLAUBIGUNG

Es necesaria la legalización con certificado consular sobre la existencia legal de la compañía, que éste ejerce su objeto social y que la persona que otorga el poder está autorizada para ello. A este efecto les solicitamos que muestren al Cónsul las pruebas que acreditan estos hechos.

Es wird eine Beglaubigung und eine Konsularbescheinigung darüber benötigt, daß die Gesellschaft rechtlich besteht, daß sie ihren Gesellschaftszweck erfüllt und daß die Person, die die Vollmacht erteilt, dazu rechtlich befugt ist. Zu diesem Zweck bitten wir Sie höflich, dem Konsul die entsprechenden Nachweise vorlegen zu wollen.

UR.Nr. 449 /98

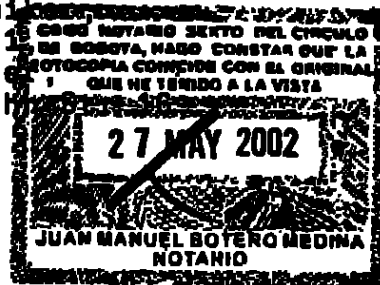
Vorstehende, vor mir gefertigte Namensunterschriften von:

1. Herrn Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11
2. Herrn Dr. Heinz Gerd K l ä s, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55599 Gau Bickelheim, Ludwig-Jahn-Straße 10

mir bekannt,

beglaubige ich hiermit.

Ingelheim am Rhein, den 25. Februar 1998/hö

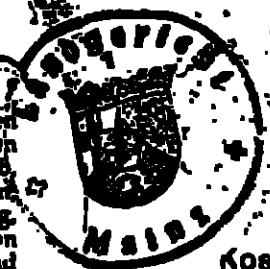


N o t a r

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

ng
de
die
ck
en

ng
de
die
ck
en



Kostenberechnung:

Gebühr für Legalisa-
tion

(Wert: DM *7.00,-*)

JVKostO. v. 26.7.1957

BGBI. I S. 581

DM *20,-*

Mainz, den *8.* März 1998

[Signature]

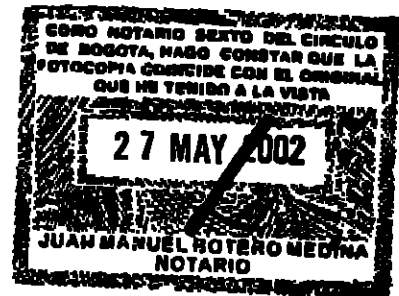
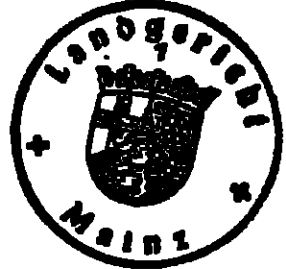
Amtsinspektor

910 E 1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Alfred Fuchs in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels werden hierdurch bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
gesetzlich befugt war.

Mainz, den sechsten März
neunzehnhundertachtundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(*Dr. Hanns Paul Rüttenberg*)



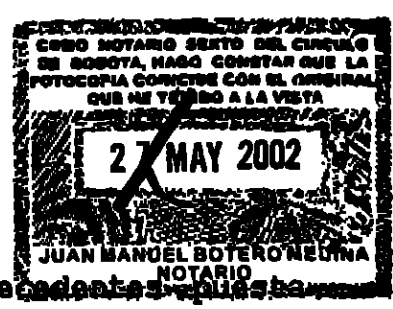
TRADUCCION OFICIAL No. 6543

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente

(A continuación de un documento escrito en español y alemán, por medio del cual los señores Dr. Dieter Ludien y Dr. Heinz Gerd Kläs, obrando en nombre de la firma Boehringer Ingelheim Pharma KG, domiciliada en Ingelheim am Rhein, Alemania, nombran como representantes y otorgan poder a favor de GERMAN CAVELIER, tpa 832, GONZALO PERDOMO, tpa 831, EMILIO FERRERO, tpa 31929, y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4° No. 72-35, Bogotá:)

Dado y firmado el 25 de febrero de 1998 en Ingelheim am Rhein, RFA.

Protocolo notarial No. 891/98



Certifico la autenticidad de las firmas anteriores

ante mí por los señores

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Químico
domiciliado en 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 Minjusticia

2. Dr. Heinz Gerd Klas, , Dipl. Químico
domiciliado en 55599 Gau Bickelheim,
Ludwig-Jahn-Str. 16

a quienes conozco en persona.

Ingelheim am Rhein, 25 de febrero de 1998/jó

Fdo.: firma ilegible

Notario

(sello redondo en tinta:)

Alfred Fuche - Notario de Ingelheim am Rhein

Costas

Derechos de legalización

Valor: DM 5.000)

JVKostO de 26.7.1967

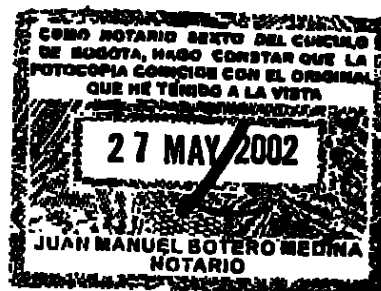
BGBI. I Pag. 861

DM 20,-

Mainz, 8 de marzo de 1998

Fdo.: firma ilegible

Inspector



LUZ AFRICA DE HERBER
TRADUCTORA Y INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.508 Minjusticia

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario Alfred Fuchs, de Ingelheim am Rhein, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, 6 de marzo de mil novecientos noventa y ocho

El Presidente del Tribunal Regional

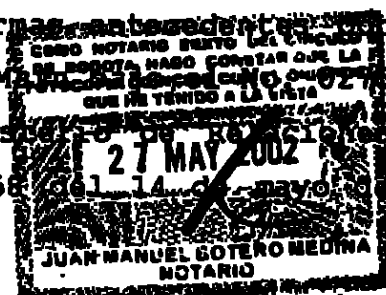
Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hans Paul Töttenberg)

(sello redondo en tinta:)

Tribunal Regional de Mainz

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Frankfurt am Main, Alemania del 30 de abril de 1998 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 141058 del 14 de mayo de 1998.



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 10 de julio de 1998.

LUZ ARIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
Luz Ariaga de Herber
Resolución No. 899 de 1998

NO SE SUPLE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 15 12:17

JEFE DE LEGALIZACIONES
CAPITAL DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

461949
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
[Firma]
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA
27 JUL 1998
REPUBLICA DE COLOMBIA
BOGOTA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 MAR 2002
JUAN MANUEL ESTEBAN MEDINA
NOTARIO

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Poder conferido el: 25-02-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

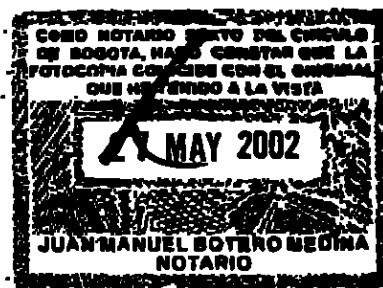
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. Nº 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Señalé de Bogotá D. C. _____

Ante mí **JUAN MANUEL BOTERO MEDINA**

10 JUN. 1998

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Identificación personal, _____

Recebo
por haber recibido
de

Identificación personal, _____

2877924

438019

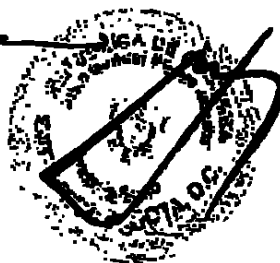
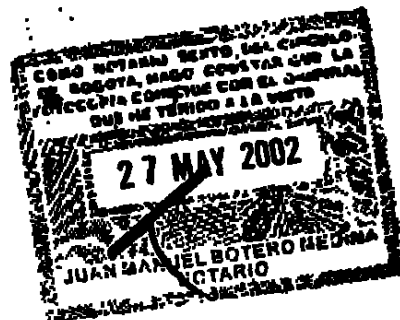
y la(s) libreta(s) con _____

832-1800-
31929

Se me presentó en Bogotá y se me presentaron que la(s) firma(s) que
se me presentó en Bogotá y se me presentaron que la(s) firma(s) que
se me presentó en Bogotá y se me presentaron que la(s) firma(s) que
se me presentó en Bogotá y se me presentaron que la(s) firma(s) que

Juan Carlos

Emilio





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 890176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 20,914
FECHA : ABRIL 1 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02045199 00000000 Folios: 77
Fecha (HUB): 2002-05-27 16:53:29
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9087339	01/04/2002	37,092,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	1 378,000.00

SUM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Colo 10903-041-001-4.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN

Radicación 02045199 00000000 Folios 77
Fecha (UND): 2002-05-27 16:53:29
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD [] []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [] [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [] [X]
- Descripción de la invención [] [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [] []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [] [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA [] []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [] []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [] []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [] []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [] []

COMPLETA []

INCOMPLETA [] []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado [] []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [] []
- Representación gráfica del esquema de trazado [] []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [] []

COMPLETA []

INCOMPLETA [] []

Firma Responsable

Fecha

1054 27 11 2002
Votación: 1054
011 PCT-PATENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES