



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

CI

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-31209

21. EXPEDIENTE Nº

54. TÍTULO

MONOHIDRATO CRISTALINO, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y

SU UTILIZACIÓN PARA LA PREPARACION DE UN MEDICAMENTO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D451/10; A61K31/46

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG

DOMICILIO

Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. BOGOTÁ, D. C.

(FORMA P 10)


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

03 031209 00

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03031209 00000000

Folios: 66

Fecha (MM): 2003-04-11 17:19:42

Trámite : 011 PCI-PRYEN 3/9 FASE NNCI 411 PRESENTACIÓN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GmbH & Co. KG**sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de
Alemania.Dirección: 55216 Ingelheim am Rhein,
República Federal de Alemania.Domicilio: Ingelheim am Rhein,
República Federal de Alemania.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número:

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax:: 217 92 11

E-mail: clientes@camvo.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)1- Rolf BANHOLZER
Pfullinger Strasse 55,
70597 Stuttgart,
República Federal de Alemania.3- Christian KULINNA
Friedhofstrasse 9
88448 Altenweiler,
República Federal de Alemania.5- Helmut MEISSNER
Hallgartenerstrasse 9,
55218 Ingelheim,
República Federal de Alemania.7- Peter SPECHT
Neuwiese 9,
55437 Ober-Hilbersheim,
República Federal de Alemania.2- Manfred GRAULICH
Ringstrasse 32,
55425 Waldalgesheim
República Federal de Alemania.4- Andreas MATHES
Am Sportfeld 2,
55437 Ockenheim,
República Federal de Alemania.6- Peter SIEGER
Wielandstrasse 27,
88441 Mittelbiberach,
República Federal de Alemania.8- Michael TRUNK
Seitzstrasse 44,
55218 Ingelheim am Rhein,
República Federal de Alemania.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/11225Publicación Internacional No. WO 02/30928 A1Fecha: 28 de septiembre de 2001Fecha : 18 de abril de 2002

6

Título (54) MONOHIDRATO CRISTALINO, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y
SU UTILIZACION PARA LA PREPARACION DE UN MEDICAMENT

7

Clasificación Internacional (51) C07D 451/10, A61K 31/46

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE.

(32) Fecha

12 de octubre de 2000

(31) Número de Solicitud

100 50 621.6

9

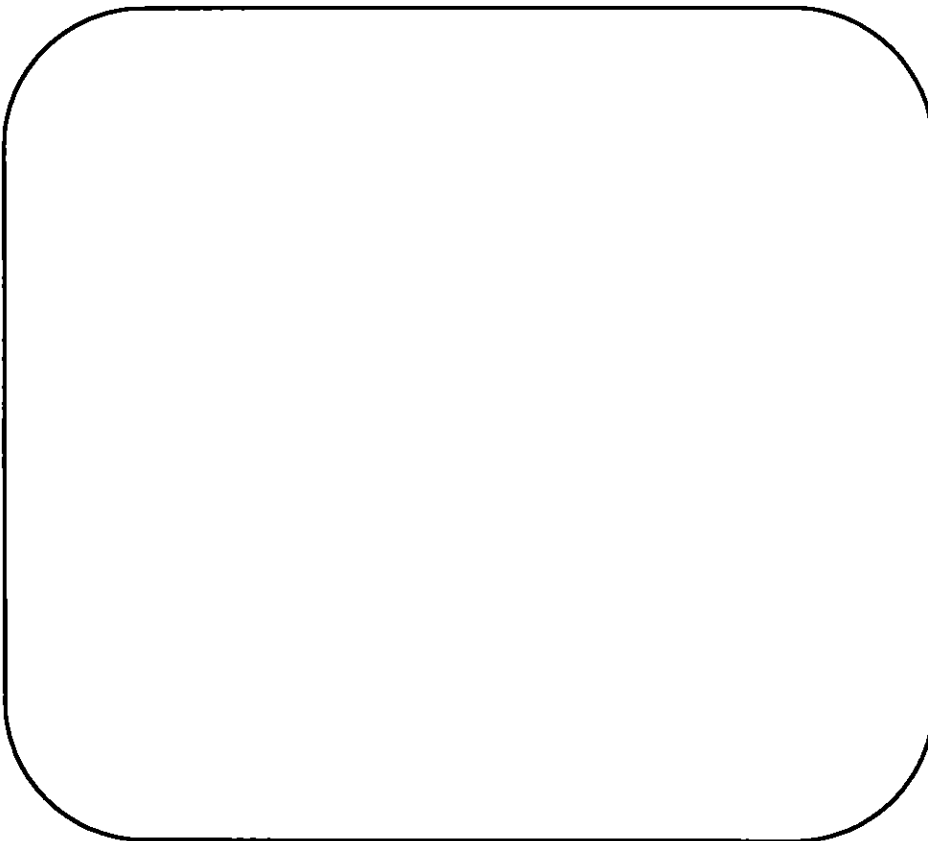
Comprobante de pago No.: _____ Fecha: _____

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00.
- ☐ 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,

N MBRE: EMILIO FERRERO

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



MRE/mrm-ld-1

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4°

72 35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 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 principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante 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 suplentes, 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, nombres de dominio, 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, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4° N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney to the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the attorney to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contencioso, judicial as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate,

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.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify, done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21st day of March
en/in Ingelheim
por/by _____

Firma

Signature

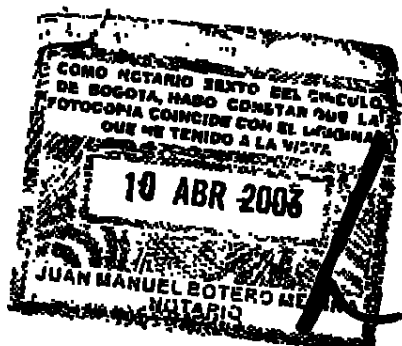
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

ppa.


Dr. Heitz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department


Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs

2. Michael Kompter

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de

Representante
de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma
GmbH & Co. KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Alemania

que la dirección de dicha compañía es 55216 Ingelheim
am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo lo da fe.

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 Marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of 1.Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs and 2.Mr.Dr.Michael Kompter

is authentic, that the signatory currently acts in the position of procurists

of the company Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein
Binger Straße 173

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

Fri
The Notary Public
(Signature-seal)



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

In Vertretung:

Justizsekretärin



Dr. Harald Binz
(Dr. Harald Binz)
Vizepräsident



KOSTENRECHNUNG:

Gebühr für die

Erteilung der

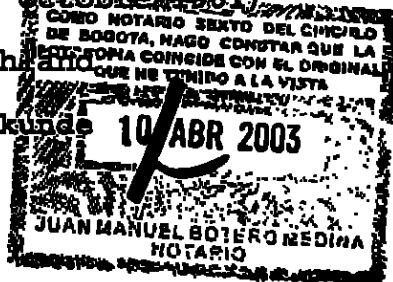
Legalisation

Wert: EUR 20.000,00

JVKostO v.26.7.57

i.V.m. § 45 KostO

Gebühr: EUR 18,00



6

TRADUCCION OFICIAL No. 9468

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 21 de marzo 2003 en Ingelheim am Rhein por los señores Dr. Heinz-Gerd KLÄS y Dr. Michael KOMPTER, representantes legales de la mencionada firma.

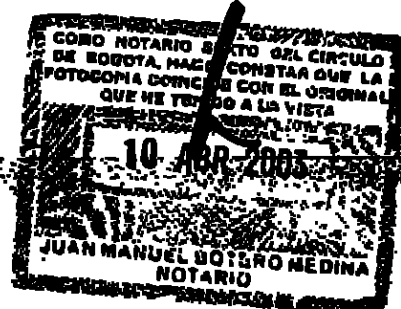
Sigue autenticación notarial en español e inglés de las firmas antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003.

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION OFICIAL
Resolución N. 599 del 6 de marzo 1978



JVKost0 del 26.7.57 en combinación con Art. 45 Kost0

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

4. Lleva el sello oficial del notario de Ingelheim am Rhein,
Alfred Fuchs

Certificado

5. en Mainz

6. el 24.03.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 /

9. Sello

10. Firma

Tribunal Regional de Mainz

Fdo.: ilegible

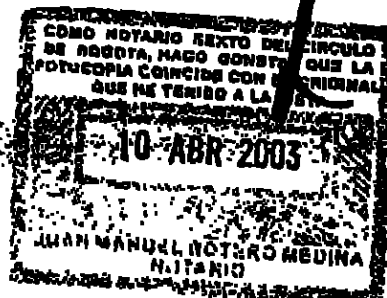
(Dr. Harald Binz)

Vicepresidente

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

Bogotá, 7 de abril 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBER
INTERPRETE OFICIAL
R. Admision No 2971 N. Notaría



COMO NOTARIO SEPTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMAS) DE
Luz Arriaga de
Herber
 CON LA FIRMA REGISTRADA POR
 EN ESTA NOTARIA
 SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR 2003



NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
 7001000 - 01:08
 JEFES DE SECCIONES
 DE LA OFICINA

MINISTERIO DE
 RELACIONES EX.
 214542
 L. Arriaga de H
 CUYA FIRMA ADECUA LA EL
 DOCUMENTO D-SE-PEHA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEPTO DEL CIRCULO
 DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA CONCURRE CON EL ORIGINAL
 QUE HE TENIDO A LA VISTA
 10 ABR 2003
 JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
 NOTARIO

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/30928 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 451/10,
A61K 31/46, A61P 43/00

Hallgartenerstr. 9, 55218 Ingelheim (DE). MATHES,
Andreas [DE/DE]; Am Sportfeld 2, 55437 Ockenheim
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11225

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

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

(30) Angaben zur Priorität:
100 50 621.6 12. Oktober 2000 (12.10.2000) DE

(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, CL, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BANHOLZER, Rolf
[DE/DE]; Pfullinger Strasse 55, 70597 Stuttgart (DE).
SIEGER, Peter [DE/DE]; Wielandstrasse 27, 88441
Mittelbiberach (DE). KULINNA, Christian [DE/DE];
Edoard-Frank-Str. 11, 55122 Mainz (DE). TRUNK,
Michael [DE/DE]; Wackernheimer Str. 17, 55218
Ingelheim (DE). GRAULICH, Manfred, Ludwig, Aus-
gust [DE/DE]; Ringstrasse 32, 55425 Waldalgesheim
(DE). SPECHT, Peter [DE/DE]; Neuwiese 9, 55437
Ober-Hilbersheim (DE). MEISSNER, Helmut [DE/DE];

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

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: CRYSTALLINE MONOHYDRATE, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND THE USE THEREOF IN THE
PRODUCTION OF A MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: KRISTALLINES MONOHYDRAT, VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG UND DESSEN VERWEN-
DUNG ZUR HERSTELLUNG EINES ARZNEIMITTELS

(57) Abstract: The invention relates to a crystalline monohydrate of (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-
dimethyl-3-oxa-9-azoniatrycyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane bromide, to a method for producing the same, and to the use thereof in the pro-
duction of a medicament, especially for producing a medicament that has an anticholinergic effect.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein kristallines Monohydrat von (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienyl-
acetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatrycyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromid, Verfahren zu dessen Herstellung, sowie dessen
Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels mit anticholinergischer Wirkung.

WO 02/30928 A1

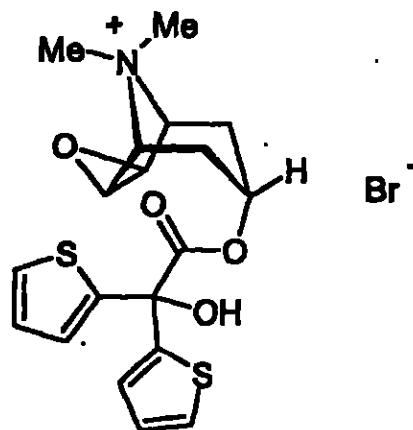
Kristallines Monohydrat, Verfahren zu dessen Herstellung und dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels

Die Erfindung betrifft ein kristallines Monohydrat von (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromid, Verfahren zu dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels mit anticholinerger Wirkung.

10

Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromid, ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



15

Die Verbindung besitzt wertvolle pharmakologische Eigenschaften und ist unter dem Namen Tiotropiumbromid (BA679) bekannt. Tiotropiumbromid stellt ein hochwirksames Anticholinergikum dar und kann deshalb bei der Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) einen therapeutischen Nutzen entfalten.

Die Applikation von Tiotropiumbromid erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch pulverförmige Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten.

Die richtige Herstellung der vorgenannten, zur inhalativen Verabreichung eines Arzneiwirkstoffes verwendbaren Zusammensetzungen stützt sich auf verschiedene

2

Parameter, die mit der Beschaffenheit des Arzneiwirkstoffes selbst verbunden sind. Ohne Einschränkung darauf sind Beispiele dieser Parameter die Wirkstabilität des Ausgangsstoffes unter verschiedenen Umgebungsbedingungen, die Stabilität im Verlauf der Herstellung der pharmazeutischen Formulierung sowie die Stabilität in den Endzusammensetzungen des Arzneimittels. Der zur Herstellung der vorgenannten Arzneimittelzusammensetzungen verwendete Arzneiwirkstoff sollte so rein wie möglich sein und seine Stabilität bei Langzeitlagerung muß unter verschiedenen Umgebungsbedingungen gewährleistet sein. Dies ist zwingend erforderlich, um zu verhindern, daß Arzneimittelzusammensetzungen Verwendung finden, in denen neben tatsächlichem Wirkstoff beispielsweise Abbauprodukte desselben enthalten sind. In einem solchen Fall könnte ein in Kapseln vorgefundener Gehalt an Wirkstoff niedriger sein als spezifiziert. Die Absorption von Feuchtigkeit vermindert den Gehalt an Arzneiwirkstoff wegen der durch die Wasseraufnahme verursachten Gewichtszunahme. Zur Aufnahme von Feuchtigkeit neigende Arzneimittel müssen während der Lagerung vor Feuchtigkeit geschützt werden, beispielsweise durch Zusatz von geeigneten Trockenmitteln oder durch Lagerung des Arzneimittels in einer vor Feuchtigkeit geschützten Umgebung. Zudem kann die Aufnahme von Feuchtigkeit den Gehalt an Arzneiwirkstoff während der Herstellung vermindern, wenn das Arzneimittel der Umgebung ohne jeglichen Schutz vor Feuchtigkeit ausgesetzt wird.

Eine gleichmäßige Verteilung des Arzneimittels in der Formulierung ist ein kritischer Faktor, insbesondere wenn eine niedrige Dosierung des Arzneimittels erforderlich ist. Um die gleichmäßige Verteilung sicherzustellen, kann man die Teilchengröße des Wirkstoffes auf einen geeigneten Wert vermindern, beispielsweise durch Mahlen. Ein weiterer Aspekt, der bei inhalativ, mittels eines Pulvers zu applizierenden Wirkstoffen bedeutsam ist, ist durch den Umstand bedingt, daß nur Teilchen einer bestimmten Teilchengröße bei der Inhalation in die Lunge gelangen. Die Teilchengröße dieser lungengängigen Partikel (inhalierbarer Anteil) liegt im Submicronbereich. Um Wirkstoffe mit entsprechender Teilchengröße zu erhalten, ist ebenfalls ein Mahlvorgang (sogenanntes Mikronisieren) erforderlich. Da als Begleiterscheinung des Mahlens (bzw. Mikronisierens) trotz der beim Verfahrensablaufs erforderlichen harten Bedingungen ein Abbau des Arzneimittelwirkstoffs weitestgehend vermieden werden muß, stellt eine hohe Stabilität des Wirkstoffs gegenüber dem Mahlvorgang eine unabdingbare Notwendigkeit dar. Nur eine ausreichend große Stabilität des Wirkstoffs beim Mahlvorgang erlaubt die Herstellung einer homogenen Arzneimittelformulierung, in der stets in reproduzierbarer Art und Weise die festgelegte Menge an Wirkstoff enthalten ist.

Eine weitere Problematik die beim Mahlvorgang zur Herstellung der gewünschten Arzneimittelformulierung auftreten kann, ist die durch diesen Prozess erfolgende Energiezufuhr und die Belastung der Oberfläche der Kristalle. Dies kann unter Umständen zu polymorphen Veränderungen, zu einer Umwandlung zur amorphen
5 Gestalt hin oder zu einer Änderung des Kristallgitters führen. Da für die pharmazeutische Qualität einer Arzneimittelformulierung stets dieselbe kristalline Morphologie des Wirkstoffs gewährleistet sein muß, sind auch vor diesem Hintergrund an die Stabilität und Eigenschaften des kristallinen Wirkstoffs erhöhte Anforderungen zu stellen.

10

Die Stabilität eines Arzneiwirkstoffes ist in Arzneimittelzusammensetzungen ferner wichtig zur Festlegung der Gültigkeitsdauer der Arzneimittelspezialität; diese Dauer ist diejenige, während der das Arzneimittel ohne irgendwelches Risiko verabreicht werden kann. Eine hohe Stabilität eines Arzneimittels in den vorgenannten
15 Arzneimittelzusammensetzungen unter verschiedenen Lagerungsbedingungen stellt deshalb sowohl für die Patienten wie auch für den Hersteller einen weiteren Vorteil dar.

20

Neben den vorstehend angegebenen Erfordernissen ist generell zu berücksichtigen, dass jede Änderung des Feststoffzustandes eines Arzneimittels, welche dessen physikalische und chemische Stabilität verbessern kann, gegenüber weniger stabilen Formen desselben Arzneimittels einen erheblichen Vorteil ergibt.

25

Die Aufgabe der Erfindung besteht somit in der Bereitstellung einer neuen, stabilen Kristallform der Verbindung Tiotropiumbromid, die den vorstehend genannten hohen Anforderungen, die an einen Arzneimittelwirkstoff zu richten sind, genügen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

30

Es wurde gefunden, daß Tiotropiumbromid je nach Wahl der Bedingungen, die bei der Reinigung des nach der technischen Herstellung erhaltenen Rohprodukts angewendet werden können, in unterschiedlichen kristallinen Modifikationen anfällt.

35

Es wurde gefunden, daß diese unterschiedlichen Modifikationen maßgeblich durch Wahl der zur Kristallisation eingesetzten Lösemittel sowie durch Wahl der beim Kristallisationsprozess gewählten Verfahrensbedingungen gezielt erhalten werden können.

4.

Es wurde überraschenderweise festgestellt, daß das Monohydrat des Tiotropiumbromids, welches durch die Wahl spezifischer Reaktionsbedingungen in kristalliner Form erhalten werden kann, den eingangs genannten hohen Anforderungen genügt und somit die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende Aufgabe löst. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Herstellverfahren von kristallinen Hydraten des Tiotropiumbromids. Dieses Herstellverfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß Tiotropiumbromid, welches beispielsweise nach der in der EP 418 716 A1 offenbarten Herstellungsvorschrift erhalten worden ist, in Wasser aufgenommen wird, die erhaltene Mischung erwärmt wird und abschließend die Hydrate des Tiotropiumbromids unter langsamem Abkühlen kristallisiert werden. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner kristalline Hydrate des Tiotropiumbromids, die durch vorstehende Vorgehensweise erhältlich sind.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Herstellverfahren von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat, welches nachfolgend detaillierter beschrieben wird. Zur Herstellung des kristallinen Monohydrats gemäß der vorliegenden Erfindung ist es erforderlich, Tiotropiumbromid, welches beispielsweise nach der in der EP 418 716 A1 offenbarten Herstellungsvorschrift erhalten worden ist, in Wasser aufzunehmen, zu Erwärmen, eine Reinigung mit Aktivkohle durchzuführen und nach Abtrennen der Aktivkohle unter langsamem Abkühlen das Tiotropiumbromid-monohydrat langsam zu kristallisieren.

Erfindungsgemäß bevorzugt wird wie nachfolgend beschrieben vorgegangen. In einem geeignet dimensionierten Reaktionsgefäß wird das Lösemittel mit Tiotropiumbromid, welches beispielsweise nach der in der EP 418 716 A1 offenbarten Herstellungsvorschrift erhalten worden ist, gemischt. Pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid werden 0,4 bis 1,5 kg, bevorzugt 0,6 bis 1 kg, besonders bevorzugt ca. 0,8 kg Wasser als Lösemittel verwendet. Die erhaltene Mischung wird unter Rühren erwärmt, vorzugsweise auf mehr als 50°C, besonders bevorzugt auf mehr als 60°C. Die maximal wählbare Temperatur bestimmt sich durch den Siedepunkt des verwendeten Lösemittels Wasser. Vorzugsweise wird die Mischung auf einen Bereich von 80-90°C erhitzt.

In diese Lösung wird Aktivkohle, trocken oder wasserfeucht, eingebracht. Bevorzugt werden pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid 10 bis 50 g, besonders bevorzugt 15 bis 35 g, höchst bevorzugt etwa 25 g Aktivkohle eingesetzt. Gegebenenfalls wird die Aktivkohle vor Einbringen in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung in Wasser aufgeschlämmt. Pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid werden zum Aufschlämmen

der Aktivkohle 70 bis 200 g, bevorzugt 100 bis 160 g, besonders bevorzugt ca. 135 g Wasser verwendet. Wird die Aktivkohle vor Einbringen in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung zuvor in Wasser aufgeschlämmt, empfiehlt es sich, mit der gleichen Menge Wasser nachzuspülen.

- 5 Bei konstanter Temperatur wird nach erfolgter Aktivkohlezugabe zwischen 5 bis 60 Minuten, bevorzugt zwischen 10 und 30 Minuten, besonders bevorzugt etwa 15 Minuten weitergerührt und die erhaltene Mischung filtriert, um die Aktivkohle zu entfernen. Der Filter wird anschließend mit Wasser nachgespült. Hierfür werden pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid 140 bis 400 g, bevorzugt 200 bis 320 g, höchst
10 bevorzugt ca. 270 g Wasser verwendet.

Das Filtrat wird anschließend langsam abgekühlt, vorzugsweise auf eine Temperatur von 20-25°C. Die Abkühlung wird vorzugsweise mit einer Abkühlrate von 1 bis 10°C pro 10 bis 30 Minuten, bevorzugt von 2 bis 8°C pro 10 bis 30 Minuten, besonders bevorzugt von 3 bis 5°C pro 10 bis 20 Minuten, höchst bevorzugt von 3 bis 5°C pro
15 ca. 20 Minuten durchgeführt. Gegebenenfalls kann sich nach dem Abkühlen auf 20 bis 25°C eine weitere Abkühlung auf unter 20°C, besonders bevorzugt auf 10 bis 15°C anschließen.

- Nach erfolgter Abkühlung wird zwischen 20 Minuten und 3 Stunden, vorzugsweise zwischen 40 Minuten und 2 Stunden, besonders bevorzugt etwa eine Stunde zur
20 Vervollständigung der Kristallisation nachgerührt.

Die entstandenen Kristalle werden abschließend durch Filtrieren oder Absaugen des Lösemittels isoliert. Sollte es erforderlich sein, die erhaltenen Kristalle einem weiteren Waschschrift zu unterwerfen, empfiehlt es sich als Waschlösemittel Wasser oder Aceton zu verwenden. Pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid können zum
25 Waschen der erhaltenen Tiotropiumbromid-monohydrat-Kristalle 0,1 bis 1,0 L, bevorzugt 0,2 bis 0,5 L, besonders bevorzugt etwa 0,3 L Lösemittel Verwendung finden. Gegebenenfalls kann der Waschschrift wiederholt durchgeführt werden. Das erhaltene Produkt wird im Vakuum oder mittels erwärmter Umluft bis zum Erreichen eines Wassergehalts von 2,5 - 4,0 % getrocknet.

- 30 Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat, welches gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältlich ist.

- 35 Das gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältliche Tiotropiumbromid-monohydrat wurde einer Untersuchung mittels DSC (Differential Scanning Calorimetry) unterworfen. Das DSC- diagramm weist zwei charakteristische Signale auf. Das erste, relativ breite, endotherme Signal zwischen 50-120°C ist auf die Entwässerung des Tiotropiumbromid-monohydrats zur

wasserfreien Form zurückzuführen. Das zweite, relativ scharfe, endotherme Maximum bei $230 \pm 5^\circ\text{C}$ ist dem Schmelzen der Substanz zuzuordnen (Figur 1). Diese Daten wurden mittels eines Mettler DSC 821 erhalten und mit dem Mettler Software-Paket STAR ausgewertet. Die Daten wurden bei einer Heizrate von 10 K/min erhoben.

Da die Substanz unter Zersetzung schmilzt (= Inkongruenter Schmelzvorgang), hängt der beobachtete Schmelzpunkt sehr von der Heizrate ab. Bei geringeren Heizraten wird der Schmelz-/Zersetzungsvorgang bei deutlich niedrigeren Temperaturen beobachtet, so zum Beispiel mit einer Heizrate von 3 K/min bei $220 \pm 5^\circ\text{C}$. Es kann außerdem vorkommen, daß der Schmelzpeak aufgespalten vorliegt. Die Aufspaltung tritt umso stärker auf, je geringer die Heizrate im DSC-Experiment ist.

Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung auf kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat, welches entsprechend Figur 1 durch ein endothermes Maximum bei $230^\circ\text{C} (\pm 5^\circ\text{C})$ bei einer Heizrate von 10K/min gekennzeichnet ist.

Das erfindungsgemäße Tiotropiumbromid-monohydrat wurde mittels IR-Spektroskopie charakterisiert. Die Daten wurden mittels eines Nicolet FTIR Spektrometers erhoben und mit dem Nicolet Softwarepaket OMNIC, Version 3.1 ausgewertet. Die Messung wurde mit 2,5µmol Tiotropiumbromid-monohydrat in 300 mg KBr durchgeführt. Das erhaltene IR-Spektrum ist in Figur 2 wiedergegeben. Tabelle 1 faßt einige der wesentlichen Banden des IR-Spektrums zusammen.

Tabelle 1: Zuordnung von spezifischen Banden

Wellenzahl (cm^{-1})	Zuordnung	Schwingungstyp
3570, 3410	O-H	Streckschwingung
3105	Aryl C-H	Streckschwingung
1730	C=O	Streckschwingung
1260	Epoxid C-O	Streckschwingung
1035	Ester C-OC	Streckschwingung
720	Thiophen	Ringschwingung

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat, welches entsprechend Figur 2 durch ein IR-Spektrum gekennzeichnet ist, das unter anderen bei den Wellenzahlen 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 und 720 cm^{-1} Banden aufweist.

Das erfindungsgemäße Tiotropiumbromid-monohydrat wurde mittels Röntgenstrukturanalyse charakterisiert. Die Röntgenbeugungsintensitätsmessungen wurden auf einem AFC7R- 4-Kreisdiffraktometer (Rigaku) unter Verwendung von monochromatisierter Kupfer $K\alpha$ -Strahlung durchgeführt. Die Strukturlösung und Verfeinerung der Kristallstruktur erfolgte mittels direkter Methoden (Programm SHELXS86) und FMLQ-Verfeinerung (Programm TeXsan). Experimentelle Details zur Kristallstruktur, Strukturlösung und -verfeinerung sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Experimentelle Daten zur Kristallstrukturanalyse von Tiotropiumbromid-monohydrat.

A. Kristalldaten

	Empirische Formel	$[C_{19}H_{22}NO_4S_2] Br \cdot H_2O$
	Formelgewicht	472.43 + 18.00
	Kristallfarbe, -gestalt	farblos, prismatisch
15	Kristallabmessungen	0.2 x 0.3 x 0.3 mm
	Kristallsystem	monoklin
	Gittertyp	primitiv
	Raumgruppe	$P 2_1/n$
	Gitterkonstanten	$a = 18.0774 \text{ \AA}$, $b = 11.9711 \text{ \AA}$ $c = 9.9321 \text{ \AA}$ $\beta = 102.691^\circ$ $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$
20	Formeleinheiten pro Elementarzelle	4

B. Intensitätsmessungen

	Diffraktometer	Rigaku AFC7R
	Röntgengenerator	Rigaku RU200
30	Wellenlänge	$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ (monochromatisierte Kupfer $K\alpha$ -Strahlung)
	Strom, Spannung	50kV, 100mA
	Take-off Winkel	6
	Kristallmontage	wasserdampfgesättigte Kapillare
	Kristall-Detektor-Abstand	235mm
35	Detektor Öffnung	3.0 mm vertikal und horizontal
	Temperatur	18
	Bestimmung der Gitterkonstanten	25 Reflexe ($50.8 < 2\theta < 56.2^\circ$)
	Scan Typ	$\omega - 2\theta$
	Scan Geschwindigkeit	8.0 32.0 /min in ω

		8
	Scan Breite	$(0.58 + 0.30 \tan \Theta)^\circ$
	$2\Theta_{\max}$	120
	Messungen	5193
	Unabhängige Reflexe	3281 ($R_{\text{int}}=0.051$)
5	Korrekturen	Lorentz-Polarisation
		Absorption
		(Transmissionsfaktoren 0.56 – 1.00)
		Kristall-decay 10.47% Abfall
10	<u>C. Verfeinerung</u>	
	Reflexe ($I > 3\sigma$)	1978
	Variable	254
	Verhältnis Reflexe/Parameter	7.8
	R-Werte: R, R_w	0.062, 0.066

15

Die durchgeführte Röntgenstrukturanalyse ergab, daß kristallines Tiotropiumbromid-hydrat eine einfache monoklinische Zelle mit folgenden Dimensionen aufweist:

$a = 18.0774 \text{ \AA}$, $b = 11.9711 \text{ \AA}$, $c = 9.9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102.691^\circ$, $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung kristallines Tiotropiumbromid-

20 monohydrat, welches durch vorstehend beschriebene Elementarzelle gekennzeichnet ist.

Durch die vorstehende Röntgenstrukturanalyse wurden die in Tabelle 3 beschriebenen Atomkoordinaten bestimmt:

25 Tabelle 3: Koordinaten

	Atom	x	y	z	u (eq)
	Br(1)	0.63938(7)	0.0490(1)	0.2651(1)	0.0696(4)
	S(1)	0.2807(2)	0.8774(3)	0.1219(3)	0.086(1)
30	S(2)	0.4555(3)	0.6370(4)	0.4214(5)	0.141(2)
	O(1)	0.2185(4)	0.7372(6)	0.4365(8)	0.079(3)
	O(2)	0.3162(4)	0.6363(8)	0.5349(9)	0.106(3)
	O(3)	0.3188(4)	0.9012(5)	0.4097(6)	0.058(2)
	O(4)	0.0416(4)	0.9429(6)	0.3390(8)	0.085(3)
35	O(5)	0.8185(5)	0.0004(8)	0.2629(9)	0.106(3)
	N(1)	0.0111(4)	0.7607(6)	0.4752(7)	0.052(2)
	C(1)	0.2895(5)	0.7107(9)	0.4632(9)	0.048(3)
	C(2)	0.3330(5)	0.7876(8)	0.3826(8)	0.048(3)
	C(3)	0.3004(5)	0.7672(8)	0.2296(8)	0.046(3)

Fortsetzung Tabelle 3: Koordinaten

	Atom	x	y	z	u (eq)
	C(4)	0.4173(5)	0.7650(8)	0.4148(8)	0.052(3)
5	C(5)	0.1635(5)	0.6748(9)	0.497(1)	0.062(3)
	C(6)	0.1435(5)	0.7488(9)	0.6085(9)	0.057(3)
	C(7)	0.0989(6)	0.6415(8)	0.378(1)	0.059(3)
	C(8)	0.0382(5)	0.7325(9)	0.3439(9)	0.056(3)
	C(9)	0.0761(6)	0.840(1)	0.315(1)	0.064(3)
10	C(10)	0.1014(6)	0.8974(8)	0.443(1)	0.060(3)
	C(11)	0.0785(5)	0.8286(8)	0.5540(9)	0.053(3)
	C(12)	-0.0632(6)	0.826(1)	0.444(1)	0.086(4)
	C(13)	-0.0063(6)	0.6595(9)	0.554(1)	0.062(3)
	C(14)	0.4747(4)	0.8652(9)	0.430(1)	0.030(2)
15	C(15)	0.2839(5)	0.6644(9)	0.1629(9)	0.055(3)
	C(16)	0.528(2)	0.818(2)	0.445(2)	0.22(1)
	C(17)	0.5445(5)	0.702(2)	0.441(1)	0.144(6)
	C(18)	0.2552(6)	0.684(1)	0.019(1)	0.079(4)
	C(19)	0.2507(6)	0.792(1)	-0.016(1)	0.080(4)
20	H(1)	-0.0767	0.8453	0.5286	0.102
	H(2)	-0.0572	0.8919	0.3949	0.102
	H(3)	-0.1021	0.7810	0.3906	0.102
	H(4)	-0.0210	0.6826	0.6359	0.073
	H(5)	-0.0463	0.6178	0.4982	0.073
25	H(6)	0.0377	0.6134	0.5781	0.073
	H(7)	0.1300	0.7026	0.6770	0.069
	H(8)	0.1873	0.7915	0.6490	0.069
	H(9)	0.1190	0.6284	0.2985	0.069
	H(10)	0.0762	0.5750	0.4016	0.069
30	H(11)	0.1873	0.6082	0.5393	0.073
	H(12)	-0.0025	0.7116	0.2699	0.068
	H(13)	0.1084	0.8383	0.2506	0.075
	H(14)	0.1498	0.9329	0.4626	0.071
	H(15)	0.0658	0.8734	0.6250	0.063
35	H(16)	0.2906	0.5927	0.2065	0.065
	H(17)	0.2406	0.6258	-0.0469	0.094
	H(18)	0.2328	0.8191	-0.1075	0.097
	H(19)	0.4649	0.9443	0.4254	0.037
	H(20)	0.5729	0.8656	0.4660	0.268

Fortsetzung Tabelle 3: Koordinaten

	Atom	x	y	z	u (eq)
	H(21)	0.5930	0.6651	0.4477	0.165
5	H(22)	0.8192	-0.0610	0.1619	0.084
	H(23)	0.7603	0.0105	0.2412	0.084

x, y, z fraktionelle Koordinaten;

U(eq) mittlere quadratische Amplitude atomarer Bewegung im Kristall;

- 10 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft aufgrund der pharmazeutischen Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Hydrats die Verwendung von Tiotropiumbromid-monohydrat als Arzneimittel.
- Zur Herstellung eines inhalativ applizierbaren Arzneimittels, insbesondere eines Inhalationspulvers, welches das durch die vorliegende Erfindung beschriebene
- 15 kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat enthält, kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren vorgegangen werden. Diesbezüglich wird beispielsweise auf die Lehre der DE-A-179 22 07 verwiesen. Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf Inhalationspulver gekennzeichnet durch einen Gehalt von Tiotropiumbromid-monohydrat.
- 20 Aufgrund der anticholinergen Wirksamkeit von Tiotropiumbromid-monohydrat zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf die Verwendung von Tiotropiumbromid-monohydrat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen die Applikation eines Anticholinergikums einen therapeutischen Nutzen entfalten kann. Bevorzugt ist die entsprechende
- 25 Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma oder COPD.

Das nachfolgende Synthesebeispiel dient der Illustration eines exemplarisch durchgeführten Herstellungsverfahrens für kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat.

- 30 Es ist lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte Vorgehensweise zu verstehen, ohne die Erfindung auf dessen Inhalt zu beschränken.

Synthesebeispiel

- In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei
- 35 gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt

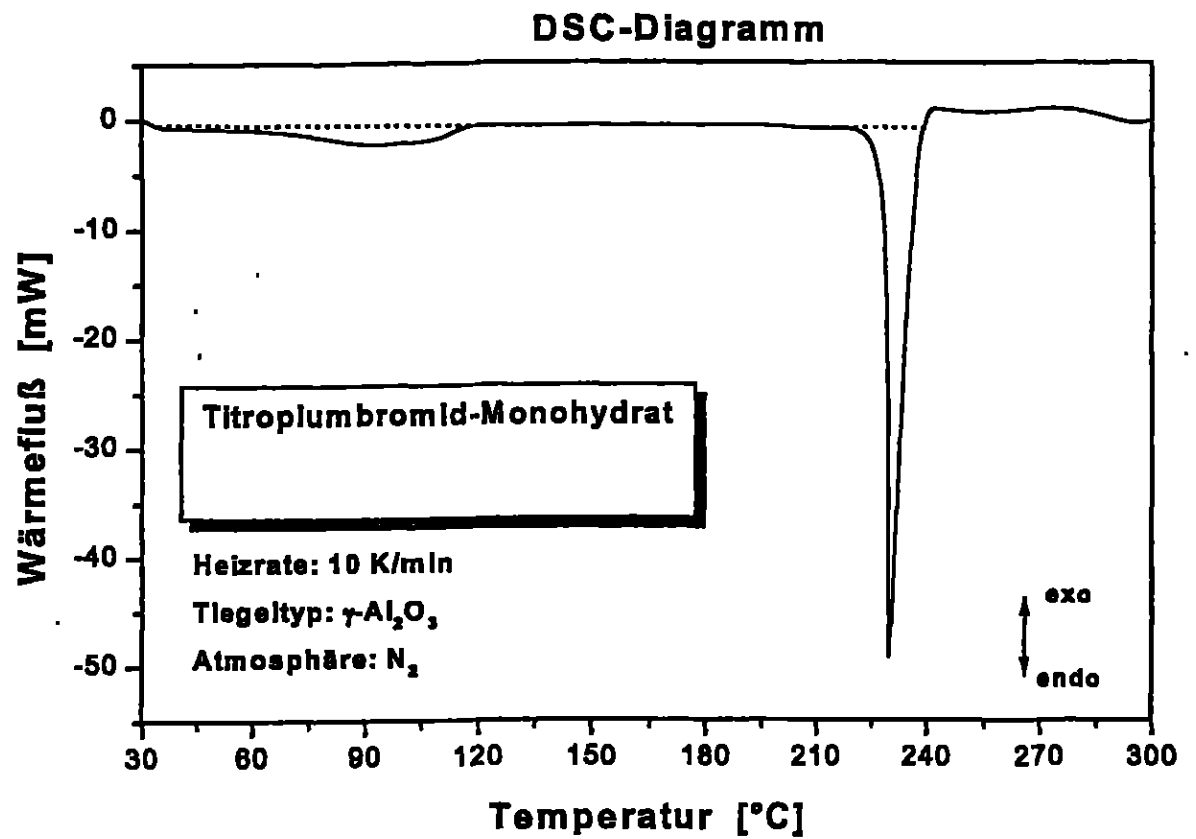
und anschließend über einen behelzten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der Apparateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C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

Patentansprüche

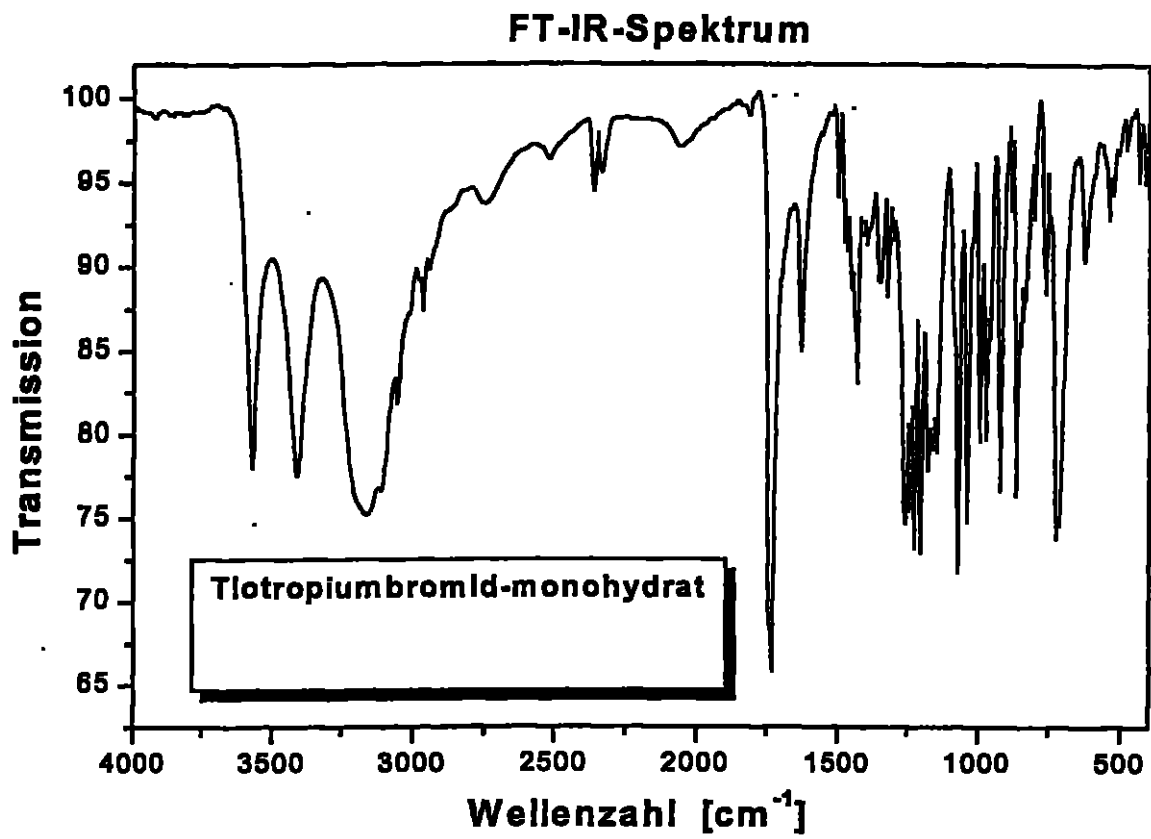
- 1) Kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat.
- 5 2) Kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch ein bei der thermischen Analyse mittels DSC auftretendes endothermes Maximum bei $230 \pm 5^\circ\text{C}$ bei einer Heizrate von 10K/min.
- 10 3) Kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch ein IR-Spektrum, das unter anderen bei den Wellenzahlen 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 und 720 cm^{-1} Banden aufweist.
- 15 4) Kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, gekennzeichnet durch eine einfache monoklinische Zelle mit folgenden Dimensionen: $a = 18.0774\text{ \AA}$, $b = 11.9711\text{ \AA}$, $c = 9.9321\text{ \AA}$, $\beta = 102.691^\circ$, $V = 2098.96\text{ \AA}^3$.
- 20 5) Verfahren zur Herstellung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß
 - a) Tiotropiumbromid in Wasser aufgenommen wird,
 - b) die erhaltene Mischung erwärmt wird,
 - c) Aktivkohle zugesetzt wird und
 - d) nach Abtrennen der Aktivkohle Tiotropiumbromid-monohydrat unter langsamem Abkühlen der wässrigen Lösung langsam kristallisiert wird.
- 25 6) Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß
 - a) pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid 0,4 bis 1,5 kg Wasser verwendet werden,
 - b) die erhaltene Mischung auf mehr als 50°C erwärmt wird,
 - 30 c) pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid 10 bis 50 g Aktivkohle eingesetzt werden und nach erfolgter Aktivkohlezugabe zwischen 5 bis 60 Minuten, weitergerührt wird,
 - d) die erhaltene Mischung filtriert, das erhaltene Filtrat mit einer Abkühlrate von 1 bis 10°C pro 10 bis 30 Minuten auf eine Temperatur von $20\text{--}25^\circ\text{C}$ abgekühlt und das Tiotropiumbromid-monohydrat dabei kristallisiert wird.
- 35 7) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat nach einem der Ansprüche 1 bis 4.

- 8) Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Inhalationspulver handelt.
- 5 9) Verwendung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen die Applikation eines Anticholinergikums einen therapeutischen Nutzen entfalten kann.
- 10 10) Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Erkrankungen um Asthma oder COPD handelt.
- 11 11) Verfahren zur Herstellung von kristallinen Hydraten des Tiotropiumbromids, dadurch gekennzeichnet, daß Tiotropiumbromid in Wasser aufgenommen wird, die erhaltene Mischung erwärmt wird und abschließend die Hydrate des
15 Tiotropiumbromids unter langsamem Abkühlen kristallisiert werden.
- 12) Kristalline Hydrate des Tiotropiumbromids, erhältlich durch das Verfahren nach Anspruch 11.

1/2

Figur 1:

2/2

Figur 2:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In **Original Application No**
PCT/EP 01/11225

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P43/00

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 C07D A61K A61P

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

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

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 07567 A (JAGO RESEARCH AG) 17 February 2000 (2000-02-17) claims; example 7	1,7,8
A	WO 94 13262 A (JAGER, PAUL, D. ET AL.) 23 June 1994 (1994-06-23) page 8; claims	1,7,8
A	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 27 March 1991 (1991-03-27) cited in the application page 4, line 39 - line 54; claims	1,7

☐ 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 relating 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.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 March 2002

Date of mailing of the international search report

02/04/2002

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/EP 01/11225

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0007567	A	17-02-2000	AU 4893999 A	28-02-2000
			WO 0007567 A1	17-02-2000
			CN 1315852 T	03-10-2001
			EP 1102579 A1	30-05-2001
			NO 20010531 A	31-01-2001
WO 9413262	A	23-06-1994	AT 177941 T	15-04-1999
			AU 680227 B2	24-07-1997
			AU 5740594 A	04-07-1994
			AU 6048694 A	04-07-1994
			BG 62382 B1	29-10-1999
			BG 99760 A	29-02-1996
			BR 9307627 A	15-06-1999
			CZ 9501490 A3	13-12-1995
			DE 69324161 D1	29-04-1999
			DE 69324161 T2	28-10-1999
			DK 673240 T3	11-10-1999
			EP 0673240 A1	27-09-1995
			ES 2129117 T3	01-06-1999
			FI 952842 A	09-06-1995
			GB 2288978 A ,B	08-11-1995
			GR 3030529 T3	29-10-1999
			HK 1011620 A1	20-04-2000
			HU 72985 A2	28-06-1996
			JP 3009924 B2	14-02-2000
			JP 8509459 T	08-10-1996
			LV 10911 A	20-12-1995
			LV 10911 B	20-04-1996
			NO 952269 A	08-06-1995
			NZ 259192 A	26-05-1997
			PL 309333 A1	02-10-1995
			SG 52459 A1	28-09-1998
			SK 76095 A3	08-01-1997
			WO 9413262 A1	23-06-1994
			WO 9413263 A1	23-06-1994
			US 6045778 A	04-04-2000
			US 5676930 A	14-10-1997
			US 5955058 A	21-09-1999
			CN 1095265 A ,B	23-11-1994
			RU 2126248 C1	20-02-1999
			TW 403657 B	01-09-2000
			ZA 9309195 A	08-06-1995
EP 418716	A	27-03-1991	DE 3931041 A1	28-03-1991
			AT 103914 T	15-04-1994
			AU 642913 B2	04-11-1993
			AU 6431890 A	18-04-1991
			BG 61295 B2	30-04-1997
			CA 2066248 A1	17-03-1991
			CZ 9004523 A3	11-11-1998
			DD 297647 A5	16-01-1992
			DE 59005250 D1	11-05-1994
			DK 418716 T3	02-05-1994
			WO 9104252 A1	04-04-1991
			EP 0418716 A1	27-03-1991
			ES 2052125 T3	01-07-1994
			HR 940723 A1	30-06-1997
			HU 60740 A2	28-10-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/11225

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 418716 A		HU 208823 B	28-01-1994
		HU 210612 B3	29-05-1995
		IE 903342 A1	10-04-1991
		IL 95691 A	23-07-1996
		JP 7030074 B	05-04-1995
		JP 5502438 T	28-04-1993
		KR 168432 B1	15-01-1999
		MX 9203150 A1	01-07-1992
		NO 301478 B1	03-11-1997
		NZ 235306 A	24-06-1997
		PL 168468 B1	29-02-1996
		PT 95312 A ,B	22-05-1991
		SI 9011744 A ,B	31-10-1997
		SK 452390 A3	04-11-1998
		RU 2073677 C1	20-02-1997
		US 5610163 A	11-03-1997
		ZA 9007338 A	26-08-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In onales Aktenzeichen
PCT/EP 01/11225

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P43/00		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprüfobjekt (Klassifikationsystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfobjekt gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 07567 A (JAGO RESEARCH AG) 17. Februar 2000 (2000-02-17) Ansprüche; Beispiel 7	1,7,8
A	WO 94 13262 A (JAGER, PAUL, D. ET AL.) 23. Juni 1994 (1994-06-23) Seite 8; Ansprüche	1,7,8
A	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 27. März 1991 (1991-03-27) In der Anmeldung erwähnt Seite 4, Zeile 39 - Zeile 54; Ansprüche	1,7
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 20. März 2002		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 02/04/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5518 Patentkan 2 NL - 3200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-0016		Befuglichtigter Beauftragter Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Vorveröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In dieses Aktenzeichen

PCT/EP 01/11225

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0007567 A	17-02-2000	AU 4893999 A	28-02-2000
		WO 0007567 A1	17-02-2000
		CN 1315852 T	03-10-2001
		EP 1102579 A1	30-05-2001
		NO 20010531 A	31-01-2001
WO 9413262 A	23-06-1994	AT 177941 T	15-04-1999
		AU 680227 B2	24-07-1997
		AU 5740594 A	04-07-1994
		AU 6048694 A	04-07-1994
		BG 62382 B1	29-10-1999
		BG 99760 A	29-02-1996
		BR 9307627 A	15-06-1999
		CZ 9501490 A3	13-12-1995
		DE 69324161 D1	29-04-1999
		DE 69324161 T2	28-10-1999
		DK 673240 T3	11-10-1999
		EP 0673240 A1	27-09-1995
		ES 2129117 T3	01-06-1999
		FI 952842 A	09-06-1995
		GB 2288978 A ,B	08-11-1995
		GR 3030529 T3	29-10-1999
		HK 1011620 A1	20-04-2000
		HU 72985 A2	28-06-1996
		JP 3009924 B2	14-02-2000
		JP 8509459 T	08-10-1996
		LV 10911 A	20-12-1995
		LV 10911 B	20-04-1996
		NO 952269 A	08-06-1995
		NZ 259192 A	26-05-1997
		PL 309333 A1	02-10-1995
		SG 52459 A1	28-09-1998
		SK 76095 A3	08-01-1997
		WO 9413262 A1	23-06-1994
		WO 9413263 A1	23-06-1994
		US 6045778 A	04-04-2000
		US 5676930 A	14-10-1997
		US 5955058 A	21-09-1999
		CN 1095265 A ,B	23-11-1994
		RU 2126248 C1	20-02-1999
		TW 403657 B	01-09-2000
		ZA 9309195 A	08-06-1995
EP 418716 A	27-03-1991	DE 3931041 A1	28-03-1991
		AT 103914 T	15-04-1994
		AU 642913 B2	04-11-1993
		AU 6431890 A	18-04-1991
		BG 61295 B2	30-04-1997
		CA 2066248 A1	17-03-1991
		CZ 9004523 A3	11-11-1998
		DD 297647 A5	16-01-1992
		DE 59005250 D1	11-05-1994
		DK 418716 T3	02-05-1994
		WO 9104252 A1	04-04-1991
		EP 0418716 A1	27-03-1991
		ES 2052125 T3	01-07-1994
		HR 940723 A1	30-06-1997
		HU 60740 A2	28-10-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

in dieses Aktenzeichen

PCT/EP 01/11225

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 418716 A		HU 208823 B	28-01-1994
		HU 210612 B3	29-05-1995
		IE 903342 A1	10-04-1991
		IL 95691 A	23-07-1996
		JP 7030074 B	05-04-1995
		JP 5502438 T	28-04-1993
		KR 168432 B1	15-01-1999
		MX 9203150 A1	01-07-1992
		NO 301478 B1	03-11-1997
		NZ 235306 A	24-06-1997
		PL 168468 B1	29-02-1996
		PT 95312 A ,B	22-05-1991
		SI 9011744 A ,B	31-10-1997
		SK 452390 A3	04-11-1998
		RU 2073677 C1	20-02-1997
		US 5610163 A	11-03-1997
		ZA 9007338 A	26-08-1992

PCT

ANTRAG

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

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
Internationales Aktenzeichen	
Internationales Anmeldedatum	
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)	Case 1/1148-PCT

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG		Kristallines Monohydrat, Verfahren zu dessen Herstellung und dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels	
Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder			
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)		Telefonnr.: 06132/77-2463	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG 55216 Ingelheim am Rhein Deutschland		Telefaxnr.: 06132/77-4377	
		Fernschreibnr.:	
		Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungstaaten ☒ alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten			
Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER			
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)		Diese Person ist:	
BANHOLZER, Rolf Pfullinger Str. 55 70597 Stuttgart		☐ nur Anmelder	
		☒ Anmelder und Erfinder	
		☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)	
Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:			
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungstaaten ☐ alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten			
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.			
Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT			
Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter			
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)		Telefonnr.: 06132/77-2463	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG -A Patente - 55216 Ingelheim am 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 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.) SIEGER, Peter Wielandstrasse 27 88441 Mittelhaderach	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.) Registrierungsnummer des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) KULINNA, Christian Eduard-Frank-Str. 11 55122 Mainz	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.) Registrierungsnummer des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) TRUNK, Michael Wackernheimer Str. 17 55218 Ingelheim	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.) Registrierungsnummer des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) GRAULICH, Manfred Ludwig August Ringstr. 32 55425 Waldalgesheim	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.) Registrierungsnummer des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

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

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

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

SPECHT, Peter
Neuwiese 9

55437 Ober-Hilbersheim

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

MEISSNER, Helmut
Hallgartenerstr. 9

55218 Ingelheim

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

MATHES, Andreas
Am Sportfeld 2

55437 Ockenheim

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

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

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

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

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

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

Regionales Patent

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

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

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

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

- ☒ PH Philippinen ☐ ☐
- ☐ ☐ ☐

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

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

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

- (i) Wenn mehr als zwei Anmelder und/oder Erfinder vorhanden sind und kein "Fortsetzungsblatt" zur Verfügung steht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. III" und machen für jede weitere Person die in Feld Nr. III vorgeschriebenen Angaben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.
- (ii) Wenn in Feld Nr. II oder III die Angabe "die im 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-, europäisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Anmelder ist.
- (iii) Wenn der in Feld Nr. II oder III genannte Erfinder oder Erfinder/Anmelder nicht für alle 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-, europäisches, 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 "Zusatzurteilung" 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 jeder solchen Staats (oder OAPI) das Aktenzeichen des Hauptschutzrechts oder der Hauptschutzrechtsanmeldung und das Datum der Erteilung des Hauptschutzrechts oder der Erreichung 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 frühere Anmeldung betreffende 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/die die frühere Anmeldung erfolgte.

2. Wenn, im Hinblick auf die Erklärung bzgl. vorzuziehender 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. vorzuziehender Bestimmungen ausgenommen ist(sind)" und geben den Namen oder den Zweibezeichneten-Code jedes so ausgeschlossenen Staates an.

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

Fortsetzung von Feld IX:

Rolf Banholzer
Rolf BANHOLZER

Peter Sieger
Peter SIEGER

Christian Kulinna
Christian KULINNA

Michael Trunk
Michael TRUNK

Manfred Graulich
Manfred GRAULICH

Peter Specht
Peter SPECHT

Helmut Meissner
Helmut MEISSNER

Andreas Mathes
Andreas MATHES

Feld Nr. VI

PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 12. Oktober 2000	P 100 50 621.6	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				
Zeile (4)				
Zeile (5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

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

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

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

Feld Nr. VII

INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Aktenzeichen

Staat (oder regionales Amt)

20/07/01

RS 106914 DE

EP A

Feld Nr. VIII

ERKLÄRUNGEN

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

Anzahl der Erklärungen

☐ Feld Nr. VIII (i)

Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders

:

☐ Feld Nr. VIII (ii)

Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten

:

☐ Feld Nr. VIII (iii)

Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen

:

☐ Feld Nr. VIII (iv)

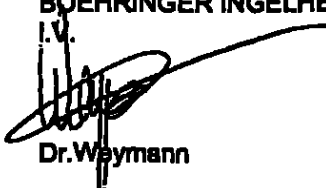
Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)

:

☐ Feld Nr. VIII (v)

Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit

:

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE		
Diese internationale Anmeldung enthält:		Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)
(a) die folgende Anzahl an Blättern Papier:		Anzahl
Antrag (inklusive Erklärungsblätter) : 7		1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung : 1
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 11		2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht :
Ansprüche : 2		3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :
Zusammenfassung : 1		4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): : :
Zeichnungen : 2		5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift : :
Teilanzahl : 23		6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: : 1
Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Anzahl der Blätter, sowohl auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerisierbarer Form eingereicht wird) : :		7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: : :
Gesamtanzahl : 23		8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material : :
(b) Sequenzprotokollteil der Beschreibung in computerisierbarer Form eingereicht		9. ☐ Sequenzprotokoll in computerisierbarer Form (geben Sie zusätzlich die Art und Anzahl der beiliegenden Datenträger an (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige))
(i) ☐ ausschließlich in dieser Form (nach Abschnitt 801(a)(i))		(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) : :
(ii) ☐ zusätzlich zur Einreichung auf Papier (nach Abschnitt 801(a)(ii))		(ii) ☐ (nur falls Feld (b)(i) oder (b)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurde) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter : :
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige), auf denen der Sequenzprotokollteil enthalten ist (zusätzlich eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) in der rechten Spalte angeben):		(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollteil identisch ist (sind) : :
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):		10. ☐ Sonstige (einzeln auflisten): : :
		Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: Deutsch
Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS		
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt.		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		
I.A.		
		
		
Dr. Weymann Dr. Fuchs		

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

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

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

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG
Anhang zum Antrag

Von Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Eingangsstempel des Anmeldeamts

Aktenzeichen des Anmelders
oder Anwalts Case 1/1148-PCT

Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

BERECHNUNG DER VORGESCHRIEBENEN GEBÜHREN

- 1. ÜBERMITTLUNGSGEBÜHR 102 T
- 2. RECHERCHENGEBÜHR 945 S

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

- 3. INTERNATIONALE GEBÜHR
Grundgebühr
Soweit Punkt (b) von Feld Nr. IX Anwendung findet, Teilanzahl an Blättern
Soweit Punkt (b) von Feld Nr. IX keine Anwendung findet, Gesamtanzahl an Blättern } 23

b1 die ersten 30 Blätter 409 b1

b2 Anzahl der Blätter über 30 x Zusatzgebühr = b2

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

Addieren Sie die in Feld b1, b2 und b3 eingetragenen Beträge und tragen Sie die Summe in Feld B ein 409 B

Bestimmungsgebühren
Die internationale Anmeldung enthält 89 Bestimmungen.
6 x 88 = 528 D
Anzahl der zu zahlenden Bestimmungengebühren (maximal 6)

Addieren Sie die in Feld B und D eingetragenen Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld I ein 937 I

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

- 4. GEBÜHR FÜR PRIORITÄTSBELEG (pat) P

- 5. GESAMTBETRAG DER ZU ZAHLENDEN GEBÜHREN 1984 €
Addieren Sie die in Feldern T, S, I und P eingetragenen Beträge, und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein INSGESAMT

☐ Die Bestimmungsgebühren werden jetzt noch nicht gezahlt.

ZAHLUNGSWEISE

- ☒ Abbuchungsauftrag (siehe unten) ☐ Postanweisung ☐ Barzahlung ☐ Kupons
- ☐ Scheck ☐ Bankwechsel ☐ Gebührenmarken ☐ Sonstige (einzeln angeben):

ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGS-AUFTRAG
(diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)

- ☐ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.
- ☐ (dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften des Anmeldeamts über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrags der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.
- ☐ Ermächtigung, die Gebühr für die Ausstellung des Prioritätsbeleges abzubuchen.

Anmeldeamt: RO/ EP
Kontonummer: 2800.0140
Datum: 26. September
Name: Boehringer Ingelheim GmbH
Unterschrift: [Signaturen]
Dr. Blummann Dr. Fuchs

PATENT COOPERATION TREATY

WO 02/30928
PCT/EP01/11225

30

PCT

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

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

29. April 2002

Date of mailing (day/month/year)
18 April 2002 (18.04.02)

SB gesehen erledigt

Applicant's or agent's file reference
Case 1/1148-PCT

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/EP01/11225

International filing date (day/month/year)
28 September 2001 (28.09.01)

Priority date (day/month/year)
12 October 2000 (12.10.00)

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al

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

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

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

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

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 18 April 2002 (18.04.02) under No. WO 02/30928

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

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 18 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of the designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19828, 19832 and 19834, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

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

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

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

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

Facsimile No. (41-22) 740.1435

Authorized officer

J. Zahra

Telephone No. (41-22) 338.91.11

Continuation of Form PCT/IB/308

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

Date of mailing (day/month/year) 18 April 2002 (18.04.02)	IMPORTANT NOTICE
Applicant's or agent's file reference Case 1/1148-PCT	International application No. PCT/EP01/11225
The applicant is hereby notified that, at the time of establishment of this Notice, the time limit under Rule 48.1 for making amendments under Article 18 has not yet expired and the International Bureau had received neither such amendments nor a declaration that the applicant does not wish to make amendments.	

Eingang CD Patents

PATENT COOPERATION TREATY

24. Juni 2002

SB	Base	erle	PCT
WJ			

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year)

07 June 2002 (07.06.02)

Applicant's or agent's file reference

Case 1/1148-PCT

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/EP01/11225

International filing date (day/month/year)

28 September 2001 (28.09.01)

Priority date (day/month/year)

12 October 2000 (12.10.00)

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al

1. 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, 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, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, 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, PH, 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 39(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:

A.ZOLTANSKI

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/ EP

PCT

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

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

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

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

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1148-PCT
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/11225	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28. September 2001	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 12. Oktober 2000
Bezeichnung der Erfindung Kristallines Monohydrat, Verfahren zu dessen Herstellung und dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels		
Feld Nr. II ANMELDER		
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Bingerstr. 173 55216 Ingelheim am Rhein DE		Telefonnr.: 06132-77 2463 Telefonnr.: 06132-77 4377 Fernschreiber: Registrierungs- 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.) BANHOLZER, Rolf Pfullinger Strasse 55 70597 Stuttgart DE		ERFASST ₁₄
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.) SIEGER, Peter Wielandstrasse 27 88441 Mittelbiberach DE		
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
☒ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.		

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.)*

KULINNA, Christian
Eduard-Frank-Strasse 11
55122 Mainz
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

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

TRUNK, Michael
Wackernheimer Strasse 17
55218 Ingelheim am Rhein
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.)

GRAULICH, Manfred, Ludwig, August
Ringstrasse 32
55425 Waldalgesheim
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.)

SPECHT, Peter
Neuwiese 9
55437 Ober-Hilbersheim
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

☒ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

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.)

MEISSNER, Helmut
Hallgartenerstrasse 9
55218 Ingelheim am Rhein
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.)

MATHES, Andreas
Am Sportfeld 2
55437 Ockenheim
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

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

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

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

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

☐

Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

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

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

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreiber.:

Registrierungs- des Anwalts beim Amt:

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

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG

Erklärung betreffend Änderungen:*

1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage
- ☐ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung der Beschreibung ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
- ☐ der Patentansprüche ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19 (ggf. zusammen mit Begleitschreiben) ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
- ☐ der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34 aufgenommen wird.
2. ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.
3. ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufgeschoben wird, sofern die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 Absatz d). *(Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)*
- * Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: **Deutsch**

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

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Der Anmelder benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten *(das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II gebunden sind)*

mit Ausnahme der folgenden Staaten, die der Anmelder nicht benennen möchte:

Blatt Nr. ...5...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/11225

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

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

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

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

erhalten nicht erhalten

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

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

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

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

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

ppa.

Dr. Kias

I.V.

Dr. Weymann

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b:

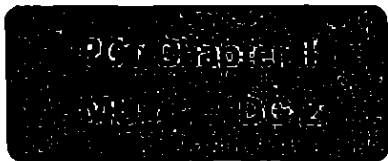
3. ☐ Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung. ☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet

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:



PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Internationales Aktenzeichen</td> <td>PCT/EP 01/11225</td> </tr> <tr> <td>Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts</td> <td>Case 1/1148-PCT</td> </tr> </table>	Internationales Aktenzeichen	PCT/EP 01/11225	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	Case 1/1148-PCT	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Eingangsstempel der IPEA</td> <td style="width: 70%;"></td> </tr> </table>	Eingangsstempel der IPEA							
Internationales Aktenzeichen	PCT/EP 01/11225												
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	Case 1/1148-PCT												
Eingangsstempel der IPEA													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Anmelder</td> <td>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG</td> </tr> </table>		Anmelder	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG										
Anmelder	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2">Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren</td> </tr> <tr> <td style="width: 60%;">1. Gebühr für die vorläufige Prüfung</td> <td style="width: 40%; text-align: right;">1.530 P</td> </tr> <tr> <td>2. Bearbeitungsgebühr (Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.)</td> <td style="text-align: right;">159 H</td> </tr> <tr> <td>3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein</td> <td style="text-align: right;">1.689 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">INSGESAMT</td> <td></td> </tr> </table>		Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren			1. Gebühr für die vorläufige Prüfung	1.530 P	2. Bearbeitungsgebühr (Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.)	159 H	3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein	1.689 €	INSGESAMT		
Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren													
1. Gebühr für die vorläufige Prüfung	1.530 P												
2. Bearbeitungsgebühr (Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.)	159 H												
3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein	1.689 €												
INSGESAMT													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2">Zahlungsart</td> </tr> <tr> <td style="width: 30%;">☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)</td> <td style="width: 70%;">☐ Barzahlung</td> </tr> <tr> <td>☐ Scheck</td> <td>☐ Gebührenmarken</td> </tr> <tr> <td>☐ Postanweisung</td> <td>☐ Kupons</td> </tr> <tr> <td>☐ Bankwechsel</td> <td>☐ Sonstige (einzeln angeben):</td> </tr> </table>		Zahlungsart		☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)	☐ Barzahlung	☐ Scheck	☐ Gebührenmarken	☐ Postanweisung	☐ Kupons	☐ Bankwechsel	☐ Sonstige (einzeln angeben):		
Zahlungsart													
☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)	☐ Barzahlung												
☐ Scheck	☐ Gebührenmarken												
☐ Postanweisung	☐ Kupons												
☐ Bankwechsel	☐ Sonstige (einzeln angeben):												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2">ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGS-AUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldedaten)</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ☐ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen. ☐ (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben. </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> IPEA/ EP Kontonummer: 2800.0140 Datum: 28. März 2002 Name: BOEHRINGER INGELHEIM GMBH ppa. Unterschrift: Dr. Kles Dr. Weymann </td> </tr> </table>			ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGS-AUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldedaten)		☐ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen. ☐ (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.	IPEA/ EP Kontonummer: 2800.0140 Datum: 28. März 2002 Name: BOEHRINGER INGELHEIM GMBH ppa. Unterschrift: Dr. Kles Dr. Weymann							
ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGS-AUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldedaten)													
☐ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen. ☐ (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.	IPEA/ EP Kontonummer: 2800.0140 Datum: 28. März 2002 Name: BOEHRINGER INGELHEIM GMBH ppa. Unterschrift: Dr. Kles Dr. Weymann												

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

39
2e

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An		BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Bingerstr. 173 55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		Eingang B Patente 24. April 2002		MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE (Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)	
		SB		gesehen		erledigt	
						Absenddatum (Tag/Monat/Jahr) 23. 04. 02	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1148-PCT				WICHTIGE MITTEILUNG			
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 11225		Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/09/2001		Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/10/2000			
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.							

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

06/04/2002

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

- ☒ dem tatsächlichen Eingangsdatum des Antrags bei der Behörde (Regel 61.1 b)).
☐ dem tatsächlichen Datum, an dem der Antrag für die Behörde entgegengenommen worden ist (Regel 59.3 e)).
☐ dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

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

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

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

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen
Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

ALMALE MURILLO J

Tel. (+49-89) 2399-8059



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

2
30

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

PCT

An BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Bingerstr. 173 55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		Eingang CD Patents 11. Juni 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: 20%; 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;">WY</td> <td style="text-align: center;">[Signature]</td> <td style="text-align: center;">[Signature]</td> </tr> </table>		SB	gesehen	erledigt	WY	[Signature]	[Signature]	Absenddatum (Tag/Monat/Jahr) 10/06/2002	
SB	gesehen	erledigt							
WY	[Signature]	[Signature]							
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1148-PCT		WICHTIGE MITTEILUNG							
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/11225	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/09/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/10/2000							
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.									

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an 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.

4. ERINNERUNG

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

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

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

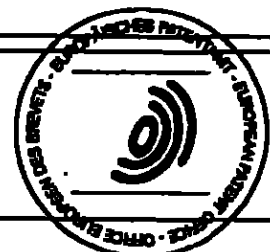
**Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen
Prüfung beauftragten Behörde**



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

AIMALE MURILLO J
Tel. (+49-89) 2399 2828



21

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

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1148-PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 11225	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/09/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/10/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G07D451/10		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt <u>2</u> Blätter einschließlich dieses Deckblatts. ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT) Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.
3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten: I ☒ Grundlage des Berichts II ☐ Priorität III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 06/04/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 05/06/2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

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



I. Grundlage des Berichts

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

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

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

123

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

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1148-PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/11225	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/09/2001	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 12/10/2000
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		

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

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

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

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

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

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

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

24

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GBMH &
CO. KG
-A Patente-
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

Date of mailing (day/month/year)
21 March 2003 (21.03.03)

Applicant's or agent's file reference
Case 1/1148-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP01/11225

International filing date (day/month/year)
28 September 2001 (28.09.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GBMH &
CO. KG
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

06132/77 2463

Facsimile No.

06132/77-4377

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GBMH &
CO. KG
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

06132/77 2463

Facsimile No.

06132/77-4377

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

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

Authorized officer

B. Giffö-Schmitt (Fax 338-87-20)

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

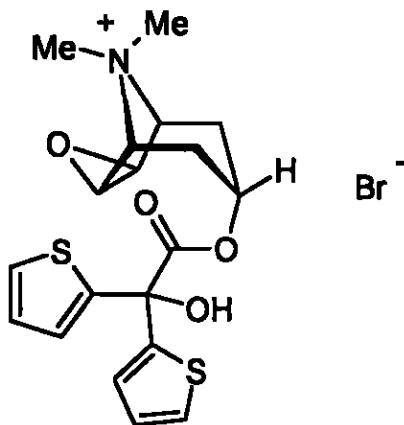
Telephone No. (41-22) 338 9241

Monohidrato cristalino, procedimiento para su preparación y su utilización para la preparación de un medicamento

El invento se refiere a un monohidrato cristalino del bromuro de (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)-oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano, al procedimiento para su preparación, así como a su utilización para la preparación de un medicamento, especialmente para la preparación de un medicamento con efecto anticolinérgico.

Antecedentes del invento

El compuesto bromuro de (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano se conoce de la solicitud de patente europea EP 418 716 A1 y presenta la siguiente estructura química:



(I)

El compuesto posee valiosas propiedades farmacológicas y se conoce bajo el nombre de bromuro de tiotropio (BA679). El bromuro de tiotropio representa un agente anticolinérgico altamente eficaz y, por ello, puede

desplegar una utilidad terapéutica en la terapia del asma o de las COPD (chronic obstructive pulmonary disease = enfermedades pulmonares obstructivas crónicas).

La administración de bromuro de tictropio tiene lugar preferentemente por vía inhalativa. En este caso, se pueden emplear polvos adecuados para la inhalación que, envasados en cápsulas adecuadas (inhaletas), se puedan administrar mediante los correspondientes inhaladores para polvos. Alternativamente a esto, también puede tener lugar una utilización inhalativa por administración de adecuados aerosoles para inhalación. A ellos pertenecen también los aerosoles para inhalación pulverulentos, los cuales contienen como gas propulsor, por ejemplo HFA134a, HFA227 o sus mezclas.

La preparación correcta de las composiciones anteriormente citadas, utilizables para la administración inhalativa de un principio activo medicamentoso, se apoya sobre diversos parámetros, que están relacionados con la constitución del propio principio activo medicamentoso. Sin limitación de ellos, son ejemplos de estos parámetros la estabilidad de acción de la sustancia de partida bajo diferentes condiciones medioambientales, la estabilidad en el transcurso de la preparación de la formulación farmacéutica, así como la estabilidad en las composiciones finales del medicamento. El principio activo medicamentoso utilizado para la preparación de las composiciones medicamentosas anteriormente citadas debería ser lo más puro posible, y su estabilidad en el caso de un almacenamiento de larga duración debe estar garantizada bajo diferentes condiciones medioambientales. Esto es forzosamente necesario para impedir que encuentren aplicación composiciones medicamentosas, en las cuales, junto al verdadero principio activo, estén contenidos, por

...
ejemplo, productos de degradación del mismo. En un caso de este tipo, un contenido en principio activo encontrado en las cápsulas podría ser menor que el especificado.

La absorción de humedad reduce el contenido en principio activo medicamentoso debido al incremento de peso ocasionado por la admisión de agua. Los medicamentos tendentes a la admisión de agua tienen que ser protegidos durante el almacenamiento frente a la humedad, por ejemplo por adición de adecuados agentes de secado o almacenando el medicamento en un medio ambiente protegido contra la humedad. Además, la admisión de humedad puede reducir el contenido en principio activo medicamentoso durante su preparación, cuando el medicamento se expone al medio ambiente sin protección alguna contra la humedad.

Una distribución homogénea del medicamento en la formulación es un factor crítico, especialmente cuando se requiere una dosificación baja del medicamento. Para asegurar la distribución homogénea, se puede reducir el tamaño de las partículas del principio activo a un valor adecuado, por ejemplo por molienda. Otro aspecto que es significativo en el caso de administrar por vía inhalativa principios activos mediante un polvo, está condicionado por la circunstancia de que sólo las partículas de un determinado tamaño de partícula llegan al pulmón durante la inhalación. El tamaño de estas partículas accesibles al pulmón (parte inhalable) se sitúa en el intervalo de los submicrómetros. Para obtener principios activos con el correspondiente tamaño de partículas es igualmente necesario un proceso de molienda (denominado micronización). Puesto que como fenómeno concomitante de la molienda (o, respectivamente, micronización), a pesar de las duras condiciones requeridas durante el transcurso del procedimiento, se debe evitar lo más posible una

degradación del principio activo medicamentoso, representa una necesidad ineludible una elevada estabilidad del principio activo frente al proceso de molienda. Sólo una estabilidad suficientemente elevada del principio activo durante el proceso de molienda permite la preparación de una formulación homogénea del medicamento, en la cual se mantenga siempre, de manera reproducible, la cantidad fijada de principio activo.

Otra problemática que puede surgir en el proceso de molienda para la preparación de la formulación medicamentosa deseada, es el aporte de energía que tiene lugar por este proceso y la carga de la superficie de los cristales. Esto puede conducir, circunstancialmente, a modificaciones polimórficas, a una transformación hacia la estructura amorfa o a una modificación de la red cristalina. Puesto que para la calidad farmacéutica de una formulación medicamentosa se tiene que garantizar siempre la misma morfología cristalina del principio activo, ante este panorama hay que solicitar, también, elevadas exigencias a la estabilidad y a las propiedades del principio activo cristalino.

La estabilidad de un principio activo medicamentoso en las composiciones medicamentosas es importante, además, para fijar el tiempo de validez de la especialidad medicamentosa; esta duración es aquella durante la cual el medicamento puede ser administrado sin riesgo de ningún tipo. Por lo tanto, una elevada estabilidad del medicamento en las composiciones medicamentosas antes mencionadas, bajo diferentes condiciones de almacenamiento, representa, tanto para el paciente como también para el fabricante, una ventaja más.

En general, junto a las exigencias indicadas anteriormente, hay que tener en cuenta que cualquier

modificación del estado sólido de un medicamento, que pueda mejorar su estabilidad física y química frente a formas menos estables del mismo medicamento, resulta una considerable ventaja.

5 La misión del invento consiste, por lo tanto, en la puesta a disposición de una nueva forma cristalina estable del compuesto bromuro de tiotropio, que satisfaga las elevadas exigencias que se solicitan de un principio activo medicamentoso, anteriormente citadas.

10

Descripción detallada del invento

Se encontró, que el bromuro de tiotropio resulta en diferentes modificaciones cristalinas, según se elijan las
15 condiciones que se pueden aplicar en la purificación del producto bruto obtenido después de la preparación técnica.

Se encontró, que estas diferentes modificaciones se pueden obtener regularmente, de manera preestablecida, por elección de los disolventes empleados para la crista-
20 lización, así como por elección de las condiciones del procedimiento elegidas en el proceso de cristalización.

Se comprobó, sorprendentemente, que el monohidrato de bromuro de tiotropio, el cual se puede obtener en forma cristalina por elección de condiciones de reacción
25 específicas, satisface las elevadas exigencias citadas al comienzo y, con ello, soluciona el problema en el que se fundamenta el presente invento. De forma correspondiente, el presente invento se refiere a bromuro de tiotropio monohidrato.

30 Otro aspecto del presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de hidratos cristalinos de bromuro de tiotropio. Este procedimiento de preparación se caracteriza, porque el bromuro de tiotropio, el cual se ha

obtenido, por ejemplo, según la prescripción de producción dada a conocer en el documento EP 418 716 A1, se recoge en agua, la mezcla obtenida se calienta y, a continuación, bajo lento enfriamiento, cristalizan los hidratos de bromuro de tiotropio. El presente invento se refiere, además, a los hidratos cristalinos de bromuro de tiotropio, los cuales se pueden obtener por el modo de proceder anterior.

Un aspecto del presente invento se refiere a un procedimiento de producción de bromuro de tiotropio monohidrato, cristalino, el cual se describe detalladamente a continuación. Para la preparación del monohidrato cristalino conforme al presente invento es necesario recoger en agua el bromuro de tiotropio que se ha obtenido, por ejemplo, según la prescripción de producción dada a conocer en el documento EP 418 716 A1, calentarlo, llevar a cabo una purificación con carbón activo y, después de separar el carbón activo, bajo lento enfriamiento, cristalizar lentamente el bromuro de tiotropio monohidrato.

Conforme al invento se procede preferentemente tal como se describe a continuación.

En un recipiente para reacción adecuadamente dimensionado se mezcla el disolvente con bromuro de tiotropio, el cual se obtuvo, por ejemplo, según la prescripción de producción dada a conocer en el documento EP 418 716 A1.

Por cada mol de bromuro de tiotropio empleado se utilizan 0,4 a 1,5 kg, preferentemente 0,6 a 1 kg y, de modo particularmente preferido, aproximadamente 0,8 kg de agua como disolvente.

La mezcla obtenida se calienta bajo agitación, preferentemente a más de 50°C y, de modo particularmente preferido, a más de 60°C. La temperatura máxima elegible

viene determinada por el punto de ebullición del disolvente utilizado, agua. Preferentemente, la mezcla se calienta en un intervalo de 80-90°C. En esta solución se introduce carbón activo, seco o humedecido con agua. Preferentemente, por cada mol de bromuro de tiotropio empleado, se emplean 10 a 50 g, de modo particularmente preferido 15 a 35 g y, de modo muy preferido, aproximadamente 25 g de carbón activo. Eventualmente, el carbón activo, antes de su introducción en la solución que contiene bromuro de tiotropio, se suspende en agua. Para la suspensión del carbón activo, por cada mol de bromuro de tiotropio empleado se utilizan 70 a 200 g, preferentemente 100 a 160 g y, de modo particularmente preferido, aproximadamente 135 g de agua. Si el carbón activo, antes de su introducción en la solución que contiene bromuro de tiotropio, se suspende previamente en agua, se recomienda lavar después con la misma cantidad de agua.

A temperatura constante, una vez efectuada la adición de carbón activo se sigue agitando entre 5 a 60 minutos, preferentemente entre 10 y 30 y, de modo particularmente preferido, aproximadamente durante 15 minutos, y la mezcla obtenida se filtra para retirar el carbón activo. A continuación, el filtro se lava posteriormente con agua. Para ello, por cada mol de bromuro de tiotropio empleado se utilizan 140 a 400 g, preferentemente 200 a 320 g y, de modo muy preferido, aproximadamente 270 g de agua.

A continuación, el filtrado se enfría lentamente, preferentemente a una temperatura de 20-25°C. El enfriamiento se lleva a cabo preferentemente con una tasa de enfriamiento de 1 a 10°C en 10 a 30 minutos, preferentemente de 2 a 8°C en 10 a 30 minutos, de modo particularmente preferido de 3 a 5°C en 10 a 20 minutos y, de modo muy preferido, de 3 a 5°C en aproximadamente 20

... minutos. Eventualmente, después de enfriar a 20 hasta 25°C puede se puede proseguir con un nuevo enfriamiento hasta por debajo de 20°C y, de modo particularmente preferido, a 10 hasta 15°C.

5 Efectuado el enfriamiento, se sigue agitando entre 20 minutos y 3 horas, preferentemente entre 40 minutos y 2 horas y, de modo particularmente preferido, aproximadamente durante una hora para completar la cristalización.

Los cristales formados se aíslan a continuación por
10 filtración o filtración con succión del disolvente. Si fuera necesario someter los cristales obtenidos a otra etapa de lavado, se recomienda utilizar como disolvente de lavado agua o acetona. Para lavar los cristales de bromuro de tiotropio monohidrato obtenidos, por cada mol de bromuro
15 de tiotropio empleado encuentran aplicación 0,1 a 1,0 l, preferentemente 0,2 a 0,5 l y, de modo particularmente preferido, aproximadamente 0,3 l de disolvente. Eventualmente, la etapa de lavado se puede llevar a cabo de forma repetida. El producto obtenido se seca al vacío o mediante
20 aire caliente hasta alcanzar un contenido en agua del 2,5 - 4,0%.

Un aspecto del presente invento se refiere a bromuro de tiotropio monohidrato, cristalino, el cual se puede obtener conforme al modo de proceder anteriormente
25 descrito.

El bromuro de tiotropio monohidrato obtenible conforme al modo de proceder anteriormente descrito se sometió a un examen mediante DSC (Differential Scanning Calorimetry) calorimetría diferencial de barrido. El diagrama de DSC
30 presenta dos señales características. La primera señal endotérmica, relativamente ancha, entre 50-120°C se ha de atribuir a la deshidratación del bromuro de tiotropio monohidrato para dar la forma anhidra. La segunda señal,

relativamente ancha, un máximo endotérmico a $230 \pm 5^\circ\text{C}$ hay que asociarlo a la fusión de la sustancia (Figura 1). Estos datos se obtuvieron mediante un Mettler DSC 821 y se evaluaron con el paquete de software STAR. Los datos se
5 obtuvieron con una tasa de calentamiento de 10 K/min.

Puesto que la sustancia funde con descomposición (= proceso de fusión incongruente), el punto de fusión observado depende mucho de la tasa de calentamiento. En el caso de tasas de calentamiento más bajas, el proceso de
10 fusión/descomposición se observa a temperaturas claramente inferiores, así, por ejemplo, con una tasa de calentamiento de 3 K/min, a $220 \pm 5^\circ\text{C}$. Además, puede suceder que el pico de fusión se presente desdoblado. El desdoblamiento aparece tanto más potente, cuando menor sea la tasa de
15 calentamiento en el experimento de DSC.

De forma correspondiente, el presente invento apunta a bromuro de tiotropio monohidrato, cristalino, el cual se caracteriza conforme a la Figura 1 por un máximo endotérmico a 230°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) con una tasa de calentamiento de
20 10 K/min.

El bromuro de tiotropio monohidrato conforme al invento se caracterizó mediante espectrometría IR. Los datos se obtuvieron mediante un espectrómetro Nicolet FTIR y se evaluaron con el paquete de software Nicolet OMNIC,
25 versión 3.1. La medición se llevó acabo con 2,5 μmol de bromuro de tiotropio monohidrato en 300 mg de KBr. El espectro IR obtenido se reproduce en la Figura 2. La Tabla 1 resume algunas de las bandas esenciales del espectro IR.

Tabla 1: Correspondencia de las bandas específicas

Número de onda (cm ⁻¹)	Correspondencia	Tipo de oscilación
3570, 3410	O-H	Oscilación longitudinal
3105	Arilo C-H	Oscilación longitudinal
1730	C=O	Oscilación longitudinal
1260	Epóxido C-O	Oscilación longitudinal
1035	Éster C-OC	Oscilación longitudinal
720	Tiofeno	Oscilación anular

De forma correspondiente, el presente invento se refiere a bromuro de tiotropio monohidrato, cristalino, el cual correspondientemente a la Figura 2 se caracteriza por un espectro IR que, entre otras, presenta bandas en los números de onda 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 y 720 cm⁻¹.

El bromuro de tiotropio monohidrato conforme al invento se caracterizó mediante análisis estructural por rayos X. Las mediciones de la intensidad de la refracción de los rayos X se llevaron a cabo en un difractómetro circular AFC7R-4 (Rigaku) utilizando radiación K α de cobre monocromatizada. La resolución de la estructura y el afinamiento de la estructura cristalina se efectuó mediante medios directos (programa SHELXS86) y afinamiento FMLQ (programa TeXsan). Los detalles experimentales de la estructura cristalina, de la resolución de la estructura y

del afinamiento de la estructura se han recopilado en la Tabla 2.

Tabla 2: Datos experimentales del análisis de la estructura cristalina del bromuro de tiotropio monohidrato.

A. Datos cristalinos

	Fórmula empírica	$C_{19}H_{22}NO_4S_2 \cdot Br \cdot H_2O$
	Peso según fórmula	472,43 + 18,00
10	Color y aspecto cristalino	incoloro, prismático
	Dimensiones cristalinas	0,2 x 0,3 x 0,3 mm
	Sistema cristalino	monoclínico
	Tipo de red	primitiva
	Grupo espacial	$P 2_1/n$
15	Constantes de la red	$a = 18,0774 \text{ \AA}$, $b = 11,9711 \text{ \AA}$ $c = 9,9321 \text{ \AA}$ $\beta = 102,691^\circ$ $V = 2096,96 \text{ \AA}^3$
20	Unidades de fórmula por celda elemental	4

B. Mediciones de la intensidad

	Difractómetro	Rigaku AFC7R
	Generador de rayos X	Rigaku RU200
25	Longitud de onda	$\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ (radiación $K\alpha$ de cobre monocromatizada)
	Tensión, intensidad	50 kV, 100 mA
	Ángulo de reflexión (take-off)	6
30	Montaje cristalino	capilares saturados con vapor de agua
	Separación del detector	

	de cristales	235 mm
	Abertura del detector	3,0 mm vertical y horizontal
	Temperatura	18
5	Determinación de las constantes cristalinas	25 Reflejos ($50,8 < 2\theta < 56,2$)
	Tipo de barrido	$\omega - 2\theta$
	Velocidad de barrido	8,0 32,0 /min en ω
10	Anchura de barrido	$(0,58 + 0,30 \tan \theta)^\circ$
	$2\theta_{max}$	120
	Mediciones	5193
	Reflejos independientes	3281 ($R_{int}=0,051$)
	Correcciones	Polarización de Lorentz
15		Absorción (factores de transmisión 0,56 - 1,00)
		Decaída cristalina 10,47%
		de decaída
20	C. <u>Afinamiento</u>	
	Reflejos ($I > 3\sigma I$)	1978
	Variable	254
	Relación reflejos/parámetro	7.8
	Valores de R: R, R _w	0,062, 0,066

25

Del análisis estructural por rayos X llevado a cabo resultó que el hidrato de bromuro de tiotropio presenta una celda monoclinica simple con las siguientes dimensiones:

30 $a = 18,0774 \text{ \AA}$, $b = 11,9711 \text{ \AA}$, $c = 9,9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102,691^\circ$,
 $v = 2096,96 \text{ \AA}^3$.

De forma correspondiente, el presente invento se refiere a bromuro de tiotropio monohidrato, cristalino, el cual se caracteriza por la celda elemental anteriormente

descrita.

Por el análisis estructural por rayos X anterior se determinaron las coordenadas atómicas descritas en la Tabla 3:

5

Tabla 3: Coordenadas

	Átomo	x	y	z	u (eq)
10	Br(1)	0,63938(7)	0,0490(1)	0,2651(1)	0,0696(4)
	S(1)	0,2807(2)	0,8774(3)	0,1219(3)	0,086(1)
	S(2)	0,4555(3)	0,6370(4)	0,4214(5)	0,141(2)
	O(1)	0,2185(4)	0,7372(6)	0,4365(8)	0,079(3)
	O(2)	0,3162(4)	0,6363(8)	0,5349(9)	0,106(3)
15	O(3)	0,3188(4)	0,9012(5)	0,4097(6)	0,058(2)
	O(4)	0,0416(4)	0,9429(6)	0,3390(8)	0,085(3)
	O(5)	0,8185(5)	0,0004(8)	0,2629(9)	0,106(3)
	N(1)	0,0111(4)	0,7607(6)	0,4752(7)	0,052(2)
	C(1)	0,2895(5)	0,7107(9)	0,4632(9)	0,048(3)
20	C(2)	0,3330(5)	0,7876(8)	0,3826(8)	0,048(3)
	C(3)	0,3004(5)	0,7672(8)	0,2296(8)	0,046(3)
	C(4)	0,4173(5)	0,7650(8)	0,4148(8)	0,052(3)
	C(5)	0,1635(5)	0,6746(9)	0,497(1)	0,062(3)
	C(6)	0,1435(5)	0,7488(9)	0,6085(9)	0,057(3)
25	C(7)	0,0989(6)	0,6415(8)	0,378(1)	0,059(3)
	C(8)	0,0382(5)	0,7325(9)	0,3439(9)	0,056(3)
	C(9)	0,0761(6)	0,840(1)	0,315(1)	0,064(3)
	C(10)	0,1014(6)	0,8974(8)	0,443(1)	0,060(3)
	C(11)	0,0785(5)	0,8286(8)	0,5540(9)	0,053(3)
30	C(12)	-0,0632(6)	0,826(1)	0,444(1)	0,086(4)
	C(13)	-0,0063(6)	0,6595(9)	0,554(1)	0,062(3)
	C(14)	0,4747(4)	0,8652(9)	0,430(1)	0,030(2)
	C(15)	0,2839(5)	0,6644(9)	0,1629(9)	0,055(3)

Continuación de la Tabla 3: Coordenadas

	Átomo	x	y	z	u (eq)
5	C(16)	0,528(2)	0,818(2)	0,445(2)	0,22(1)
	C(17)	0,5445(5)	0,702(2)	0,441(1)	0,144(6)
	C(18)	0,2552(6)	0,684(1)	0,019(1)	0,079(4)
	C(19)	0,2507(6)	0,792(1)	-0,016(1)	0,080(4)
	H(1)	-0,0767	0,8453	0,5286	0,102
10	H(2)	-0,0572	0,8919	0,3949	0,102
	H(3)	-0,1021	0,7810	0,3906	0,102
	H(4)	-0,0210	0,6826	0,6359	0,073
	H(5)	-0,0463	0,6178	0,4982	0,073
	H(6)	0,0377	0,6134	0,5781	0,073
15	H(7)	0,1300	0,7026	0,6770	0,069
	H(8)	0,1873	0,7915	0,6490	0,069
	H(9)	0,1190	0,6284	0,2985	0,069
	H(10)	0,0762	0,5750	0,4016	0,069
	H(11)	0,1873	0,6082	0,5393	0,073
20	H(12)	-0,0025	0,7116	0,2699	0,066
	H(13)	0,1084	0,8383	0,2506	0,075
	H(14)	0,1498	0,9329	0,4626	0,071
	H(15)	0,0658	0,8734	0,6250	0,063
	H(16)	0,2906	0,5927	0,2065	0,065
25	H(17)	0,2406	0,6258	-0,0469	0,094
	H(18)	0,2328	0,8191	-0,1075	0,097
	H(19)	0,4649	0,9443	0,4254	0,037
	H(20)	0,5729	0,8656	0,4660	0,268
	H(21)	0,5930	0,6651	0,4477	0,165
30	H(22)	0,8192	-0,0610	0,1619	0,084
	H(23)	0,7603	0,0105	0,2412	0,084

x, y, z: coordenadas fraccionarias;

U(eq) amplitud cuadrática media del movimiento atómico
en el cristal;

Un aspecto más del presente invento, en base de la eficacia farmacéutica del hidrato conforme al invento, se refiere a la utilización de bromuro de tiotropio monohidrato como medicamento.

5 Para la preparación de un medicamento administrable por vía inhalativa, especialmente de un polvo para inhalación, el cual contiene el bromuro de tiotropio monohidrato cristalino descrito por el presente invento, se puede proceder según procedimientos conocidos en el estado
10 actual de la técnica. Con respecto a esto, se hace referencia, por ejemplo, a la doctrina del documento DE-A-179 22 07. De forma correspondiente, otro aspecto del presente invento apunta a polvos para inhalación, caracterizados por un contenido en bromuro de tiotropio
15 monohidrato.

En virtud de la eficacia anticolinérgica del bromuro de tiotropio monohidrato, otro aspecto del presente invento apunta a la utilización de bromuro de tiotropio monohidrato para la preparación de un medicamento para el
20 tratamiento de enfermedades, en las cuales la administración de un agente anticolinérgico puede desplegar una utilidad terapéutica. Preferida es la correspondiente utilización para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma o COPD.

25 El siguiente ejemplo de síntesis sirve para explicar un procedimiento de preparación de bromuro de tiotropio monohidrato, cristalino, llevado a cabo a modo de ejemplo. Debe entenderse únicamente como un posible modo de proceder representado a modo de ejemplo, sin limitar el invento a su
30 contenido.

Ejemplo de síntesis

En un recipiente para reacción adecuado se introducen, en 25,7 kg de agua, 15,0 kg de bromuro de tiotropio. La
5 mezcla se calienta a 80-90°C y se agita a temperatura constante hasta que se forma una solución transparente. Carbón activo (0,8 kg), humedecido con agua, se suspende en 4,4 kg de agua, esta mezcla se incorpora a la solución que contiene bromuro de tiotropio y se lava posteriormente con
10 4,3 kg de agua. La mezcla así obtenida se agita al menos durante 15 min a 80-90°C y, a continuación, se filtra por un filtro calentado en un aparato precalentado a una temperatura de la envolvente de 70°C. El filtro se lava posteriormente con 8,6 kg de agua. El contenido del aparato
15 se enfría hasta una temperatura de 20-25°C a razón de 3-5°C en 20 minutos. El aparato se sigue enfriando hasta 10-15°C con refrigeración de agua fría, y la cristalización se completa siguiendo con la agitación durante al menos una hora. El cristalizado se aísla a través de un filtro de
20 secado por succión, la papilla cristalina aislada se lava con 9 l de agua fría (10-15°C) y acetona fría (10-15°C). Los cristales obtenidos se secan a 25°C durante 2 horas en corriente de nitrógeno.

Rendimiento: 13,4 kg de bromuro de tiotropio monohidrato
25 (86% del valor teórico).

Reivindicaciones

1. Bromuro de tiotropio monohidrato, cristalino.
2. Bromuro de tiotropio monohidrato, cristalino, según la reivindicación 1, caracterizado por un máximo endotérmico a $230 \pm 5^\circ\text{C}$ con una tasa de calentamiento de 10 K/min, el cual aparece en el análisis térmico mediante DSC.
3. Bromuro de tiotropio monohidrato, cristalino, según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por un espectro IR que, entre otras, presenta bandas en los números de onda 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 y 720 cm^{-1} .
4. Bromuro de tiotropio monohidrato, cristalino, según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado por una celda monoclinica con las siguientes dimensiones:
 $a = 18,0774\text{ \AA}$, $b = 11,9711\text{ \AA}$, $c = 9,9321\text{ \AA}$, $\beta = 102,691^\circ$,
 $V = 2096,96\text{ \AA}^3$.
5. Procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio monohidrato, cristalino, según una de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, caracterizado porque
 - a) el bromuro de tiotropio se recoge en agua,
 - b) la mezcla obtenida se calienta,
 - c) se añade carbón activo, y
 - d) después de separar el carbón activo, cristaliza lentamente bromuro de tiotropio monohidrato por enfriamiento lento de la solución acuosa.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque
 - a) por cada mol de bromuro de tiotropio empleado se utilizan 0,4 a 1,5 kg de agua,
 - b) la mezcla obtenida se calienta a más de 50°C ,
 - c) por cada mol de bromuro de tiotropio empleado se añaden 10 a 50 g de carbón activo y, después de efectuar la adición de carbón activo, se sigue agitando durante 5 a 60 minutos,

...
d) la mezcla obtenida se filtra, el filtrado obtenido se enfría a una temperatura de 20-25°C con una tasa de enfriamiento de 1 a 10°C en 10 a 30 minutos, cristalizando el bromuro de tiotropio monohidrato.

5 7. Medicamento caracterizado por un contenido en bromuro de tiotropio monohidrato, cristalino, según una de las reivindicaciones 1 a 4.

8. Medicamento según la reivindicación 6, caracterizado porque se trata de un polvo para inhalación.

10 9. Utilización de bromuro de tiotropio monohidrato, cristalino, según una de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las cuales la administración de un agente anticolinérgico puede desplegar una utilidad terapéutica.

15 10. Utilización según la reivindicación 9, caracterizada porque en el caso de las enfermedades se trata de asma o COPD.

11. Procedimiento para la preparación de hidratos cristalinos de bromuro de tiotropio, caracterizado porque
20 el bromuro de tiotropio se recoge en agua, la mezcla obtenida se calienta y, finalmente, bajo lento enfriamiento, cristalizan los hidratos de bromuro de tiotropio.

12. Hidratos cristalinos de bromuro de tiotropio,
25 obtenibles por el procedimiento según la reivindicación 11.

Resumen

El invento se refiere a un monohidrato cristalino del bromuro de $(1\alpha, 2\beta, 4\beta, 5\alpha, 7\beta)$ -7-[(hidroxidi-2-tienilacetil)-oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano, al procedimiento para su preparación, así como a su utilización para la preparación de un medicamento, especialmente para la preparación de un medicamento con efecto anticolinérgico.

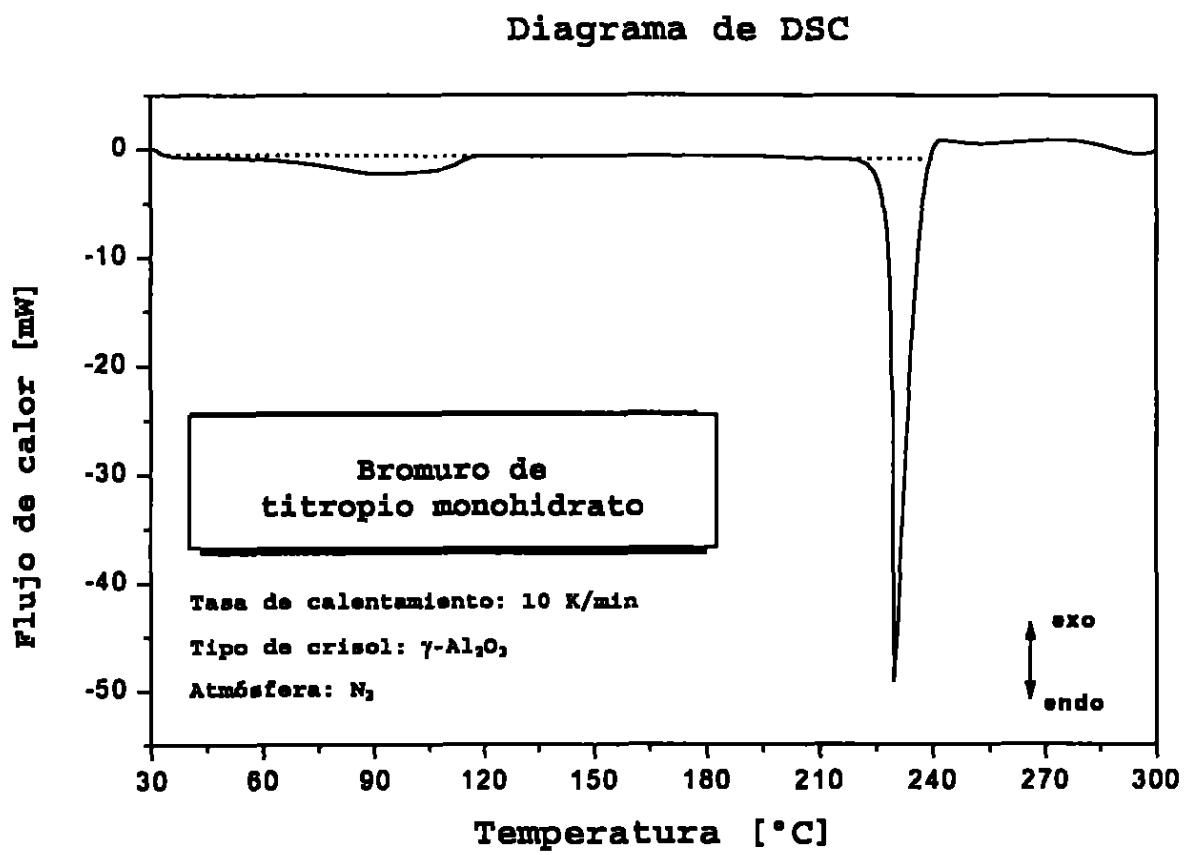


Figura 1:

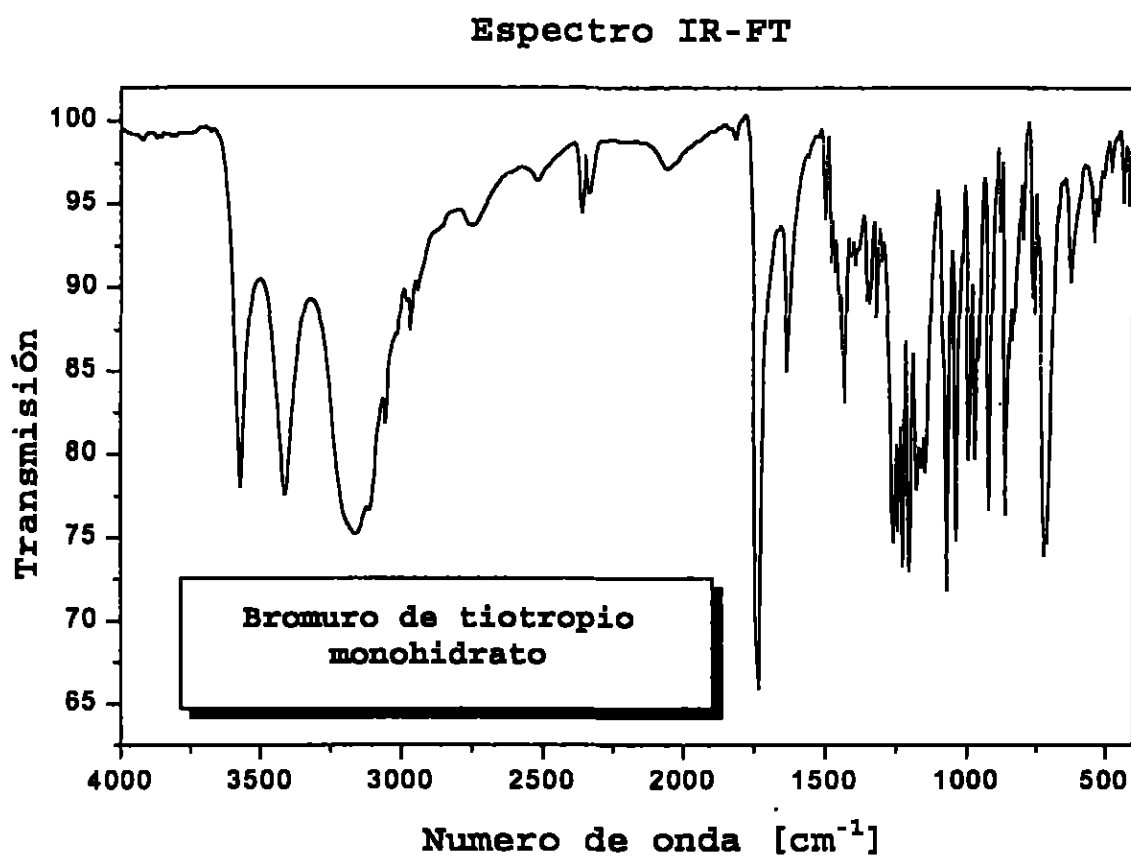


Figura 2:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 03031209 00000000 Folios: 66
 Fecha (AMB): 2003-04-11 17:19:42
 Trámite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 23,235
 FECHA : ABRIL 1 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12169297	01/04/2003	17,514,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

No 10903 - 849 - 009 - 7

Radicacion : 03031299 00000000 Folios: 66
Fecha (AMD): 2003-04-11 17:19:42
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		()	(x)
MODELO DE UTILIDAD		()	(x)
-	Indicacion de que se solicita la concesion de una patente.	()	(x)
-	Datos de identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(x)
-	Descripcion de la invencion.	()	(x)
-	Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(x)
-	Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(x)
COMPLETA ()		INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
-	Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-	Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
-	Representacion grafica y fotografica del Diseño Industrial, muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-	Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
-	Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
-	Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
-	Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
-	Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:
Eduardo Navarro
11-04-2003
Fecha: