



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO



04 010954 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04010954 00000000

Folios: 109 don

Fecha (MD): 2004-02-16 17:44:07

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NCI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.
☐ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ 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: Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim
República Federal de Alemania
Domicilio: Ingelheim
República Federal de Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 217 92 11
E-mail: clientes@camvp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. Thomas BOCK
Soeren Norbys Allee 5-1,
DK 2300 Copenhagen,
Dinamarca

3. René ROSCHER
Mainaustrasse 96,
78464 Konstanz,
República Federal de Alemania

5. Ulrich ROTH
Kastanienweg 31/1,
88400 Biberach,
República Federal de Alemania

7. Karl WEBER
Ingoldinger Weg 19,
88456 Grodt/Ingoldingen,
República Federal de Alemania

2. Robert BECKER
Stresemannstrasse 40,
88400 Biberach
República Federal de Alemania

4. Achim SAUER
Blütenweg 30,
88214 Ravensburg-Torkenweiler,
República Federal de Alemania

6. Siglinde MOLL
Auhaldenstr. 14,
88437 Äpfingen Gde. Maselheim,
República Federal de Alemania

8. Anja KOHLRAUSCH
Fünf Linden 31,
88400 Biberach
República Federal de Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/07618

Fecha: 9 de Julio de 2002

Publicación Internacional No. WO 03/007922 A2

Fecha : 30 de Enero de 2003

6

Título (54)

FORMULACIÓN DE MEDICAMENTO QUE CONTIENE UN AGONISTA DE LTB₄

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/00

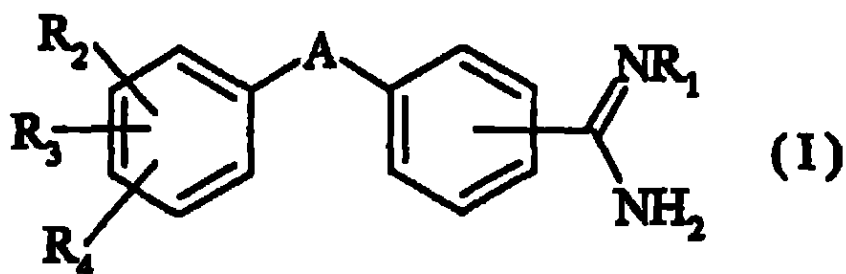
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
		<u>DE</u> <u>DE</u>	<u>14 de Julio de 2001</u> <u>15 de Febrero de 2002</u>	<u>101 34 377.9</u> <u>102 06 241.2</u>

9	Comprobante de pago No.: <u>04-5.658</u> Fecha: <u>26 de Enero de 2004</u>
---	--

10	Anexos:
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00
☐	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: Forma PCT/IB/306: Notificación de Registro de un Cambio (Notification of the Recording of a Change). Cambio de Nombre del Solicitante.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

20L
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

13736
0569

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 párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante 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.

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 suffice for such time.

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 addition, we grant a Power of Attorney to each of 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 said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and 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

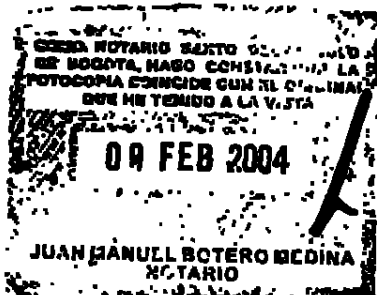
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

ppa.

ppa.

Dr. Heinz-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 y

2. Michael Kompter

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de

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 la 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 da fe.

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

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

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 Binger
(Dr. Harald Binger)
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

COMO NOTARIO SECTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

09 FEB 2004

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.-

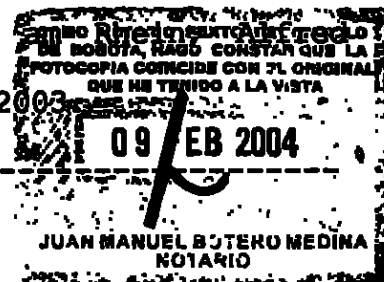
Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; 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 Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No. 571/2003

COSTAS:

Derechos de legalización

Valor: EUROS 20.000,--



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUC/OFFICIAL
Resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978

JVKostO del 26.7.57 en combinación con Art. 45 KostO

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 Bloz)

Vicepresidente

09 FEB 2004

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

LIZ ANGLICA DE HERBER
TRADUCTORA PUBLICA, INTERPRETE OFICIAL
Fechado No. 111. 2003

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Herber

COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (EL OS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR 2002



NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 APR - 10 1:08

JEFE DE OFICINA

MINISTERIO DE RELACIONES EX.

1923542

1772090

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPENA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

09 FEB 2004

JUAN MANUEL JIMENEZ

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Januar 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/007922 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/00

(DI). WEBER, Karl [DE/DI]; Ingoldinger Weg 19, 88456 Grod/Ingoldingen (DI). KOHLRAUSCH, Anja [DE/DI]; Pflanz Linden 31, 88400 BIBBRACH (DI).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07618

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Juli 2002 (09.07.2002)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AI, 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, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SG, SJ, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einspruchsprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungsprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 34 377.9 14. Juli 2001 (14.07.2001) DE
102 06 241.2 15. Februar 2002 (15.02.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CI, CG, CI, 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/DI]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(72) Erfinder: und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOCK, Thomas [DE/DI]; Hermann-Volz-Strasse 67, 88400 BIBBRACH/RISS (DI). BECKER, Robert [DE/DI]; Suresmunnstrasse 40, 88400 BIBBRACH/RISS (DE). SAUER, Achim [DE/DI]; Bittenweg 30, 88214 RAVENSBURG-TORKENWILDER (DE). ROSCHER, Rene [DE/DI]; Mainaustrasse 96, 78464 KONSTANZ (DE). ROTH, Ulrich [DE/DI]; Kastanienweg 31/1, 88400 BIBBRACH (DE). MOLL, Siglinde [DE/DI]; Auhaldenstrasse 14, 88437 ÄPFINGEN GDE. MASCHHORN

Veröffentlicht:
- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

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

Eingang CD Patents

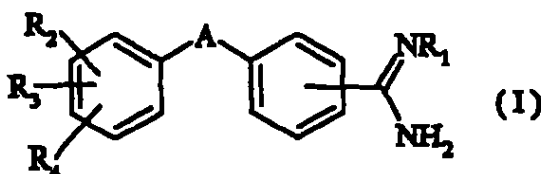
18. Feb. 2003

SB	gesehen	erledigt

WO 03/007922 A2

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION CONTAINING AN LTB4 ANTAGONIST

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTELFORMULIERUNG ENTHALTEND EINEN LTB4 ANTAGONISTEN



(57) Abstract: The invention relates to a novel pharmaceutical formulation containing an LTB4 antagonist of formula (I), wherein A, R1, R2, R3 and R4 have the designation cited in claim 1. The invention also relates to the use of said formulation as a pharmaceutical.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine neue Arzneimittelformulierung enthaltend einen LTB4 Antagonisten der Formel I worin und A, R1, R2, R3 und R4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Arzneimittelformulierung enthaltend einen LTB₄ Antagonisten

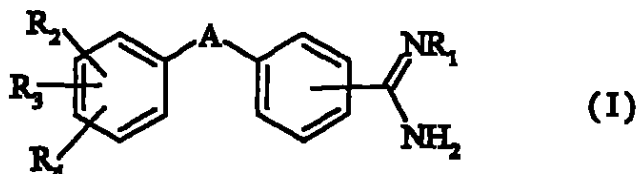
Die Erfindung betrifft eine neue Arzneimittelformulierung enthaltend einen LTB₄ Antagonisten, welcher eine Benzamidingruppe aufweist, Verfahren zu deren Herstellung
5 sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Hintergrund der Erfindung

LTB₄ Antagonisten, welche eine Benzamidingruppe aufweisen, sind Verbindungen mit pharmakologisch wertvollen Eigenschaften. LTB₄ Antagonisten können beispielsweise bei
10 der Behandlung von Arthritis, Asthma, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, Psoriasis, Colitis ulcerosa, Alzheimer Krankheit, Schock, Reperfusionsschäden/Ischaemie, Cystischer Fibrose, Atherosklerose und Multipler Sklerose einen hohen therapeutischen Nutzen entfalten.

15 Solche Verbindungen sind bekannt z.B. aus den Internationalen Patentanmeldungen WO 93/16036, WO 94/11341, WO 96/02497, WO 97/21670, WO 98/11062, WO 98/11119, WO 01/25186 und PCT/EP01/00262.

Diese Verbindungen weisen die chemische Struktur der Formel I auf:



20 wobei

A eine Gruppe der Formel



bedeutet, worin

25 m eine ganze Zahl von 2 bis 6, vorzugsweise 2 bis 5 ist,

n 0 oder 1 ist,

PHE für eine gegebenenfalls durch ein oder zwei C₁-C₆ Alkylgruppen

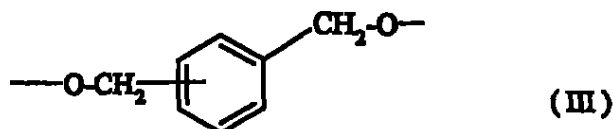
substituierte 1,4-Phenylengruppe, vorzugsweise eine durch in *ortho*-

Position zum Sauerstoff verknüpfte C₂-C₄ Alkylgruppe substituierte 1,4-

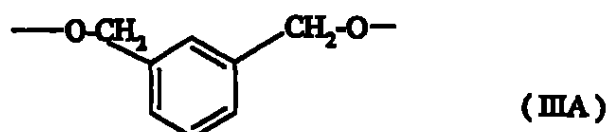
30 Phenylengruppe steht;

oder

A eine Gruppe der Formel



vorzugsweise der Formel



5

bedeutet,

R₁ H, OH, CN, COR₁₀, oder CHO, vorzugsweise H oder COOR₁₀ bedeutet;

R₂ H, Br, Cl, F, CF₃, CHF₂, OH, HSO₃-O-, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₇-Cycloalkyl, CONR₈R₉, Aryl, O-Aryl, CH₂-Aryl, CR₃R₆-Aryl, oder C(CH₃)₂-R₇, vorzugsweise OH, HSO₃-O-, CONR₈R₉ oder CR₃R₆-Aryl bedeutet,

10

R₃ H, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, OH, Cl oder F, vorzugsweise H oder C₁-C₃-Alkoxy bedeutet,

R₄ H oder C₁-C₆-Alkyl, vorzugsweise H bedeutet;

R₅ C₁-C₄-Alkyl, CF₃, CH₂OH, COOH oder COO(C₁-C₄-Alkyl), vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl bedeutet;

15

R₆ H, C₁-C₄-Alkyl oder CF₃, vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl bedeutet;

R₇ CH₂OH, COOH, COO(C₁-C₄-Alkyl), CONR₈R₉ oder CH₂NR₄R₉ bedeutet;

R₈ H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₆-alkyl), COR₁₀, COOR₁₀, CHO, CONH₂, CONHR₁₀, SO₂-(C₁-C₆-alkyl), SO₂-Phenyl, wobei die Phenyl Gruppe ein- oder zweifach durch Cl, F, CF₃, C₁-C₄-Alkyl, OH und/oder C₁-C₄-Alkoxy substituiert sein kann, vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Isopropyl bedeutet;

20

R₉ H oder C₁-C₆-Alkyl, vorzugsweise H oder C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Isopropyl bedeutet; oder

25

R₈ und R₉ zusammengenommen eine C₄-C₆-Alkylene Gruppe bedeuten;

R₁₀ C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Alkyl oder Heteroaryl-(C₁-C₆-alkyl), vorzugsweise C₁-C₄-Alkyl bedeutet

wobei die in den Resten R_2 und R_{10} aufgeführten Arylgruppen für Phenyl oder Naphthyl stehen, die Heteroaryl Gruppen für Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Furanyl, Thienyl, Pyridin oder Pyrimidin stehen und jeweils ein- oder mehrfach durch Cl, F, CF_3 , C_1 - C_4 -Alkyl, OH, HSO_3 -O- oder C_1 - C_4 -Alkoxy, vorzugsweise durch OH oder HSO_3 -O- substituiert sein können.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine oral applizierbare pharmazeutische Formulierung bereitzustellen, die einen Wirkstoff der Formel I relativ rasch und vollständig freisetzt und somit zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit dieses Wirkstoffs führt. Es ist ferner
10 Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Formulierung bereitzustellen, die durch eine gute Handhabbarkeit während des Herstellprozesses gekennzeichnet ist und dadurch die technische Herstellung in reproduzierbarer Art und Weise bei gleichbleibend hoher Qualität erlaubt.

15 Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Vorstehend genannte Aufgaben werden durch die im Folgenden detailliert beschriebene Formulierung gelöst.

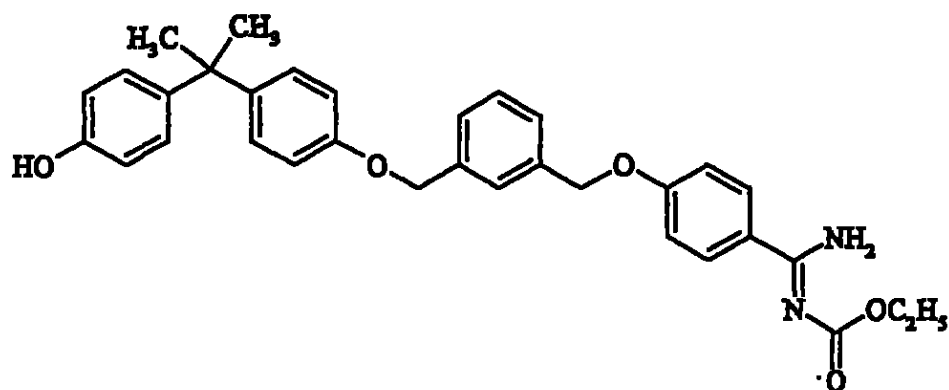
Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I enthaltende Tablette, welche
20 eine Verbindung der Formel I, deren pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze und Glucuronide, und mindestens einen pharmakologisch akzeptablen Hilfsstoff enthält, wobei die Tablette mindestens ein Netzmittel enthält.

Ein weiterer Gegenstand ist die Verwendung einer Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis
25 14 zur Herstellung eines Arzneimittels mit erhöhter Bioverfügbarkeit zur Behandlung oder Vorbeugung von Krankheiten, bei denen LTB_4 Antagonisten therapeutisch oder präventiv eingesetzt werden können.

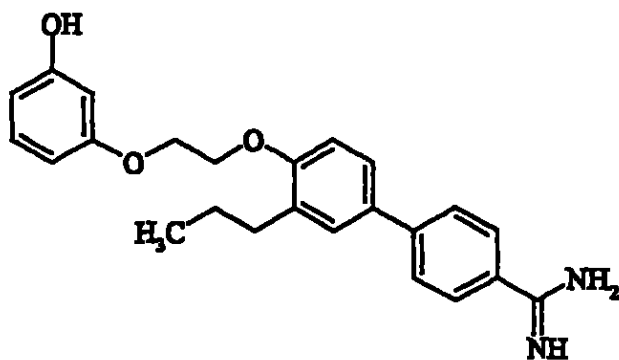
Der Wirkstoff der Formel I kann in der erfindungsgemäßen Formulierung in Form eines
30 physiologisch verträglichen Säureadditionssalzes vorliegen. Als physiologisch verträgliche Säureadditionssalze werden erfindungsgemäß pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure,

Zitronensäure, Weinsäure und Maleinsäure sind. Gegebenenfalls können zur Herstellung der Salze auch Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Salze der Formel I ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat und Methansulfonat. Besonders bevorzugt sind die Salze ausgewählt aus Hydrochlorid, Hydrobromid und Fumarat. Der Wirkstoff kann gegebenenfalls in Form eines Hydrats vorliegen. Erfindungsgemäß bevorzugt wird die Verbindung der Formel I allerdings in Form der freien Base und in der wasserfreien Form der Tablette zugesetzt.

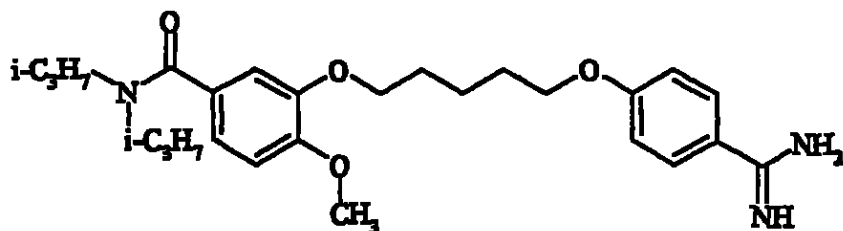
- 10 Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die der Formeln IA, IB und IC, insbesondere IA:



(IA)



(IB)

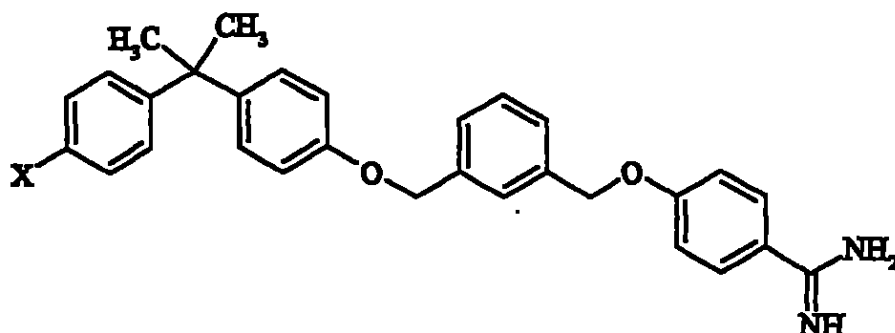


(IC)

Die Verbindungen der Formel I, worin R_1 von Wasserstoff verschieden ist, sind in der Regel Prodrugs, die *in-vivo* in die entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin R_1 Wasserstoff ist, umgewandelt werden.

5

Aus der Verbindung IA entsteht beispielsweise *in-vivo* die Verbindung der Formel IA1:



(IA1)

worin X OH, HSO₃-O- oder einen Kohlenhydratrest der Formel C₆H₁₁O₅-O- bedeutet.

10

Vorzugsweise wird der jeweilige Wirkstoff in kristalliner, unvermahlener Form oder gemahlener Form, insbesondere in strahlungsgemahlener Form eingesetzt, bei dem die Teilchengrößenverteilung innerhalb folgender Grenzen liegt: $D_{10} \leq 3 \mu\text{m}$, D_{50} 3 bis $8 \mu\text{m}$, $D_{90} \leq 8$ bis $30 \mu\text{m}$. Bei den vorstehend genannten Zahlenangaben für D_{10} , D_{50} und D_{90} in μm

15 (Mikrometer) handelt es sich um die Teilchengrößenbereiche innerhalb derer eine Durchgangssumme, von 10 Volumen-%, 50 Volumen-% bzw. 90 Volumen-% der gemessenen Partikel (kumulative Volumenverteilung) erreicht wird. Diese Werte wurden mit dem Verfahren der Laserdiffraktometrie bestimmt, im vorliegenden Fall speziell unter Anwendung einer sogenannten Trockendispersierung bei 2 bar Dispersionsdruck sowie einer
20 Brennweite $f = 500 \text{ mm}$, z.B. mit Hilfe eines Sympatec/RODOS Gerätes. Diese Methodik ist im Stand der Technik bekannt.

Wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung auf Salze der Verbindungen der Formel I Bezug genommen, wird dies durch die Bezeichnung I' kenntlich gemacht. Ein explizite-Bezugnahme
25 auf die freie Base der Formel I erfolgt dagegen durch Verwendung der Bezeichnung I.

Bezogen auf die Gesamtmasse der erfindungsgemäßen Tabletten ist die Verbindung der Formel I, insbesondere IA erfindungsgemäß zu 0,2 bis 80 Gew-%, bevorzugt 0,7 bis 40 Gew-%, besonders bevorzugt etwa 5 bis 38 Gew-% enthalten. Besonders bevorzugt liegt der Anteil der freien Base von I zwischen 6 und 36 Gew-% bezogen auf die Gesamtmasse der Tablette.

5

Der Begriff „Netzmittel“ wie er vor und nachstehend benutzt wird steht für einen Hilfstoff, welcher die Oberflächenspannung von Wasser oder anderer Flüssigkeiten herabsetzt, so dass diese in die Oberflächen der erfindungsgemäßen Tablette eindringen und sie unter Verdrängung der Luft durchtränken und benetzen können. Die als Netzmittel eingesetzten

10 Stoffe sind in der Regel grenzflächenaktive Tenside. Solche Tenside sind amphiphile (bifunktionelle) Verbindungen mit mindestens einem hydrophoben u. einem hydrophilen Molekülteil. Der hydrophobe Rest ist zumeist eine – möglichst lineare – Kohlenwasserstoff-Kette mit acht bis 22 Kohlenstoff-Atomen. Spezielle Tenside können auch (Dimethyl)-Siloxan-Ketten oder perfluorierte Kohlenwasserstoff-Ketten als hydrophoben Molekülteil
15 haben. Der hydrophile Rest ist entweder eine negativ oder positiv geladene (hydratisierbare) oder eine neutrale polare Kopfgruppe. Unter den Tensiden sind anionische Tenside, insbesondere die langkettige Alkylsulfate, insbesondere Natrium Laurylsulfat und Alkylbenzolsulfonate bevorzugt.

20 Erfindungsgemäß liegt das Gewichtsverhältnis zwischen den in der Tablette enthaltenen Komponente Netzmittel zu Wirkstoff I in einem Bereich von etwa 1:200 bis etwa 1:5, vorzugsweise zwischen etwa 1:150 und etwa 1:10.

Die erfindungsgemäße Arzneimittelformulierung enthält neben dem Wirkstoff ferner
25 wenigstens einen Hilfstoff als Füllstoff/Trockenbindemittel.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kommt dabei Kohlenhydraten wie Laktose oder Mannose, insbesondere feinverteilte Laktose oder Zuckeralkoholen wie Mannitol, Sorbit oder Xylit, insbesondere Mannitol als Hilfstoff eine besondere Bedeutung zu. Diese Hilfsstoffe
30 haben sich bei der erfindungsgemäßen Formulierung als besonders vorteilhaft erwiesen. Ein bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft daher eine mindestens eine Verbindung der Formel I enthaltende Tablette, die neben dem Wirkstoff und dem Netzmittel

Laktose, insbesondere feinverteilte Laktose, besonders bevorzugt Laktosemonohydrat oder Mannitol als Hilfsstoff enthält.

Erfindungsgemäß liegt das Gewichtsverhältnis zwischen den in der Tablette enthaltenen

- 5 Komponenten Laktose oder Mannitol zu Wirkstoff I in einem Bereich von etwa 20:1 bis etwa 1:4. Vorzugsweise liegt das Verhältnis von Laktose zu I in einem Bereich von etwa 1,8:1 bis etwa 1:1,2, besonders bevorzugt in einem Bereich von etwa 1,4:1 bis 1,6:1. Bevorzugt liegt der Gewichtsanteil der Laktose bezogen auf die Gesamtmasse der erfindungsgemäßen Tablette in einem Bereich von etwa 1 - 70 Gew-%, bevorzugt zwischen etwa 2 - 60 Gew-%.

10

Vorzugsweise liegt das Verhältnis von Mannitol zu I in einem Bereich von etwa 20:1 bis etwa 1:2, besonders bevorzugt in einem Bereich von etwa 15:1 bis 3:1. Bevorzugt liegt der Gewichtsanteil von Mannitol bezogen auf die Gesamtmasse der erfindungsgemäßen Tablette in einem Bereich von etwa 20 - 90 Gew-%, bevorzugt zwischen etwa 40 - 75 Gew-%.

15

Die erfindungsgemäße Tablette kann neben Laktose, Netzmittel und Wirkstoff ferner weitere Hilfsstoffe bzw. Füllstoffe enthalten. Erfindungsgemäß bevorzugt können solche Verbindungen eingesetzt werden, die als Bindemittel fungieren können.

- 20 Der Begriff „Bindemittel“ steht vor- und nachstehend für solche Hilfsmittel, die geeignet sind, andere Komponenten miteinander abzubinden. Erfindungsgemäß bevorzugte Bindemittel sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

Pulvercellulose, mikrokristalline Cellulose, Sorbitol, Stärke, Polyvinylpyrrolidon (Povidon), Copolymerisaten von Vinylpyrrolidon mit anderen Vinylderivaten (Copovidone),

- 25 Cellulosederivaten, insbesondere Methylhydroxypropylcellulose, z.B. Methocel A 15 LV, und Gemische dieser Verbindungen. Bevorzugt sind als Bindemittel Pulvercellulose, besonders mikrokristalline Cellulose und/oder Copovidone enthalten. Am meisten bevorzugt ist ein Gemisch aus mikrokristalliner Cellulose und einem Co-polymerisat aus Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, nämlich Copovidone VA 64, wobei das Verhältnis von Vinylpyrrolidon und Vinylacetat etwa 3:2 (m/m) ist. In der Regel weist die erfindungsgemäße Tablette ein Gewichtsverhältnis von mikrokristalliner Cellulose zu Copovidone VA 64 von 20:1 bis 1:1, vorzugsweise 15:1 bis 2:1, insbesondere etwa 10:1 bis 3:1 auf. Aufgrund dieser besonders
- 30

16
bevorzugten Bindemittel-Kombination aus mikrokristalliner Cellulose und Copovidone werden Tabletten mit erhöhter Bioverfügbarkeit der Verbindungen der Formel I erhalten.

Wird eines der vorstehend genannten Bindemittel der erfindungsgemäßen Formulierung
5 zugesetzt, so beträgt das Gewichtsverhältnis von Laktose zu Bindemittel bevorzugt etwa 10:1 bis etwa 1:2, bevorzugt etwa 5:1 bis etwa 1:1, besonders bevorzugt etwa 4,5:1 bis 3,5:2.

Wird eines der vorstehend genannten Bindemittel der erfindungsgemäßen Formulierung
zugesetzt, so beträgt das Gewichtsverhältnis von Mannitol zu Bindemittel bevorzugt etwa
10 10:1 bis etwa 1:2, bevorzugt etwa 5:1 bis etwa 1:1, besonders bevorzugt etwa 3,5:1 bis 3,0:1.

Die erfindungsgemäße Tablette kann neben vorstehend genannten Bestandteilen ferner
Zerfallsmittel enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können diese Zerfallsmittel
15 gegebenenfalls auch als Sprengmittel bezeichnet werden. Diese sind erfindungsgemäß
bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumstärkeglykolat, kreuzvernetztes
Polyvinylpyrrolidone (Crospovidon), Croscarmellose Natriumsalz (Cellulose
carboxymethylether Natriumsalz, quervernetzt), Natrium-carboxymethylcellulose (?),
getrocknete Maisstärke und Gemische davon. Besonders bevorzugt gelangen im Rahmen der
20 vorliegenden Erfindung Natriumstärkeglykolat, Crospovidon und, bevorzugt Crospovidon
oder Croscarmellose Natriumsalz zur Anwendung. Werden vorstehend genannte
Zerfallsmittel verwendet, liegt ihr Gewichtsanteil bezogen auf die Gesamtmasse der
erfindungsgemäßen Tablette bevorzugt in einem Bereich von etwa 0,5 - 10 Gew-%, besonders
bevorzugt bei etwa 1,5 - 7,5 Gew-%.

25 Die erfindungsgemäße Tablette kann als weitere Bestandteile ferner Fließ- bzw.
Fließregulierungsmittel sowie Schmiermittel enthalten. Hierzu kommen im Rahmen der
vorliegenden Erfindung beispielsweise in Betracht Siliciumdioxid, Talkum, Stearinsäure,
Natrium-Stearylfumarat, Magnesiumstearat und Glyceroltribehenat. Erfindungsgemäß
30 bevorzugt wird Magnesiumstearat verwendet. Werden vorstehend genannte Fließ- bzw.
Fließregulierungsmittel bzw. Schmiermittel verwendet, liegt ihr Gewichtsanteil bezogen auf
die Gesamtmasse der erfindungsgemäßen Tablette bevorzugt in einem Bereich von etwa 0,1 -

10 Gew.-%, bevorzugt bei etwa 0,5 – 5 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 0,6 und 1,5 Gew.-%.

Weiterhin kann die erfindungsgemäße Tablette einen oder mehrere synthetische oder
5 natürliche, pharmazeutisch verträgliche Farbstoffe enthalten, vorzugsweise Indigo carmine. Werden vorstehend genannte Farbstoffe verwendet liegt ihr Gewichtsanteil bezogen auf die Gesamtmasse der erfindungsgemäßen Tablette bei 0,01 bis 0,5 Gew.-%.

Besonders bevorzugt ist eine Tablette, welche im wesentlichen aus folgenden Bestandteilen
10 besteht:

- einer Verbindung der Formel I, vorzugsweise 5 Gew.-% bis 50 Gew.-%, insbesondere 6 Gew.-% bis 45 Gew.-% einer Verbindung der Formel IA;
- mikrokristalliner Cellulose, vorzugsweise 0,5 Gew.-% bis 25 Gew.-%, insbesondere 5 Gew.-% bis 20 Gew.-% mikrokristalliner Cellulose;
- 15 • Laktose, vorzugsweise 15 Gew.-% bis 80 Gew.-%, insbesondere 20 Gew.-% bis 75 Gew.-% Laktose; oder Mannitol, vorzugsweise 20 Gew.-% bis 90 Gew.-%, insbesondere 40 Gew.-% bis 75 Gew.-% Mannitol;
- 20 • gegebenenfalls einem Co-polymerisat aus Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, vorzugsweise 0,2 Gew.-% bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,5 Gew.-% bis 2,5 Gew.-% Copovidone V64,
- Natriumlaurylsulfat, vorzugsweise 0,01 Gew.-% bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,06 Gew.-% bis 7 Gew.-% Natriumlaurylsulfat;
- kreuzvernetztem Polyvinylpyrrolidon, vorzugsweise 0,4 Gew.-% bis 8 Gew.-%, insbesondere 0,8 Gew.-% bis 6 Gew.-%; oder quervernetztes Cellulose
25 Carboxymethylether Natriumsalz, insbesondere Croscarmellose Natriumsalz;
- Magnesiumstearat, vorzugsweise 0,1 Gew.-% bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,5 Gew.-% bis 1,5 Gew.-% Magnesiumstearat; und
- gegebenenfalls einem Farbstoff

30

Die erfindungsgemäße Tablette kann durch direktes Mischen und Verpressen der Bestandteile oder durch Granulieren und Verpressen hergestellt werden. Zur Herstellung der

erfindungsgemäßen Tablette kann beispielsweise wie nachfolgend beschrieben vorgegangen werden.

- Der Wirkstoff der Formel I, das Netzmittel und gegebenenfalls ein Co-polymerisat von
- 5 Vinylpyrrolidon und Vinylacetat als Bindemittel werden in Wasser gelöst bzw. suspendiert, mit den Hilfsstoffen, insbesondere Laktose Monohydrat und gegebenenfalls mikrokristalliner Cellulose als weiterem Bindemittel granuliert, gesiebt und anschließend getrocknet. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls mit dem Fließmittel, insbesondere Magnesiumstearat gemischt und gesiebt. Anschließend wird gegebenenfalls ein Sprengmittel, insbesondere
- 10 Crospovidone zugesetzt. Das so erhaltene Wirkstoff-Hilfsstoffgemisch wird anschließend auf einer geeigneten Tablettenpresse zu den erfindungsgemäßen Tabletten verpresst.

- Die Presskräfte, die benötigt werden, Tabletten der geeigneten Bruchfestigkeiten und damit der gewünschten Zerfallszeiten herzustellen, sind von den Formen und Größen der
- 15 verwendeten Stempelwerkzeugen abhängig. Vorzugsweise ist Presskraft in einem Bereich von 2 - 20 kN. Höhere Presskräfte können zu Tabletten mit verlangsamter Wirkstoff-Freisetzung führen. Niedrigere Presskräfte können zu mechanisch instabilen Tabletten führen. Die Tablettenkerne können unterschiedliche Formate aufweisen, bevorzugt sind runde biplane oder bikonvexe und ovale oder oblong Formen.

20

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration erfindungsgemäßerer Formulierungen. Sie sind lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte Vorgehensweisen zu verstehen, ohne die Erfindung auf deren Inhalt zu beschränken.

Beispiel 1:

Bestandteile	
(01) Verbindung IA, strahlgemahlen	
(02) Cellulose mikrokristallin	
(03) Laktose	
(04) Copovidon VA 64	
(05) Natriumlaurylsulfat	
(06) Wasser	
(07) Crospovidon	
(08) Magnesiumstearat	

mg/Tablette	flüchtiger Bestandteil
75,000	
22,500	
114,560	
3,750	
0,750	
	39,000
6,750	
1,690	
225,000	39,000

Herstellung (Variante 1)

1 Ansatz = 2992,5 g = 13.300 Tabletten

5 1. **Vormischung**

In einem geeigneten Intensivmischer, z.B. Diosna P10, werden 997,500 g strahlgemahlene Verbindung der Formel IA, 299,250 g mikrokristalline Cellulose und 1523,648 g Laktose Monohydrat 3 Minuten gemischt.

10 2. **Granulierflüssigkeit**

In einem geeigneten Gefäß werden 518,700 g Wasser vorgelegt. Mit einem geeigneten Rührer werden 49,875 g Copovidon VA 64 langsam eingerührt. Nachdem das Polividon VA 64 sich gelöst hat, werden 9,975 g Natriumlaurylsulfat eingerührt.

15 3. **Granulat**

Die Vormischung 1. wird nach Zugabe der Granulierflüssigkeit 2. mit Hilfe eines Flüssigkeitstrichters feucht gemischt und in einem Intensivmischer granuliert.

Feuchtsieben

20 Das so hergestellte feuchte Granulat wird mit einer geeigneten Siebmaschine, z.B. Erweka AR401 bei einer Maschenweite von 1,6 mm feuchtgesiebt.

Trocknen

In einem geeigneten Trockenschrank, z.B. einem WTB Binder, wird das Granulat bei einer Schichtdicke von etwa 1 cm bei einer Temperatur von 50 °C 10 Stunden getrocknet.

5 Trockensieben

Mit einer geeigneten Siebmaschine, z.B. Erweka AR401 wird das getrocknete Granulat bei einer Maschenweite von 0,8 mm trockengesiebt.

4. Endmischung

- 10 In einem geeigneten Gefäß mit einem geeigneten Mischer, z.B. Rühradmischer Rm 100 werden 2880,248 g des gesiebten Granulats 3. bei 30 Upm 89,775 g Crospovidon zugeben und 10 Minuten homogen gemischt. Anschließend werden der Mischung 22,477 g Magnesiumstearat zugeben und 5 Minuten homogen gemischt.

15 5. Tablettierung

Auf einer geeigneten Tablettenschleife, z.B. EK 0 (Presswerkzeug: 9 mm mit Wölbungsradius 13,5 mm und Facette), werden bei einer Pressgeschwindigkeit von 25 St./Min. 2992,500 g der Endmischung 4. zu Tabletten von jeweils 225 mg verpresst.

- 20 Die so erhaltenen Tabletten weisen folgende Eigenschaften auf:

Gewicht	225 mg
Durchmesser	9 mm
Höhe	etwa 3,6 mm
Bruchfestigkeit	100 N
	(n = 10 St)
Zerfall	≤ 8 Minuten
Friabilität	
- Abrieb	< 0,5 %

Beispiel 2:

Bestandteile	mg/Tablette	flüchtiger Bestandteil
(01) Verbindung IA, strahlgemahlen	75,000	
(02) Cellulose mikrokristallin	22,500	
(03) Laktose fein	114,560	
(04) Copovidon VA 64	3,750	
(05) Natriumlaurylsulfat	7,500	
(06) Wasser		39,000
(07) Crospovidon	6,750	
(08) Magnesiumstearat	1,740	
	231,800	39,000

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1. Die erhaltenen Tabletten weisen vergleichbare physikalische Daten auf.

Beispiel 3:

Bestandteile	mg/Tablette	flüchtiger Bestandteil
(01) Verbindung IA, strahlgemahlen	75,000	
(02) Cellulose mikrokristallin	68,250	
(03) Laktose fein	68,250	
(04) Methocel A 15 LV	3,750	
(05) Natriumlaurylsulfat	0,750	
(06) Wasser		39,000
(07) Crospovidon	6,750	
(08) Magnesiumstearat	2,250	
	225,000	39,000

10

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1. Die erhaltenen Tabletten weisen vergleichbare physikalische Daten auf, aber eine niedrigere Härte und eine langsamere Auflösung auf.

Beispiel 4:

Bestandteile	mg/Tablette	flüchtiger Bestandteil
(01) Verbindung IB, strahlgemahlen	75,000	
(02) Cellulose mikrokristallin	22,500	
(03) Laktose fein	114,560	
(04) Copovidon VA 64	3,750	
(05) Natriumlaurylsulfat	0,750	
(06) Wasser		39,000
(07) Crospovidon	6,750	
(08) Magnesiumstearat	1,690	
	225,000	39,000

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1. Die erhaltenen Tabletten weisen vergleichbare physikalische Daten auf.

Beispiel 5:

Bestandteile	mg/Tablette	flüchtiger Bestandteil
(01) Verbindung IC, strahlgemahlen	75,000	
(02) Cellulose mikrokristallin	22,500	
(03) Laktose fein	114,560	
(04) Copovidon VA 64	3,750	
(05) Natriumlaurylsulfat	0,750	
(06) Wasser		39,000
(07) Crospovidon	6,750	
(08) Magnesiumstearat	1,690	
	225,000	39,000

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1. Die erhaltenen Tabletten weisen vergleichbare physikalische Daten auf.

Beispiel 6

Bestandteile	mg/Tablette	flüchtiger Bestandteil
(01) Verbindung IA, strahlgemahlen	75,000	
(02) Cellulose mikrokristallin	22,500	
(03) Laktose	114,560	
(04) Copovidon VA 64	3,750	
(05) Natriumlaurylsulfat	0,750	
(06) Wasser		39,000
(07) Crospovidon	6,750	
(08) Magnesiumstearat	1,690	
	225,000	39,000

Herstellung (Variante 2)

5

1. Vormischung

In einem geeigneten Eintopfgranulierer, z.B. Zanchetta Roto P 50, werden 4,6500 kg strahlgemahlene Verbindung der Formel IA, 1,3950 kg mikrokristalline Cellulose, 7,1028 kg Laktose und 0,4185 kg Crospovidon 3 Minuten gemischt.

10

2. Granulierflüssigkeit

In einem geeigneten Gefäß werden 2,1762 kg Wasser (entspricht 90% der Menge von Verfahren 1) vorgelegt. Mit einem geeigneten Rührer werden 0,2325 kg Copovidon VA 64 langsam eingeührt. Nachdem das Polividon VA 64 sich gelöst hat, werden 0,0465 kg

15

Natriumlaurylsulfat eingeührt.

3. Granulat

Die Vormischung 1. wird nach Zugabe der Granulierflüssigkeit feucht gemischt und in einem Eintopfgranulierer granuliert.

20

Trocknen

Das Granulat wird in einem Eintopfgranulierer bei einer Temperatur von 49°C 50 Minuten getrocknet.

Trockensieben

Mit einer geeigneten Siebmaschine, z.B. Comil 197 S, wird das getrocknete Granulat bei einer Siebgröße von RS 2007 trockengesiebt.

5 **4. Endmischung**

In einem geeigneten Freifallmischer, z.B. Servolift Kubus 60 l, werden 13,8453 kg des gesiebten Granulats 3. und 0,1047 kg Magnesiumstearat bei 10 Upm 5 Minuten homogen gemischt.

10 **5. Tablettierung**

Auf einer geeigneten Tablettenpresse, z.B. Fette P 1200 (Presswerkzeug: 9 mm mit Wölbungsradius 13,5 mm und Facette), werden bei einer Pressgeschwindigkeit von 100.000 St./h 13,9500 kg der Endmischung 4. zu Tabletten von jeweils 225 mg verpresst.

15

Beispiel 7

- Bestandteile**
- (01) Verbindung IA, strahlgemahlen
 - (02) Cellulose mikrokristallin
 - (03) Mannitol
 - (04) Croscarmellose Natrium
 - (05) Natriumlaurylsulfat
 - (06) Indigo Carmin (11-14 %)
 - (07) Magnesiumstearat

mg/Tablette
5,000
15,000
52,250
1,500
0,050
0,075
1,125
75,000

Die direkte Verpressung umfasst die Herstellung einer Vormischung der Bestandteile (01),
20 (05), (06) und eines Teiles von (03) mit einem Diosna® Intensivmischer. Die Vormischung wird gesiebt und mit den Bestandteilen (02), (04) und dem restlichen (03) in einem Turbula® Freifallmischer gemischt. Nach erneutem Sieben wird der Bestandteil (07) hinzugefügt. Ein entsprechendes Ablaufschema ist in Figure 2 zu sehen.

Bikonvexe, 6 mm dicke Tabletten mit abgerundeten Kanten enthaltend 5 mg der Verbindung der Formel IA bei einem Gesamtgewicht von 75 mg werden gepresst

5 Beispiel 8

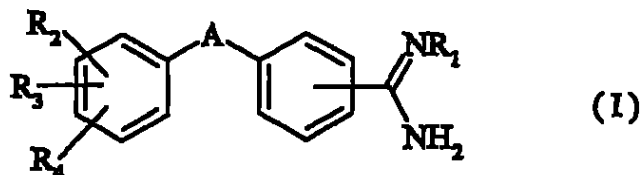
Die erfindungsgemäßen Tabletten der Beispiele 1 bis 3 werden gesunden, männlichen Probanden oral als Einmalgabe verabreicht. Die Plasmakonzentration des jeweiligen Wirkstoffes wird in zeitlichen Abständen bestimmt. Die so erhaltenen Mittelwerts-Daten sind
10 in Figur 1 graphisch dargestellt. In Fig. 1 ist die Konzentration in ng/ml des aus der Verbindung der Formel IA *in-vivo* erzeugten Glykosids der Verbindung der Formel IA1 im Blutplasma gegen die Zeit in Stunden aufgetragen. Demnach erhält man die höchsten Wirkstoffkonzentrationen im Plasma mit der Tablette gemäß Beispiel 1.

15 Die in Fig. 1 verwendeten Symbole weisen folgende Bedeutungen auf:

—●—:	Tablette des Beispiels 1
—△—:	Tablette des Beispiels 2
—□—:	Tablette des Beispiels 3

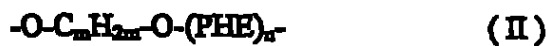
Patentansprüche

1. Arzneimittelformulierung in Form einer Tablette enthaltend einen LTB₄ Antagonisten
5 der Formel I,



wobei

A eine Gruppe der Formel



10 bedeutet, worin

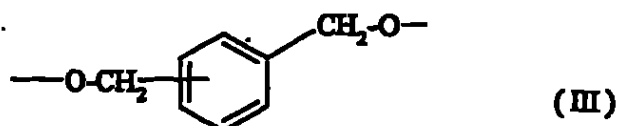
m eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist,

n 0 oder 1 ist,

PHE für eine gegebenenfalls durch ein oder zwei C₁-C₆ Alkylgruppen
substituierte 1,4-Phenylengruppe steht;

15 oder

A eine Gruppe der Formel



bedeutet,

R₁ H, OH, CN, COR₁₀, COOR₁₀ oder CHO bedeutet;

20 R₂ H, Br, Cl, F, CF₃, CHF₂, OH, HSO₃-O-, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₇-
Cycloalkyl, CONR₆R₉, Aryl, O-Aryl, CH₂-Aryl, CR₃R₆-Aryl, oder C(CH₃)₂-R₇
bedeutet,

R₃ H, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, OH, Cl oder F bedeutet,

R₄ H oder C₁-C₆-Alkyl bedeutet;

25 R₅ C₁-C₄-Alkyl, CF₃, CH₃OH, COOH oder COO(C₁-C₄-Alkyl) bedeutet;

R₆ H, C₁-C₄-Alkyl oder CF₃ bedeutet;

R₇ CH₃OH, COOH, COO(C₁-C₄-Alkyl), CONR₆R₉ oder CH₂NR₆R₉ bedeutet;

R_8 H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₆-alkyl), COR₁₀, COOR₁₀, CHO, CONH₂, CONHR₁₀, SO₂-(C₁-C₆-alkyl), SO₂-Phenyl, wobei die Phenyl Gruppe ein- oder zweifach durch Cl, F, CF₃, C₁-C₄-Alkyl, OH und/oder C₁-C₄-Alkoxy substituiert sein kann, bedeutet;

5 R_9 H oder C₁-C₆-Alkyl bedeutet; oder

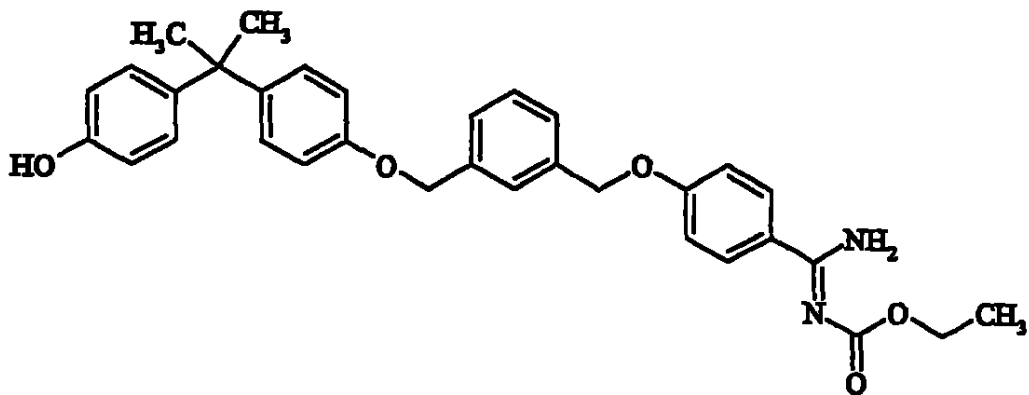
R_8 und R_9 zusammengenommen eine C₄-C₆-Alkylene Gruppe bedeuten;

R_{10} C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl or Heteroaryl-(C₁-C₆-alkyl) bedeutet

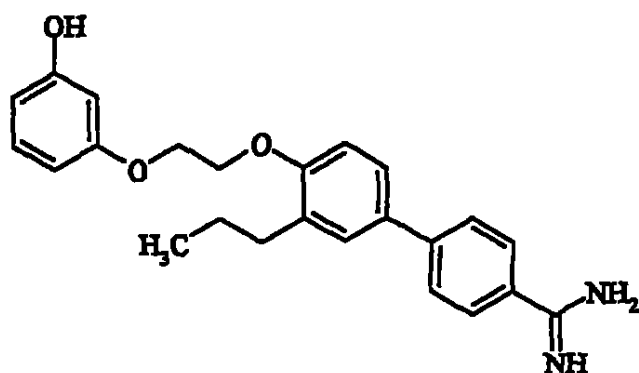
wobei die in den Resten R_2 und R_{10} aufgeführten Arylgruppen für Phenyl oder Naphthyl stehen, die Heteroaryl Gruppen für Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Furanyl, Thienyl, Pyridin oder Pyrimidin stehen und jeweils ein- oder mehrfach durch Cl, F, CF₃, C₁-C₄-Alkyl, OH, HSO₃-O- oder C₁-C₄-Alkoxy substituiert sein können, sowie deren pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze und Glykoside und O-Sulfate;

15 und mindestens einen pharmakologisch akzeptablen Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, dass die Tablette mindestens ein Netzmittel enthält.

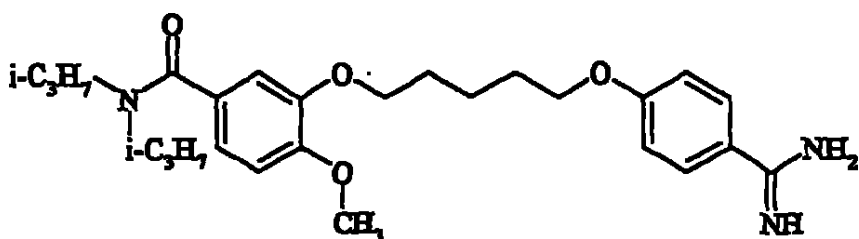
2. Tablette nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der LTB₄ Antagonist eine Verbindung ausgewählt aus den Formeln IA, IB und IC ist:



(IA)



(IB)



(IC)

5 ist.

3. Tablette nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das
Netzmittel ein anionischer grenzflächenaktiver Stoff ist.
- 10 4. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das
Netzmittel Natriumlaurylsulfat ist.
5. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie als
Hilfsstoff Laktose oder Mannitol enthält.
- 15 6. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich
mindestens ein Trockenbindemittel, mindestens ein Schmiermittel, mindestens ein
Zerfallsmittel und/oder mindestens ein Trennmittel und gegebenenfalls einen Farbstoff
enthält.
- 20 7. Tablette nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Trockenbindemittel
ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pulvercellulose, mikrokristalliner

Cellulose, Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Co-polymerisaten von Vinylpyrrolidon mit anderen Vinylderivaten, Cellulosederivaten und Gemischen dieser Verbindungen.

8. Tablette nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Trockenbindemittel
5 mikrokristalliner Cellulose oder ein Gemisch aus mikrokristalliner Cellulose und einem Co-polymerisat von Vinylpyrrolidon und Vinylacetat ist.
9. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,2 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 0,7 bis 40 Gew.-% einer Verbindung der Formel I enthält.
10. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis zwischen dem Netzmittel und dem Wirkstoff der Formel I in einem Bereich von etwa 1 : 200 bis etwa 1 : 5, vorzugsweise zwischen etwa 1 : 150 bis etwa 1 : 10 beträgt.
11. Tablette nach einem der Ansprüche 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis zwischen Laktose oder Mannitol und dem Wirkstoff der Formel I im Bereich von etwa 20 : 1 bis etwa 1 : 4, bevorzugt etwa 12 : 1 bis etwa 1 : 1,2 liegt.
12. Tablette nach einem der Ansprüche 5 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis zwischen Laktose und dem Wirkstoff der Formel I im Bereich von etwa 4 : 1 bis etwa 1 : 4, bevorzugt etwa 1,8 : 1 bis etwa 1 : 1,2 liegt.
13. Tablette nach einem der Ansprüche 5 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis zwischen Mannitol und dem Wirkstoff der Formel I in einem Bereich von etwa 20:1 bis etwa 1:2, besonders bevorzugt in einem Bereich von etwa 15:1 bis 3:1.
14. Tablette nach einem der Ansprüche 6 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewichtsanteil des Zerfallsmittels bezogen auf die Gesamtmasse der Tablette in einem Bereich von etwa 0,5 bis 10 Gew.-% liegt.

15. Tablette nach einem der Ansprüche 5 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Gewichtsanteil der Fließ-, Schmier- und Trennmittels bezogen auf die Gesamtmasse der Tablette in einem Bereich von etwa 0,1 bis 5 Gew.-% liegt.
- 5 16. Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass sie im wesentlichen aus folgenden Bestandteilen besteht:
- einer Verbindung der Formel I;
 - mikrokristalliner Cellulose;
 - Laktose oder Mannitol;
 - 10 • gegebenenfalls einem Co-polymerisat aus Vinylpyrrolidon und Vinylacetat;
 - Natriumlaurylsulfat;
 - kreuzvernetztem Polyvinylpyrrolidon oder ein quervernetztes Cellulosecarboxymethylether Natriumsalz, insbesondere Croscarmellose Natriumsalz;
 - 15 • Magnesiumstearat; und
 - gegebenenfalls einem pharmazeutisch akzeptablen Farbstoff.
17. Verfahren zur Herstellung einer Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur.
- (a) Mischen einer Verbindung der Formel I mit einem Netzmittel und
 - 20 • gegebenenfalls weiteren pharmakologisch akzeptablen Hilfsstoffen
 - gegebenenfalls in Gegenwart eines flüchtigen Verdünnungsmittels;
 - (b) Sieben des erhaltenen Gemischs;
 - (c) gegebenenfalls Zusatz eines Schmiermittels, und
 - (d) Pressen mit einer geeigneten Tablettenpresse.
- 25
18. Verwendung einer Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Krankheiten, bei denen LTB₄ Antagonisten therapeutisch oder präventiv eingesetzt werden können.
- 30 19. Verwendung einer Tablette nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung von Arthritis, Asthma, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, Psoriasis, Colitis ulcerosa, Alzheimer Krankheit,

Schock, Reperfusions Schäden /Ischaemie, Cystischer Fibrose, Atherosklerose und Multipler Sklerose.

Konzentration
[ng/ml]

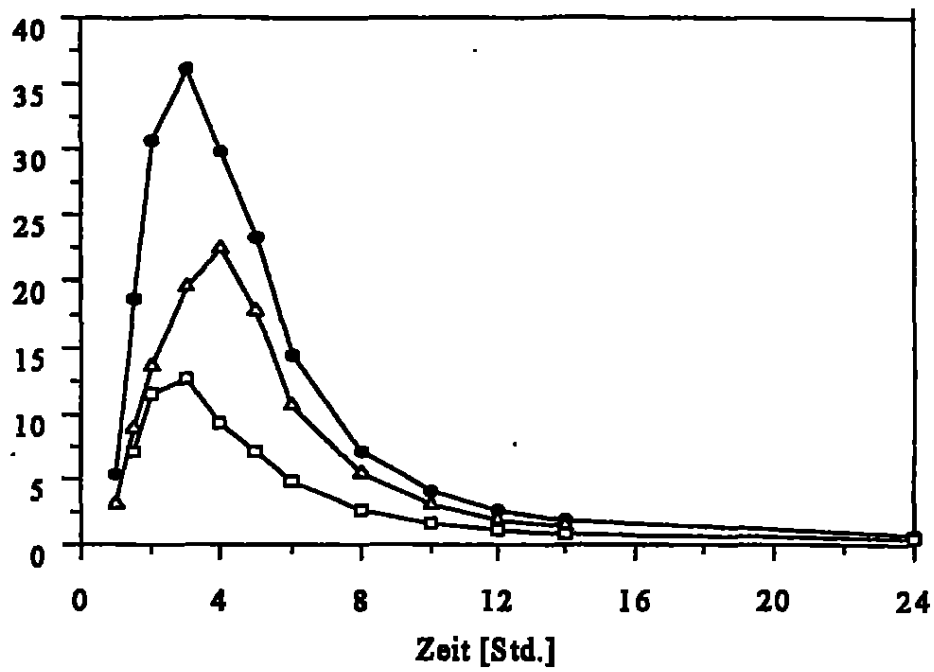


Fig. 1

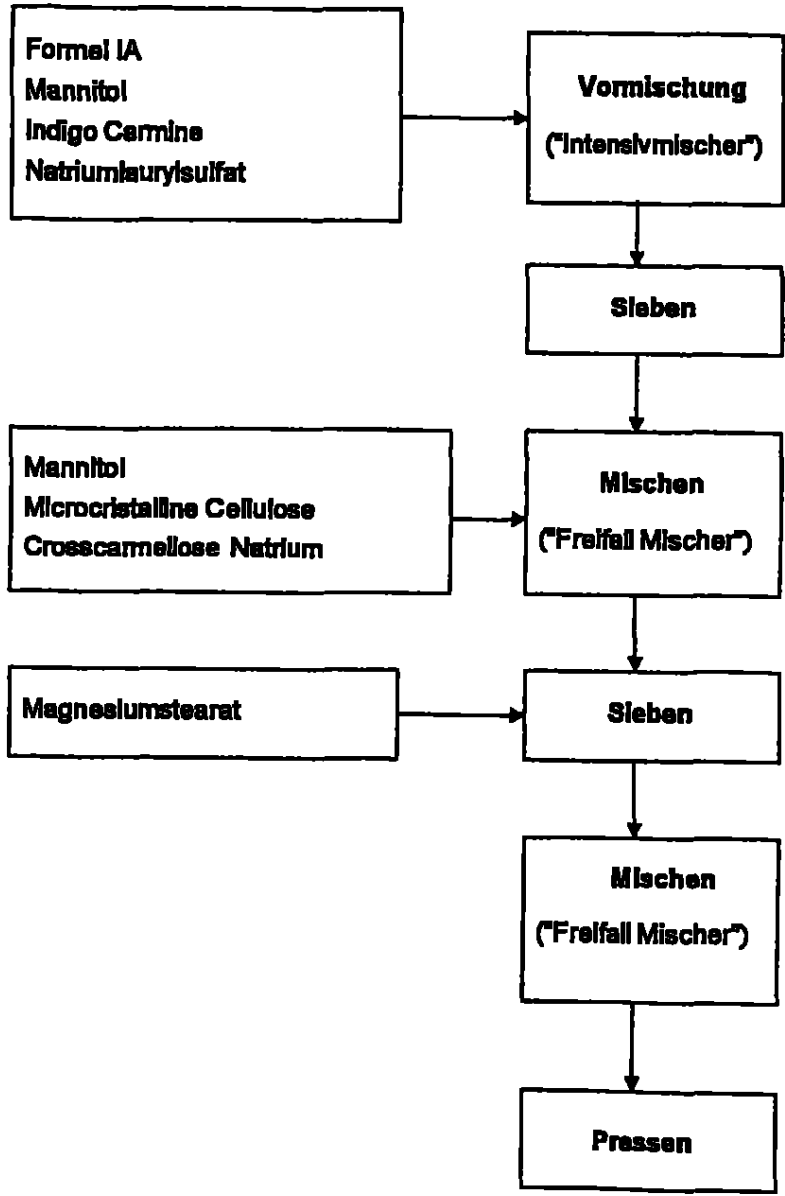


Fig. 2

34

1/128

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Januar 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/007922 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/155,
9/20, A61P 1/00, 17/06, 25/28, 11/06, 19/02

88456 Grodt/Ingoldingen (DE). KOHLRAUSCH, Anja
[DE/DE]; Fünf Linden 31, 88400 BIBERACH (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07618

(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, GR,
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, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Juli 2002 (09.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 34 377.9 14. Juli 2001 (14.07.2001) DE
102 06 241.2 15. Februar 2002 (15.02.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GI,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, 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]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BOCK, Thomas
[DE/DE]; Hermann-Wilz-Strasse 67, 88400 BIBER-
ACH/RISS (DE). BECKER, Robert [DE/DE]; Strese-
mannstrasse 40, 88400 BIBERACH/RISS (DE). SAUER,
Achim [DE/DE]; Blütenweg 30, 88214 RAVENS-
BURG-TORKENWEILER (DE). ROSCHER, Rene
[DE/DE]; Mainstrasse 96, 78464 KONSTANZ (DE).
ROTH, Ulrich [DE/DE]; Kastanienweg 31/1, 88400
BIBERACH (DE). MOLL, Siglode [DE/DE]; Auhalden-
strasse 14, 88437 ÄPFINGEN GDE. MASCHHEIM
(DE). WEBER, Karl [DE/DE]; Ingoldinger Weg 19,

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 17. April 2003

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.



WO 03/007922 A3

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION CONTAINING AN LTB4 ANTAGONIST

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTELFORMULIERUNG ENTHALTEND EINEN LTB4 ANTAGONISTEN

(57) Abstract: The invention relates to a novel pharmaceutical formulation containing an LTB4 antagonist of formula (I), wherein A, R1, R2, R3 and R4 have the designation cited in claim 1. The invention also relates to the use of said formulation as a pharmaceutical.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine neue Arzneimittelformulierung enthaltend einen LTB4 Antagonisten der Formel I worin und A, R1, R2, R3 und R4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interns plication No
PCT/EP 02/07618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/155 A61K9/20 A61P1/00 A61P17/06 A61P25/28
 A61P11/06 A61P19/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 02497 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;ANDERSKEWITZ RALF (DE); SCHROMM KURT (DE)) 1 February 1996 (1996-02-01) cited in the application	1-3,5,6, 9-12, 17-19
Y	page 9, line 3-12 page 8, line 4-24; claims 10-12	1-19
X	WO 93 16036 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 19 August 1993 (1993-08-19) cited in the application	1-3,5,6, 9-12, 17-19
Y	page 13, line 7-35; claims 11-14	1-19
X	WO 97 21670 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;ANDERSKEWITZ RALF (DE); SCHROMM KURT (DE)) 19 June 1997 (1997-06-19) cited in the application	1-3,5,6, 9-12, 17-19
Y	page 14, line 7 -page 1523; claims 9-11	1-19
	-/-	

☒ 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 claim or other special reason (see specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search

22 January 2003

Date of mailing of the international search report

10/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2340, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Herrera, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 02/07618

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 11119 A (ANDERSKEWITZ RALF ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); BIRKE FRANZ () 19 March 1998 (1998-03-19) cited in the application	1-3,5,6, 9-12, 17-19
Y	page 2-3; claims 12-15	1-19
X	WO 98 11062 A (ANDERSKEWITZ RALF ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); BIRKE FRANZ () 19 March 1998 (1998-03-19) cited in the application	1-3,5,6, 9-12, 17-19
Y	page 5, line 6-36; claims 18-21	1-19
X	WO 01 25186 A (ANDERSKEWITZ RALF ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)) 12 April 2001 (2001-04-12) cited in the application	1-3,5,6, 9-12, 17-19
Y	page 3; claims 4-7	1-19
X	WO 94 11341 A (CIBA GEIGY AG ;MORRISSEY MICHAEL M (US); SUH HONGSUK (KR)) 26 May 1994 (1994-05-26) cited in the application	1-3,5,6, 9-12, 17-19
Y	page 27, line 5-29; claims 32,34-36 page 38, line 20 -page 40, line 9	1-19
Y	HUNNIUS: "PHARMAZEUTISCHES WÖRTERBUCH" 1993, DE GRUYTER, BERLIN / NEW YORK XP002228284 "ZERFALLMITTEL" page 1520 -page 1521	1-19
Y	ARTHUR H KIBBE: "HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS" 2000, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION , WASHINGTON, USA XP002228285 page 487-489	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal application No
PCT/EP J2/07618

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9602497	A	01-02-1996	DE 4424713 A1 18-01-1996
			AT 178590 T 15-04-1999
			AU 700585 B2 07-01-1999
			AU 2674295 A 16-02-1996
			BG 62090 B1 26-02-1999
			BG 101105 A 30-04-1998
			BR 9508374 A 26-05-1998
			CN 1152304 A ,B 18-06-1997
			CZ 9700066 A3 18-02-1998
			DE 59505600 D1 12-05-1999
			DK 770059 T3 18-10-1999
			EE 3311 B1 15-12-2000
			WO 9602497 A1 01-02-1996
			EP 0770059 A1 02-05-1997
			ES 2131830 T3 01-08-1999
			FI 970094 A 10-01-1997
			GR 3030043 T3 30-07-1999
			HK 1011966 A1 20-04-2000
			HR 950365 A1 31-08-1997
			HU 77220 A2 02-03-1998
			JP 2931410 B2 09-08-1999
			JP 10502645 T 10-03-1998
			NO 970122 A 10-01-1997
			NZ 287883 A 25-02-1999
			PL 318115 A1 12-05-1997
			RU 2159228 C2 20-11-2000
			SI 770059 T1 31-08-1999
			SK 1997 A3 06-08-1997
			US 5731332 A 24-03-1998
			ZA 9505780 A 15-01-1996
WO 9316036	A	19-08-1993	DE 4203201 A1 12-08-1993
			DE 4224289 A1 27-01-1994
			DE 4244241 A1 30-06-1994
			AT 180770 T 15-06-1999
			AT 210634 T 15-12-2001
			AU 3349793 A 03-09-1993
			BR 1100515 A3 06-06-2000
			CA 2129526 A1 06-08-1993
			CZ 287173 B6 11-10-2000
			CZ 9401886 A3 15-03-1995
			DE 59309630 D1 08-07-1999
			DE 59310252 D1 24-01-2002
			DK 625138 T3 15-11-1999
			DK 902013 T3 25-03-2002
			WO 9316036 A1 19-08-1993
			EP 0625138 A1 23-11-1994
			EP 0902013 A1 17-03-1999
			ES 2132216 T3 16-08-1999
			ES 2165122 T3 01-03-2002
			FI 943618 A 04-08-1994
			GR 3030468 T3 29-10-1999
			HR 930102 A1 31-12-1998
			HU 68419 A2 28-06-1995
			JP 7503718 T 20-04-1995
			JP 2002322143 A 08-11-2002
			KR 163222 B1 15-01-1999
			MX 9300630 A1 01-09-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal application No

PCT/EP 02/07618

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9316036	A	NO 942903 A	03-10-1994
		NZ 246593 A	27-07-1997
		PL 173789 B1	30-04-1998
		PL 173781 B1	30-04-1998
		PT 902013 T	28-06-2002
		RU 2124002 C1	27-12-1998
		SG 44837 A1	19-12-1997
		SI 9300066 A	30-09-1993
		SK 91494 A3	08-02-1995
		US 6037377 A	14-03-2000
		US 6489365 B1	03-12-2002
		ZA 9300733 A	06-08-1993
		FI 20002501 A	15-11-2000
WO 9721670	A 19-06-1997	DE 19546452 A1	19-06-1997
		AU 716473 B2	24-02-2000
		AU 1369997 A	03-07-1997
		BG 102395 A	29-01-1999
		BR 9611949 A	30-03-1999
		CA 2234611 A1	19-06-1997
		CZ 9801836 A3	11-11-1998
		EE 9800145 A	15-10-1998
		WO 9721670 A1	19-06-1997
		EP 1015421 A1	05-07-2000
		HR 960583 A1	28-02-1998
		HU 9903733 A2	28-03-2000
		JP 2000502333 T	29-02-2000
		NO 982708 A	12-06-1998
		NZ 325235 A	28-01-2000
		PL 327171 A1	23-11-1998
		RU 2184726 C2	10-07-2002
		SK 77098 A3	04-11-1998
		TR 9801039 T2	21-08-1998
		TW 438746 B	07-06-2001
		US 6127423 A	03-10-2000
		ZA 9610460 A	10-06-1998
WO 9811119	A 19-03-1998	DE 19637123 A1	19-03-1998
		AT 215551 T	15-04-2002
		AU 4622597 A	02-04-1998
		DE 59706897 D1	08-05-2002
		DK 931087 T3	01-07-2002
		WO 9811119 A1	19-03-1998
		EP 0931087 A1	28-07-1999
		ES 2174297 T3	01-11-2002
		HR 970487 A1	31-08-1998
		JP 2001500146 T	09-01-2001
		PT 931087 T	30-09-2002
WO 9811062	A 19-03-1998	DE 19636689 A1	12-03-1998
		AT 224363 T	15-10-2002
		AU 727900 B2	04-01-2001
		AU 4383897 A	02-04-1998
		BG 103219 A	29-10-1999
		BR 9712816 A	23-11-1999
		CN 1230174 A	29-09-1999
		CZ 9900822 A3	15-09-1999
		DE 59708278 D1	24-10-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal application No
PCT/EP 02/07618

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9811062	A	DK 929516 T3	13-01-2003
		EE 9900086 A	15-10-1999
		WO 9811062 A1	19-03-1998
		EP 1203764 A1	08-05-2002
		EP 0929516 A1	21-07-1999
		HU 9904367 A2	28-05-2000
		JP 2001504087 T	27-03-2001
		KR 2000036005 A	26-06-2000
		NO 991131 A	09-03-1999
		NZ 334895 A	29-09-2000
		PL 332136 A1	30-08-1999
		SK 29699 A3	13-03-2000
		TR 9900501 T2	21-07-1999
		TW 378200 B	01-01-2000
		US 6197824 B1	06-03-2001
		US 6265612 B1	24-07-2001
WO 0125186	A	12-04-2001	
		DE 19948428 A1	12-04-2001
		AU 1022201 A	10-05-2001
		WO 0125186 A1	12-04-2001
		EP 1222162 A1	17-07-2002
WO 9411341	A	26-05-1994	
		US 5451700 A	19-09-1995
		AT 161826 T	15-01-1998
		AU 683436 B2	13-11-1997
		AU 5599494 A	08-06-1994
		CA 2148930 A1	26-05-1994
		DE 69316236 D1	12-02-1998
		DE 69316236 T2	13-08-1998
		DK 669909 T3	30-03-1998
		EP 0669909 A1	06-09-1995
		ES 2111896 T3	16-03-1998
		FI 952361 A	15-05-1995
		GR 3025953 T3	30-04-1998
		HU 72991 A2	28-06-1996
		IL 107568 A	04-01-1998
		JP 2795986 B2	10-09-1998
		JP 8503466 T	16-04-1996
		MX 9307208 A1	29-07-1994
		NO 951934 A	28-06-1995
		NZ 258368 A	24-10-1997
		PH 30115 A	27-12-1996
		SG 49662 A1	25-05-1999
		WO 9411341 A1	26-05-1994
		US 5488160 A	30-01-1996
		US 5639768 A	17-06-1997
		ZA 9308574 A	22-08-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat

Abrechnungen

PCT/EP 02/07618

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7	A61K31/155 A61P11/06	A61K9/20 A61P19/02	A61P1/00	A61P17/06	A61P25/28
Nach der internationalen Patentsklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
B. RECHERCHIERTE GEBIETE					
Recherchierte Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)					
IPK 7 A61K A61P					
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen					
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)					
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS					
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 02497 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ; ANDERSKEWITZ RALF (DE); SCHROMM KURT (DE)) 1. Februar 1996 (1996-02-01) in der Anmeldung erwähnt				1-3,5,6, 9-12, 17-19
Y	Seite 9, Zeile 3-12 Seite 8, Zeile 4-24; Ansprüche 10-12				1-19
X	WO 93 16036 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ; BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 19. August 1993 (1993-08-19) in der Anmeldung erwähnt				1-3,5,6, 9-12, 17-19
Y	Seite 13, Zeile 7-35; Ansprüche 11-14				1-19
-/-					
☒ 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 besondere Bedeutung 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 in Recherchenbericht genannten Veröffentlichung bestritten 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					
"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist					
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche			Abschlußdatum des internationalen Recherchenberichts		
22. Januar 2003			10/02/2003		
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkanal 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016			Bevollmächtigter Beauftragter Herrera, S		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internes - Aktenzeichen

PCT/EP 02/07618

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 97 21670 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;ANDERSKEWITZ RALF (DE); SCHROMM KURT (DE)) 19. Juni 1997 (1997-06-19) in der Anmeldung erwähnt	1-3,5,6, 9-12, 17-19
Y	Seite 14, Zeile 7 -Seite 1523; Ansprüche 9-11	1-19
X	WO 98 11119 A (ANDERSKEWITZ RALF ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); BIRKE FRANZ () 19. März 1998 (1998-03-19) in der Anmeldung erwähnt	1-3,5,6, 9-12, 17-19
Y	Seite 2-3; Ansprüche 12-15	1-19
X	WO 98 11062 A (ANDERSKEWITZ RALF ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); BIRKE FRANZ () 19. März 1998 (1998-03-19) in der Anmeldung erwähnt	1-3,5,6, 9-12, 17-19
Y	Seite 5, Zeile 6-36; Ansprüche 18-21	1-19
X	WO 01 25186 A (ANDERSKEWITZ RALF ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)) 12. April 2001 (2001-04-12) in der Anmeldung erwähnt	1-3,5,6, 9-12, 17-19
Y	Seite 3; Ansprüche 4-7	1-19
X	WO 94 11341 A (CIBA GEIGY AG ;MORRISSEY MICHAEL M (US); SUH HONGSUK (KR)) 26. Mai 1994 (1994-05-26) in der Anmeldung erwähnt	1-3,5,6, 9-12, 17-19
Y	Seite 27, Zeile 5-29; Ansprüche 32,34-36 Seite 38, Zeile 20 -Seite 40, Zeile 9	1-19
Y	HUNNIUS: "PHARMAZEUTISCHES WÖRTERBUCH" 1993, DE GRUYTER, BERLIN / NEW YORK XP002228284 "ZERFALLMITTEL" Seite 1520 -Seite 1521	1-19
Y	ARTHUR H KIBBE: "HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS" 2000, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION , WASHINGTON, USA XP002228285 Seite 487-489	1-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. — Kennzeichen
PCT/EP 02/07618

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9602497 A	01-02-1996	DE 4424713 A1	18-01-1996
		AT 178590 T	15-04-1999
		AU 700585 B2	07-01-1999
		AU 2674295 A	16-02-1996
		BG 62090 B1	26-02-1999
		BG 101105 A	30-04-1998
		BR 9508374 A	26-05-1998
		CN 1152304 A , B	18-06-1997
		CZ 9700066 A3	18-02-1998
		DE 59505600 D1	12-05-1999
		DK 770059 T3	18-10-1999
		EE 3311 B1	15-12-2000
		WO 9602497 A1	01-02-1996
		EP 0770059 A1	02-05-1997
		ES 2131830 T3	01-08-1999
		FI 970094 A	10-01-1997
		GR 3030043 T3	30-07-1999
		HK 1011966 A1	20-04-2000
		HR 950365 A1	31-08-1997
		HU 77220 A2	02-03-1998
		JP 2931410 B2	09-08-1999
		JP 10502645 T	10-03-1998
		NO 970122 A	10-01-1997
		NZ 287883 A	25-02-1999
		PL 318115 A1	12-05-1997
		RU 2159228 C2	20-11-2000
		SI 770059 T1	31-08-1999
		SK 1997 A3	06-08-1997
		US 5731332 A	24-03-1998
		ZA 9505780 A	15-01-1996
WO 9316036 A	19-08-1993	DE 4203201 A1	12-08-1993
		DE 4224289 A1	27-01-1994
		DE 4244241 A1	30-06-1994
		AT 180770 T	15-06-1999
		AT 210634 T	15-12-2001
		AU 3349793 A	03-09-1993
		BR 1100515 A3	06-06-2000
		CA 2129526 A1	06-08-1993
		CZ 287173 B6	11-10-2000
		CZ 9401886 A3	15-03-1995
		DE 59309630 D1	08-07-1999
		DE 59310252 D1	24-01-2002
		DK 625138 T3	15-11-1999
		DK 902013 T3	25-03-2002
		WO 9316036 A1	19-08-1993
		EP 0625138 A1	23-11-1994
		EP 0902013 A1	17-03-1999
		ES 2132216 T3	16-08-1999
		ES 2165122 T3	01-03-2002
		FI 943618 A	04-08-1994
		GR 3030468 T3	29-10-1999
		HR 930102 A1	31-12-1998
		HU 68419 A2	28-06-1995
		JP 7503718 T	20-04-1995
		JP 2002322143 A	08-11-2002
		KR 163222 B1	15-01-1999
		MX 9300630 A1	01-09-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Anmeldezeichen
PCT/EP 02/07618

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9316036 A		NO 942903 A	03-10-1994
		NZ 246593 A	27-07-1997
		PL 173789 B1	30-04-1998
		PL 173781 B1	30-04-1998
		PT 902013 T	28-06-2002
		RU 2124002 C1	27-12-1998
		SG 44837 A1	19-12-1997
		SI 9300066 A	30-09-1993
		SK 91494 A3	08-02-1995
		US 6037377 A	14-03-2000
		US 6489365 B1	03-12-2002
		ZA 9300733 A	06-08-1993
		FI 20002501 A	15-11-2000
WO 9721670 A	19-06-1997	DE 19546452 A1	19-06-1997
		AU 716473 B2	24-02-2000
		AU 1369997 A	03-07-1997
		BG 102395 A	29-01-1999
		BR 9611949 A	30-03-1999
		CA 2234611 A1	19-06-1997
		CZ 9801836 A3	11-11-1998
		EE 9800145 A	15-10-1998
		WO 9721670 A1	19-06-1997
		EP 1015421 A1	05-07-2000
		HR 960583 A1	28-02-1998
		HU 9903733 A2	28-03-2000
		JP 2000502333 T	29-02-2000
		NO 982708 A	12-06-1998
		NZ 325235 A	28-01-2000
		PL 327171 A1	23-11-1998
		RU 2184726 C2	10-07-2002
		SK 77098 A3	04-11-1998
		TR 9801039 T2	21-08-1998
		TW 438746 B	07-06-2001
		US 6127423 A	03-10-2000
		ZA 9610460 A	10-06-1998
WO 9811119 A	19-03-1998	DE 19637123 A1	19-03-1998
		AT 215551 T	15-04-2002
		AU 4622597 A	02-04-1998
		DE 59706897 D1	08-05-2002
		DK 931087 T3	01-07-2002
		WO 9811119 A1	19-03-1998
		EP 0931087 A1	28-07-1999
		ES 2174297 T3	01-11-2002
		HR 970487 A1	31-08-1998
		JP 2001500146 T	09-01-2001
		PT 931087 T	30-09-2002
WO 9811062 A	19-03-1998	DE 19636689 A1	12-03-1998
		AT 224363 T	15-10-2002
		AU 727900 B2	04-01-2001
		AU 4383897 A	02-04-1998
		BG 103219 A	29-10-1999
		BR 9712816 A	23-11-1999
		CN 1230174 A	29-09-1999
		CZ 9900822 A3	15-09-1999
		DE 59708278 D1	24-10-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Indemati

Kennzeichen

PCT/EP 02/07618

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9811062 A		DK 929516 T3	13-01-2003
		EE 9900086 A	15-10-1999
		WO 9811062 A1	19-03-1998
		EP 1203764 A1	08-05-2002
		EP 0929516 A1	21-07-1999
		HU 9904367 A2	28-05-2000
		JP 2001504087 T	27-03-2001
		KR 2000036005 A	26-06-2000
		NO 991131 A	09-03-1999
		NZ 334895 A	29-09-2000
		PL 332136 A1	30-08-1999
		SK 29699 A3	13-03-2000
		TR 9900501 T2	21-07-1999
		TW 378200 B	01-01-2000
		US 6197824 B1	06-03-2001
		US 6265612 B1	24-07-2001
WO 0125186 A	12-04-2001	DE 19948428 A1	12-04-2001
		AU 1022201 A	10-05-2001
		WO 0125186 A1	12-04-2001
		EP 1222162 A1	17-07-2002
		US 6291531 B1	18-09-2001
WO 9411341 A	26-05-1994	US 5451700 A	19-09-1995
		AT 161826 T	15-01-1998
		AU 683436 B2	13-11-1997
		AU 5599494 A	08-06-1994
		CA 2148930 A1	26-05-1994
		DE 69316236 D1	12-02-1998
		DE 69316236 T2	13-08-1998
		DK 669909 T3	30-03-1998
		EP 0669909 A1	06-09-1995
		ES 2111896 T3	16-03-1998
		FI 952361 A	15-05-1995
		GR 3025953 T3	30-04-1998
		HU 72991 A2	28-06-1996
		IL 107568 A	04-01-1998
		JP 2795986 B2	10-09-1998
		JP 8503466 T	16-04-1996
		MX 9307208 A1	29-07-1994
		NO 951934 A	28-06-1995
		NZ 258368 A	24-10-1997
		PH 30115 A	27-12-1996
		SG 49662 A1	25-05-1999
		WO 9411341 A1	26-05-1994
		US 5488160 A	30-01-1996
		US 5639768 A	17-06-1997
		ZA 9308574 A	22-08-1994

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

PCT

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

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

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

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

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Altzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1228-PCT
Internationales Altzeichen PCT/EP 02/07618	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09. Juli 2002 (09.07.2002)	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 14. Juli 2001 (14.07.2001)

Bezeichnung der Erfindung Arzneimittelformulierung enthaltend einen LTB4 Antagonisten	ERFASST
--	---------

Feld Nr. II ANMELDER	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Bingerstr. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein DE	Telefonnr.: 06132-77 8884 Telefaxnr.: 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.) BOCK, Thomas Hermann-Volz-Strasse 67 D-88400 Biberach 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.) BECKER, Robert Stresemannstrasse 40 D-88400 Biberach DE	
--	--

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

☒ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.
--

Blatt Nr. ...2...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/07618

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.)

SAUER, Achim
Blütenweg 30
D-88214 Ravensburg-Torkenweiler
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.)

ROSCHER, René
Malnaustrasse 96
D-78464 Konstanz
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.)

ROTH, Ulrich
Kastanienweg 31/1
D-88400 Biberach
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.)

MOLL, Siglinde
Auhaldenstrasse 14
D-88437 Äpfingen Gde. Maselheim
DE

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

☒ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Blatt Nr. ...3...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/07618

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.)

WEBER, Karl
Ingoldinger Weg 19
D-88456 Grodt/Ingoldingen
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.)

KOHLRAUSCH, Anja
Fünf Linden 31
D-88400 Biberach
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: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Parteienzahl und der Name des Staats anzugeben.)</i>	Telefonnr.:
	Telefaxnr.:
	Fernschreiber.:
	Registrierungnr. des Anwalts beim Amt:
☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.	
Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG	
Erklärung betreffend Änderungen:*	
1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage	
☐ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung	
der Beschreibung ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung	
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34	
der Patentansprüche ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung	
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19 (ggf. zusammen mit Begleitschreiben)	
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34	
der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung	
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34	
aufgenommen wird.	
2. ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.	
3. ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufgeschoben wird, sofern die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 Absatz d). <i>(Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)</i>	
* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.	
Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: Deutsch	
☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.	
☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.	
☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.	
☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.	
Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN	
Der Anmelder benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (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 02/07618

Feld Nr. VI KONTROLLISTE

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

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

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

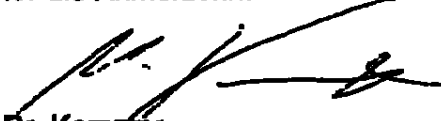
Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

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

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

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

für die Anmelderin:


Dr. Kompter
(AV 38990)

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 ENTSCULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/07618	Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen Eingangsstempel der IPEA
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1228-PCT	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG	
Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	
1. Gebühr für die vorläufige Prüfung	1.530 P
2. Bearbeitungsgebühr (Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.)	159 H
3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein	1.689 € INSGESAMT
Zahlungsart	
☒ Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)	☐ Barzahlung
☐ Scheck	☐ Gebührenmarken
☐ Postanweisung	☐ Kupons
☐ Bankwechsel	☐ Sonstige (einseln angeben):
ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGS-AUFTRAG <i>(diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)</i>	
☒ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.	IPEA/ <u>EP</u>
☒ (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehenden angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutschreiben.	Kontonummer: <u>2800.0140</u>
	Datum: <u>10. Februar 2003</u>
	Name: <u>BOEHRINGER INGELHEIM GMBH</u>
	i.V. <u>[Signature]</u>
	Unterschrift: <u>Dr. Kompter</u> <u>Dr. Weymann</u>

51

ØRW ✓ zL. Fr.

1/5

PCT-ANTRAG

1-1228-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 05.07.2002 11:42:38 AM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	ERFASST
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2002)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende Internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die Internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentrechts behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1228-PCT
I	Bezeichnung der Erfindung	ARZNEIMITTELFORMULIERUNG ENTHALTEND EINEN LTB4 ANTAGONISTEN
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
II-5	Anschrift	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	06132/77-8884
II-9	Telefaxnr.	06132/77-4377
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BOCK, Thomas
III-1-5	Anschrift	Hermann-Volz-Strasse 67 D-88400 BIBERACH/Riß Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

EDE-BOC

III-2	Anmelder und/oder Erfinder		
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder	EDE-BEC3
III-2-2	Anmelder für	Nur US	
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BECKER, Robert	
III-2-5	Anschrift:	Stresemannstrasse 40 D-88400 BIBERACH/RISS Deutschland	
III-2-8	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE	
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE	
III-3	Anmelder und/oder Erfinder		
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder	EDE-SAU4
III-3-2	Anmelder für	Nur US	
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SAUER, Achim	
III-3-5	Anschrift:	Blütenweg 30 D-88214 RAVENSBURG-TORKENWEILER Deutschland	
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE	
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE	
III-4	Anmelder und/oder Erfinder		
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder	EDE-ROS2
III-4-2	Anmelder für	Nur US	
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	ROSCHER, Rene	
III-4-5	Anschrift:	Mäinaustrasse 96 D-78464 KONSTANZ Deutschland	
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE	
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE	
III-5	Anmelder und/oder Erfinder		
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder	EDE-ROT3
III-5-2	Anmelder für	Nur US	
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	ROTH, Ulrich	
III-5-5	Anschrift:	Kastanienweg 31/1 D-88400 BIBERACH Deutschland	
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE	
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE	
III-6	Anmelder und/oder Erfinder		
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder	EDE-MOL
III-6-2	Anmelder für	Nur US	
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	MOLL, Siglinde	
III-6-5	Anschrift:	Auhaldenstrasse 14 D-88437 ÄPFINGEN GDE. MASELHEIM Deutschland	
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE	
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE	

III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-7-2	Anmelder für	Nur US
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	WEBER, Karl-Heinz
III-7-5	Anschrift:	Kaiser-Karl-Strasse 11 D-GAU-ALGESHEIM 55435 Deutschland
III-7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-8	Anmelder und/oder Erfinder	
III-8-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-8-2	Anmelder für	Nur US
III-8-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	KOHLRAUSCH, Anja
III-8-5	Anschrift:	Fünf Linden 31 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-8-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-8-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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 OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW

EDE-WE82

EDE-KOH2

54

V-5	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 und V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. 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.		
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE	
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-1-1	Anmeldedatum	14 Juli 2001 (14.07.2001)	
VI-1-2	Nummer	101 34 377.9	
VI-1-3	Staat	DE	
VI-2	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-2-1	Anmeldedatum	15 Februar 2002 (15.02.2002)	
VI-2-2	Nummer	102 06 241.2	
VI-2-3	Staat	DE	
VII-1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	-	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit	-	
IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	5	-
IX-2	Beschreibung	17	-
IX-3	Ansprüche	6	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	2	-
IX-7	INSGESAMT	31	

55

5/5

PCT-ANTRAG

1-1228-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 05.07.2002 11:42:38 AM

	Beigefügte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigefügt	Elektronische Detail(en) beigefügt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1, VI-2	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der Int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG	
X-1-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Kompter	
X-1-3	Eigenschaft	ppa.	
X-2	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-2-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG	
X-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Weymann	
X-2-3	Eigenschaft	i.V.	

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser Int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro	
------	---	--

**PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE
GEBÜHRENBERECHNUNG)**

1-1228-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 05.07.2002 11:42:38 AM

(Dieses Blatt zählt nicht als Blatt der internationalen Anmeldung und ist nicht Teil derselben)

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen			
0-1	Internationales Aktenzeichen.			
0-2	Eingangsstempel des Anmeldeamts			
0-4	Formular - PCT/RO/101 (Anlage) PCT Blatt für die Gebührenberechnung erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2002)		
0-9	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1-1228-PCT		
2	Anmelder	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG, et al.		
12	Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	Höhe der Gebühr/Multiplikator	Gesamtbeträge (EUR)	
12-1	Übersmittlungsgebühr T	⇒	100	
12-2-1	Recherchegebühr S	⇒	945	
12-2-2	International search to be carried out by	EP		
12-3	Internationale Gebühr Grundgebühr (erste 30 Blätter) b1	444		
12-4	Anzahl der Blätter über 30	1		
12-5	Zusatzblattgebühr (X)	10		
12-6	Gesamtbetrag der weiteren Gebühren b2	10		
12-7	b1 + b2 = B	454		
12-8	Bestimmungsgebühren Anzahl der in der internationalen Anmeldung vorgenommenen Bestimmungen	93		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5		
12-10	Bestimmungsgebühr (X)	96		
12-11	Gesamtbetrag der Bestimmungsgebühren D	480		
12-12	PCT-EASY-Gebührenermäßig- ung R	-137		
12-13	Gesamtbetrag der internationalen Gebühr (B+D-R) I	⇒	797	
12-17	Gesamtbetrag der zu zahlenden Gebühren (T+S+H+P)	⇒	1.842	
12-19	Zahlungsart	Abbuchungsauftrag		
12-20	Anweisungen betreffend laufendes Konto Des Anmeldeamts	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)		
12-20-1	Die Bevollmächtigung, den o.g. Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.	✓		

PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE
GEBÜHRENBERECHNUNG)

1-1228-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 05.07.2002 11:42:38 AM

12-20-2	Die Bevollmächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des Gesamtbetrags zu belasten bzw. gutzuschreiben.	✓
12-21	Nummer des laufenden Kontos	2800.0140
12-22	Datum	05 Juli 2002 (05.07.2002)
12-23	Name und Unterschrift	BOEHRINGER INGELHEIM GMBH ppa.  i.v.  Dr. Kempter Dr. Deymann

PRÜFPROTOKOLL UND BEMERKUNGEN

13-2-7	Prüfergebnisse Inhalt	Grün? Nr. der Abb. der Zeichnungen, die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll, nicht angegeben. Bitte überprüfen.
13-2-8	Prüfergebnisse Gebühren	Grün? Bitte bestätigen, daß das Gebührenverzeichnis in der zur Zeit geltenden Fassung benutzt wurde
13-2-9	Prüfergebnisse Zahlung	Grün? Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht

SP

PCT-EASY-Informationsblatt

(Vom Anmelder auszufüllen; dieses Blatt NICHT mit der internationalen Anmeldung einreichen)

PRÜFPROTOKOLL

Grün?	Inhalt Nr. der Abb. der Zeichnungen, die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll, nicht angegeben. Bitte überprüfen.
Grün?	Gebühren Bitte bestätigen, daß das Gebührenverzeichnis in der zur Zeit geltenden Fassung benutzt wurde
Grün?	Zahlung Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht

Vor Einreichung der internationalen Anmeldung, bitte sorgfältig prüfen daß:

- die Angaben auf dem ausgedruckten Anmeldeformular richtig sind;
- Feld Nr. X des Anmeldeformulars und Punkte 12-23 der Anlage zum Anmeldeformular unterschrieben sind;
- alle in den Feldern Nr. VII und IX des Antragsformulars angegebenen Bestandteile der internationalen Anmeldung beigelegt sind; und,
- die Diskette mit der PCT-EASY-Zipdatei der internationalen Anmeldung ist beigelegt und eindeutig mit "PCT-EASY", dem Aktenzeichen des Anmelders/Anwalts und dem Familiennamen des Anmelders beschriftet

ACHTUNG

Ändern Sie keine Angaben auf dem Ausdruck des Anmeldeformulars. Die elektronische Version der PCT-EASY Anmeldung wurde schreibgeschützt. Falls zu diesem Zeitpunkt ein Fehler oder eine Auslassung entdeckt wird, müssen Sie das zur Einreichung gespeicherte Formular erneut öffnen, die nötigen Änderungen vornehmen und das Formular sobald erneut einreichen. Zum Schluß muß von Hand durch erneutes Abspeichern des korrigierten gespeicherten Formulars auf Diskette eine NEUE Diskette zur Einreichung erstellt werden. Der vorher angefertigte Ausdruck und die Einreichungsdiskette sollten zerstört werden, um zu vermeiden, daß sie irrtümlicherweise ans Anmeldeamt geschickt werden.

Die Erfindung betrifft eine neue Arzneimittelformulierung enthaltend einen LTB₄ Antagonisten der Formel I worin und A, R₁, R₂, R₃ und R₄ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

60

III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-7-2	Anmelder für	Nur US
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	WEBER, Karl
III-7-5	Anschrift:	Ingoldinger Weg 19 D-GRODT / INGOLDINGEN 88456 Deutschland
III-7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-8	Anmelder und/oder Erfinder	
III-8-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-8-2	Anmelder für	Nur US
III-8-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	KOHLRAUSCH, Anja
III-8-5	Anschrift:	Fünf Linden 31 D-88400 BIBERACH Deutschland
III-8-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-8-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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 OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		Eingang CD Patents 23. Sep. 2003		PCT MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS (Regel 71.1 PCT)	
SB	gesehen	erledigt	Absenddatum (Tag/Monat/Jahr) 22.09.2003		
10	16				
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1-1228-PCT			WICHTIGE MITTEILUNG		
Internationales Aktenzeichen PCT/EP0207618		Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09.07.2002		Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14.07.2001	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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 im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

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

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

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde		Bevollmächtigter Bediensteter	
 Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Ladumer, Y Tel. +49 89 2399-7913	



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An		MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		Eingang CD Patents 24. Feb. 2003	
		(Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)	
		Abmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 21-02-2003	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1-1228-PCT		WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/ 07618	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09/07/2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14/07/2001	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.			

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

12/02/2003

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)).

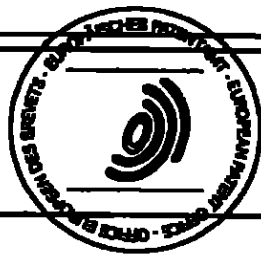
☐ dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

3. ☐ ACHTUNG: Das Eingangsdatum liegt NACH dem Ablauf von 19 Monaten ab dem Prioritätsdatum. Folglich führt die im Antrag erfolgte Auswahl von Vertragstaaten 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	Bevollmächtigter Bediensteter
 Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	FERRO VASCONCELOS M Tel. (+49-89) 2399-7905



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173
65216 INGELHEIM
Germany

Date of mailing (day/month/year) 22 November 2002 (22.11.02)	To:
Applicant's or agent's file reference 1-1228-PCT	
International application No. PCT/EP02/07618	IMPORTANT NOTIFICATION
International publication date (day/month/year) Not yet published	International filing date (day/month/year) 09 July 2002 (09.07.02)
Priority date (day/month/year) 14 July 2001 (14.07.01)	Priority date (day/month/year) 14 July 2001 (14.07.01)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
14 July 2001 (14.07.01)	101 34 377.9	DE	13 Sept 2002 (13.09.02)
15 Febr 2002 (15.02.02)	102 08 241.2	DE	13 Sept 2002 (13.09.02)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Annick TOUSSAINT (Fax : 338 89 75)
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

Eingang CD Patents	
04. Juni 2003 PCT	
SB	Information concerning elected Offices notified of their election
Ko	

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
Germany

Date of mailing (day/month/year) 23 May 2003 (23.05.03)		
Applicant's or agent's file reference 1-1228-PCT		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/EP02/07618	International filing date (day/month/year) 09 July 2002 (09.07.02)	Priority date (day/month/year) 14 July 2001 (14.07.01)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR
National : AU,BG,CA,CN,DE,GB,IL,JP,KP,KR,MN,NO,PL,RO,RU,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,ZM,ZW
EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,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,NZ,OM,PH,PT,SD,SE,SG,SI,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,
ZA,ZM,ZW

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

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Authorized officer: M. OUCHOUKHI (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 8588
--	---

65

WO 03/007922
PCT/EP02/007618

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

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

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173 CD Patents
55216 INGELHEIM
ALLEMAGNE

18. Feb. 2003

SB	gesehen	erledigt
----	---------	----------

IMPORTANT NOTICE

Date of mailing (day/month/year)
30 January 2003 (30.01.03)

Applicant's or agent's file reference
1-1228-PCT

International application No.
PCT/EP02/007618

International filing date (day/month/year)
09 July 2002 (09.07.02)

Priority date (day/month/year)
14 July 2001 (14.07.01)

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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

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 30 January 2003 (30.01.03) under No. WO 03/007922.

4. TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the 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 19 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 that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

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

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume IA, 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 time limits.

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

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.91.11

66

PCT/EP02/07618

Eingang CD Patents		
18. Dez. 2002		
SB	gesehen	erledigt
	<i>car</i>	PCT

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
Germany

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

Date of mailing (day/month/year) 09 December 2002 (09.12.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1-1228-PCT	
International application No. PCT/EP02/07618	International filing date (day/month/year) 09 July 2002 (09.07.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

WEBER, Karl-Helmut
Kaiser-Karl-Strasse 11
55435 Gau-Algesheim
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No. ---

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

WEBER, Karl
Ingoldinger Weg 19
88456 Grodt/Ingoldingen
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

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 Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer <i>Aurora</i> Aurora CENDANA (Fax : 338 89 75) Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

67

PCT/EP02/07618

Eingang CD Patents

- 4. Juni 2003

SB	gesehen	erledigt
Ko		

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

PATENT COOPERATION TREATY

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Binger Strasse 173
55216 INGELHEIM
Germany

Date of mailing (day/month/year) 23 May 2003 (23.05.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1-1228-PCT	International filing date (day/month/year) 09 July 2002 (09.07.02)
International application No. PCT/EP02/07618	International filing date (day/month/year) 09 July 2002 (09.07.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Binger Strasse 173 55216 INGELHEIM Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 06132/77-8884	
	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 GMBH & CO. KG Binger Strasse 173 55216 INGELHEIM Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 06132/77-8884	
	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 Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Authorized officer M. OUCHOUKHIN (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 89 86
--	--

Formulación de medicamento que contiene un antagonista de LTB₄

5 La invención se refiere a una nueva formulación de medicamento que contiene un antagonista de LTB₄, que presenta un grupo benzamidina, a procedimientos para su preparación, así como a su empleo como medicamento.

10 Antecedentes de la invención

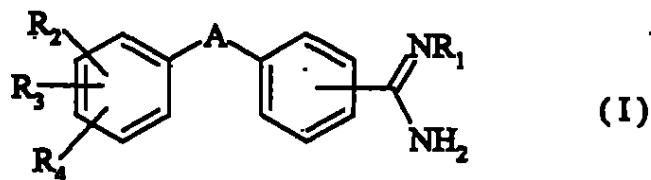
Los antagonistas de LTB₄, que presentan un grupo benzamidina son compuestos con propiedades farmacológicamente valiosas. Los antagonistas de LTB₄, pueden desplegar una elevada utilidad terapéutica, por ejemplo en el tratamiento de la artritis, asma, afecciones pulmonares obstructivas crónicas, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de

15 Alzheimer, choque, lesiones por reperfusión/isquemia, fibrosis quística, arterioesclerosis y esclerosis múltiple.

Tales compuestos son conocidos, p. ej., a partir de las solicitudes de patente internacionales WO 93/16036, WO 94/11341, WO 96/02497, WO 97/21670, WO 98/11062, WO 98/11119, WO 01/25186 y PCT/EP01/00262.

20 Estos compuestos presentan la estructura química de la fórmula I:

25



en donde

A significa un grupo de la fórmula

30



en donde

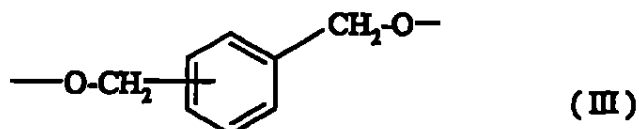
- 2 -

m es un número entero de 2 a 6, preferentemente 2 a 5,
n es 0 ó 1,

PHE representa un grupo 1,4-fenileno, eventualmente
sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6 ,
5 preferentemente un grupo 1,4-fenileno sustituido con un
grupo alquilo C_2-C_4 acoplado en posición orto respecto
del oxígeno;

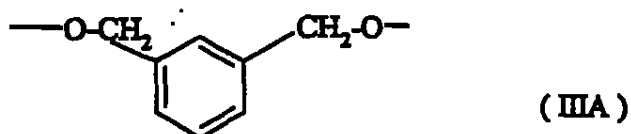
o

A significa un grupo de la fórmula
10



preferentemente de la fórmula

15



- 20 R_1 significa H, OH, CN, COR_{10} o CHO, preferentemente H o $COOR_{10}$;
- R_2 significa H, Br, Cl, F, CF_3 , CHF_2 , OH, HSO_3-O- , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_5-C_7 , $CONR_4R_5$, arilo, O-arilo, CH_2 -arilo, CR_3R_5 -arilo ó $C(CH_3)_2-R_7$, preferentemente OH, HSO_3-O- , $CONR_4R_5$ o CR_3R_5 -arilo;
- 25 R_3 significa H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , OH, Cl o F, preferentemente H o alcoxi C_1-C_3 ;
- R_4 significa H o alquilo C_1-C_6 , preferentemente H;
- R_5 significa alquilo C_1-C_4 , CF_3 , CH_2OH , COOH o COO(alquilo C_1-C_4), CH_2OH , COOH o COO(alquilo C_1-C_4 , preferentemente alquilo C_1-C_4 , en especial metilo;
- 30 R_6 significa H, alquilo C_1-C_4 o CF_3 , preferentemente alquilo C_1-C_4 , en especial metil ;

- 3 -

- 5 R_1 significa CH_2OH , $COOH$, COO (alquilo C_1-C_4), $CONR_4R_5$ o $CH_2NR_4R_5$;
 R_4 significa H, alquilo C_1-C_4 , fenilo, fenil-(alquilo C_1-C_4), COR_{10} , $COOR_{10}$, CHO , $CONH_2$, $CONHR_{10}$, SO_2 -(alquilo C_1-C_4), SO_2 -fenilo, pudiendo estar sustituido el grupo fenilo, una o dos veces, con Cl, F, CF_3 , alquilo C_1-C_4 , OH y/o alcoxi C_1-C_4 , preferentemente alquilo C_1-C_4 , en especial isopropilo;
 10 R_5 significa H o alquilo C_1-C_4 , preferentemente H o alquilo C_1-C_4 , en especial isopropilo; o
 R_4 y R_5 , tomados juntos, significan un grupo alquilenos C_1-C_4 ;
 R_{10} significa alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_5-C_7 , arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaril(alquilo C_1-C_4), preferentemente alquilo C_1-C_4 ,
 15 representando los grupos arilo recogidos en los radicales R_4 y R_{10} , fenilo o naftilo, representando los grupos heteroarilo pirrol, pirazol, imidazol, furanilo, tienilo, piridina o pirimidina, y pudiendo estar sustituidos, en cada caso una o varias veces, con Cl, F, CF_3 , alquilo C_1-C_4 , OH, HSO_3-O- o alcoxi C_1-C_4 ,
 20 preferentemente con OH o HSO_3-O- .

Es misión de la presente invención poner a disposición una formulación farmacéutica aplicable por vía oral, que libere un principio activo de la fórmula I con relativa
 25 rapidez y por completo y, por tanto, conduzca a una elevada biodisponibilidad de este principio activo. Es misión, además, de la presente invención poner a disposición una formulación que esté caracterizada por una buena manipulabilidad durante el proceso de fabricación y permita con ello
 30 la preparación técnica de modo reproducible y con calidad invariablemente elevada.

Descripción detallada de la invención

35 Los problemas citados precedentemente se resuelven por la formulación descrita detalladamente en lo que sigue.

La presente invención se refiere a una tableta que

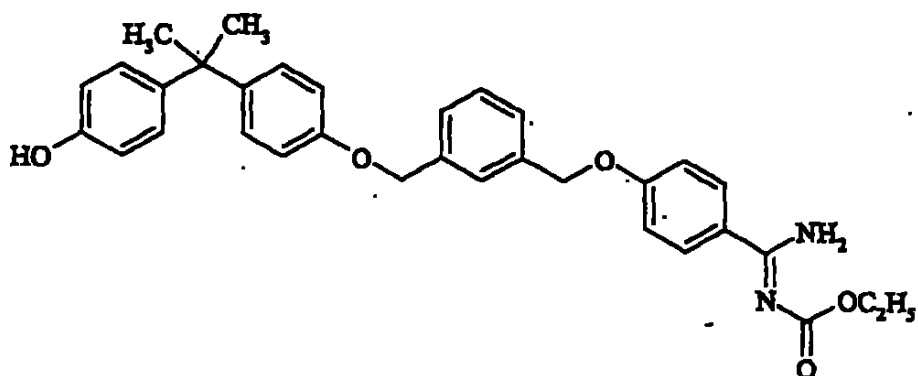
contiene un compuesto de la fórmula I, que contiene un compuesto de la fórmula I, sus sales por adición de ácidos y glucurónidos farmacológicamente aceptables y al menos un coadyuvante farmacológicamente aceptable, conteniendo la
5 tableta al menos un humectante.

Otro objeto es el empleo de una tableta según una de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de un medicamento con elevada biodisponibilidad para el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que pueden
10 emplearse antagonistas de LTB₄ terapéutica o preventivamente.

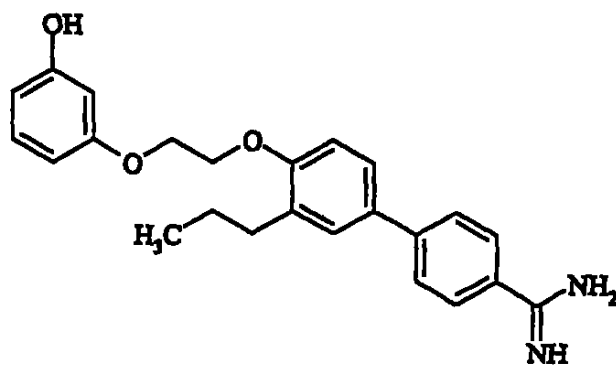
El principio activo de la fórmula I puede presentarse en la formulación de acuerdo con la invención en forma de una sal por adición de ácidos fisiológicamente tolerable.
15 Por sales por adición de ácidos fisiológicamente tolerables se entienden, de acuerdo con la invención, sales fisiológicamente tolerables que están escogidas de las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido
20 fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico. Eventualmente pueden emplearse también para la preparación de las sales mezclas de los ácidos antes citados. De acuerdo con la invención son preferidas las sales de la fórmula I escogidas del grupo
25 consistente en hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, fumarato y metanosulfonato. Son especialmente preferidas las sales escogidas entre hidrocloreuro, hidrobromuro y fumarat . El principio activo puede estar presente, eventualmente, en forma de un hidrato. De acuerdo con la invención, no
30 obstante, el compuesto de la fórmula I se añade en forma de la base libre y se añade a la tableta en forma anhidra.

Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula I los de las fórmulas IA, IB y IC, en especial IA:

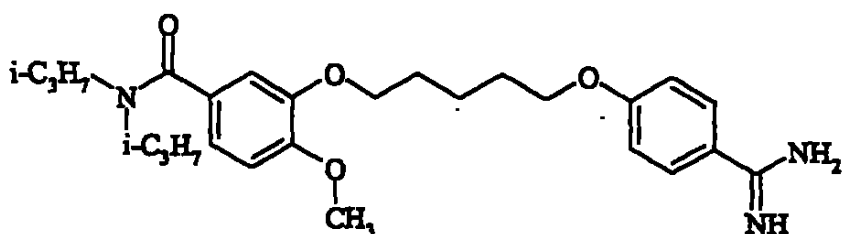
- 5 -



(IA).



(IB)

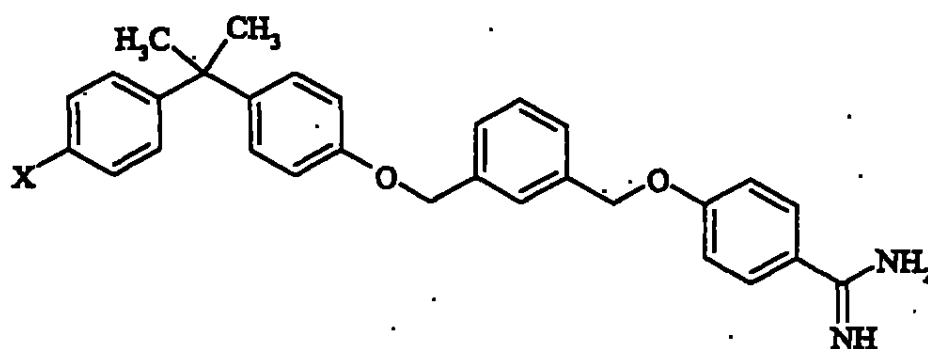


(IC)

5 Los compuestos de la fórmula I, en donde R₁ es distinto de hidrógeno, son por lo regular profármacos que se transforman in vivo en los correspondientes compuestos de la fórmula I, en donde R₁ es hidrógeno.

10 A partir del compuesto IA se forma, por ejemplo in vivo, el compuesto de la fórmula IA1:

- 6 -



(IA1)

5 en donde X significa OH, HSO₃-O- o un resto de hidrato de carbono de la fórmula C₆H₁₁O₅-O-.

Preferentemente, el respectivo principio activo se emplea en forma cristalina, no molida o en forma molida, en especial en forma molida a chorro, en el que la distribución
 10 del tamaño de partículas queda dentro de los siguientes límites: D₁₀ ≤ 3 μm, D₅₀ 3 a 8 μm, D₉₀ ≤ 8 a 30 μm. En el caso de los datos numéricos precedentemente citados para D₁₀, D₅₀ y D₉₀ en μm (micrómetros) se trata de los intervalos de tamaño de partículas dentro de los cuales se alcanza una
 15 suma parcial del 10 % en volumen, 50 % en volumen ó 90 % en volumen de las partículas medidas (distribución volumétrica acumulativa). Estos valores se determinaron con el procedimiento de la difracción con láser, en el presente caso empleando especialmente una llamada dispersión seca a 2
 20 bares de presión de dispersión, así como una distancia focal f = 500 mm, p. ej. con ayuda de un aparato Sympatec/RODOS. Esta metodología es conocida en el estado actual de la técnica.

Si en el marco de la presente invención se hace
 25 referencia a sales de los compuestos de la fórmula I, esto se marca con la designación I'. Una referencia explícita a la base libre de la fórmula I se efectúa, por el contrario, empleando la designación I. Referido a la masa total de las

tabletas de acuerdo con la invención está contenido el compuesto de la fórmula I, en especial IA de acuerdo con la invención entre el 0,2 y el 80 % en peso, preferentemente de 0,7 a 40 % en peso, de manera especialmente preferida de
5 aproximadamente 5 a 38 % en peso. De manera especialmente preferida, la proporción de la base libre de I queda entre 6 y 36 % en peso referido a la masa total de la tableta.

La expresión "agente humectante", tal como se utiliza antes y seguidamente, representa un coadyuvante que reduce
10 la tensión superficial del agua u otros líquidos, de modo que éstos penetran a través de las superficies de la tableta de acuerdo con la invención y pueden embeberla y humectarla con expulsión del aire. Las sustancias empleadas como agentes humectantes son, por lo regular, agentes tensioacti-
15 vos. Tales agentes tensioactivos son compuestos anfífilos (bifuncionales) con al menos una parte de la molécula hidrófoba y otra hidrófila. El resto hidrófobo es, la mayor parte de las veces, una cadena hidrocarbonada - en lo posible, lineal - con ocho a 22 átomos de carbono. Agentes
20 tensioactivos especiales pueden tener también, como parte hidrófoba de la molécula, cadenas de (dimetil)-siloxano o cadenas hidrocarbonadas perfluoradas. El resto hidrófilo es un grupo de cabeza cargado negativa o positivamente (hidratable) o un grupo de cabeza polar neutro. Entre los
25 agentes tensioactivos son preferidos los tensioactivos aniónicos, en especial los alquilsulfatos de cadena larga, en especial el laurilsulfato sódico y los alquilbencenosulfonatos.

De acuerdo con la invención, la relación ponderal entre
30 los componentes contenidos en la tableta agente humectante a principio activo I se encuentra en un intervalo de aproximadamente 1:200 hasta aproximadamente 1:5, preferentemente entre aproximadamente 1:150 y aproximadamente 1:10.

La formulación de medicamento de acuerdo con la
35 invención contiene junto al principio activo, además, al menos un coadyuvante como carga/ligante seco.

En el marco de la presente invención se le otorga una

especial importancia como coadyuvante en este caso a los hidratos de carbono tales como la lactosa o manosa, en especial lactosa finamente dividida o azúcar-alcoholes tales como manitol, sorbita o xilita, en especial manitol. Estos
5 coadyuvantes se han manifestado en la formulación de acuerdo con la invención como especialmente ventajosos. Un aspecto preferido de la presente invención se refiere, por lo tanto, a una tableta que contiene al menos un compuesto de la fórmula I que, junto al principio activo y al agente
10 humectante, contiene como coadyuvante lactosa, en especial lactosa finamente dividida, de modo especialmente preferido monohidrato de lactosa o manitol.

De acuerdo con la invención, la relación ponderal entre los componentes, contenidos en la tableta, lactosa o manitol
15 a principio activo I se encuentra en un intervalo de aproximadamente 20:1 hasta aproximadamente 1:4. Preferentemente, la relación de lactosa a I se encuentra en un intervalo de aproximadamente 1,8:1 hasta aproximadamente 1:1,2, de modo especialmente preferido en un intervalo de
20 aproximadamente 1,4:1 hasta 1,6:1. Preferentemente, la proporción ponderal de la lactosa, referida a la masa total de la tableta de acuerdo con la invención, se encuentra en un intervalo de aproximadamente 1 - 70 % en peso, preferentemente entre aproximadamente 2 - 60 % en peso.

25 Preferentemente, la relación de manitol a I se encuentra en un intervalo de aproximadamente 20:1 hasta aproximadamente 1:2, de modo especialmente preferido en un intervalo de aproximadamente 15:1 hasta 3:1. Preferentemente, la proporción ponderal de manitol, referida a la masa
30 total de la tableta de acuerdo con la invención, se encuentra en un intervalo de aproximadamente 20 - 90 % en peso, de modo especialmente preferido entre aproximadamente 40 - 75 % en peso.

La tableta de acuerdo con la invención puede contener,
35 junto a la lactosa, agente humectante y principio activo, además otros coadyuvantes o cargas. De acuerdo con la invención, pueden emplearse preferentemente los compuestos

que pueden funcionar como ligantes.

El término "ligante" representa, antes y en lo que sigue, a coadyuvantes que son apropiados para unir entre sí otros componentes. De acuerdo con la invención, ligantes
5 preferidos están escogidos entre el grupo que consta de: celulosa en polvo, celulosa microcristalina, sorbitol, almidón, polivinilpirrolidona (povidona), copolimerizados de vinilpirrolidona con otros derivados vinílicos (copovidona), derivados de celulosa, en especial metilhidroxipro-
10 pilcelulosa, p. ej. Methocel A 15 LV, y mezclas de estos compuestos. Se prefieren como ligantes los que contienen celulosa en polvo, en especial celulosa microcristalina y/o copovidona. La más preferida es una mezcla de celulosa microcristalina y un copolimerizado de vinilpirrolidona y
15 acetato de vinilo, a saber copovidona VA 64, siendo la relación de vinilpirrolidona y acetato de vinilo aproximadamente 3:2 (m/m). Por lo regular, la tableta de acuerdo con la invención presenta una relación ponderal de celulosa microcristalina a copovidona VA 64 de 20:1 hasta 1:1,
20 preferentemente de 15:1 hasta 2:1, en especial aproximadamente de 10:1 hasta 3:1. En virtud de esta combinación de ligantes, especialmente preferida, a base de celulosa microcristalina y copovidona, se obtienen tabletas con elevada biodisponibilidad de los compuestos de la fórmula
25 I.

Si se añade a la formulación de acuerdo con la invención uno de los ligantes precedentemente citados, entonces la relación ponderal de lactosa a ligante asciende preferentemente a aproximadamente 10:1 a aproximadamente
30 1:2, de preferencia de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:1, de modo especialmente preferido de aproximadamente 4,5:1 a 3,5:2.

Si se añade a la formulación de acuerdo con la invención uno de los ligantes precedentemente citados,
35 entonces varía la relación ponderal de manitol a ligante preferentemente entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:2, preferentemente entre aproximadamente 5:1 y

- 10 -

aproximadamente 1:1, de modo especialmente preferido entre aproximadamente 3,5:1 y 3,0:1.

La tableta de acuerdo con la invención puede contener, junto a los componentes precedentemente citados, además
5 agentes de descomposición. En el marco de la presente invención estos agentes de descomposición pueden designarse también, eventualmente, como agentes explosivos. De acuerdo con la invención, estos se escogen, preferentemente, entre los del grupo que consta de glicolato de almidón sódico,
10 polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), sal sódica de la croscarmelosa (sal sódica del carboximetiléter de la celulosa, reticulado), carboximetilcelulosa sódica, almidón de maíz seco y mezclas de los mismos. De modo especialmente preferido encuentran aplicación en el marco de la presente
15 invención glicolato de almidón sódico, crospovidona y, preferentemente, la sal sódica de crospovidona o croscarmelosa. Si se emplean los agentes de descomposición precedentemente citados, su proporción ponderal, referida a la masa total de la tableta de acuerdo con la invención, se
20 encuentra preferentemente en un intervalo de aproximadamente 0,5 - 10 % en peso, de modo especialmente preferido de aproximadamente 1,5 - 7,5 % en peso.

La tableta de acuerdo con la invención puede contener como otros componentes, además, agentes fluidificantes o
25 reguladores de la fluidez, así como lubricantes. Para ello, entran en consideración en el marco de la presente invención, por ejemplo, dióxido de silicio, talco, ácido esteárico, estearilfumarato sódico, estearato magnésico y tribehenato de glicerol. De acuerdo con la invención se
30 emplea preferentemente estearato magnésico. Si se emplean agentes fluidificantes o reguladores de la fluidez precedentemente citados, o bien lubricantes, su proporción ponderal, referida a la masa total de la tableta de acuerdo con la invención, se encuentra preferentemente en un
35 intervalo de aproximadamente 0,1 - 10 % en peso, de preferencia de aproximadamente 0,5 - 5 % en peso, de modo especialmente preferido entre 0,6 y 1,5 % en peso.

Además, la tableta de acuerdo con la invención puede contener uno o varios colorantes, sintéticos o naturales, farmacéuticamente tolerables, preferentemente índigo carmín. Si se emplean los colorantes precedentemente citados, su
5 proporción ponderal, referida a la masa total de la tableta de acuerdo con la invención, se encuentra entre 0,01 y 0,5 % en peso.

Es especialmente preferida una tableta que, en esencia, consta de los siguientes componentes:

- 10 * un compuesto de la fórmula I, preferentemente 5 % en peso hasta 50 % en peso, en especial 6 % en peso hasta 45 % en peso de un compuesto de la fórmula IA;
- * celulosa microcristalina, preferentemente 0,5 % en peso hasta 25 % en peso, en especial 5 % en peso hasta 20 %
15 en peso de celulosa microcristalina;
- * lactosa, preferentemente 15 % en peso hasta 80 % en peso, en especial 20 % en peso hasta 75 % en peso de lactosa; o
manitol, preferentemente 20 % en peso hasta 90 % en
20 peso, en especial 40 % en peso hasta 75 % en peso de manitol;
- * eventualmente, un copolimerizado a base de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, preferentemente 0,2 % en peso hasta 5 % en peso, en especial 0,5 % en peso hasta
25 2,5 % en peso de copovidona V64,
- * laurilsulfato sódico, preferentemente 0,01 % en peso hasta 10 % en peso, en especial 0,06 % en peso hasta 7 % en peso de laurilfulfato sódico;
- * polivinilpirrolidona reticulada, preferentemente 0,4
30 % en peso hasta 8 % en peso, en especial 0,8 % en peso hasta 6 % en peso; o sal sódica de carboximetiléter de celulosa reticulada, en especial sal sódica de croscarmelosa;
- * estearato magnésico, preferentemente 0,1 % en peso
35 hasta 5 % en peso, en especial 0,5 % en peso hasta 1,5 % en peso de estearato magnésico; y
- * eventualmente, un colorante.

La tableta de acuerdo con la invención puede prepararse por mezcladura directa y compresión de los componentes o por granulación y compresión. Para la preparación de la tableta de acuerdo con la invención puede procederse, por ejemplo, tal como se describe a continuación.

El principio activo de la fórmula I, el agente humectante y, eventualmente, un copolimerizado de vinilpirrolidona y acetato de vinilo como ligante se disuelven o suspenden en agua, con los coadyuvantes, en especial lactosa monohidrato y, eventualmente, celulosa microcristalina como otro ligante se granulan, tamizan y, a continuación, se secan. El producto obtenido se mezcla eventualmente con el agente fluidificante, en especial estearato magnésico, y se tamiza. A continuación, se añade eventualmente un agente disgregante, en especial crospovidona. La mezcla de principio activo-coadyuvante, así obtenida, se comprime a continuación en una prensa apropiada de tabletas para dar las tabletas de acuerdo con la invención.

Las fuerzas de compresión que se necesitan para preparar tabletas con las apropiadas resistencias a la rotura y, con ello, los tiempos de descomposición deseados son función de las formas y tamaños de las herramientas de estampado empleadas. Preferentemente, la fuerza de compresión se encuentra en un intervalo de 2 - 20 kN. Fuerzas de compresión más elevadas pueden conducir a tabletas con liberación más lenta del principio activo. Fuerzas de compresión inferiores pueden conducir a tabletas mecánicamente inestables. Los núcleos de las tabletas pueden presentar diferentes formatos, preferentemente son formas redondas, biplanas o biconvexas y ovales u oblongas.

Los siguientes Ejemplos sirven para la ilustración de las formulaciones de acuerdo con la invención. Han de entenderse sólo como modos de proceder posibles, presentados como ejemplo, sin limitar la invención en su contenido.

- 13 -

Ejemplo 1:

Componentes	mg/ta- bleta	Componente volátil
(01) Compuesto IA, molido a chorro	75,000	
(02) Celulosa microcristalina	22,500	
(03) Lactosa	114,560	
(04) Copovidona VA 64	3,750	
(05) Laurilsulfato sódico	0,750	
(06) Agua		39,000
(07) Crospovidona	6,750	
(08) Estearato magnésico	1,690	
	225,000	39,000

5

Preparación (variante 1)

1 tanda = 2992,5 g = 13.300 tabletas

10 1. **Mezcla previa**

En un mezclador intensivo apropiado, p. ej. Diosna P 10, se mezclan durante 3 minutos 997,500 g de compuesto de la fórmula IA molido a chorro, 299,250 g de celulosa microcristalina y 1523,648 g de lactosa monohidrato.

15

2. **Líquido de granulación**

- 14 -

En un recipiente apropiado se disponen 518,700 g de agua. Con un agitador apropiado se introducen lentamente, con agitación, 49,875 g de copovidona VA 64. Después de haberse disuelto la polividona VA 64 se introducen, con agitación, 9,975 g de laurilsulfato sódico.

3. Granulado

La mezcla previa 1. se combina en húmedo, tras añadir el líquido de granulación 2. con ayuda de un embudo para líquidos y se granula en un mezclador intensivo.

Tamizado en húmedo

El granulado húmedo, así preparado, se tamiza en húmedo con una máquina apropiada de tamizar, p. ej. Erweka AR401, con una anchura de malla de 1,6 mm.

Secado

En una estufa se secado apropiada, p. ej. una WTB Binder, se seca el granulado durante 10 horas con un espesor de capa de 1 cm aproximadamente a una temperatura de 50°C.

Tamizado en seco

Con una máquina apropiada de tamizado, p. ej. Erweka AR401, se tamiza en seco el granulado secado con una anchura de malla de 0,8 mm.

4. Mezcla final

En un recipiente apropiado con un mezclador apropiado, p. ej. mezclador de rueda Röhn Rm 100, se añaden 2880,248 g del granulado tamizado 3. a 30 rpm, a 89,775 g de crospovidona y se mezclan homogéneamente durante 10 minutos. A continuación se añaden a la mezcla 22,477 g de estearato

magnésico y se mezclan homogéneamente durante 5 minutos.

5. Formación de tabletas

- 5 En una prensa de tabletas apropiada, p. ej. EK O, (estampa: 9 mm con radio de bóveda 13,5 mm y faceta), se comprimen, con una velocidad de prensado de 25 piezas/min, 2992,500 g de la mezcla final 4. para dar tabletas de 225 mg cada una.
- 10 Las tabletas, así obtenidas, presentan las siguientes propiedades:

Peso	225 mg
Diámetro	9 mm
Altura	3,6 mm aproximadamente
Resistencia a la rotura	100 N (n = 10 piezas)
Descomposición	≤ 8 minutos
Friabilidad - fricción	< 0,5 %

15

20

25

Ejemplo 2:

Componentes	mg/ta- bleta	Componente volátil
(01) Compuesto IA, molido a chorro	75,000	
(02) Celulosa microcristalina	22,500	
(03) Lactosa, fina	114,560	
(04) Copovidona VA 64	3,750	
(05) Laurilsulfato sódico	7,500	
(06) Agua		39,000
(07) Crospovidona	6,750	
(08) Estearato magnésico	1,740	
	231,800	39,000

5 La preparación se efectúa de forma análoga a la del
Ejemplo 1. Las tabletas obtenidas presentan datos físicos
equiparables.

10

15

Ejemplo 3:

Componentes	mg/ta- bleta	Componente volátil
(01) Compuesto IA, molido a chorro	75,000	
(02) Celulosa microcristalina	68,250	
(03) Lactosa, fina	68,250	
(04) Methocel A 15 LV	3,750	
(05) Laurilsulfato sódico	0,750	
(06) Agua		39,000
(07) Crospovidona	6,750	
(08) Estearato magnésico	2,250	
	225,000	39,000

5

La preparación se efectúa de forma análoga a la del Ejemplo 1. Las tabletas obtenidas presentan datos físicos equiparables, pero una dureza inferior y una disolución más lenta.

10

15

85

Ejemplo 4:

Componentes	mg/ta- bleta	Componente volátil
(01) Compuesto IB, molido a chorro	75,000	
(02) Celulosa microcristalina	22,500	
(03) Lactosa, fina	114,560	
(04) Copovidona VA 64	3,750	
(05) Laurilsulfato sódico	0,750	
(06) Agua		39,000
(07) Crospovidona	6,750	
(08) Estearato magnésico	1,690	
	225,000	39,000

5

La preparación se efectúa de modo análogo al del
Ejemplo 1. Las tabletas obtenidas presentan datos físicos
equiparables.

10

15

- 19 -

Ejemplo 5:

Componentes	mg/ta- bleta	Componente volátil
(01) Compuesto IC, molido a chorro	75,000	
(02) Celulosa microcristalina	22,500	
(03) Lactosa, fina	114,560	
(04) Copovidona VA 64	3,750	
(05) Laurilsulfato sódico	0,750	
(06) Agua		39,000
(07) Crospovidona	6,750	
(08) Estearato magnésico	1,690	
	225,000	39,000

5

La preparación se efectúa de modo análogo al del Ejemplo 1. Las tabletas obtenidas presentan datos físicos equiparables.

10

15

Ejemplo 6

Componentes	mg/ta- bleta	Componente volátil
(01) Compuesto IA, molido a chorro	75,000	
(02) Celulosa microcristalina	22,500	
(03) Lactosa	114,560	
(04) Copovidona VA 64	3,750	
(05) Laurilsulfato sódico	0,750	
(06) Agua		39,000
(07) Crospovidona	6,750	
(08) Estearato magnésico	1,690	
	225,000	39,000

5

Preparación (Variante 2)**1. Mezcla previa**

10 En un granulador apropiado monorrecipiente, p. ej. Zanchetta Roto P 50, se mezclan 4,6500 kg de compuesto de la fórmula IA molido a chorro, 1,3950 kg de celulosa microcristalina, 7,1028 kg de lactosa y 0,4185 kg de crospovidona durante 3 minutos.

15

2. Líquido de granulación

 En un recipiente apropiado se disponen 2,1762 kg de agua (c rresponde al 90 % de la cantidad del procedimiento
20 1). Con un agitador apropiado se introducen lentamente, con

- 21 -

agitación, 0,2325 kg de copovidona VA 64. Después de que se haya disuelto la polividona VA 64, se introducen, con agitación, 0,0465 kg de laurilsulfato sódico.

5 3. Granulado

La mezcla previa 1 se combina en húmedo después de la adición del líquido de granulación y se granula en un granulador de recipiente único.

10

Secado

El granulado se seca durante 50 minutos en un granulador de recipiente único a una temperatura de 49°C.

15

Tamizado en seco

Con una máquina apropiada de tamizar, p. ej. Comil 197 S, se tamiza en seco el granulado secado a un tamaño de tamizado de RS 2007.

20

4. Mezcla final

En un mezclador de caída libre apropiado, p. ej. Servolift Kubus 60 l, se mezclan homogéneamente durante 5 minutos 13,8453 kg del granulado tamizado 3. y 0,1047 kg de estearato magnésico a 10 rpm.

25

5. Formación de tabletas

En una prensa de tabletas apropiada, p. ej. Fette P 1200 (estampa: 9 mm con radio de bóveda 13,5 mm y faceta), se comprimen, con una velocidad de prensado de 100.000 piezas/h, 13,950 kg de la mezcla final 4. para dar tabletas de 225 mg cada una.

30

35

Ejemplo 7:

Componentes	mg/tableta
(01) Compuesto IA, molido a chorro	5,000
(02) Celulosa microcristalina	15,000
(03) Manitol	52,250
(04) Croscarmelosa sódica	1,500
(05) Laurilsulfato sódico	0,050
(06) Indigo Carmín (11-14 %)	0,075
(07) Estearato magnésico	1,125
	75,000

- 5 La compresión directa abarca la preparación de una mezcla previa de los componentes (01), (05), (06) y de una parte de (03) con un mezclador intensivo Diosna®. La mezcla previa se tamiza y se combina con los componentes (02), (04) y el (03) restante en un mezclador de caída libre Turbula®.
- 10 Tras nuevo tamizado se añade el componente (07). El correspondiente esquema del desarrollo se puede ver en la figura 2.

Se comprimen tabletas biconvexas, de 6 mm de espesor, con cantos redondeados, que contienen 5 mg del compuesto de la fórmula IA con un peso total de 75 mg.

15

Ejemplo 8

- Las tabletas de acuerdo con la invención de los Ejemplos 1 a 3 se administran, como dosis única, a voluntarios masculinos sanos por vía oral. La concentración en plasma del correspondiente principio activo se determina
- 20

- 23 -

a intervalos de tiempo. Los valores medios de los datos, así obtenidos, están representados gráficamente en la figura 1. En la fig. 1 está representada la concentración en ng/ml del glucósido del compuesto de la fórmula IA producido "in vivo" a partir del compuesto de la fórmula IA en el plasma sanguíneo en función del tiempo en horas. Según esto, la concentración más elevada de principio activo en plasma se obtiene con la tableta según el Ejemplo 1.

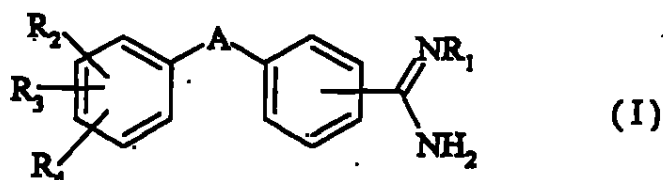
Los símbolos empleados en la fig. 1 presentan los siguientes significados:

----●----	:	Tableta del Ejemplo 1
----Δ----	:	Tableta del Ejemplo 2
----□----	:	Tableta del Ejemplo 3

REIVINDICACIONES

1.- Formulación de medicamento en forma de una tableta que contiene un antagonista de LTB₄ de la fórmula I,

5



en donde

10 A significa un grupo de la fórmula



en donde

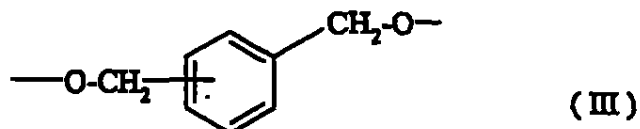
15 m es un número entero de 2 a 6,

n es 0 ó 1,

PHE representa un grupo 1,4-fenileno, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₆;

o

20 A significa un grupo de la fórmula



R₁ significa H, OH, CN, COR₁₀, COOR₁₀ o CHO;

25 R₂ significa H, Br, Cl, F, CF₃, CHF₂, OH, HSO₃-O-, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₅-C₇, CONR₆R₉, arilo, O-arilo, CH₂-arilo, CR₅R₆-arilo o C(CH₃)₂-R₇;

R₃ significa H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, OH, Cl o F;

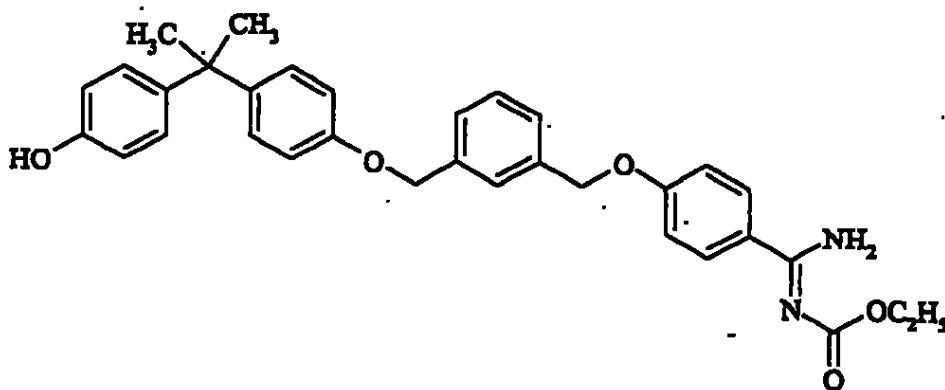
R₄ significa H o alquilo C₁-C₆;

30 R₅ significa alquilo C₁-C₄, CF₃, CH₂OH, COOH o COO(alquilo C₁-C₄);

- 25 -

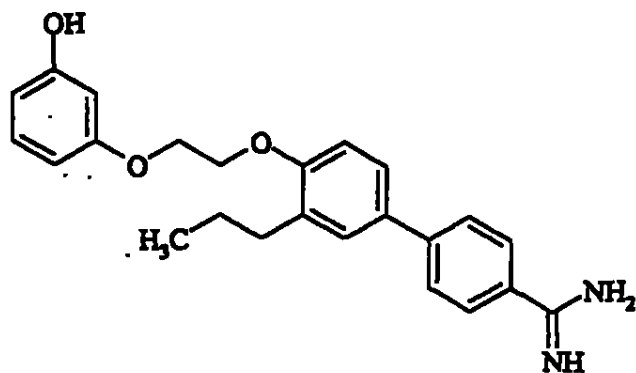
- R_4 significa H, alquilo C_1-C_4 o CF_3 ,
 R_7 significa CH_2OH , $COOH$, COO (alquilo C_1-C_4), $CONR_8R_9$ o $CH_2NR_8R_9$;
 R_8 significa H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, fenil-(alquilo C_1-C_6), COR_{10} , $COOR_{10}$, CHO , $CONH_2$, $CONHR_{10}$, SO_2 -(alquilo C_1-C_6), SO_2 -fenilo, pudiendo estar sustituido el grupo fenilo, una o dos veces, con Cl, F, CF_3 , alquilo C_1-C_4 , OH y/o alcoxi C_1-C_4 ;
 R_9 significa H o alquilo C_1-C_6 ; o
 R_8 y R_9 , tomados juntos, significan un grupo alquilenos C_4-C_6 ;
 R_{10} significa alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_5-C_7 , arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaril-(alquilo C_1-C_6); representando los grupos arilo recogidos en los radicales R_8 y R_{10} fenilo o naftilo, representando los grupos heteroarilo pirrol, pirazol, imidazol, furanilo, tienilo, piridina o pirimidina, y pudiendo estar sustituidos en cada caso, una o varias veces, con Cl, F, CF_3 , alquilo C_1-C_4 , OH, HSO_3-O- o alcoxi C_1-C_4 ,
 así como sus sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables y glucósidos y O-sulfatos;
 y al menos un coadyuvante farmacológicamente aceptable, caracterizado porque la tableta contiene al menos un agente humectante.

- 2.- Tableta según la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de LTB_4 es un compuesto escogido entre las fórmulas IA, IB e IC:

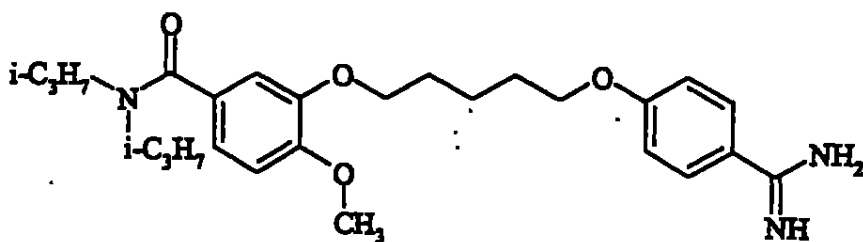


(IA).

- 26 -



(IB)



(IC)

5 3.- Tableta según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el agente humectante es una sustancia aniónica tensioactiva.

10 4.- Tableta según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el agente humectante es laurilsulfato sódico.

 5.- Tableta según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque contiene como coadyuvante lactosa o manitol.

15 6.- Tableta según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque, adicionalmente, contiene al menos un ligante seco, al menos un agente lubricante, al menos un agente de descomposición y/o al menos un agente separador y, eventualmente, un colorante.

20 7.- Tableta según la reivindicación 6, caracterizada porque el ligante seco está escogido entre los del grupo que

consta de celulosa en polvo, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, copolimerizados de vinilpirrolidona con otros derivados vinílicos, derivados de celulosa y mezclas de estos compuestos.

5 8.- Tableta según la reivindicación 6 ó 7, caracterizada porque el ligante seco es celulosa microcristalina, o una mezcla a base de celulosa microcristalina y un copolimerizado de vinilpirrolidona y acetato de vinilo.

10 9.- Tableta según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque contiene 0,2 a 80 % en peso, preferentemente 0,7 a 40 % en peso de un compuesto de la fórmula I.

15 10.- Tableta según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la relación ponderal entre el agente humectante y el principio activo de la fórmula I está comprendida en un intervalo de aproximadamente 1:200 a aproximadamente 1:5, preferentemente entre aproximadamente 1:150 y aproximadamente 1:10.

20 11.- Tableta según una de las reivindicaciones 5 a 10, caracterizada porque la relación ponderal entre lactosa o manitol y el principio activo de la fórmula I se encuentra en el intervalo de aproximadamente 20:1 hasta aproximadamente 1:4, preferentemente de aproximadamente 12:1 hasta aproximadamente 1:1,2.

25 12.- Tableta según una de las reivindicaciones 5 a 11, caracterizada porque la relación ponderal entre la lactosa y el principio activo de la fórmula I se encuentra en el intervalo de aproximadamente 4:1 hasta aproximadamente 1:4, preferentemente de aproximadamente 1,8:1 hasta aproximadamente 1:1,2.

30 13.- Tableta según una de las reivindicaciones 5 a 11, caracterizada porque la relación ponderal entre el manitol y el principio activo de la fórmula I se encuentra en un intervalo de aproximadamente 20:1 hasta aproximadamente 1:2, de modo especialmente preferido en un intervalo de aproximadamente 15:1 hasta 3:1.

35 14.- Tableta según una de las reivindicaciones 6 a 13, caracterizada porque la proporción en peso del agente de

descomposición, referida a la masa total de la tableta, se encuentra en un intervalo de aproximadamente 0,5 a 10 % en peso.

15.- Tableta según una de las reivindicaciones 5 a 14, caracterizada porque la proporción ponderal, referida a la masa total de la tableta, de los agentes fluidificante, lubricante y separador se encuentra en un intervalo de aproximadamente 0,1 a 5 % en peso.

16.- Tableta según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque consta, en esencia, de los siguientes componentes:

- * un compuesto de la fórmula I,
- * celulosa microcristalina;
- * lactosa o manitol;
- 15 * eventualmente, un copolimerizado a base de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;
- * laurilsulfato sódico;
- * polivinilpirrolidona reticulada o una sal sódica de carboximetiléter de celulosa reticulada, en especial
- 20 sal sódica de croscarmelosa;
- * estearato magnésico; y
- * eventualmente, un colorante farmacéuticamente aceptable.

17.- Procedimiento para la preparación de una tableta según una de las reivindicaciones 1 a 16, para

- (a) mezclar un compuesto de la fórmula I con un agente humectante y, eventualmente, otros coadyuvantes farmacológicamente aceptables, eventualmente en presencia de un diluyente volátil;
- 30 (b) tamizar la mezcla obtenida;
- (c) eventualmente, añadir un lubricante y
- (d) comprimir con una prensa de tabletas apropiada.

18.- Empleo de una tableta según una de las reivindicaciones 1 a 16 para la preparación de un medicamento para el

35 tratamiento o la profilaxia de enfermedades en las que pueden emplearse antagonistas de LTB₄ terapéutica o preventivamente.

- 29 -

19.- Empleo de una tableta según una de las reivindicaciones 1 a 16 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la artritis, asma, afecciones pulmonares obstructivas crónicas, psoriasis, colitis
5 ulcerosa, enfermedad de Alzheimer, choque, lesiones por reperfusión/isquemia, fibrosis quística, arterioesclerosis y esclerosis múltiple.

10

15

20

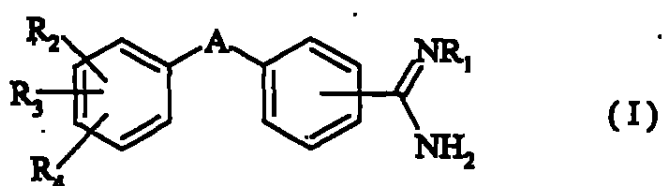
25

30

- 30 -

RESUMEN

La invención se refiere a una nueva formulación de medicamento que contiene un antagonista de LTB₄ de la
5 fórmula I



10 en donde A, R₁, R₂, R₃ y R₄ presentan el significado indicado en la reivindicación 1, así como su empleo como medicamento.

98

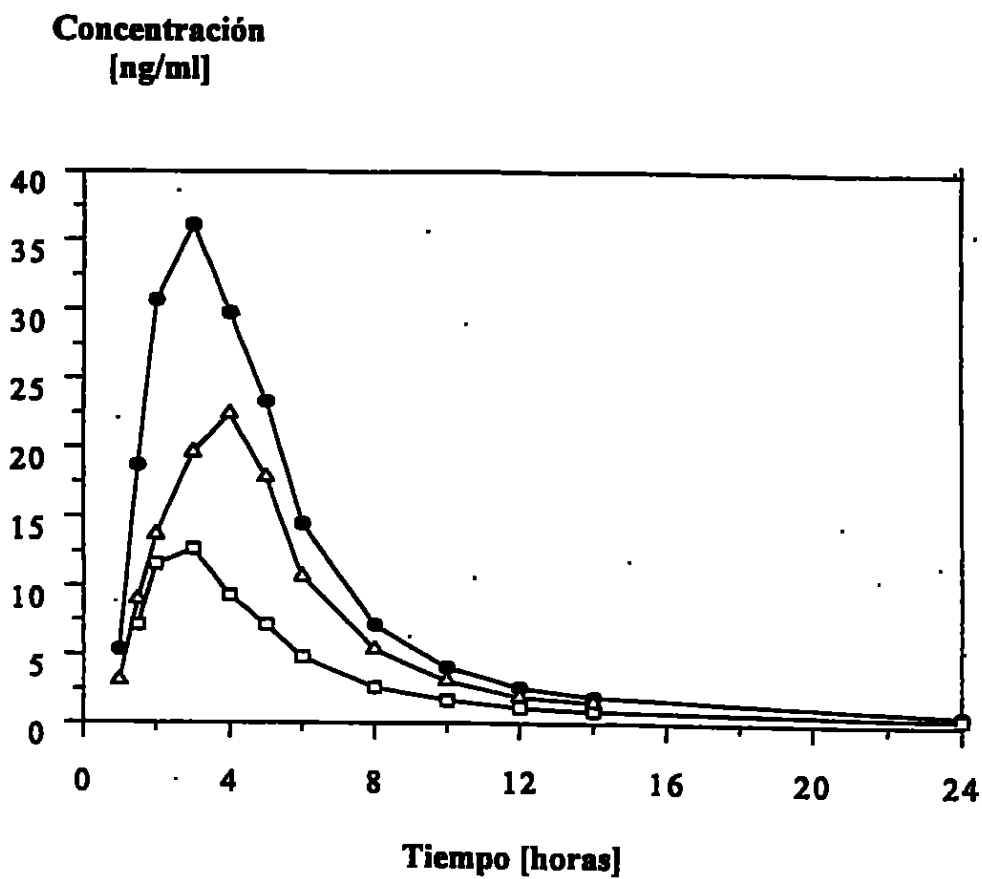


Fig. 1

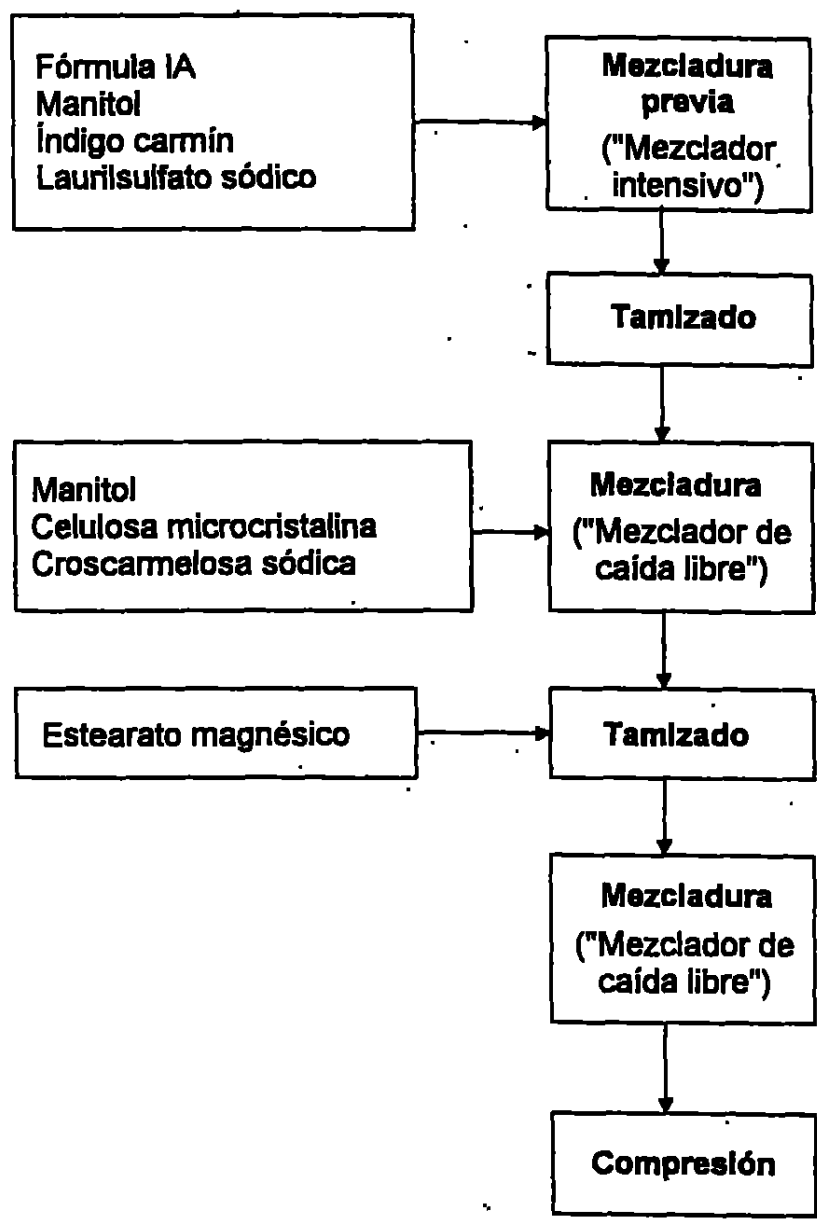


Fig. 2

100

**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 1-1228-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEAA16)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP0207618	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 09.07.2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14.07.2001
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/155		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et. al.		
1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt. 2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 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 807 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT). Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.		
3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: - I ☒ Grundlage des Bescheids - II ☐ Priorität - III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 12.02.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 22.09.2003	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Bevollmächtigter Bediensteter Herrera, S Tel. +49 89 2399-8484 	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP0207618

I. Grundlage des Berichts

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

Beschreibung, Seiten

1-17 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-19 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

12-22 in der ursprünglich eingereichten Fassung

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

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

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

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

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

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

102

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP02/07618**

☐ Zeichnungen, Blatt:

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

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

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

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

- | | |
|--------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-19
Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-19
Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-19
Nein: Ansprüche |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

✓03

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/07618

Zu Punkt V

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 96 02497 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;ANDERSKEWITZ RALF (DE); SCHROMM KURT (DE)) 1. Februar 1996 (1996-02-01) in der Anmeldung erwähnt

D2: WO 93 16036 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ;BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 19. August 1993 (1993-08-19) in der Anmeldung erwähnt

D3: WO 97 21670 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;ANDERSKEWITZ RALF (DE); SCHROMM KURT (DE)) 19. Juni 1997 (1997-06-19) in der Anmeldung erwähnt

D4: WO 98 11119 A (ANDERSKEWITZ RALF ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); BIRKE FRANZ () 19. März 1998 (1998-03-19) in der Anmeldung erwähnt

D5: WO 98 11062 A (ANDERSKEWITZ RALF ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); BIRKE FRANZ () 19. März 1998 (1998-03-19) in der Anmeldung erwähnt

D6: WO 01 25186 A (ANDERSKEWITZ RALF ;BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)) 12. April 2001 (2001-04-12) in der Anmeldung erwähnt

D7: WO 94 11341 A (CIBA GEIGY AG ;MORRISSEY MICHAEL M (US); SUH HONGSUK (KR)) 26. Mai 1994 (1994-05-26) in der Anmeldung erwähnt

D8: HUNNIUS: 'PHARMAZEUTISCHES WÖRTERBUCH' 1993 , DE GRUYTER , BERLIN / NEW YORK XP002228284

D9: ARTHUR H KIBBE: 'HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS' 2000 , AMERICAL PHARMACEUTICAL ASSOCIATION , WASHINTON, USA XP002228285

2. Die verwendete Substanzen sind alle aus D1 bis D7 als LTB₄ Antagonisten bekannt. Es ist auch bekannt Tabletten enthaltend diese Substanzen.

Der Fachmann konnte aber, kennend die Lehre aus den Dokumenten D8 und D9, nicht erwarten daß Netzmittel die Bioverfügbarkeit eines LTB₄ Antagonisten der Formel (I) deutlich verbessern könnten.

Neuheit und erfinderische Tätigkeit kann daher anerkannt werden (Art 33 (2) und (3) EPÜ).

104

**CONTRATO DE COOPERACION INTERNACIONAL PARA
EL AREA DE PATENTES**

PCT

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)**

Expediente del solicitante o del abogado CASO 1-1228-PCT	PROCEDIMIENTO POSTERIOR		Ver comunicación sobre el envío del Informe del examen preliminar internacional (Forma PCT/IPEA/416)																								
Expediente Internacional PCT/EP02/07618	Fecha internacional de solicitud (d/m/a) 08/07/2002	Fecha de prioridad (d/m/a) 14.07.2001																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK A61K31/156																											
Solicitante BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al.																											
1. Este Informe del Examen Preliminar Internacional fue elaborado por la autoridad encargada del examen preliminar y se comunicará al solicitante según Artículo 36. 2. Este INFORME tiene un total de 5 hojas incluyendo esta carátula [] Además, lleva ANEXOS; se tratan de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos que fueron modificados y sobre los cuales se basa este informe y/o hojas con correcciones hechas por esta autoridad (ver regla 70.16 y sección 807 de las directrices administrativas sobre el PCT). Estos Anexos tienen un total de hojas.																											
3. Este informe contiene datos sobre los siguientes puntos: <table border="0"> <tr> <td>I.</td> <td>☒</td> <td>Base del informe</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☐</td> <td>Ningún concepto sobre novedad, actividad inventiva ni aplicación industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☐</td> <td>Deficiencia en la uniformidad de la invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>Comprobación fundamentada según Artículo 35(2) respecto de la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones para soportar lo establecido</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td>☐</td> <td>Documentos específicos relacionados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Deficiencias específicas de la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☐</td> <td>Observaciones específicas sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>				I.	☒	Base del informe	II	☐	Prioridad	III	☐	Ningún concepto sobre novedad, actividad inventiva ni aplicación industrial	IV	☐	Deficiencia en la uniformidad de la invención	V	☒	Comprobación fundamentada según Artículo 35(2) respecto de la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones para soportar lo establecido	VI	☐	Documentos específicos relacionados	VII	☐	Deficiencias específicas de la solicitud internacional	VIII	☐	Observaciones específicas sobre la solicitud internacional
I.	☒	Base del informe																									
II	☐	Prioridad																									
III	☐	Ningún concepto sobre novedad, actividad inventiva ni aplicación industrial																									
IV	☐	Deficiencia en la uniformidad de la invención																									
V	☒	Comprobación fundamentada según Artículo 35(2) respecto de la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones para soportar lo establecido																									
VI	☐	Documentos específicos relacionados																									
VII	☐	Deficiencias específicas de la solicitud internacional																									
VIII	☐	Observaciones específicas sobre la solicitud internacional																									
Fecha de presentación de la solicitud 12.02.2003		Fecha de elaboración de este informe 22.09.2003																									
Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen preliminar internacional		Funcionario apoderado																									
Oficina Europea de Patentes D-80398 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465		Herrera, S Tel. Nr. +49 89 2399 6464																									

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP02/07618**

105

I. Base del Informe

1. Con respecto a los componentes de la solicitud de registro internacional (las hojas de reemplazo presentadas a la Oficina de Registro previa requisición según Artículo 14, se consideran en el marco de este informe como "presentado originalmente" y no deben ser anexadas por no contener modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas :

1-17 en la versión original presentada

Reivindicaciones, No.:

1-19 en la versión original presentada

Dibujos, hojas

1/2-2/2 en la versión original presentada

2. Con respecto al idioma: Todos los componentes antes mencionados estuvieron a disposición de la Autoridad en el idioma en que fue presentada la solicitud de registro internacional o se presentaron en éste, siempre y cuando en este punto no se indique nada diferente.

La autoridad competente tuvo los componentes en idioma: a disposición o se presentaron en ese idioma; en este caso se trata de

☐ el idioma de la traducción que fue presentada para fines de la búsqueda internacional (Recherche) (según Regla 23.1 (b)).

☐ el idioma de publicación de la solicitud de registro internacional (según Regla 48.3 (b))

☐ el idioma de la traducción presentada para fines del examen preliminar internacional (según Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos dada a conocer en la solicitud de registro internacional, se realizó el examen preliminar internacional con base en el protocolo de secuencia que:

☐ está contenido en forma escrita en la solicitud de registro internacional

☐ fue presentado en forma legible por computador junto con la solicitud de registro internacional

☐ fue presentado posteriormente a la autoridad competente en forma escrita

☐ fue presentado posteriormente a la autoridad competente en forma escrita legible por computador

106

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/07618

☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencia presentado posteriormente por escrito no va más allá del contenido dado a conocer en la solicitud de registro internacional en el momento de la solicitud.

☐ se presentó la declaración de que las informaciones registradas en forma legible por computador corresponden al protocolo de secuencia escrito.

4. Debido a las modificaciones se suprimieron los siguientes documentos:

☐ descripción, páginas:

☐ reivindicaciones, Nos.:

☐ dibujos, hoja:

5. ☐ Este informe se elaboró sin tener en cuenta (algunas de) las modificaciones, puesto que éstas, debido a las razones señaladas, en opinión de la autoridad competente van más allá del contenido dado a conocer en la versión original presentada (Regla 70.2 (c)).

(En el punto 1 deberá hacerse referencia a las hojas de reemplazo que contienen tales modificaciones; éstas deberán ser anexadas a este Informe).

6. Otras eventuales observaciones adicionales:

V. Comprobación fundamentada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, a la actividad inventiva y a la aplicabilidad Industrial; documentos y declaraciones para apoyar lo establecido

1. Comprobación Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-19
	No:	Reivindicaciones	
Actividad inventiva (IS)	Si:	Reivindicaciones	1-19
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-19
	No:	Reivindicaciones	

2. Documentos y explicaciones
ver suplemento

107

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL - SUPLEMENTO**

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/07618

Sobre el punto V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 96 02497 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;ANDERSKEWITZ RALF (DE); SCHROMM KURT (DE)) 1. Februar 1996 (1996-02-01) mencionado en la solicitud.
D2: WO 93 16036 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT; BOEHRINGER INGELHEIM KG (DE)) 19. Agosto 1993 (1993-08-19) mencionado en la solicitud.
D3: WO 97 21670 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG; ANDERSKEWITZ RALF (DE); SCHROMM KURT (DE)) 19. Junio 1997 (1997-06-19) mencionado en la solicitud.
D4: WO 98 11119 A (ANDERSKEWITZ RALF; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); BIRKE FRANZ () 19. Marzo 1998 (1998-03-19) mencionado en la solicitud.
D5: WO 98 11062 A (ANDERSKEWITZ RALF; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); BIRKE FRANZ Q 19. März 1998 (1998-03-19) mencionado en la solicitud.
D6: WO 01 25188 A (ANDERSKEWITZ RALF; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)) 12. April 2001 (2001-04-12) mencionado en la solicitud.
D7: WO 94 11341 A (CIBA GEIGY AG ;MORRISSEY MICHAEL M (US); SUH HONGSUK (KR)) 26. Mai 1994 (1994-05-26) mencionado en la solicitud.
D8: HUNNIUS: 'PHARMAZEUTISCHES WÖRTERBUCH' 1993 , DE GRUYTER, BERLIN / NEW YORK XP002228284
D9: ARTHUR H KIBBE: 'HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS' 2000 , AMERICAL PHARMACEUTICAL ASSOCIATION , WASHINTON, USA XP002228285

2. Las sustancias empleadas son todas conocidas de los documentos D1 a D7 como antagonistas LTB₄.
También es sabido que hay tabletas que contienen estas sustancias.
El experto, conociendo lo preceptuado en los documentos D8 y D9 no podía esperar, sin embargo, que agentes reticulares pudieran mejorar visiblemente la biodisponibilidad de un antagonista LTB₄ de la fórmula (1).
Por lo tanto, puede reconocérsele la actividad inventiva (Art. 33 (2) y (3) EPÜ).

W3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04010954 00000000 Folios: 109
Fecha (HNB): 2004-02-10 17:44:07
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 5,658
FECHA : ENERO 26 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	10497414	26/01/2004	42,440,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 13736-.841-023-9

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04010354 00000000

Folios: 109

Fecha (HDD): 2004-02-10 17:44:07

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC.

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Emilio Ferrero
Apoderado
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO. KG

Oficio N° 05187

ASUNTO:	Radicación N°	04 010954
	Solicitud Internacional	PCT/EP02/07818
	Fecha inicio fase nacional	14/02/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 MAYO 2004.