



Industria y Comercio

02 092076 00

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 02092076 00000000

Folios: 56

Fecha (MRE): 2002-10-11 10:14:34

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

corrección del petitorio folio 71

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA KG.** (VER FLS 71 y SS.)sociedad constituida y existe de acuerdo
con las leyes de la República Federal de
Alemania.Dirección: D-55216 Ingelheim am Rhein,
República Federal de AlemaniaDomicilio: Ingelheim am Rhein,
República Federal de Alemania.

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35'

Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11

E-mail: cavelier@caveller.Com

Domicilio: Bogotá, Colombia

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre:

1- **Jürgen DÄMMGEN**
Mittelbuecherstrasse 1/2,
88416 Ochsenhausen,
República Federal de Alemania.2- **Randolph SEIDLER**
Buchauer Strasse 5/1,
88441 Mittlbiberach
República Federal de Alemania.2- **Brian GUTH**Kirchensteige 12,
88447 Warthausen
República Federal de Alemania.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/04034Fecha: 7 de abril de 2001Publicación Internacional No. WO 01/78699 A3Fecha: 25 de octubre de 2001

6

Título (54)

**USO DE SUSTANCIAS BRADICÁRDICAS PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES DE MIOCARDIO RELACIONADAS CON LA HIPERTROFIA
Y NUEVAS COMBINACIONES DE MEDICAMENTOS**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/00

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DE. _____	13 de abril de 2000	100 18 401.4

9 Comprobante de pago No.: 02-80.083 Fecha: 10 de septiembre de 2002

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:**

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 

llr

10903
005694



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

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

0276

LA SUSCRITA CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Dr. Hanns Paul Tüttenberg 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.

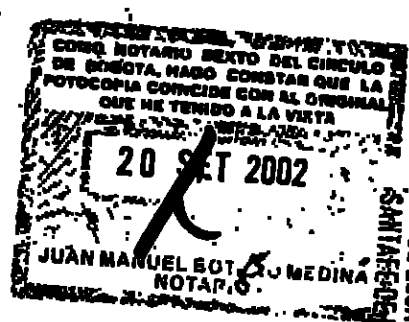
Que la empresa Boehringer Ingelheim Pharma KG; es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

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

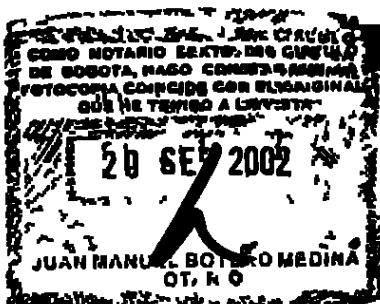
Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre: US\$ 6.00
Fondo Rotatorio: US\$ 100.00



LUZ ARRIAGA DE HERBER
LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
141058
Teresita
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
98 MAY 11 AM 11:32
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

CONS. RA

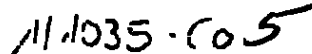


1028

1000

20111111

20111111



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

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

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediénciento a la dispuesto en el párrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante suplente, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, según su intención de no ejercer la representación, hará la declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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, enseñas, 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:

ernenne(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches GERMAN CAVELIER (Rechtsanwaltsausweis Nr. 832), GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 831), EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 31929) und LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsausweis Nr. 23555), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª Nº 72-35 zu meinen (unseren) Prozeßbevollmächtigten (GERMÁN CAVELIER zum Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge - zu seinen Stellvertretern) in allen Angelegenheiten, die das Gewerbliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zustellungen entgegenzunehmen und Prozeßbevollmächtigten und außergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn GERMAN CAVELIER bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer vorübergehenden oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt, wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat. In diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide, in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Absicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen. Sollte eine Verhinderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beendigung der Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können GERMAN CAVELIER oder aber - je nach Fall die entsprechenden Stellvertreter, die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Stellvertretung gilt als aufgehoben.

Außerdem erteile ich (erteilen wir) den oben genannten Rechtsanwälten die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und bei Unlauterem 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, Gebrauchsmustern, Industriezeichnungen, die Eintragung von Warenzeichen, Verbandszeichen, Defensivmarken, Dienstleistungsmarken, Werbeslogans, Handelsnamen und Emblemen, Gemüsearten und

Weiter:



acciones 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 Geschäftszwecks, den freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nutzungsabtrennungen 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

Firma

Dr. Laudien

Dr. Klös

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 ~~Laub~~ ^{Laub}, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55129 ~~Ingelheim am Rhein~~ ^{Ingelheim am Rhein} Straße 11,
2. Herrn Dr. Heinz ~~Laub~~ ^{Laub}, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55598 ~~Ingelheim am Rhein~~ ^{Ingelheim am Rhein} Ludwig-Jahn-Str.16,

mir bekannt,

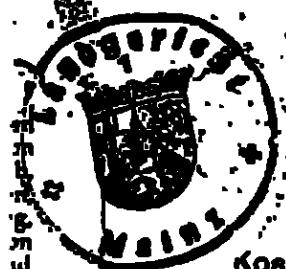
beglaubige ich hiermit:

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.



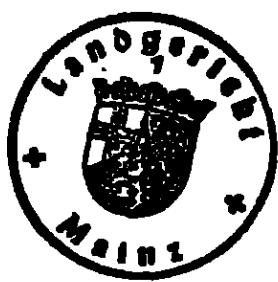
Se
id
ht
nn
zu
le
zu

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 Tüttenberg)

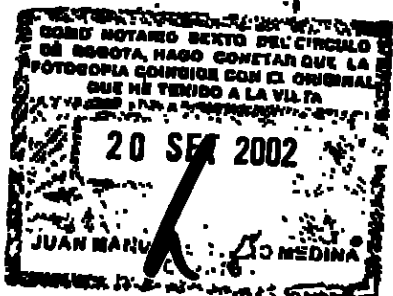


Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisa-
tion
(Wert: DM 7.00,-)
JVKostO. v. 26.7.1967
SGB. I S. 881
DM 20,-
Mainz, den 8. MRZ. 1998

[Signature]

Amtsinspektor

Se
ek
n



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:)

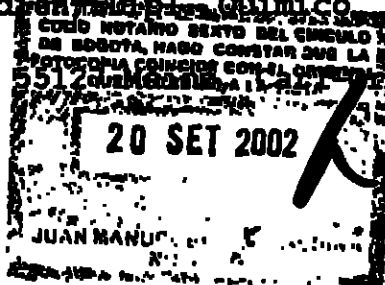
Dado y firmado el 25 de febrero de 1998 en Ingelheim am Rhein, RFA.

Protocolo notarial No. 891/98

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puesta ante mí por los señores

1. Dr. Dieter Ludien, ~~Dr. Dieter Ludien~~ Químico

domiciliado en 5512, ~~Química~~ Hoff-Straße 11,



LUZ APAYAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

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

a quienes conozco en persona.

Ingelheim am Rhein, 25 de febrero de 1998/j8

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

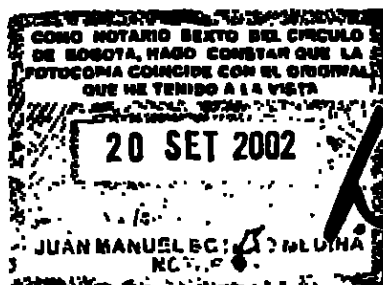
BGBI. I Pag. 861

DM 20,-

Mainz, 8 de marzo de 1998

Fdo.: firma ilegible

Inspector



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

[Signature]

Resolución No.598 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 Tüttenberg)

(sello redondo en tinta:)

Tribunal Regional de Mainz

EXCELENCIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ
27/03/98
12121

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Frankfurt am Main bajo el No. 0276 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 ORIGINAL. Se deja copia en los archivos de estas oficinas para su conservación.

Santafé de Bogotá, 10 de julio de 1998

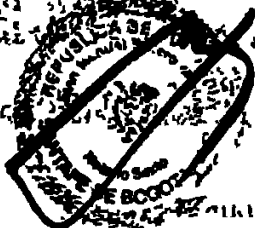
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA COMPROBADA CON EL ORIGINAL ES FIEL Y COMPLETA.
20 JUL 2000
JUAN MANUEL BOTAS MEDINA
NOTARIO

LUZ AFRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Manjuacla

COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRM(A)

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL(LOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFÉ DE BOGOTÁ.

12 JUL 1898



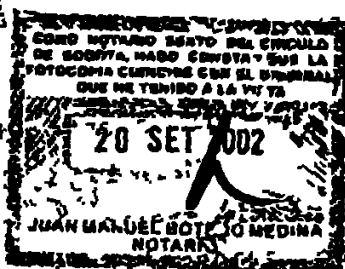
NO SE PUEDE RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 15 12 17

JEFE DE LEGISLACIONES
PANTIFICADORA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

661949
CITA PARA ABRIR EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



10

CAVELIER

AB GAD S

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

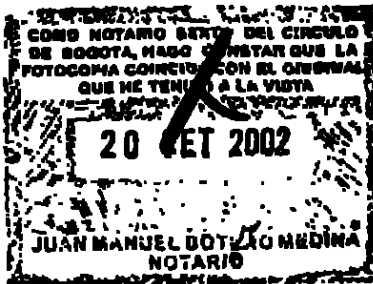
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

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

Sede de Bogotá D. C.

10 JUN. 1998

Ante mí JUAN MANUEL GUTIERREZ YEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Comparación, presencia, etc.

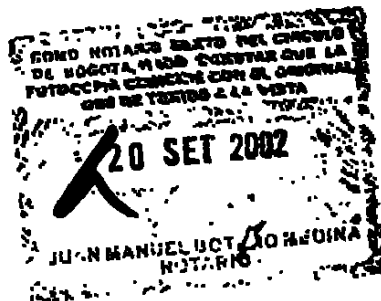
[Firma manuscrita]

[Firma manuscrita]
2877924
438019

y la(s) libreta(s) con
832 — 31929

de libreta(s) en Bogotá y le certificaré que la(s) firma(s) que
se le presenten en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
se le entregó el original de la(s) libreta(s) y que
se le entregó la(s) libreta(s) con diligencia.

[Firma manuscrita]



[Firma manuscrita]



Eingang CD Patents

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

28. Juni 2002

SB	gesehen	erledigt
28	(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum	Internationales Büro



INTERNATIONALES PATENTWESEN (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

ERFASST

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. Oktober 2001 (25.10.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/78699 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/00, 31/4168, 31/55, 45/06, A61P 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04034

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. April 2001 (07.04.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 18 401 A 13. April 2000 (13.04.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG (DE/DE); 55218 Ingelheim/Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DÄMMGEN, Jürgen (DE/DE); Mittelbuecherstrasse 1/2, 88416 Ochsenhausen (DE). GUTH, Brian (US/DE); Kirchensteige 12, 88447 Warthausen (DE). SEIDLER, Randolph (DE/DE); Buchauer Strasse 5/1, 88441 Mittelbiberach (DE).

(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches 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, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 20. Juni 2002

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

(54) Title: USE OF BRADYCARDIAC SUBSTANCES IN THE TREATMENT OF MYOCARDIAL DISEASES ASSOCIATED WITH HYPERTROPHY AND NOVEL MEDICAMENT COMBINATIONS

A3 (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON BRADYCARDICA BEI DER BEHANDLUNG VON MIT HYPERTROPHIE EINHERGEHENDEN MYOCARDERKRANKUNGEN UND NEUE ARZNEIMITTELKOMBINATIONEN

WO 01/78699 A3 (57) Abstract: The invention relates to a novel use of bradycardiac substances such as a Ca²⁺ channel blocker, beta-receptor blockers or i₁ channel blockers, the i₁ channel blockers being preferred. Said substances are optionally used in combination with a cardio-active substance for inducing the regression of myocardial diseases associated with hypertrophy, in particular for treating idiopathic hypertrophic cardiomyopathies (HCM) in humans and domestic animals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die neue Verwendung von bradykarden Substanzen wie einen Ca²⁺ Kanal Blocker, Beta-Rezeptorenblocker oder i₁-Kanalblocker, wobei die i₁-Kanalblocker bevorzugt sind, gegebenenfalls in Kombination mit einer herzwirksamen Substanz zur Induktion der Regression von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, insbesondere zur Behandlung von idiopathischen hypertrophischen Kardiomyopathien (HCM) bei Mensch und Haustier.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No.
PCT/EP 01/04034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/00 A61K31/4168 A61K31/55 A61K45/06 A61P9/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GREGOR, P. ET AL: "Use of Verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy" COR ET VASA, vol. 28, no. 6, 1986, pages 404-412, XP001024692 abstract	1,2,7,8
X	HARTMANN A. ET AL: "Persisting effect of Calcium-channel blockers on left ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy after 14 years' treatment" ANGIOLOGY, vol. 47, no. 8, 1996, pages 765-773, XP001024817 abstract	1,2,7,8

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 December 2001

Date of making of the international search report

27.12.01

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Bazzanini, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.

PCT/EP 01/04034

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TOSHIMA H. ET AL: "Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy" JAPANESE HEART JOURNAL, vol. 27, no. 5, 1986, pages 701-715, XP001024687 abstract	1,2,7,8
X	KOBER G. ET AL: "Clinical cardiology: hypertrophic cardiomyopathy. Long-term verapamil versus propranolol treatment of hypertrophic cardiomyopathy in matched pairs of patients" CIRCULATION SUPPLEMENT, ABSTRACTS FROM THE 60TH SCIENTIFIC SESSION, vol. 76, no. 4, 1987, page IV-248 XP001024696 paragraph '0988!	1,2,7,8
X	EPSTEIN S.E. ET AL: "Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy" CIRCULATION, vol. 64, no. 3, 1981, XP001024694 abstract	1,2,7,8
X	DATABASE WPI Section PQ, Week 199747 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class P31, AN 1997-510672 XP002179143 & RU 2 078 536 C (UKR CARDIOLOGY RES INST), 10 May 1997 (1997-05-10) abstract	1,2,7,8
X	WO 00 02543 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); GASPARO MARC DE (C) 20 January 2000 (2000-01-20) claims 1,4-6,8	1,2,7,8
X	"The Extra Pharmacopoeia, 30th Edition", THE PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON XP002179142 page 668, left-hand column Paragraph with the title: calcium-channel blockers	1,2,7,8
	--- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

13

Int. J. Appl. No.
PCT/EP 01/04034

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHINKE T (REPRINT) ET AL: "Beneficial effects of heart rate reduction on cardiac mechanics and energetics in patients with left ventricular dysfunction" JAPANESE CIRCULATION JOURNAL-ENGLISH EDITION, (DEC 1999) VOL. 63, NO. 12, PP. 957-964. PUBLISHER: BLACKWELL SCIENCE ASIA, 54 UNIVERSITY ST, P O BOX 378, CARLTON VICTORIA 3053, AUSTRALIA. ISSN: 0047-1828., XP001041863 KOBE UNIV, SCH MED, DEPT INTERNAL MED 1, CHUO KU, 7-5-2 KUSUNOKI CHO, KOBE, HYOGO 6500014, JAPAN (Reprint) page 957, left-hand column, line 1 -page 958, left-hand column, line 4 page 961, left-hand column, line 43-56 page 962, left-hand column, line 54 -right-hand column, line 26 page 963, left-hand column, line 4-17	1-4,7,8
A	RIEU, J. P. (1) ET AL: "Synthesis and bradycardia activity of a series of substituted 3-aminoalkyl-2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-ones as potent antiischemics" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (1993) VOL. 28, NO. 9, PP. 683-691. , XP001041845 page 683, left-hand column, line 1 -right-hand column, line 2	1-8
A	EP 0 471 388 A (THOMAE GMBH DR K) 19 February 1992 (1992-02-19) cited in the application page 1, line 1 -page 2, line 5 claims 1-3,5	1-8
A	US 5 595 987 A (LASKER STEVEN ET AL) 21 January 1997 (1997-01-21) column 2, line 45-52 column 3, line 25 -column 4, line 26	1-8
A	NICHOLLS D P ET AL: "CARDIO VASCULAR EFFECTS OF ALINIDINE AND PROPRANOLOL ALONE AND IN COMBINATION WITH HYDRALAZINE IN NORMAL MAN." BR J CLIN PHARMACOL, (1983) 15 (1), 21-30, XP001041903 page 21, paragraph 7 -page 22, paragraph 1 tables 1-6 page 28, left-hand column, last line -right-hand column, last line	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 01/04034

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

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

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

Although claim no 7 relates to a method for the treatment of the human/animal body, a search was carried out and was based on the indicated effects of the compound/composition.

2. ☒ Claims Nos.: 1, 2, 7, 8 in part.
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210.

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

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

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

See supplemental sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not advise payment of any additional fee.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-8

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

Remark on Protest



The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210

The International Searching Authority found that this International Application contains several inventions or groups of inventions, as follows:

1. Claims nos: 1, 2, 7, 8 in part

Medicament for treating myocardial diseases associated with hypertrophy, containing a Ca^{++} channel blocker as a bradycardiac substance not in a medicament combination, and the use of the Ca^{++} channel blocker in the production of said medicament.

2. Claims nos: 1, 2, 6, 7, 8 in part

Medicament for treating myocardial diseases associated with hypertrophy, containing a Ca^{++} channel blocker as a bradycardiac substance and a cardioglycoside as a cardio-active compound, and the use of a Ca^{++} channel blocker and a cardioglycoside in the production of said medicament.

3. Claims nos: 1, 2, 6, 7, 8 in part

Medicament for treating myocardial diseases associated with hypertrophy, containing a Ca^{++} channel blocker as a bradycardiac substance and a vasodilator as a cardio-active compound, and the use of a Ca^{++} channel blocker and a vasodilator in the production of said medicament.

4. Claims nos: 1, 2, 6, 7, 8 in part

Medicament for treating myocardial diseases associated with hypertrophy, containing a Ca^{++} channel blocker as a bradycardiac substance and an ACE inhibitor as a cardio-active compound, and the use of a Ca^{++} channel blocker and an ACE inhibitor in the production of said medicament.

5. Claims nos: 1, 2, 6, 7, 8 in part

Medicament for treating myocardial diseases associated with hypertrophy, containing a Ca^{++} channel blocker as a bradycardiac substance and an angiotensin-II-antagonist as a cardio-active compound, and the use of a Ca^{++} channel blocker and an angiotensin-II-antagonist in the production of said medicament.

6. Claims nos: 1, 2, 7, 8 in part

Medicament for treating myocardial diseases associated with hypertrophy, containing a beta-receptor blocker as a bradycardiac substance not in a medicament combination, and the use of the beta-receptor blocker in the production of said medicament.

7. Claims nos: 1, 2, 6, 7, 8 in part

Medicament for treating myocardial diseases associated with hypertrophy, containing a beta-receptor blocker as a bradycardiac substance and a cardio-active compound (cardioglycoside, vasodilator, ACE inhibitor, angiotensin-II-antagonist), and the use of the beta-receptor blocker and the cardio-active compound in the production of said medicament.

8. Claims nos: 1-5, 7, 8 in part

Medicament for treating myocardial diseases associated with hypertrophy, containing an if-channel blocker as a bradycardiac substance not in a medicament combination, and the use of the if-channel blocker in the production of said medicament.

9. Claims nos: 1-8 in part

Medicament for treating myocardial diseases associated with hypertrophy, containing an if-channel blocker as a bradycardiac substance and a cardio-active compound (cardioglycoside, vasodilator, ACE inhibitor, angiotensin-II-antagonist), and the use of the if-channel blocker and the cardio-active compound in the production of said medicament.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 01/04034

FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210

Continuation of field I.2

Claims nos: 1, 2, 7, 8 in part

The relevant patent claims nos. 1, 2, 7 and 8 relate to compounds, each characterised by a desirable peculiarity or property, namely a bradycardiac substance (if-channel blocker).

The patent claims therefore cover all products etc. having the aforementioned peculiarity or property, of which only a small portion are supported by the patent application in the description according to the terms of PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. Aside from this, the patent claims also lack clarity under the terms of PCT Article 6, in attempting to define the compound by the result that is sought in each case. This absence of clarity is also such that it makes it impossible to conduct a meaningful and complete search encompassing the entire scope of protection sought. The search therefore focussed on parts of the patent claims that seemed to be clear, supported or disclosed according to the aforementioned terms, namely the parts relating to the products that are explained in the description on page 1, paragraph 1 and in the patent claims nos. 4 and 5 (zatebradine, cilobradine, alinidine).

The applicant is therefore advised that patent claims, or sections of patent claims relating to inventions for which no international search report was drafted, cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination of subject matter, for which no search has been conducted. This is also the case, irrespective of whether the claims are amended following receipt of the international search report (PCT Article 19) or during any PCT Chapter II procedure whereby the applicant submits new patent claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Jonal Application No

PCT/EP 01/04034

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
RU 2078536	C	10-05-1997	RU 2078536 C1	10-05-1997
WO 0002543	A	20-01-2000	AU 5034999 A	01-02-2000
			BR 9912021 A	03-04-2001
			CN 1312715 T	12-09-2001
			WO 0002543 A2	20-01-2000
			EP 1096932 A2	09-05-2001
			NO 20010113 A	09-03-2001
EP 0471388	A	19-02-1992	DE 3736866 A1	11-05-1989
			AT 91418 T	15-07-1993
			AU 607012 B2	21-02-1991
			AU 2443888 A	04-05-1989
			DE 3882381 D1	19-08-1995
			DK 603688 A	01-05-1991
			EP 0313945 A2	03-05-1991
			EP 0471388 A2	19-02-1992
			HK 175896 A	27-09-1996
			HU 48464 A2	28-06-1989
			JP 2138123 A	28-05-1990
			JP 2665357 B2	22-10-1997
			KR 9611240 B1	21-08-1996
			US 5516773 A	14-05-1996
			ZA 8808090 A	25-07-1990
US 5595987	A	21-01-1997	NONE	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
X	TOSHIMA H. ET AL: "Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy" JAPANESE HEART JOURNAL, Bd. 27, Nr. 5, 1986, Seiten 701-715, XP001024687 Zusammenfassung	1,2,7,8
X	KOBER G. ET AL: "Clinical cardiology: hypertrophic cardiomyopathy. Long-term verapamil versus propranolol treatment of hypertrophic cardiomyopathy in matched pairs of patients" CIRCULATION SUPPLEMENT, ABSTRACTS FROM THE 60TH SCIENTIFIC SESSION, Bd. 76, Nr. 4, 1987, Seite IV-248 XP001024696 Absatz '0988!	1,2,7,8
X	EPSTEIN S.E. ET AL: "Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy" CIRCULATION, Bd. 64, Nr. 3, 1981, XP001024694 Zusammenfassung	1,2,7,8
X	DATABASE WPI Section PQ, Week 199747 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class P31, AN 1997-510672 XP002179143 & RU 2 078 536 C (UKR CARDIOLOGY RES INST), 10. Mai 1997 (1997-05-10) Zusammenfassung	1,2,7,8
X	WO 00 02543 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); GASPARO MARC DE (C) 20. Januar 2000 (2000-01-20) Ansprüche 1,4-6,8	1,2,7,8
X	"The Extra Pharmacopoeia, 30th Edition", THE PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON XP002179142 Seite 668, linke Spalte Absatz mit dem Titel: Calcium-channel blockers	1,2,7,8

-/-

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	SHINKE T (REPRINT) ET AL: "Beneficial effects of heart rate reduction on cardiac mechanics and energetics in patients with left ventricular dysfunction" JAPANESE CIRCULATION JOURNAL-ENGLISH EDITION, (DEC 1999) VOL. 63, NO. 12, PP. 957-964. PUBLISHER: BLACKWELL SCIENCE ASIA, 54 UNIVERSITY ST, P O BOX 378, CARLTON VICTORIA 3053, AUSTRALIA. ISSN: 0047-1828., XP001041863 KOBE UNIV, SCH MED, DEPT INTERNAL MED 1, CHUO KU, 7-5-2 KUSUNOKI CHO, KOBE, HYOGO 6500014, JAPAN (Reprint) Seite 957, linke Spalte, Zeile 1 -Seite 958, linke Spalte, Zeile 4 Seite 961, linke Spalte, Zeile 43-56 Seite 962, linke Spalte, Zeile 54 -rechte Spalte, Zeile 26 Seite 963, linke Spalte, Zeile 4-17	1-4,7,8
A	RIEU, J. P. (1) ET AL: "Synthesis and bradycardia activity of a series of substituted 3-aminoalkyl-2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-ones as potent antiischemics" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (1993) VOL. 28, NO. 9, PP. 683-691. , XP001041845 Seite 683, linke Spalte, Zeile 1 -rechte Spalte, Zeile 2	1-8
A	EP 0 471 388 A (THOMAE GMBH DR K) 19. Februar 1992 (1992-02-19) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 1 -Seite 2, Zeile 5 Ansprüche 1-3,5	1-8
A	US 5 595 987 A (LASKER STEVEN ET AL) 21. Januar 1997 (1997-01-21) Spalte 2, Zeile 45-52 Spalte 3, Zeile 25 -Spalte 4, Zeile 26	1-8
A	NICHOLLS D P ET AL: "CARDIO VASCULAR EFFECTS OF ALINIDINE AND PROPRANOLOL ALONE AND IN COMBINATION WITH HYDRALAZINE IN NORMAL MAN." BR J CLIN PHARMACOL, (1983) 15 (1), 21-30, XP001041903 Seite 21, Absatz 7 -Seite 22, Absatz 1 Tabellen 1-6 Seite 28, linke Spalte, letzte Zeile -rechte Spalte, letzte Zeile	1-8

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

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

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 7 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. 1,2,7,8 teilweise
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgeleitet sind.

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

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

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☒ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
1-8
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1,2,7,8 teilweise

Arzneimittel zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, enthaltend einen Ca++ Kanalblocker als bradykarde Substanz nicht in einer Arzneimittelkombination und Verwendung des Ca++ Kanalblockers zur Herstellung dieses Arzneimittels.

2. Ansprüche: 1,2,6,7,8 teilweise

Arzneimittel zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, enthaltend einen Ca++ Kanalblocker als bradykarde Substanz und ein Herzglycosid als herzwirksame Verbindung und Verwendung eines Ca++ Kanalblockers und eines Herzglycosides zur Herstellung dieses Arzneimittels.

3. Ansprüche: 1,2,6,7,8 teilweise

Arzneimittel zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, enthaltend einen Ca++ Kanalblocker als bradykarde Substanz und einen Vasodilatator als herzwirksame Verbindung und Verwendung eines Ca++ Kanalblockers und eines Vasodilatators zur Herstellung dieses Arzneimittels.

4. Ansprüche: 1,2,6,7,8 teilweise

Arzneimittel zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, enthaltend einen Ca++ Kanalblocker als bradykarde Substanz und einen ACE-Hemmer als herzwirksame Verbindung und Verwendung eines Ca++ Kanalblockers und eines ACE-Hemmers zur Herstellung dieses Arzneimittels.

5. Ansprüche: 1,2,6,7,8 teilweise

Arzneimittel zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, enthaltend einen Ca++ Kanalblocker als bradykarde Substanz und einen Angiotensin-II-Antagonisten als herzwirksame Verbindung und Verwendung eines Ca++ Kanalblockers und eines Angiotensin-II-Antagonisten zur Herstellung dieses Arzneimittels.

6. Ansprüche: 1,2,7,8 teilweise

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Arzneimittel zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, enthaltend einen Beta-Rezeptorenblocker als bradykarde Substanz nicht in einer Arzneimittelkombination und Verwendung des Beta-Rezeptorenblockers zur Herstellung dieses Arzneimittels.

7. Ansprüche: 1,2,6,7,8 teilweise

Arzneimittel zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, enthaltend einen Beta-Rezeptorenblocker als bradykarde Substanz und eine herzwirksame Verbindung (Herzglycosid, Vasodilatator, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-antagonisten) und Verwendung des Beta-Rezeptorenblockers und der herzwirksamen Verbindung zur Herstellung dieses Arzneimittels.

8. Ansprüche: 1-5,7,8 teilweise

Arzneimittel zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, enthaltend einen If-Kanalblocker als bradykarde Substanz nicht in einer Arzneimittelkombination und Verwendung des If-Kanalblockers zur Herstellung dieses Arzneimittels.

9. Ansprüche: 1-8 teilweise

Arzneimittel zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, enthaltend einen If-Kanalblocker als bradykarde Substanz und eine herzwirksame Verbindung (Herzglycosid, Vasodilatator, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-antagonisten) und Verwendung des If-Kanalblockers und der herzwirksamen Verbindung zur Herstellung dieses Arzneimittels.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1,2,7,8 teilweise

Die geltenden Patentansprüche 1,2,7 und 8 beziehen sich auf Verbindungen, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich eine bradykarde Substanz (If-Kanalblocker). Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte wie in der Beschreibung auf Seite 1, Absatz 1, und in den Patentansprüchen 4 und 5 erläutert (Zatebradine, Cilobradine, Alinidine).

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abzeichen

PCT/EP 01/04034

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
RU 2078536	C	10-05-1997	RU 2078536 C1	10-05-1997
WO 0002543	A	20-01-2000	AU 5034999 A	01-02-2000
			BR 9912021 A	03-04-2001
			CN 1312715 T	12-09-2001
			WO 0002543 A2	20-01-2000
			EP 1096932 A2	09-05-2001
			NO 20010113 A	09-03-2001
EP 0471388	A	19-02-1992	DE 3736866 A1	11-05-1989
			AT 91418 T	15-07-1993
			AU 607012 B2	21-02-1991
			AU 2443888 A	04-05-1989
			DE 3882381 D1	19-08-1993
			DK 603688 A	01-05-1989
			EP 0313945 A2	03-05-1989
			EP 0471388 A2	19-02-1992
			HK 175896 A	27-09-1996
			HU 48464 A2	28-06-1989
			JP 2138123 A	28-05-1990
			JP 2665357 B2	22-10-1997
			KR 9611240 B1	21-08-1996
			US 5516773 A	14-05-1996
			ZA 8808090 A	25-07-1990
US 5595987	A	21-01-1997	KEINE	

02. Nov. 2001

SB	gesehen	erledigt
3.5		PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LAUDIEN, Dieter
Boehringer Ingelheim GmbH
CD Patents
55216 Ingelheim/Rhein
ALLEMAGNE

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

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

EINGEGANGEN

07. NOV. 2001

ERFASST

Date of mailing (day/month/year) 25 October 2001 (25.10.01)		Filed.....	
Applicant's or agent's file reference 5/1290-FL		IMPORTANT NOTICE	
International application No. PCT/EP01/04034	International filing date (day/month/year) 07 April 2001 (07.04.01)	Priority date (day/month/year) 13 April 2000 (13.04.00)	
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, 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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,

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 25 October 2001 (25.10.01) under No. WO 01/78689

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 18 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 18-month time limit.

Note that 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).

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and the PCT Applicant's Guide, Volume II.

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
--	---

Eingang 8 Patente

PATENT COOPERATION TREATY

03. Dez. 2001

EINGEGANGEN from the INTERNATIONAL BUREAU

55	gesehen	erlebet	PCT
8/11			

04.02.2001

To:

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

LAUDIEN, Dieter
Boehringer Ingelheim GmbH
CD Patents
55216 Ingelheim/Rhein
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)

23 November 2001 (23.11.01)

Applicant's or agent's file reference

5/1290-FL

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/EP01/04034

International filing date (day/month/year)

07 April 2001 (07.04.01)

Priority date (day/month/year)

13 April 2000 (13.04.00)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR

National : AU, BG, CA, CN, CZ, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, PT, SD, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 38(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

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

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

ALI SOLEIMAN

Telephone No. (41-22) 338.83.38

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/ _____

PCT

KAPITEL II

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 5/1290	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/04034	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 07/04/2001	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 13/04/2000	
Bezeichnung der Erfindung Verwendung von Bradycardica bei der Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen und neue Arzneimittelkombinationen			
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 D-55216 Ingelheim/Rhein DE		Telefonnr.: 07351-54-7592	
		Telefaxnr.: 07351-54-4377	
		Fernschreiber:	
		Registrierungsnr. 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.) DÄMMGEN, Jürgen Mittelbacherstrasse 1/2 88416 Ochsenhausen 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.) GUTH, Brian Kirchensteige 12 88447 Warthausen DE			
Staatsangehörigkeit (Staat): US		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
☒ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.			

Blatt Nr. ...2...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/04034

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.)

SEIDLER, Randolph
Buchauer Strasse 5/1
88441 Mittelbiberach
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):

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.: 06132-77-2282
LAUDIEN, Dieter BOEHRINGER INGELHEIM GMBH CD Patents D-55216 Ingelheim/Rhein Deutschland	Telefaxnr.: 06132-77-4377
	Fernschreibnr.:
	Registrierungsnr. des Anwalts beim Amt:
☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und stattdessen 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). <i>(Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)</i>	
* 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 <i>(das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II gebunden sind)</i>	
mit Ausnahme der folgenden Staaten, die der Anmelder nicht benennen möchte:	

Blatt Nr. ...4...

Internationales Aktenzeichen
PCT/ EP 01/04034

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:			Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen	
			erhalten	nicht erhalten
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 auflisten)	:	Blätter	☐	☐

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 auflisten):
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. Kläs	i. V.  Dr. Rothemel
---	---

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 unterrichtet
4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.
5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.

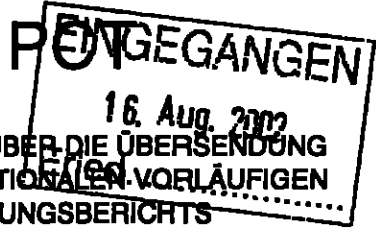
Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

26
1
1

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An: LAUDIEN, Dieter BOEHRINGER INGELHEIM GMBH CD Patents D-55216 Ingelheim/Rhein ALLEMAGNE	Eingang CD Patents 15. Aug. 2002	 MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS (Regel 71.1 PCT)												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;">SB</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">gesehen</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">erledigt</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">6/2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td style="text-align: right;"> Absenddatum (Tag/Monat/Jahr) </td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td style="text-align: right;">14.08.2002</td> </tr> </table>			SB	gesehen	erledigt	6/2					Absenddatum (Tag/Monat/Jahr)			14.08.2002
SB	gesehen	erledigt												
6/2														
		Absenddatum (Tag/Monat/Jahr)												
		14.08.2002												
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 5/1290		WICHTIGE MITTELUNG												
Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/04034	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 07/04/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/04/2000												
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 alle 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.

- AB
- k am Hr. Obrecht

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 im 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 den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Über die Entscheidung, ob die beanspruchte Erfindung patentfähig ist oder nicht, kann jedes ausgewählte Amt Kriterien aufstellen, die zusätzlich zu oder abweichend von denen sind, die dem internationalen vorläufigen Prüfungsbericht zugrundeliegen (siehe Artikel 27 (5), 33 (5)). Zusätzliche Kriterien können z.B. einschließen: Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Exner, K Tel. +49 89 2399-7826
---	--



27

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 5/1290	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/418)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/04034	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 07/04/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/04/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/00		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.		

1. Dieser 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 7 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 Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
- Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben 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 12/10/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 14.08.2002
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 - 4485	Bevollmächtigter Beauftragter Young, A Tel. Nr. +49 89 2399 7811 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-10 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-8 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer 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 computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/04034

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ Ansprüche Nr. 7.

Begründung:

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. in Bezug auf N, IS und IA beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP01/04034**

- ☒ die Ansprüche eingeschränkt.
 - ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
 - ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
- ☐ erfüllt ist
 - ☐ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
- ☐ alle Teile.
 - ☒ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. 1-5,7 und 8 teilweise beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-5 and 8
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-5 and 8
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-5 and 8
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

In Bezug auf Sektion III:

Der Anspruch 7 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieses Anspruches kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

In Bezug auf Sektion IV:

Der wegen mangelnder Einheitlichkeit im internationalen Recherchenbericht vorgebrachte Einwand wird aufrechterhalten.

Die Anmelderin hat mit Ihrem Schreiben vom 18 April 2002 um eingehende Sachprüfung der im Internationalen Recherchenbericht als Erfindung 8 definierten Ansprüche (1-5, 7 und 8 teilweise) gebeten.

Arzneimittel zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, enthaltend einen if-Kanalblocker als bradykarde Substanz nicht in einer Arzneimittelkombination und Verwendung des if-Kanalblockers zur Herstellung dieses Arzneimittels.

Die unter Sektion V genannten Ausführungen beziehen sich deshalb ausschließlich auf die oben genannte Erfindung 8.

In Bezug auf Sektion V:

1. Die folgenden im Internationalen Recherchenbericht genannten Dokumente werden als relevanter Stand der Technik erachtet:
 D1: SHINKE T (REPRINT) ET AL: 'Beneficial effects of heart rate reduction on cardiac mechanics and energetics in patients with left ventricular dysfunction' JAPANESE CIRCULATION JOURNAL-ENGLISH EDITION, (DEC 1999) VOL. 63, NO. 12, PP. 957-964. PUBLISHER: BLACKWELL SCIENCE ASIA, 54 UNIVERSITY ST, P O BOX 378, CARLTON VICTORIA 3053, AUSTRALIA. ISSN: 0047-1828., XP001041863 KOBE UNIV, SCH MED, DEPT INTERNAL MED 1, CHUO KU, 7-5-2 KUSUNOKI CHO, KOBE, HYOGO 6500014, JAPAN (Reprint)
 D2: RIEU, J. P. (1) ET AL: 'Synthesis and bradycardia activity of a series of substituted 3-aminoalkyl-2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin -4-ones as potent antiischemics' EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, (1993) VOL. 28, NO. 9, PP. 683-691., XP001041845

- D3: EP-A-0 471 388 (THOMAE GMBH DR K) 19. Februar 1992 (1992-02-19) in der Anmeldung erwähnt
- D4: US-A-5 595 987 (LASKER STEVEN ET AL) 21. Januar 1997 (1997-01-21)
- D5: NICHOLLS D P ET AL: 'CARDIO VASCULAR EFFECTS OF ALINIDINE AND PROPRANOLOL ALONE AND IN COMBINATION WITH HYDRALAZINE IN NORMAL MAN.' BR J CLIN PHARMACOL, (1983) 15 (1), 21-30, XP001041903
2. Die Sachprüfung beschränkt sich, wie im Schreiben der Anmelderin vom 18 April 2002 gefordert, auf die Erfindung 8 (Ansprüche 1-5, 7 und 8 teilweise).
Die Anmeldung betrifft deshalb, Arzneimittel zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myokarderkrankungen, enthaltend einen if-Kanalblocker als bradykarde Substanz und Verwendung des if-Kanalblockers zur Herstellung eines Arzneimittels.
 3. Die Anmelderin wird darauf hingewiesen, dass die Ansprüche 1-5 im Format der ersten medizinischen Verwendung eingereicht wurden. Somit beschränkt sich der Schutzbereich dieser Ansprüche nicht auf die genannte Verwendung zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehender Myocarderkrankungen, sondern umfasst die therapeutische Verwendung an sich.
Über Anspruch 7 wird kein Gutachten erstellt, siehe Sektion III.
Die Auslegung des Schutzbereiches von Anspruch 8 erscheint unklar, Art 6 PCT. Anspruch 8 scheint als Verwendungs-Anspruch im Sinne der zweiten medizinischen Verwendung formuliert. Aber der Wortlaut des Anspruches hält sich nicht an die exakte Formulierung für eine zweite medizinische Verwendung (siehe Richtlinien, Teil C-IV, 4.2), sondern definiert "zur Behandlung geeignet". Somit bleibt zumindest ein Zweifel ob das Merkmal "zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myokarderkrankungen" als beschränkend oder nicht interpretiert werden soll.
 4. Dokument D1 (siehe Zusammenfassung) offenbart die therapeutische Verwendung von Zatebradine zur Behandlung von Herzinsuffizienz.
Dokument D2 (siehe S. 683, introduction) beschreibt die therapeutische Verwendung von Alinidine, Zatebradine und Cilobradine.
Dokument D3 (siehe Ansprüche) bezieht sich auf die Verwendung von Zatebradine zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Dokument D4 (siehe Ansprüche) offenbart ebenfalls die Verwendung von Zatebradine zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Dokument D5 (siehe S. 28, rechte Spalte letzter Absatz) beschreibt Alinidine für die Behandlung des arteriellen Bluthochdrucks.

Der Gegenstand der Ansprüche 1-5 ist somit nicht neu im Sinne des Artikels 33 (2) PCT, gegenüber der Offenbarung von D1-D5.

Der Gegenstand des Anspruches 8 wird ebenfalls als nicht neu erachtet, Artikel 33 (2) PCT (siehe auch Klarheitseinwand unter Punkt 3).

Es wird jedoch festgestellt, dass die Verwendung von Zatebradine, Cilobradine und Alinidine zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen im genannten Stand der Technik weder offenbart noch nahegelegt ist.

5. Die Definition der Wirksubstanz nach Anspruch 3 als I_r -Kanalblocker ist rein funktional und somit unklar, im Sinne des Artikels 6 PCT.
Dieser Einwand könnte ausgeräumt werden, indem die Anmelderin sich entweder auf die ausdrücklich in der Beschreibung genannten Substanzen beschränkt (Anspruch 4), oder Mittel aufgezeigt werden, die es dem Fachmann ermöglichen zu erkennen welche zusätzlichen Substanzen von dieser funktionellen Definition umfasst sind.

(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
25. Oktober 2001 (25.10.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/78699 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04034

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. April 2001 (07.04.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 18 401.4 13. April 2000 (13.04.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; 55218 Ingelheim/Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DÄMMGEN, Jürgen [DE/DE]; Mittelbacherstrasse 1/2, 88416 Ochsenhausen (DE). GUTH, Brian [US/DE]; Kirchensteige 12, 88447 Warthausen (DE). SEIDLER, Randolph [DE/DE]; Buchauer Strasse 5/1, 88441 Mittelbiberach (DE).

(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches 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, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

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

(54) Title: USE OF BRADYCARDIAC SUBSTANCES IN THE TREATMENT OF MYOCARDIAL DISEASES ASSOCIATED WITH HYPERTROPHY AND NOVEL MEDICAMENT COMBINATIONS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON BRADYCARDICA BEI DER BEHANDLUNG VON MIT HYPERTROPHIE EINHERGEHENDEN MYOCARDERKRANKUNGEN UND NEUE ARZNEIMITTELKOMBINATIONEN

(57) Abstract: The invention relates to a novel use of bradycardiac substances such as a Ca⁺⁺ channel blocker, beta-receptor blockers or i_f channel blockers, the i_f channel blockers being preferred. Said substances are optionally used in combination with a cardio-active substance for inducing the regression of myocardial diseases associated with hypertrophy, in particular for treating idiopathic hypertrophic cardiomyopathies (HCM) in humans and domestic animals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die neue Verwendung von bradykarden Substanzen wie einen Ca⁺⁺ Kanal Blocker, Beta-Rezeptorenblocker oder i_f-Kanalblocker, wobei die i_f-Kanalblocker bevorzugt sind, gegebenenfalls in Kombination mit einer herzwirksamen Substanz zur Induktion der Regression von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, insbesondere zur Behandlung von idiopathischen hypertrophischen Kardiomyopathien (HCM) bei Mensch und Haustier.

WO 01/78699 A2

Verwendung von Bradycardica bei der Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen und neue Arzneimittelkombinationen

Zur Behandlung einer erhöhten Herzfrequenz können bradykarde Substanzen eingesetzt werden, insbesondere Ca^{++} Kanal Blocker wie Diltiazem und Verapamil oder Beta-Rezeptorenblocker wie Atenolol, Bisoprolol, Carvedolol, Metoprolol oder Propanolol und i_f -Kanalblocker wie Zatebradine [1-(7,8-Dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-propan] (siehe EP-B-0 065 229), 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on (siehe EP-B-0 224 794) und dessen Enantiomer Cilobradine [(+)-3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-(S)-yl)-methyl]-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on] oder Alinidine [2-(N-Allyl-2,6-dichlor-anilino)-2-imidazolidin), siehe auch US-Patent Nr. 3,708,485], wobei von Zatebradine auch bekannt ist, dass es eine günstige Wirkung bei der Behandlung der Herzinsuffizienz (siehe EP-B-0 471 388) aufweist.

Ferner ist bekannt, dass bradykarde Substanzen, insbesondere die vorstehend erwähnten Verbindungen, wobei die i_f -Kanalblocker wie Zatebradine, Cilobradine oder Alinidine insbesondere jedoch Cilobradine bevorzugt sind, die Symptomatik von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, insbesondere zur Behandlung von idiopathischen hypertrophischen Kardiomyopathien (HCM) wie Hypertrophie des Restmyokards nach Herzinfarkt, ischämische Kardiomyopathie, Hypertrophie des Myo-

kards bei Klappenvitien und Myokarditis bei toxischen oder iatrogenen Einflüssen positiv beeinflussen können.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bradykarde Substanzen, wobei die i_f -Kanalblocker wie Zatebradine, Cilobradine oder Alinidine insbesondere jedoch Cilobradine bevorzugt sind, nicht nur die klinische Symptomatik einer hypertrophischen Cardiomyopathie günstig beeinflussen, sondern sogar eine Regression dieser schweren Herzerkrankungen, induzieren.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit die neue Verwendung von bradykarden Substanzen, insbesondere die der vorstehend erwähnten Verbindungen, wobei die i_f -Kanalblocker wie Zatebradine, Cilobradine oder Alinidine insbesondere jedoch Cilobradine bevorzugt sind, zur Induktion der Regression von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, insbesondere zur Behandlung von idiopathischen hypertrophischen Cardiomyopathien (HCM) bei Mensch und Haustier.

Zur Erzielung der erfindungsgemäßen Wirkung wird zweckmäßigerweise die zur Behandlung der erhöhten Herzfrequenz aus der Literatur für die einzelnen bradykarden Substanzen bekannte Dosierung verwendet. Beispielsweise beträgt die Einzeldosis

für Cilobradine 0.1 bis 0.5 mg/kg per os, vorzugsweise 0.2 bis 0.4 mg/kg, 1 bis 3 x täglich,

für Zatebradine 0.2 bis 1 mg/kg 2 x täglich sowie

für Alinidine 0.5 bis 5 mg/kg 2 x täglich.

Die erfindungsgemäße neue Verwendung der bradykarden Substanzen wurde am Beispiel des i_f -Kanalblockers Cilobradine wie folgt geprüft:

Eine Katze mit schwerer hypertrophischer Kardiomyopathie (Herzfrequenzen ca. 200 Schläge/Minuten), EKG mit ST-Anhebungen als Zeichen myokardialer Ischämie, erhöhter Kreatinkinaseaktivität im Plasma und im Ultraschallbild, massive Verdichtung der Ventrikelwand bei Reduktion des Ventrikelvolumens und der Auswurffraktion, zeigte nach Behandlung mit dem i_f -Kanalblocker Cilobradine (2 x täglich 0.3 mg/kg per os) eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik (Nachlassen der Schmerzhaftigkeit, EKG-Normalisierung, Wiederaufnahme des normalen physiologischen Aktivitätsmusters).

Bei Nachuntersuchungen nach einem Jahr und nach ca. 2 Jahren Behandlungsdauer zeigt sich überraschenderweise eine Regression der Myokardhypertrophie bei weiterhin erhaltener Verbesserung der Symptomatik.

Die hypertrophische Kardiomyopathie der Katze gilt als Modell für die entsprechende Erkrankung der Menschen (Kittleson et al., Circulation 91, 3172-3180 (1999)).

Die Behandlung mit dem i_f -Kanalblocker Cilobradine führt somit neben einer Verbesserung der Symptomatik zu einer Regression der Erkrankung.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittelkombinationen, enthaltend mindestens eine bradykarde Substanz, insbesondere eine der vorstehend erwähnten Verbin-

dungen, wobei ein i_f -Kanalblocker bevorzugt ist, und mindestens eine herzwirksame Substanz wie

ein Herzglycosid, z.B. Methyldigoxin oder Digitoxin,

einen Vasodilatator, z.B. Nitroglycerin,

einen ACE-Hemmer, z.B. Captopril oder Enalapril,

einen Angiotensin-II-Antagonisten, z.B. Losartan oder Telmisartan,

welche ebenfalls zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, insbesondere zur Behandlung von idiopathischen hypertrophischen Kardiomyopathien (HCM) geeignet sind, wenn durch eine Kombination mit einer bradykarden Substanz ein Anstieg der Herzfrequenz verhindert werden kann.

Zur Erzielung der erfindungsgemäßen Wirkung wird zweckmäßigerweise die zur Behandlung der erhöhten Herzfrequenz aus der Literatur für die einzelnen bradykarden Substanzen sowie die der für die eingesetzte herzwirksame Verbindung aus der Literatur bekannten Dosierungen verwendet.

Hierzu werden die bradykarden Substanzen entweder alleine oder in Kombination mit anderen herzwirksamen Verbindungen mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/-Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose

- 5 -

oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

So enthält beispielsweise die Kombination bestehend aus Cilbradine und einer herzwirksamen Verbindung, zweckmäßigerweise 0.1 bis 0.5 mg/kg, vorzugsweise 0.2 bis 0.4 mg/kg Cilobradine per os

plus 0.01 bis 1 mg Methyldigoxin, 1 bis 2 x täglich,
0.01 bis 1 mg Digoxin, 1 x täglich,
0.1 bis 2 mg Nitroglycerin, 2 bis 3 x täglich,
10 bis 100 mg Captopril, 1 bis 2 x täglich,
2 bis 20 mg Enalapril, 1 x täglich,
10 bis 200 mg Losartan, 2 x täglich, oder
20 bis 80 mg Telmisartan, 1 x täglich.

Da die Kombinationspartner für die i_f -Kanalblocker zusätzlich an unabhängigen biologischen System angreifen und i_f -Kanalblocker reflektorische Herzfrequenzerhöhungen hemmen, welche im Zusammenhang mit den obigen Kombinationspartner auftreten können, weisen diese eine synergistische Wirkungsweise auf.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne diese zu beschränken:

Beispiel 1

Kapseln zu 1,25 mg Cilobradine

Zusammensetzung:

- 6 -

1 Kapsel enthält:

Lactosemonohydrat	82,75 mg
Maisstärke	55,3 mg

Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Lactosemonohydrat und Maisstärke werden gemischt und in Kapseln Größe 4 abgefüllt.

Beispiel 2**Kapseln zu 10 mg Cilobradine****Zusammensetzung:****1 Kapsel enthält:**

Lactosemonohydrat	77,6 mg
Maisstärke	51,7 mg

Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Lactosemonohydrat und Maisstärke werden gemischt und in Kapseln Größe 4 abgefüllt.

Beispiel 3**Tabletten zu 7,5 mg Cilobradine****Zusammensetzung:****1 Tablette enthält:**

Wirksubstanz	7,5 mg
Maisstärke	59,5 mg
Milchzucker	48,0 mg

- 7 -

Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	120,0 mg

Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Mischung wird durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gedrückt und bei 45°C getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb mit 1,0 mm-Maschenweite geschlagen und mit Magnesiumstearat vermischt. Die fertige Mischung preßt man auf einer Tablettenpresse mit Stempeln von 7 mm Durchmesser, die mit einer Teilkerbe versehen sind, zu Tabletten.

Tablettengewicht: 120 mg

Beispiel 4

Dragées zu 5 mg Cilobradine

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Maisstärke	41,5 mg
Milchzucker	30,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,0 mg
Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
	80,0 mg

Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte

Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragékerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragékerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

Dragéegewicht: 130 mg

Beispiel 5

Ampullen zu 5 mg Cilobradine

1 Ampulle enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Sorbit	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	2,0 mg

Herstellungsverfahren

In einem geeigneten Ansatzgefäß wird der Wirkstoff in Wasser für Injektionszwecke gelöst und die Lösung mit Sorbit isotonisch gestellt.

Nach Filtration über einem Membranfilter wird die Lösung unter N₂-Begasung in gereinigte und sterilisierte Ampullen abgefüllt und 20 Minuten im strömenden Wasserdampf autoklaviert.

Beispiel 6Suppositorien zu 10 mg Cilobradine

1 Zäpfchen enthält:

Wirksubstanz	0,010 g
Hartfett (z.B. Witepsol H 19 und W 45)	<u>1,690 g</u>
	1,700 g

Herstellungsverfahren

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 38°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 35°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Beispiel 7Tropfenlösung mit 10 mg Cilobradine

100 ml Lösung enthalten:

Wirksubstanz	0,2 g
Hydroxyethylcellulose	0,15 g
Weinsäure	0,1 g
Sorbitlösung 70 % Trockensubstanz	30,0 g
Glycerin	10,0 g
Benzoessäure	0,15 g
Dest. Wasser	ad 100 ml

Herstellungsverfahren

D st. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose, Benzoesäure und Weinsäure gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und hierbei das Glycerin und die Sorbitlösung unter Rühren zugegeben. Bei Raumtemperatur wird der Wirkstoff zugegeben und bis zur völligen Auflösung gerührt. Anschließend wird zur Entlüftung des Saftes unter Rühren evakuiert.

Patentansprüche

1. Arzneimittel zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen, enthaltend eine bradykarde Substanz und gegebenenfalls eine herzwirksame Verbindung.
2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als bradykarde Substanz ein Ca^{++} Kanal Blocker, Beta-Rezeptorenblocker oder i_f -Kanalblocker verwendet wird.
3. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als bradykarde Substanz ein i_f -Kanalblocker verwendet wird.
4. Arzneimittel gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass als i_f -Kanalblocker Zatebradine, Cilobradine oder Alinidine verwendet wird.
5. Arzneimittel gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass als i_f -Kanalblocker Cilobradine verwendet wird.
6. Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass diese als weitere herzwirksame Verbindung ein Herzglycosid, einen Vasodilatator, einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-II-Antagonisten enthalten.
7. Verwendung der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Wirkstoffen zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen.

8. Verwendung der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Wirkstoffen zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen geeignet ist.

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) 5/1290-FL

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Verwendung von Bradycardica bei der Behandlung von mit Hypertrophie einhergehenden Myocarderkrankungen und neue Arzneimittelkombinationen

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. 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

55218 Ingelheim/Rhein
DE

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:
07351-54-7592

Telefaxnr.:
07351-54-2171

Fernschreibernr.:

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

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.)

DÄMMGEN, Jürgen
Mittelbacherstrasse 1/2
88416 Ochsenhausen
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

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

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

☒ 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/wird 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.)

LAUDIEN, Dieter
Boehringer Ingelheim GmbH
CD Patents
55216 Ingelheim/Rhein
DE

Telefonnr.:
06132-77-3794

Telefaxnr.:
06132-77-4377

Fernschreibernr.:

☐ 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	
<i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>	
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.) GUTH, Brian Kirchensteige 12 88447 Warthausen DE	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)
Staatsangehörigkeit (Staat): US	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.) SEIDLER, Randolph Buchauer Strasse 5/1 88441 Mittelbiberach DE	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)
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.)
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	
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.)
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

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

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

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

☒ **CO** Kolumbien

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.)

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 Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.
- (ii) Wenn in Feld Nr. II oder III die Angabe "die in Zusatzfeld angegebenen Staaten" angekreuzt 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-, eurasisches, 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 Bestimmungsstaaten 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-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Erfinder ist.
- (iv) Wenn zusätzlich zu dem Anwalt oder den Anwälten, die in Feld Nr. IV angegeben sind, weitere Anwälte bestellt sind: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. IV" und machen für jeden weiteren Anwalt die entsprechenden, in Feld Nr. IV vorgeschriebenen Angaben.
- (v) Wenn in Feld Nr. V bei einem Staat (oder bei OAPI) die Angabe "Zusatzpatent" oder "Zusatzzertifikat" oder wenn in Feld Nr. V bei den Vereinigten Staaten von Amerika die Angabe "Fortsetzung" 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 jedes solchen Staats (oder OAPI) das Aktenzeichen des Hauptschutzrechts oder der Hauptschutzrechtsanmeldung und das Datum der Erteilung des Hauptschutzrechts oder der Einreichung der Hauptschutzrechtsanmeldung.
- (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 Welthandelsorganisation (WTO) (das nicht Mitgliedsstaat der Verbandsübereinkunft ist) an, und für den/das die frühere Anmeldung erfolgte.

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

3. Wenn der Anmelder für irgendein Bestimmungsamt die Vorteile nationaler Vorschriften betreffend unschädliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit in Anspruch nimmt: In diesem Fall schreiben Sie "Erklärung betreffend unschädliche Offenbarung oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit" und geben im folgenden die entsprechende Erklärung ab.

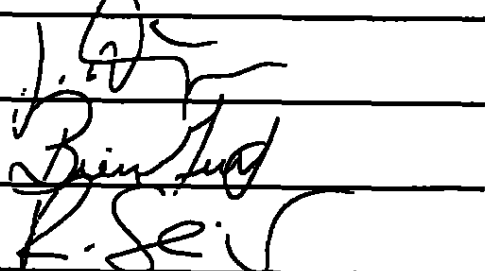
Fortsetzung von Feld III:

Dr. Jürgen Dämmgen

Dr. Brian Guth

Dr. Randolph Seidler

Unterschrift



Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH		☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
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) 13/04/2000	100 18 401.4	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

☐ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) 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)

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den 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):	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):
ISA/	Datum (Tag/Monat/Jahr) Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt)

Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE	
Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:
Antrag : 5	1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 10	2. ☐ Gesonderte unterzeichnete Vollmacht
Ansprüche : 2	3. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
Zusammenfassung : 1	4. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
Zeichnungen : -	5. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet: (1)
Sequenzprotokollteil der Beschreibung : -	6. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
Blattzahl insgesamt : 18	7. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
	8. ☐ Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerisierbarer Form
	9. ☐ Sonstige (einzeln auflisten):
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS	
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.	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG ppa/ Dr. Kläs	i. V. Dr. Rothemel

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 Recherchegebühr aufgeschoben

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

Uso de sustancias bradicárdicas para el tratamiento de enfermedades de miocardio relacionadas con la hipertrofia y nuevas combinaciones de medicamentos

Para el tratamiento de una elevada frecuencia cardíaca se pueden utilizar
5 sustancia bradicárdicas, en particular bloqueantes de los canales de Ca^{++} , tales como diltiazem y verapamilo o bloqueantes de los receptores beta, tales como atenolol, bisoprolol, carvedolol, metoprolol o propanolol y bloqueantes de los canales de I_r , tales como zatebradina [1-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-on-3-il)-3-[N-metil-N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)propano] (véase el documento EP-B-0 065 229), 3-
10 [(N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-piperidin-3-il)-metil]-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona (véase el documento EP-B-0 224 794) y su enantiómero cilobradina [(+)-3-[(N-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil)-piperidin-3-(S)-il)-metil]-(7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona] o alinidina [2-(N-alil-2,6-dicloro-anilino)-2-imidazolidina], véase también la patente de EE.U. nº 3.708.485], siendo también
15 conocido de la zatebradina, que tiene un efecto favorable en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (véase el documento EP-B-0 471 388).

También se sabe que las sustancias bradicárdicas, en particular los compuestos antes citados, prefiriéndose los bloqueantes de los canales de I_r , tales
20 como zatebradina, cilobradina o alinidina, pero en particular cilobradina, pueden influir de manera positiva en la sintomatología de las enfermedades de miocardio relacionadas con la hipertrofia, en particular para el tratamiento de cardiomiopatías hipertróficas idiopáticas (HCM), tales como hipertrofia del miocardio residual después de infarto de miocardio, cardiomiopatías isquémicas, hipertrofia del miocardio en
25 enfermedades de las válvulas cardíacas y miocarditis en causas tóxicas o yatrogénicas.

Se ha encontrado ahora, de manera sorprendente, que sustancias bradicárdicas, prefiriéndose los bloqueantes de canales de I_r , tales como zatebradina,
30 cilobradina o alinidina, pero se prefiere en particular cilobradina, no solamente influyen de manera favorable en una cardiomiopatía hipertrófica, sino que inducen incluso una regresión de estas graves enfermedades cardíacas.

Por ello, el objeto de la presente invención es el nuevo uso de sustancias

bradicárdicas, en particular de los compuestos anteriormente citados, prefiriéndose los bloqueantes de canales i_1 , tales como zatebradina, cilobradina o alinidina, pero se prefiere en particular cilobradina, para la inducción de la regresión de enfermedades de miocardio relacionadas con la hipertrofia. en particular para el tratamiento de cardiomiopatías hipertróficas idiopáticas (HCM) en el ser humano y en los animales domésticos.

Para conseguir el efecto según la invención, se utiliza convenientemente la dosificación conocida para el tratamiento de la elevada frecuencia cardíaca de las diferentes sustancias bradicárdicas. Por ejemplo la dosis sencilla

de cilobradina es de 0,1 a 0,5 mg/kg por vía oral, preferiblemente 0,2 a 0,4 mg/kg, 1 a 3 veces diariamente,

de zatebradina es de 0,2 a 1 mg/kg 2 veces diariamente, y

de alinidina es de 0,5 a 5 mg/kg 2 veces diariamente.

El nuevo uso según la invención de las sustancias bradicárdicas se ensayó como sigue, tomando como ejemplo el bloqueante de los canales de i_1 cilobradina:

Un gato con cardiomiopatía hipertrófica grave (frecuencia cardíaca, aproximadamente 220 latidos/minuto), ECG con acentuaciones ST como signo de isquemia miocárdica, elevada actividad de creatinina-quinasa en el plasma y en la imagen de diagnóstico con ultrasonidos, engrosamiento masivo de la pared ventricular con reducción del volumen ventricular y de la fracción de expulsión, mostraba, después del tratamiento con el bloqueante de los canales de i_1 cilobradina (2 veces diariamente 0,3 mg/kg por vía oral) una clara mejoría de la sintomatología clínica (disminución del dolor, normalización de ECG, recuperación del cuadro de actividad normal fisiológico).

En investigaciones posteriores después de un año y después de aproximadamente 2 años de duración del tratamiento, se observó sorprendentemente, una regresión de la hipertrofia del miocardio con una mejora conservada de la

sintomatología.

La cardiomiopatía hipertrófica del gato sirve como modelo para la correspondiente enfermedad del ser humano (Kittleson et al., Circulation 91, 3172-3180 (1999)).

El tratamiento con el bloqueante de canales de i_f cilobradina conduce, por consiguiente, además de una mejora de la sintomatología, a una regresión de la enfermedad.

Otro objeto de la presente invención son combinaciones de medicamentos que contienen al menos una sustancia bradicárdica, en particular un compuesto de los anteriormente citados, prefiriéndose un bloqueante de canales de i_f , y al menos una sustancia cardioefectora, tal como

un glucósido cardíaco, p. ej. metildigoxina o digitoxina,

un vasodilatador, p. ej. nitroglicerina,

un inhibidor de ACE, p. ej. captopril o enalapril,

un antagonista de angiotensina-II, p. ej. losartán o telmisartán,

los cuales son también apropiados para el tratamiento de enfermedades de miocardio relacionadas con la hipertrofia, en particular para el tratamiento de cardiomiopatías hipertróficas idiopáticas (HCM), pudiéndose impedir una elevación de la frecuencia cardíaca mediante una combinación con una sustancia bradicárdica.

Para conseguir el efecto de la invención se utilizan convenientemente las dosificaciones conocidas en la bibliografía para el tratamiento de la elevada frecuencia cardíaca de las diferentes sustancias bradicárdicas, así como las dosificaciones conocidas en la bibliografía del compuesto cardioactivo utilizado.

Para ello, las sustancias bradicárdicas o bien solas o bien en combinación con

otros compuestos cardioactivos con uno o varios excipientes y/o diluyentes inertes normales, p. ej. con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato magnésico, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol estearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas, tales como grasa dura o sus mezclas apropiadas, se incorporan en preparaciones galénicas usuales, tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones, soluciones, pulverizaciones o supositorios.

De esta manera, por ejemplo la combinación formada por cilobradina y un compuesto cardioefector contiene, convenientemente de 0,1 a 0,5 mg/kg, preferiblemente 0,2 a 0,4 mg/kg de cilobradina por vía oral

- más 0,01 a 1 mg de metildigoxina, 1 a 2 veces diariamente,
- 0,01 a 1 mg de digoxina, 1 vez diariamente,
- 0,1 a 2 mg de nitroglicerina, 2 a 3 veces diariamente,
- 10 a 100 mg de captopril, 1 a 2 veces diariamente,
- 2 a 20 mg de enalapril, 1 vez diariamente,
- 10 a 200 mg de losartán, 2 veces diariamente, o
- 20 a 80 mg de telmisartán, 1 vez diariamente.

Puesto que los participantes en la combinación para el bloqueante de canales de i_f atacan dirige además a sistemas biológicos independientes y los bloqueantes de canales de i_f inhiben elevaciones de frecuencia cardíaca reflejas, las cuales pueden aparecer en relación con los anteriores participantes en la combinación, éstos muestran una manera sinérgica de acción.

Los siguientes ejemplos deben ilustrar más detalladamente la invención, sin limitar ésta:

30

Ejemplo 1

Cápsulas con 1.25 mg de cilobradina

Composición:

1 cápsula contiene:

lactosa monohidrato	82,75 mg
almidón de maíz	55,3 mg

5

Procedimiento de preparación

Se mezclan el principio activo, la lactosa monohidrato y el almidón de maíz y se envasan en cápsulas de tamaño 4.

10

Ejemplo 2

Cápsulas con 10 mg de cilobradina

Composición:

15

1 cápsula contiene:

lactosa monohidrato	77,6 mg
almidón de maíz	51,7 mg

Procedimiento de preparación

20

Se mezclan el principio activo, la lactosa monohidrato y el almidón de maíz y se envasan en cápsulas de tamaño 4.

Ejemplo 3

25

Comprimidos con 7,5 mg de cilobradina

Composición:

1 comprimido contiene:

30

sustancia activa	7,5 mg
almidón de maíz	59,5 mg
lactosa	48,0 mg
polivinilpirrolidona	4,0 mg
estearato magnésico	1,0 mg

120,0 mg

Procedimiento de preparación

Se mezclan el principio activo, el almidón de maíz, la lactosa y la polivinilpirrolidona y se humedecen con agua. La mezcla húmeda se hace pasar por compresión a través de un tamiz con un ancho de malla de 1,5 mm y se seca a 45 °C. El granulado seco se bate a través de un tamiz de 1,0 mm de ancho de malla y se mezcla con estearato magnésico. La mezcla preparada se comprime con una prensa para comprimidos con troqueles de 7 mm de diámetro, que llevan una hendidura parcial, para obtener comprimidos.

Peso del comprimido: 120 mg

Ejemplo 4

Grageas con 5 mg de cilobradina

1 núcleo de gragea contiene:

sustancia activa	5,0 mg
almidón de maíz	41,5 mg
lactosa	30,0 mg
polivinilpirrolidona	3,0 mg
estearato magnésico	0,5 mg
	80,0 mg

Procedimiento de preparación

Se mezclan bien el principio activo, el almidón de maíz, la lactosa y la polivinilpirrolidona y se humedecen con agua. La masa húmeda se hace pasar por compresión a través de un tamiz con ancho de malla de 1 mm, se seca a 45 °C y, a continuación, el granulado se bate a través del mismo tamiz. Después de añadir por mezcladura el estearato magnésico, se comprimen con una máquina de compresión los núcleos de grageas abombados con un diámetro de 6 mm. Los núcleos de grageas, así preparados, se recubren de manera conocida con una capa, que se compone principalmente de azúcar y talco. Las grageas terminadas se pulen con cera.

Peso de la gragea: 130 mg

Ejemplo 5

5 Ampollas de 5 mg de cilobradina

1 ampolla contiene:

	sustancia activa	5,0 mg
	sorbita	50,0 mg
10	agua para inyecciones hasta	2,0 mg

Procedimiento de preparación

15 En un recipiente apropiado se disuelve el principio activo en agua para inyecciones y se isotoniza la solución con sorbita.

20 Después de la filtración a través de un filtro de membrana, se envasa la solución en atmósfera de N₂ en ampollas limpias y esterilizadas y se tienen en el autoclave 20 minutos con paso de vapor de agua.

Ejemplo 6

Supositorios de 10 mg de cilobradina

25 1 supositorio contiene:

	sustancia activa	0,010 g
	grasa dura (p. ej. Witepsol H 19 y W 45)	1,690 g
		1,700 g

30

Procedimiento de preparación

Se funde la grasa dura. Se dispersa a 38 °C el principio activo molido de manera homogénea en la masa fundida. Se enfría a 35 °C y se vierte en moldes de

supositorios débilmente enfriados.

Ejemplo 7

5 Solución de gotas con 10 mg de cilobradina

100 ml de solución contienen:

	sustancia activa	0,2 g
	hidroxietilcelulosa	0,15 g
10	ácido tartárico	0,1 g
	solución de sorbitol con 70 % de sustancia seca	30,0 g
	glicerina	10,0 g
	ácido benzoico	0,15 g
	agua destilada hasta	100 ml

15

Procedimiento de preparación

Se calienta agua destilada hasta 70 °C. Se disuelven en ella con agitación hidroxietilcelulosa, ácido benzoico y ácido tartárico. Se enfría hasta temperatura ambiente y se añaden con agitación la glicerina y la solución de sorbitol. Se añade a
20 temperatua ambiente el principio activo y se agita hasta la total disolución. A continuación, se desgasifica con agitación para quitar el aire del elixir.

REIVINDICACIONES

1. Medicamentos para el tratamiento de enfermedades de miocardio relacionadas con la hipertrofia, que contienen una sustancia bradicárdica y, eventualmente, un compuesto cardioactivo.
5
2. Medicamentos según la reivindicación 1, caracterizados porque como sustancia bradicárdica se utiliza un bloqueante de canales de Ca^{++} , bloqueante de receptores beta o bloqueante de canales de I_r .
10
3. Medicamentos según la reivindicación 1, caracterizado porque como sustancia bradicárdica se utiliza un bloqueante de canales de I_r .
15
4. Medicamentos según la reivindicación 3, caracterizados porque como bloqueante de canales de I_r se utiliza zatebradina, cilobradina o alinidina.
20
5. Medicamentos según la reivindicación 3, caracterizados porque como bloqueante de canales de I_r se utiliza cilobradina.
25
6. Medicamentos según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque éstos contienen, como otro compuesto cardioactivo, un glucósido cardíaco, un vasodilatador, un inhibidor de ACE o un antagonista de angiotensina II.
7. Uso de los principios activos citados en las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento de enfermedades de miocardio que están relacionadas con la hipertrofia.
30
8. Uso de los principios activos citados en las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento, que es apropiado para el tratamiento de enfermedades de miocardio relacionadas con la hipertrofia.

Resumen

La presente invención se refiere al nuevo uso de sustancias bradicárdicas, tales como un bloqueante de canales de Ca^{++} , bloqueantes de receptores beta o
s bloqueantes de canales de i_f , prefiriéndose los bloqueantes de canales de i_f , eventualmente en combinación con una sustancia cardioactiva para la inducción de la regresión de enfermedades de miocardio relacionadas con la hipertrofia, en particular para el tratamiento de cardiomiopatías idiopáticas hipertróficas (HCM) en el ser humano y en animales domésticos.



56

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 56

Radicacion : 02092076 00000000

Fecha (HNB): 2002-10-11 10:14:34

Tramite : 011 PC7-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 60,083
FECHA : SEPTIEMBRE 10 DE 2002

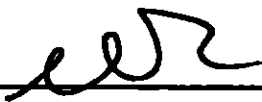
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3344175	10/09/2002	23,267,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
00005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUS	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

060 10903-841-003-0

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

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(✓)
MODELO DE UTILIDAD	()	(✓)

- | | | |
|---|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente. | () | (✓) |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. | () | (✓) |
| - Descripción de la invención. | () | (✓) |
| - Dibujos de ser estos pertinentes. | () | (✓) |
| - Comprobante de Pago de las tasas establecidas. | () | (✓) |

COMPLETA (✓)	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 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:

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia