

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-42445

54. TITULO

SAL SODICA CRISTALINA DEL TELMISARTAN Y SU USO COMO
ANTAGONISTA DE ANGIOTENSINA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/4184

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

DOMICILIO

Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO
Código No. 1092

22. BOGOTA, D.C.,

07/05/2004

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 84042445 00000000 Folios: 98 sión
Fecha (MB): 2004-05-07 17:13:41
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania Domicilio: Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 38 11 Fax: 217 92 11 E-mail: clientes@camyp.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Kai DONSBACH Kronenbergstrasse 19, 55595 Hargesheim, República Federal de Alemania 2. Inmgard HOF Rembrandtstrasse 10, 55218 Ingelheim Am Rhein, República Federal de Alemania		
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP02/11394</u> Fecha: <u>11 de Octubre de 2002</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/037876 A1</u> Fecha: <u>8 de Mayo de 2003</u>		
6 Título (54)	<u>SAL SÓDICA CRISTALINA DEL TELMISARTAN Y SU USO COMO ANTAGONISTA DE ANGIOTENSINA</u>		
7 Clasificación Internacional (51)	<u>C07D 235/20 ; A61K 31/4184</u>		
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>DE</u>	<u>31 de Octubre de 2001</u>	<u>101 53 737.9</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>04- 28.814</u> Fecha: <u>12 de abril de 2004</u>		

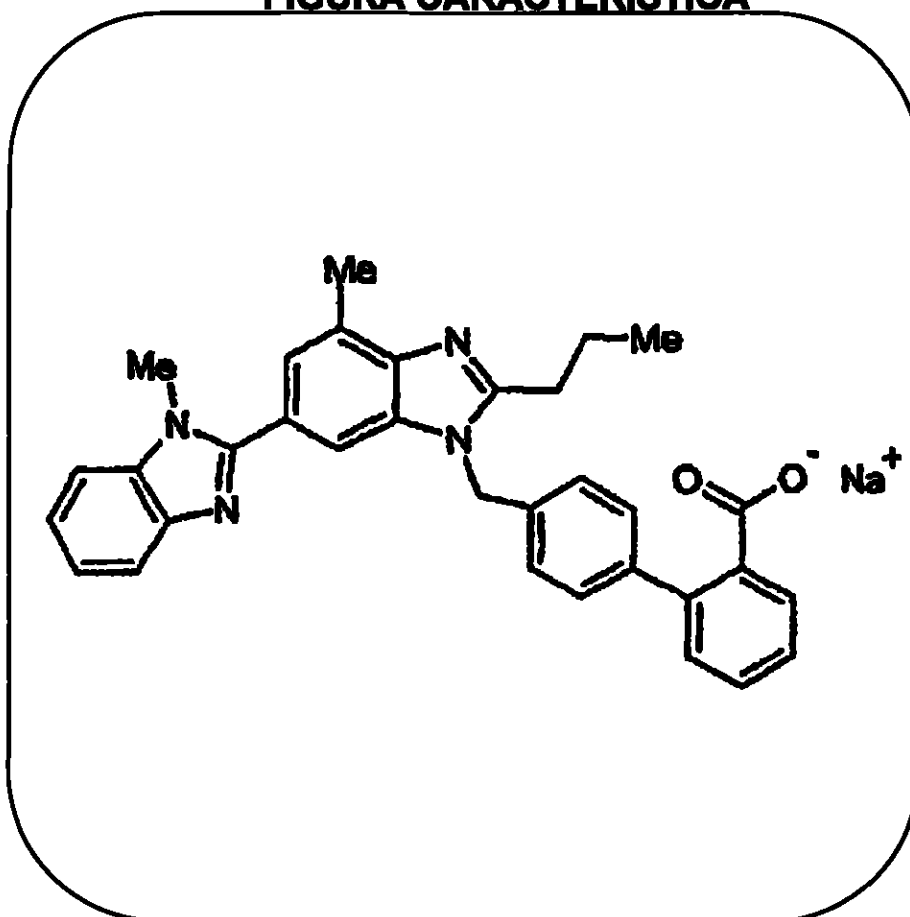
10

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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

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

13236
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 4ª N° 72 35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª 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, with the certificate that shall suffice. If any of the appointees were to be definitively absent, the following alternate shall take his place. When the absence, or impediment, of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate, depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor 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 _____

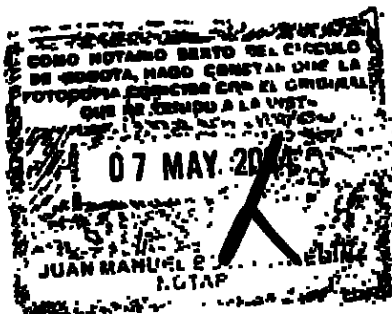
Firma

Signature

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
ppa.


Dr. Heitz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department


Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Kläs y

2. Michael Kompter.

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo

de Representante

de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

que la dirección de 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

El 21 Marzo 2003

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

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

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

of the company Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

a company currently existing and organized under the laws of Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein

Binger Straße 173

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

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

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

The Notary Public
(Signature-seal)



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3. in seiner Eigenschaft als Notar

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

Bestätigt

Mainz, den 24.03.03

5. in Mainz 6. am 24.03.03

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 269/2003

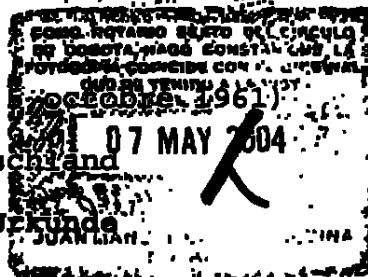
9. Stempel/Siegel 10. Unterschrift

In Vertretung:

Justizsekretärin



Dr. Harald Bing
(Dr. Harald Bing)
Vizepräsident



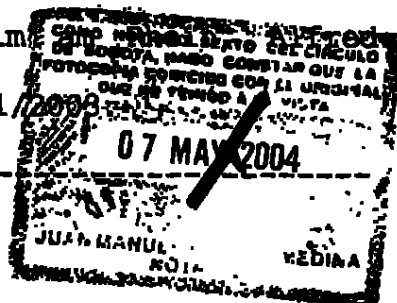
5

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
DIRECCION GENERAL DE REGISTROS
Y NOTARIA
F. Herber
F. Herber

JVKost0 del 26.7.57 en combinación con Art. 45 Kost0

Derechos: EUROS 18,00

Mainz, 24.03.03,

Fdo.: ilegible,

Secretaria de justicia

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Fuchs

3. Actuando en calidad de notario

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

Certificado

5. en Mainz

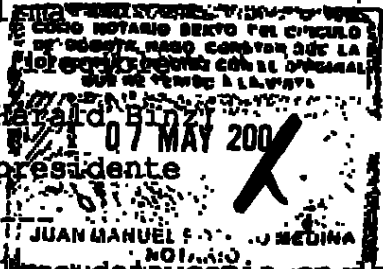
6. el 24.03.03

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 269/2003 ✓

9. Sello

Tribunal Regional de Mainz

10. Fdo.: 
(Dr. Harald Binz)
Vicepresidente

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

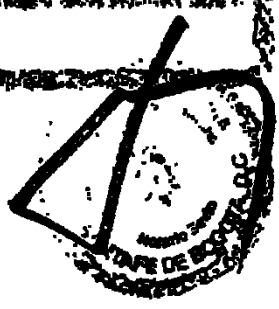
Bogotá, 7 de abril 2003


JUAN MANUEL MEDINA
NOTARIO

0111 1111 1111

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Luz Ariaga de Herber
CONCORDA CON LA FIRMA REGISTRADA POR E. R. LOS EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 09 ABR 2002

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2003 ABR 11:08
JEFE DE REGISTRO



MINISTERIO DE RELACIONES E.
210542
190900
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA REGISTRADA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
07 MAY 2004
ANGEL J. MEDINA
NOTARIO

(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
8. Mai 2003 (08.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/037876 A1

(51) Internationale Patentklassifikation¹: C07D 235/20,
A61K 31/4184, A61P 9/12

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA KG; Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11394

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AR, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GR, 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, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Oktober 2002 (11.10.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 53 737.9 31. Oktober 2001 (31.10.2001) 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, 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 Am Rhein
(DE).

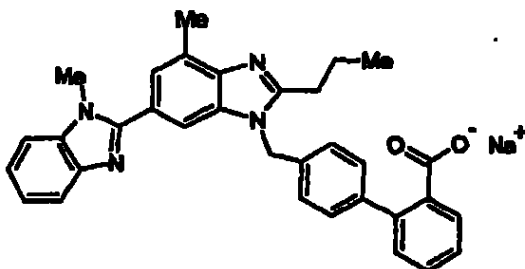
Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und
(73) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): DONSBACH, Kai
(DE/DE); Kronenbergstrasse 19, 55595 Hargesheim (DE).
HOF, Ingrid (DE/DE); Rembrandtstrasse 10, 55218
Ingelheim Am Rhein (DE).

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

(54) Title: CRYSTALLINE SODIUM SALT OF TELMISARTAN AND THE USE OF THE SAME AS AN ANGIOTENSIN AN-
TAGONIST

(54) Bezeichnung: KRISTALLINUS NATRIUMSALZ DES TELMISARTANS UND DESSEN VERWENDUNG ALS ANGIO-
TENSIN ANTAGONIST



(57) Abstract: The invention relates to a crystalline sodium
salt of 4'-[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)methyl]biphenyl-2-carboxylic acid
(INN: Telmisartan), to a method for the production thereof,
and to the use of the same for producing a pharmaceutical
having an angiotensin II antagonistic action.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein
kristallines Natriumsalz von 4'-[2-n-Propyl-4-me-
thyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)methyl]biphenyl-2-carbonsäure (INN: Telmisartan), Verfahren zu
dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung zur Herstellung

eines Arzneimittels mit Angiotensin II-antagonistischer Wirkung.

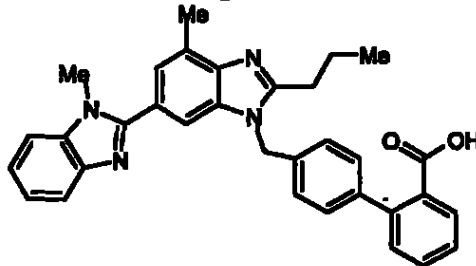
WO 03/037876 A1

KRISTALLINES NATRIUMSALZ DES TELMISARTANS UND DESSEN VERWENDUNG ALS ANGIOTENSIN ANTAGONIST

Die Erfindung betrifft ein kristallines Natriumsalz von 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)benzimidazol-1-ylmethyl]biphenyl-2-carbonsäure (INN: Telmisartan), Verfahren zu dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels.

Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung Telmisartan ist aus dem Europäischen Patent EP 502 314 B1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



Telmisartan, sowie dessen physiologisch verträgliche Salze, besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Telmisartan stellt einen Angiotensin-Antagonisten, insbesondere einen Angiotensin-II-Antagonisten dar, der aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften beispielsweise zur Behandlung der Hypertonie und Herzinsuffizienz, zur Behandlung ischämischer peripherer Durchblutungsstörungen, der myokardialen Ischämie (Angina), zur Prävention der Herzinsuffizienzprogression nach Myokard-Infarkt, zur Behandlung der diabetischen Neuropathie, des Glaukoms, von gastrointestinalen Erkrankungen sowie von Blasenkrankungen Verwendung finden kann. Weitere mögliche Therapiegebiete sind der EP 502314 B1 zu entnehmen, auf die an dieser Stelle inhaltlich Bezug genommen wird.

Telmisartan ist unter dem Handelsnamen Micardis® im Handel erhältlich. Ausgehend von der freien Säure des Telmisartans wird die Darreichungsform, mittels derer Telmisartan vermarktet wird, über ein aufwendiges Sprühtrocknungsverfahren hergestellt. Aufgrund der geringen Löslichkeit der freien Säure sind weniger aufwendige Verfahren zur Herstellung einer alternativen Darreichungsform nur schwer realisierbar.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Telmisartan in einer Form bereitzustellen, die die Darstellung einer Darreichungsform dieses Wirkstoffs in weniger aufwendiger Form erlaubt. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß sich

2

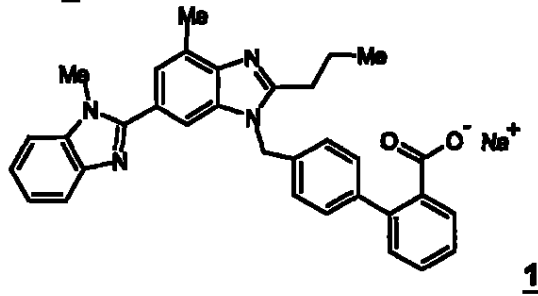
generell die Herstellung einer einen Arzneiwirkstoff enthaltenen Zusammensetzungen auf verschiedene Parameter stützt, die mit der Beschaffenheit des Arzneiwirkstoffes selbst verbunden sind. Ohne Einschränkung darauf sind Beispiele dieser Parameter die Wirkstabilität des Ausgangsstoffes unter
5 verschiedenen Umgebungsbedingungen, die Stabilität im Verlauf der Herstellung der pharmazeutischen Formulierung sowie die Stabilität in den Endzusammensetzungen des Arzneimittels. Der zur Herstellung der vorgenannten Arzneimittelzusammensetzungen verwendete Arzneiwirkstoff sollte so rein wie möglich sein und seine Stabilität bei Langzeitlagerung muß unter verschiedenen
10 Umgebungsbedingungen gewährleistet sein. Dies ist zwingend erforderlich, um zu verhindern, daß Arzneimittelzusammensetzungen Verwendung finden, in denen neben tatsächlichem Wirkstoff beispielsweise Abbauprodukte desselben enthalten sind. In einem solchen Fall könnte ein in späteren Darreichungsformen vorgefundener Gehalt an Wirkstoff niedriger sein als spezifiziert.

15 Ein weiterer für die Herstellung von festen Darreichungsformen bedeutsamer Aspekt ist darin zu sehen, daß für die pharmazeutische Qualität einer Arzneimittelformulierung eine möglichst stabile, kristalline Morphologie des Wirkstoffs gewährleistet sein sollte. Ist dies nicht der Fall; so kann es unter Umständen unter
20 den Herstellungsbedingungen der Darreichungsform zu einer Veränderung der Morphologie des Wirkstoffs kommen. Eine solche Veränderung kann wiederum einen Einfluß auf die Reproduzierbarkeit des Herstellverfahrens haben und somit zu Endformulierungen führen, die den hohen Qualitätsanforderungen, die an Arzneimittelformulierungen zu richten sind, nicht genügen. Insofern ist generell zu
25 berücksichtigen, dass jede Änderung des Feststoffzustandes eines Arzneimittels, welche dessen physikalische und chemische Stabilität verbessern kann, gegenüber weniger stabilen Formen desselben Arzneimittels einen erheblichen Vorteil ergibt.

Die Aufgabe der Erfindung besteht somit in der Bereitstellung einer neuen, stabilen
30 Form des Telmisartans, die den vorstehend genannten hohen Anforderungen, die an einen Arzneimittelwirkstoff zu richten sind, genügen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Telmisartan in Form seines Natriumsalzes der Formel 1



1

5

In kristalliner Form erhalten werden kann. Durch geeignete Wahl der Herstellungsbedingungen, kann dabei diejenige polymorphe Form des kristallinen Natriumsalzes, die den eingangs genannten Anforderungen genügt, in selektiver Art und Weise erhalten werden.

10

Diese kristalline Form des Telmisartan-natriumsalzes ist gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_m = 245 \pm 5^\circ\text{C}$ (bestimmt über DSC=Differential Scanning Calorimetry; Heizrate: 10 K/min).

15

Die vorliegende Erfindung betrifft daher kristallines Telmisartan-natrium Salz gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_m = 245 \pm 5^\circ\text{C}$ (bestimmt über DSC). Der vorstehende Wert wurde mittels eines DSC821 der Firma Mettler-Toledo erhoben.

20

Die erfindungsgemäße kristalline Form des Telmisartan-Natriumsalzes wurde spektroskopisch näher untersucht. Das erhaltenen Röntgenpulverdiagramm ist in Figur 1 dargestellt.

Nachstehende Tabelle 1 fasst die bei dieser spektroskopischen Analyse erhaltenen

25

Daten zusammen:

Tabelle 1:

$2\theta [^\circ]$	$d [\text{\AA}]$	rel. Intensität [%]	$2\theta [^\circ]$	$d [\text{\AA}]$	rel. Intensität [%]
3,54	24,96	7	13,17	6,72	7
4,21	20,95	100	13,68	6,47	7
4,45	19,83	20	14,36	6,16	10
4,98	17,72	54	14,98	5,91	13

5,69	15,52	8	15,51	5,71	14
6,32	13,97	34	15,70	5,64	12
6,48	13,63	35	16,21	5,46	8
7,12	12,41	12	17,09	5,18	10
7,49	11,80	11	17,48	5,07	9
8,08	10,93	4	18,10	4,80	9
8,49	10,41	6	19,18	4,62	11
8,96	9,86	7	19,43	4,56	13
9,50	9,31	5	19,95	4,45	11
10,19	8,68	5	20,89	4,25	11
10,80	8,18	8	21,29	4,17	10
11,16	7,92	18	22,19	4,00	9
11,88	7,44	7	23,07	3,85	10
12,51	7,07	7	23,76	3,74	9
12,79	6,82	11	24,43	3,64	8

In vorstehender Tabelle steht der Wert " $2\theta [^\circ]$ " für den Beugungswinkel in Grad und der Wert " $d [\text{\AA}]$ " für die bestimmten Gitterebenenabstände in $\text{\AA}$.

- 5 Entsprechend den in Tabelle 1 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines Telmisartan-Natriumsalz, dadurch gekennzeichnet, daß es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d = 20,95 \text{ \AA}$, $17,72 \text{ \AA}$, $13,97 \text{ \AA}$ und $13,63 \text{ \AA}$ aufweist.
- 10 Die Röntgenpulverdiagramme wurden im Rahmen der vorliegenden Erfindung aufgenommen mittels eines Bruker D8 Advanced mit einem OED (= ortsempfindlicher Detektor) (CuK_α - Strahlung, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, 30 kV, 40 mA).

- Die vorliegende Erfindung betrifft ferner das erfindungsgemäße kristalline
- 15 Telmisartan-Natriumsalz in Form seiner Solvate und Hydrate, bevorzugt in Form seiner Hydrate, besonders bevorzugt in Form seines Hemihydrats.

- Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Herstellverfahren zur Darstellung des erfindungsgemäßen kristallinen Telmisartan-Natriumsalzes.
- 20 Als Ausgangsmaterial zur Darstellung von erfindungsgemäßigem kristallinem Telmisartan-Natriumsalz kann die freie Säure Telmisartan dienen, die nach im Stand der Technik bekannten Verfahren (z.B. gemäß EP 502314 A1) erhalten werden kann.

12

- Zur Darstellung des erfindungsgemäßen kristallinen Natriumsalzes wird die freie Säure des Telmisartans in einem geeigneten Lösemittel, vorzugsweise in einem organischen aprotischen Lösemittel, besonders bevorzugt in einem organischen, aprotischen und unpolaren Lösemittel aufgenommen. Als Lösemittel kommen
- 5 erfindungsgemäß besonders bevorzugt in Betracht Toluol, Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tertiärbutylether, Aceton, Methylisobutylketon, Benzol oder Acetonitril, wobei Toluol Benzol und Methylisobutylketon besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist als Lösemittel Toluol.
- 10 Pro Gramm Telmisartan (freie Säure) gelangen bevorzugt zwischen 0,5 und 5 ml, bevorzugt zwischen 1 und 3 ml, besonders bevorzugt zwischen 1,5 und 2,5 ml des vorstehend genannten Lösemittels zur Anwendung.
- Zu dieser Lösung oder Suspension wird anschließend ein geeignetes Natriumsalz als Base zugesetzt. Als geeignete Natriumsalze kommen im Rahmen der
- 15 vorliegenden Erfindung Natriumhydroxid, Natriumhydrid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat oder Natriumalkoholate in Betracht. Unter Natriumalkoholaten werden die Natriumsalze verstanden, die mit niederen Alkoholen, vorzugsweise mit Alkoholen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- 20 Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, tert-Butanol, sec.-Butanol, iso-Butanol, n-Butanol und tert-Amylalkohol, gebildet werden. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Natriumsalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumhydroxid, Natriumhydrid, Natriumethanolat und Natriummethanolat, wobei das Natriumhydroxid und das Natriummethanolat von erfindungsgemäß
- 25 herausragender Bedeutung ist. Die vorstehend genannten Natriumsalze können der Reaktionsmischung als Feststoffe zugesetzt werden. Im Falle des Natriumhydroxids ist die Zugabe in Form wässriger Lösungen allerdings bevorzugt. Hierbei werden besonders bevorzugt konzentrierte wässrige Lösungen des Natriumhydroxids verwendet. Beispielsweise kann Natronlauge mit einer Konzentration von etwa 45 Gew.-% zum Einsatz gelangen.
- 30 Die Menge an einzusetzendem Natriumsalz ist naturgemäß abhängig von der Menge an eingesetzter freier Säure Telmisartan. Erfindungsgemäß müssen pro Mol Telmisartan wenigstens 1 Mol Natriumsalz zugesetzt werden. Eine Zugabe an Natriumsalz im Überschuss ist erfindungsgemäß ebenfalls möglich. Bevorzugt werden pro Mol eingesetzte Säure Telmisartan 1-2,5, bevorzugt 1-2, besonders
- 35 bevorzugt 1-1,5 Mol Natriumsalz zugesetzt.
- Wird als Natriumsalz Natriumhydroxid verwendet und dieses gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens in Form wässriger Lösungen zugesetzt, kann es gegebenenfalls hilfreich sein, ein mit Wasser mischbares organisches Lösemittel zuzusetzen. Dieses ist vorzugsweise

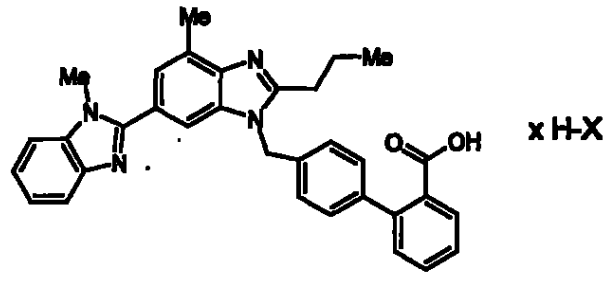
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methanol, Ethanol, Isopropanol, Aceton, Tetrahydrofuran, tert.-Butanol, 2-Butanol, Butanol, Glycol, Ethyldiglycol, 1,3-Butandiol, 1,4-Butandiol, tert.-Amylalkohol, Acetonitril, Nitromethan, Formamid, Dimethylformamid, N-Methylpiperidinon, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, Nitroethan, Methoxy-2-Propanol, wobei den vorstehend genannten Alkoholen eine besondere Bedeutung zukommt. Besonders bevorzugt werden im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens Methanol oder Ethanol, besonders bevorzugt Ethanol verwendet. Pro Mol eingesetztes Teilmolekular werden erfindungsgemäß bevorzugt zwischen 50 und 500 ml, besonders bevorzugt zwischen 100 und 400 ml, ferner bevorzugt zwischen 200 und 350 ml dieses Lösemittels verwendet. Anschließend kann die Reaktionsmischung erwärmt und damit das Fortschreiten der Reaktion beschleunigt werden. Bevorzugt wird die Reaktionsmischung unter guter Durchmischung auf eine Temperatur von $>40^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt auf über 60°C erwärmt. Die maximal wählbare Temperatur bestimmt sich natürlich durch die Siedetemperatur der verwendeten Lösemittel. Werden die erfindungsgemäß gemäß vorstehender Ausführungen bevorzugten Lösemittel eingesetzt, wird bevorzugt auf über 70°C erwärmt. Diese Erwärmung wird in der Regel für einen Zeitraum von 15 Minuten bis 2 Stunden, bevorzugt zwischen 20 Minuten und einer Stunde durchgeführt. Anschließend wird die erhaltene Lösung filtriert und gegebenenfalls im Filter verbleibender Feststoff mit einem oder mehreren der vorstehend genannten Lösemittel nachgewaschen.

Zu einem auf eine Temperatur von $>40^{\circ}\text{C}$, bevorzugt auf über 60°C , besonders bevorzugt bis zur Siedehitze erwärmten organischen Lösemittel, wird das gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhaltene Filtrat langsam, vorzugsweise tropfenweise zugegeben. Als Lösemittel kommt an dieser Stelle vorzugsweise ein organisches aprotisches Lösemittel, besonders bevorzugt ein organisches, aprotisches und unpolares Lösemittel in Betracht. Als Lösemittel kommen erfindungsgemäß besonders bevorzugt in Betracht Toluol, Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert.-butylether, Aceton, Methylisobutylketon, Benzol oder Acetonitril, wobei Toluol, Benzol und Methylisobutylketon besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist an dieser Stelle das Lösemittel Toluol. Gleichzeitig werden während der Zugabe des Filtrats zu dem vorgelegten erwärmten Lösemittel bei einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens Teile des Lösemittels (gegebenenfalls azeotrop) abdestilliert. Nach beendeter Zugabe wird gegebenenfalls weiteres Lösemittel (beispielhaft etwa 1-2 Drittel der bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt eingesetzten Lösemittelmenge) destillativ entfernt.

Die so erhaltene konzentrierte Lösung wird abgekühlt, vorzugsweise auf Raumtemperatur, wobei Telmisartan-Natriumsalz auskristallisiert. Nach beendeter Kristallisation werden die Kristalle abgetrennt, gegebenenfalls mit dem eingangs genannten organischen Lösemittel gewaschen und abschließend getrocknet.

5

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist das erfindungsgemäße kristalline Telmisartan-Natriumsalz ausgehend von den Säureadditionssalzen der Formel 2



10

worin H-X für eine Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure steht, erhältlich. Von den vorstehend genannten Säureadditionssalzen der Formel 2 kommt dem Salz, in dem H-X für Salzsäure steht, besondere Bedeutung zu. Nachfolgend wird dieses Säureadditionssalz auch als Telmisartan-hydrochlorid bezeichnet.

15

Die Verbindungen der Formel 2 sind beispielsweise aus dem aus dem Stand der Technik bekannten 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.-butylester (= Telmisartan-tert.-butylester) durch Verseifung in Essigsäure in Gegenwart der Säure H-X erhältlich.

20

Zur Darstellung des erfindungsgemäßen kristallinen Telmisartan-natriumsalzes der Formel 1 ausgehend von den Säureadditionssalzen der Formel 2 kann erfindungsgemäß wie folgt vorgegangen werden.

25

Die Verbindung der Formel 2 wird in einem geeigneten Lösemittel aufgenommen und mit einem geeigneten Natriumsalz versetzt.

30

Als Lösemittel kommen Wasser und/oder ein geeigneter Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol im Gemisch mit einem aprotischen organischen Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Toluol, Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tertiärbutylether, Aceton, Methylisobutylketon, Benzol und Acetonitril in Betracht. Besonders bevorzugt wird

als Lösemittel Wasser im Gemisch mit Ethanol oder Isopropanol im Gemisch mit einem aprotischen organischen Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Toluol, Benzol und Methylisobutylketon, besonders bevorzugt Toluol, verwendet. Als besonders geeignet hat sich für diesen Syntheseschritt ein Gemisch aus Wasser, Isopropanol und Toluol erwiesen.

Die Menge an eingesetztem Lösemittel bzw. Lösemittelgemisch ist abhängig von der Menge an eingesetztem Säureadditionssalz 2. Vorzugsweise werden pro Mol eingesetzter Verbindung 2 etwa 0,3 - 3,5 L, bevorzugt etwa 1 - 2,5 L, besonders bevorzugt etwa 1,5 - 2 L des vorstehend genannten Lösemittels bzw.

Lösemittelgemischs verwendet. Gelangt als Lösemittel jenes erfindungsgemäß bevorzugte Lösemittelgemisch zur Anwendung, welches neben Wasser und einem aprotischen organischen Lösemittel ferner einen Alkohol als dritte

Lösemittelkomponente enthält, liegen die volumenbezogenen Verhältnisse von Wasser zum aprotischen organischen Lösemittel erfindungsgemäß bevorzugt in einem Bereich von 1:5 bis 1:50 und die von Wasser zum eingesetzten Alkohol in einem Verhältnis von 2:1 bis 1:40. Bevorzugt liegen in einem solchen

Lösemittelgemisch die Verhältnisse von Wasser zum aprotischen organischen Lösemittel in einem Bereich von 1:10 bis 1:30, bevorzugt in einem Bereich von 1:15 bis 1:25 und die von Wasser zum eingesetzten Alkohol in einem Verhältnis von 1:1 bis 1:20, bevorzugt in einem Bereich von 1:5 bis 1:15.

Vorzugsweise enthält das vorstehend genannte Lösemittel bzw. Lösemittelgemisch pro Mol 2 etwa 10 bis 100 ml Wasser, bevorzugt etwa 30 bis 80 ml Wasser, besonders bevorzugt etwa 40 bis 70 ml Wasser. Vorzugsweise enthält das eingesetzte Lösemittel bzw. Lösemittelgemisch pro Mol 2 ferner etwa 100 bis 1000 ml Alkohol, bevorzugt etwa 300 bis 800 ml Alkohol, besonders bevorzugt etwa 400 bis 700 ml Alkohol. Schließlich enthält das eingesetzte Lösemittel bzw.

Lösemittelgemisch pro Mol 2 vorzugsweise als dritte Lösemittelkomponente etwa 200 bis 2000 ml des vorstehend genannten aprotischen organischen Lösemittels, bevorzugt etwa 600 bis 1600 ml, besonders bevorzugt etwa 800 bis 1400 ml des vorstehend genannten aprotischen organischen Lösemittels.

Als geeignete Natriumsalze kommen für die Umsetzung von 2 zu 1 Natriumhydroxid, Natriumhydrid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat oder Natriumalkoholate in Betracht. Unter Natriumalkoholaten werden die Natriumsalze verstanden, die mit niederen Alkoholen, vorzugsweise mit Alkoholen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, tert-Butanol, sec.-Butanol, iso-Butanol, n-Butanol und tert.-Amylalkohol, gebildet werden.

Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Natriumsalze ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumhydroxid, Natriumhydrid, Natriumethanolat und



- Natriummethanolat, wobei die Natriumalkoholate Natriummethanolat und Natriummethanolat, insbesondere Natriummethanolat für diesen Reaktionsschritt von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung ist. Die vorstehend genannten Natriumsalze können der Reaktionsmischung als Feststoffe zugesetzt werden. Im
- 5 Falle des Natriummethanolats ist die Zugabe in Form methanolischer Lösungen allerdings bevorzugt. Hierbei werden besonders bevorzugt methanolische Lösungen des Natriummethanolats verwendet, die diese in einer Konzentration von wenigstens 10%, besonders bevorzugt von etwa 20-40 % (w/w) enthalten. Beispielsweise kann die methanolische Natriummethanolatlösung mit einer Konzentration von etwa 30
- 10 Gew.-% zum Einsatz gelangen.
- Die Menge an einzusetzendem Natriumsalz ist naturgemäß abhängig von der Menge an eingesetzter freier Säure Temisartan. Erfindungsgemäß müssen pro Mol eingesetztes Temisartan-Säureadditionssalz der Formel 2 wenigstens 2 Mol Natriumsalz zugesetzt werden. Eine Zugabe an Natriumsalz im Überschuß ist
- 15 erfindungsgemäß ebenfalls möglich.

- Gegebenenfalls kann es sinnvoll erscheinen, der vorstehend genannten Reaktionsmischung Aktivkohle zuzusetzen. Beispielsweise kann dies in einer Menge
- 20 von etwa 5 - 50 g pro Mol eingesetztes 2, vorzugsweise in einer Menge von etwa 10 - 40 g pro Mol eingesetztes 2 erfolgen.

- Nach erfolgter Zugabe des Natriumsalzes sowie gegebenenfalls erfolgte Zugabe von Aktivkohle wird das erhaltene Reaktionsgemisch für einen Zeitraum von etwa 10 Minuten bis 2 Stunden, vorzugsweise für etwa 20-45 Minuten auf eine Temperatur
- 25 von etwa 50-100°C, vorzugsweise auf etwa 80-90°C, besonders bevorzugt auf etwa 70-80°C erwärmt. Im Zuge dieser Erwärmung kann ein Teil des Lösemittels, vorzugsweise etwa 10-50%, besondersbevorzugt etwa 20-40% der Gesamtlösemittelmenge abdestilliert werden.

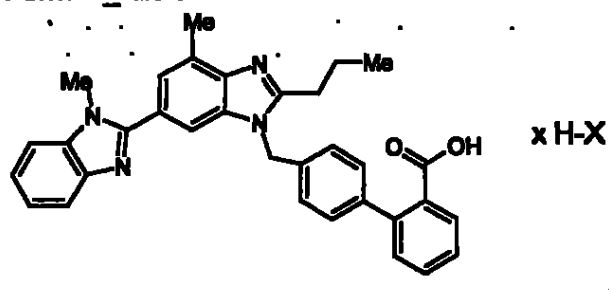
- 30 Die verbleibende Suspension wird anschließend filtriert, der Filtrückstand gegebenenfalls mit einem der vorstehend genannten aprotischen organischen Lösemittel, vorzugsweise mit jenem aprotischen organischen Lösemittel, welches auch zur Durchführung der Reaktion Verwendung findet, gewaschen.
- Das erhaltene Filtrat wird sodann mit einem Lösemittel bzw. Lösemittelgemisch
- 35 verdünnt. Hierbei wird vorzugsweise eine Gemisch aus Wasser und dem vorstehend genannten aprotischen organischen Lösemittel verwendet. Vorzugsweise werden an dieser Stelle pro Mol ursprünglich eingesetzter Verbindung 2 etwa 10 bis 100 ml Wasser, bevorzugt etwa 30 bis 80 ml Wasser, besonders bevorzugt etwa 40 bis 70 ml Wasser verwendet. An aprotischem organischen Lösemittel werden an dieser

Stelle vorzugsweise pro Mol ursprünglich eingesetzter Verbindung 2 250 bis 3000 ml, bevorzugt etwa 800 bis 2000 ml, besonders bevorzugt etwa 1200 bis 1800 ml verwendet.

- 5 Nach Verdünnung wird die erhaltene Mischung bis zum Rückfluß erwärmt. Dabei werden pro Mol ursprünglich eingesetzter Verbindung 2 etwa 1-2 L, vorzugsweise etwa 1200 bis 1800 ml Lösemittel abdestilliert. Nach Abdestillieren des Lösemittels kristallisiert das erfindungsgemäße Telmisartan-Natriumsalz 1 aus. Die erhaltenen Kristalle werden isoliert, gegebenenfalls mit einem der vorstehend genannten
- 10 aprotischen, organischen Lösemittel gewaschen und abschließend getrocknet.

- Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft kristallines Telmisartan-Natriumsalz, gegebenenfalls in Form seiner Solvate oder Hydrate, bevorzugt in Form seiner Hydrate, besonders bevorzugt in Form seines Hemihydrats, welches gemäß
- 15 vorstehend beschriebener Vorgehensweisen erhältlich ist.

- Aufgrund der zentralen Bedeutung der Verbindungen der Formel 2 als wertvolle Ausgangsmaterialien zur direkten Synthese des erfindungsgemäßen Telmisartan-Natriumsalzes 1 betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung,
- 20 Verbindungen der Formel 2 als solche



- worin H-X für eine Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure steht. Besonders bevorzugt ist dabei die Verbindung der Formel 2 in der H-X für Chlorwasserstoff
- 25 steht, das Telmisartanhydrochlorid.

- Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung ferner die vorstehend genannten Verbindungen der Formel 2 in kristalliner Form.
- 30 Ferner betrifft die vorliegende Erfindung aufgrund der pharmazeutischen Wirksamkeit des erfindungsgemäßen kristallinen Telmisartan-Natriumsalzes dessen Verwendung als Arzneimittel.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft aufgrund der pharmazeutischen Wirksamkeit des erfindungsgemäßen kristallinen Telmisartan-Natriumsalzes dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von Erkrankungen, in denen die Applikation therapeutisch wirksamer Dosen eines oder mehrerer Angiotensin-II-Antagonisten einen therapeutischen Nutzen entfalten kann. Bevorzugt zielt die vorliegende Erfindung auf die Verwendung von kristallinem Telmisartan-Natrium Salz zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hypertonie, Herzinsuffizienz, ischämische periphere Durchblutungsstörungen, myokardiale Ischämie (Angina), Herzinsuffizienzprogression nach Myokard-Infarkt, diabetische Neuropathie, Glaukom, gastrointestinale Erkrankungen und Blasenenerkrankungen, wobei die Vorbeugung oder Behandlung von Hypertonie besonders bevorzugt ist.

Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf pharmazeutische Formulierungen gekennzeichnet durch einen Gehalt von kristallinem Telmisartan-Natrium Salz.

Das nachfolgende Synthesbeispiel dient der Illustration eines exemplarisch durchgeführter Herstellungsverfahrens für kristallines Telmisartan-Natrium Salz. Es ist lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte Vorgehensweise zu verstehen, ohne die Erfindung auf dessen Inhalt zu beschränken.

Synthesbeispiel 1: Darstellung von kristallinem Telmisartan-natrium Salz ausgehend von Telmisartan:

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung von erfindungsgemäßem kristallinem Telmisartan-Natrium Salz kann die freie Säure Telmisartan dienen, die nach im Stand der Technik bekannten Verfahren (z.B. gemäß EP 502314 A1) erhalten werden kann.

In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden 154,4 g Telmisartan in 308,8 ml Toluol vorgelegt. Die Suspension wird mit 27,8 g 44,66%iger Natronlauge und 84,9 ml Ethanol versetzt und auf 78°C etwa 30 min erwärmt, der Ansatz anschließend filtriert. Gegebenenfalls kann bei Verbleib größerer Feststoffmengen im Filter mit einem Gemisch aus 61,8 ml Toluol und 15,3 ml Ethanol nachgewaschen werden.

In einem weiteren Reaktionsgefäß werden 463,2 ml Toluol vorgelegt und zum Rückfluß erhitzt. Man tropft in der Siedehitze das gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältliche Filtrat langsam zu und destilliert gleichzeitig azeotrop ab.

Nach Beendigung der Zugabe kann die gegebenenfalls aus der Nachwaschung des Filters erhaltene Lösung ebenfalls zudosiert und auch hier dabei azeotrop abdestilliert werden. Man destilliert bis 103°C und läßt die Suspension auf Raumtemp. abkühlen. Die Kristalle werden abgesaugt, mit 154,4 ml Toluol
 5 gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 154,6 g (96%), farblose Kristalle;

10	$C_{23}H_{28}N_4O_2Na \times 0,5H_2O$ ber.: C 72,51 H 5,72 N 10,25
	gef.: C 72,57 H 5,69 N 10,21

Synthesebeispiel 2: Darstellung von kristallinem Telmisartan-natriumsalz ausgehend von Telmisartan-hydrochlorid:

15 **A) Darstellung von Telmisartan-hydrochlorid:**

411 g 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.-butylester werden in 822 ml Eisessig suspendiert und mit 213 g konzentrierter wässriger Salzsäure (37%lg) versetzt. : Man erhitzt die Mischung zum Rückfluß und destilliert etwa 640 ml Lösemittel ab.
 20 Der verbleibende Rückstand wird bei 50-60°C langsam mit etwa 620 ml Wasser.. versetzt. Zu dieser Mischung werden 20 g Aktivkohle (z.B. Norit SX 2 Ultra) gegeben und die erhaltene Mischung etwa 10 min bei konstanter Temperatur gerührt. Nach Abfiltrieren wird der Rückstand mit dreimal je 25 ml Eisessig und mit etwa 620 ml
 25 Wasser gewaschen. Das erhaltene Filtrat wird erneut auf etwa 50-60°C erwärmt und mit etwa 2 L Wasser versetzt. Nach Rühren über etwa 12 Stunden bei etwa 23°C werden die entstandenen Kristalle abgesaugt und zweimal mit etwa 500 ml Wasser, einmal mit etwa 900 ml Aceton gewaschen und anschließend bei etwa 60°C getrocknet.

30 Ausbeute: 367 g (92,5%), farblose Kristalle, Schmp.: = 276°C

B) Darstellung kristallines Telmisartan-Natriumsalz aus Telmisartan-hydrochlorid

Es werden 55,1 g Telmisartan-hydrochlorid in 110,2 ml Toluol, 5,5 ml Wasser, 55,1 ml Iso-Propanol aufgenommen und versetzt diese Mischung mit 36,9 g
 35 Natriummethylat (30%lg in Methanol) und 2,75 g Aktivkohle (z.B. Sort SX 2 Ultra). Anschließend wird auf etwa 75°C erwärmt, und bei konstanter Temperatur über etwa 30 min ca. 50 ml Lösungsmittelgemisch abdestilliert. Die erhaltene Suspension wird filtriert und der Rückstand mit etwa 20 ml Toluol gewaschen. Das Filtrat wird mit etwa 5 ml Wasser und etwa 150 ml Toluol versetzt. Die erhaltene Mischung wird zum

Rückfluß erhitzt. Dabei werden etwa 150 ml Lösemittelgemisch azeotrop abdestilliert (bei bis zu 102°C). Man läßt eine Stunde bei 100°C durchkristallisieren. Die Kristalle werden abgesaugt, mit etwa 50 ml Toluol gewaschen und bei ca. 60°C getrocknet.

5 Ausbeute: 53,6 g (99%), farblose Kristalle ;

$C_{22}H_{22}N_4O_2Na \cdot 0,5H_2O$ ber.: C 72,51 H 5,72 N 10,25
gef.: C 72,44 H 5,68 N 10,20

10 Zur Herstellung eines den Wirkstoff enthaltenden Arzneimittels, insbesondere eines oral applizierbaren Arzneimittels, besonders bevorzugt einer Tablette, kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren vorgegangen werden.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln,

15 wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

20

Im Folgenden sind einige Beispiele für erfindungsgemäß einsetzbare pharmazeutische Zubereitungen angegeben. Diese dienen lediglich der beispielhaften Erläuterung, ohne den Gegenstand der Erfindung auf selbige zu beschränken.

25

Tablette 1:

	Bestandteile:	mg
	Telmisartan-Natriumsatz-hemihydrat	1,00
30	Mannitol	121,50
	Maisstärke	79,85
	Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei	2,30
	Polyvidon K25	2,35
	Magnesiumstearat	3,00
35	Gesamt	210,00

Tablette 2:

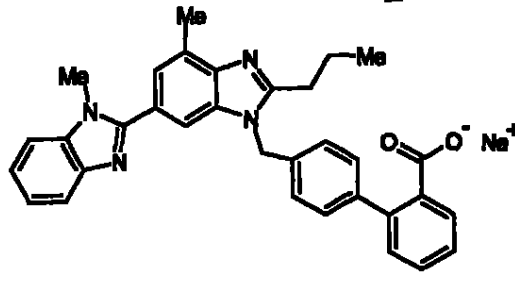
	Bestandteile:	mg
	Telmisartan-Natriumsalz-hemihydrat	0,5
5	Mannitol	122,0
	Maisstärke, getrocknet	61,8
	Maisstärke	18,0
	Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei	2,4
	Polyvidon K25	2,3
10	Magnesiumstearat	3,0
	gesamt	210,0

Tablette 3:

15	Bestandteile:	mg
	Telmisartan-Natriumsalz-hemihydrat	0,25
	Mannitol	61,00
	Maisstärke	39,90
20	Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei	1,20
	Polyvidon K25	1,15
	Magnesiumstearat	1,5
	Gesamt	105,00

Patentansprüche

- 1) Kristallines Telmisartan-natriumsalz der Formel 1



5 gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T=245 \pm 5^\circ\text{C}$.

- 2) Kristallines Telmisartan-Natriumsalz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es im Röntgenpulverdiagramm unter anderen die charakteristischen Werte $d=20,95 \text{ \AA}$, $17,72 \text{ \AA}$, $13,97 \text{ \AA}$ und $13,63 \text{ \AA}$ aufweist.

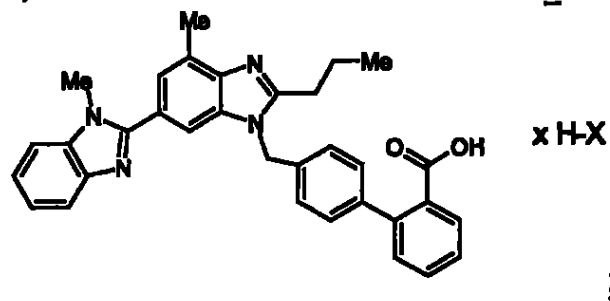
10

- 3) Kristallines Telmisartan-Natriumsalz nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form seiner Solvate oder Hydrate, bevorzugt in Form seiner Hydrate vorliegt.

- 15 4) Verfahren zur Herstellung von kristallinem Telmisartan-Natriumsalz 1, dadurch gekennzeichnet, daß die freie Säure des Telmisartans in einem geeigneten Lösemittel aufgenommen wird, diese Lösung anschließend mit einem geeigneten Natriumsalz versetzt wird, wobei pro Mol Telmisartan wenigstens 1 Mol Natriumsalz zugesetzt wird, anschließend die Reaktionsmischung über einen Zeitraum von 15 Minuten bis 2 Stunden erwärmt wird, anschließend die erhaltene Lösung filtriert wird und das so erhaltene Filtrat zu einem auf eine Temperatur von $>40^\circ\text{C}$ erwärmten organischen Lösemittel langsam zugegeben wird, Teile des Lösemittels gegebenenfalls bereits während der Zugabe vorstehend genannten Filtrats abdestilliert werden, die so erhaltene konzentrierte Lösung anschließend abgekühlt wird und das dabei auskristallisierende Telmisartan-Natriumsalz isoliert und, gegebenenfalls nach Waschung mit dem eingangs genannten organischen Lösemittel, getrocknet wird.
- 20
- 25

16

- 5) Verfahren zur Herstellung von kristallinem Telmisartan-Natriumsalz 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Säureadditionssalz der Formel 2



- 5 worin H-X für eine Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure steht, in einem geeigneten Lösemittel aufgenommen und mit einem geeigneten Natriumsalz umgesetzt wird, wobei pro Mol eingesetzte Verbindung 2 wenigstens 2 Mol Natriumsalz zum Einsatz gelangen.

10

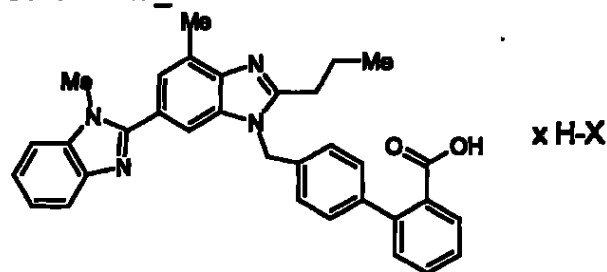
- 6) Kristallines Telmisartan-Natriumsalz, erhältlich nach Anspruch 4 oder 5.

- 7) Verwendung von kristallinen Telmisartan-Natriumsalz gemäß einem der Ansprüche 1-3 oder 6 als Arzneimittel.

15

- 8) Pharmazeutische Formulierungen gekennzeichnet durch einen Gehalt an kristallinem Telmisartan-Natriumsalz gemäß einem der Ansprüche 1-3 oder 6.

- 9) Verbindungen der Formel 2



20

- worin H-X für eine Säure ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure steht.

- 10) Verbindung der Formel 2 nach Anspruch 9, in der H-X für Chlorwasserstoff steht.

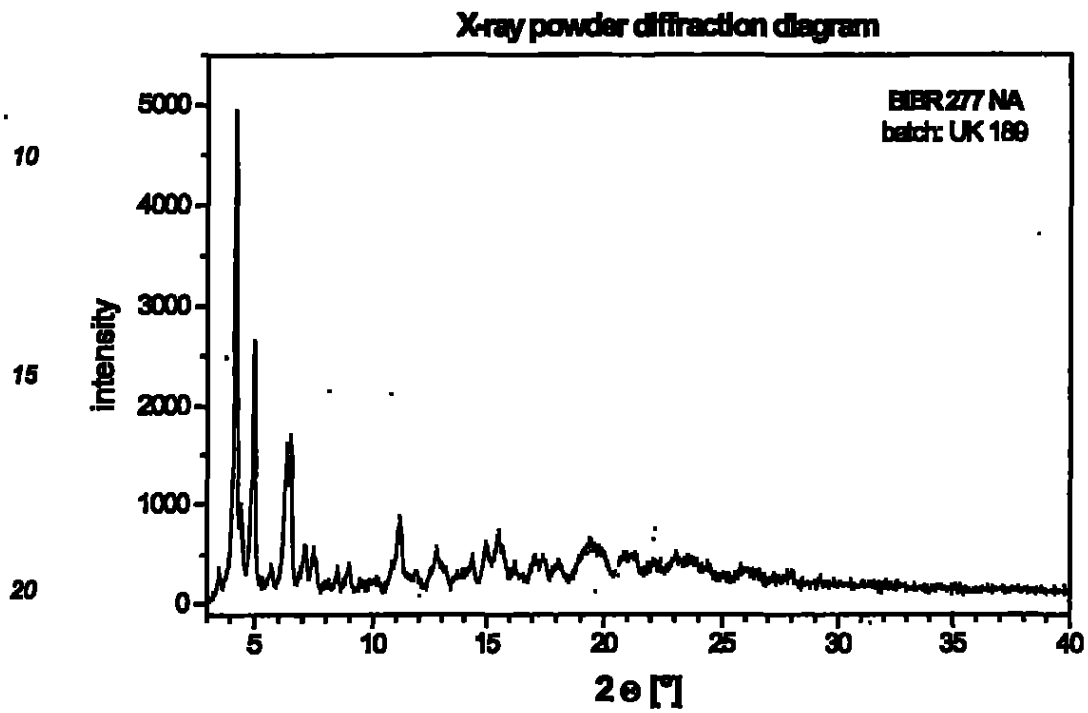
25

- 11) Verbindung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie in kristalliner Form vorliegt.

24

5

1/1



25

Figur 1: Röntgenpulverdiagramm von Telmisartan-Natriumsalz

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/11394

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D235/20 A61K31/4184 A61P9/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 502 314 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 9 September 1992 (1992-09-09) cited in the application das ganze Dokument, insbesondere Anspruch 5, 1. Verbindung, in Zusammenhang mit Seite 18, Zeilen 30-39	1-11
A	WO 00 43370 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 27 July 2000 (2000-07-27) the whole document	1

☐ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (see specification)
- "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
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 2003

Date of mailing of the international search report

30/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 881 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/11394

26

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 502314	A	09-09-1992	DE 4103492 A1 08-10-1992
			DE 4117121 A1 17-12-1992
			DE 4137812 A1 19-05-1993
			AT 166346 T 15-06-1998
			AU 655794 B2 12-01-1995
			AU 1070792 A 13-08-1992
			BG 62309 B2 30-07-1999
			BR 1100667 A3 13-06-2000
			CA 2060624 A1 07-08-1992
			CS 9200306 A3 12-08-1992
			DE 59209330 D1 25-06-1998
			DK 502314 T3 29-03-1999
			EE 3085 B1 15-04-1998
			EP 0502314 A1 09-09-1992
			ES 2118095 T3 16-09-1998
			FI 920486 A 07-08-1992
			HK 1011145 A1 02-07-1999
			HR 940752 A1 30-04-1997
			HU 60493 A2 28-09-1992
			HU 9500157 A3 28-11-1995
			IE 920373 A1 12-08-1992
			IL 100864 A 19-01-1996
			JP 2709225 B2 04-02-1998
			JP 4346978 A 02-12-1992
			KR 218820 B1 01-09-1999
			LU 90372 A9 12-05-1999
			LU 90950 A9 30-10-2002
			MX 9200509 A1 01-08-1992
			NO 920476 A 07-08-1992
			NZ 241515 A 26-10-1994
			PL 293387 A1 25-01-1993
			SG 50481 A1 20-07-1998
			SI 9210098 A , B 31-12-1994
			SK 279261 B6 05-08-1998
			RU 2053229 C1 27-01-1996
			US 5594003 A 14-01-1997
			US 5602127 A 11-02-1997
			US 5614519 A 25-03-1997
			US 5591762 A 07-01-1997
			ZA 9200816 A 05-07-1993
			EP 0543263 A2 26-05-1993
WO 0043370	A	27-07-2000	DE 19901921 A1 03-08-2000
			AU 2288100 A 07-08-2000
			BG 105654 A 31-01-2002
			BR 0007584 A 06-11-2001
			CN 1336920 T 20-02-2002
			CZ 20012634 A3 17-10-2001
			EE 200100375 A 15-10-2002
			WO 0043370 A1 27-07-2000
			EP 1144386 A1 17-10-2001
			HR 20010514 A1 31-08-2002
			HU 0105148 A2 29-07-2002
			JP 2002535315 T 22-10-2002
			NO 20013560 A 18-09-2001
			PL 349425 A1 29-07-2002
			SK 10202001 A3 03-12-2001
			TR 200102074 T2 21-12-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/11394

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0043370	A	US 6358986 B1	19-03-2002
		US 6410742 B1	25-06-2002
		US 2002094997 A1	18-07-2002

28

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D235/20 A61K31/4184 A61P9/12

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoﬀ (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoﬀ gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
X	EP 0 502 314 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 9. September 1992 (1992-09-09) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument, insbesondere Anspruch 5, 1. Verbindung, in Zusammenhang mit Seite 18, Zeilen 30-39	1-11
A	WO 00 43370 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 27. Juli 2000 (2000-07-27) das ganze Dokument	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen in Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsmäßiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsmäßiger 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 Abschusses der internationalen Recherche

17. Januar 2003

Abschlußdatum des internationalen Recherchenberichts

30/01/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 6816 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-3540, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-6016

Bevollmächtigter Beauftragter

Allard, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 02/11394

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 502314 A	09-09-1992	DE 4103492 A1	08-10-1992
		DE 4117121 A1	17-12-1992
		DE 4137812 A1	19-05-1993
		AT 166346 T	15-06-1998
		AU 655794 B2	12-01-1995
		AU 1070792 A	13-08-1992
		BG 62309 B2	30-07-1999
		BR 1100667 A3	13-06-2000
		CA 2060624 A1	07-08-1992
		CS 9200306 A3	12-08-1992
		DE 59209330 D1	25-06-1998
		DK 502314 T3	29-03-1999
		EE 3085 B1	15-04-1998
		EP 0502314 A1	09-09-1992
		ES 2118095 T3	16-09-1998
		FI 920486 A	07-08-1992
		HK 1011145 A1	02-07-1999
		HR 940752 A1	30-04-1997
		HU 60493 A2	28-09-1992
		HU 9500157 A3	28-11-1995
		IE 920373 A1	12-08-1992
		IL 100864 A	19-01-1996
		JP 2709225 B2	04-02-1998
		JP 4346978 A	02-12-1992
		KR 218820 B1	01-09-1999
		LU 90372 A9	12-05-1999
		LU 90950 A9	30-10-2002
		MX 9200509 A1	01-08-1992
		NO 920476 A	07-08-1992
		NZ 241515 A	26-10-1994
		PL 293387 A1	25-01-1993
		SG 50481 A1	20-07-1998
		SI 9210098 A ,B	31-12-1994
		SK 279261 B6	05-08-1998
		RU 2053229 C1	27-01-1996
		US 5594003 A	14-01-1997
		US 5602127 A	11-02-1997
		US 5614519 A	25-03-1997
		US 5591762 A	07-01-1997
		ZA 9200816 A	05-07-1993
		EP 0543263 A2	26-05-1993
WO 0043370 A	27-07-2000	DE 19901921 A1	03-08-2000
		AU 2288100 A	07-08-2000
		BG 105654 A	31-01-2002
		BR 0007584 A	06-11-2001
		CN 1336920 T	20-02-2002
		CZ 20012634 A3	17-10-2001
		EE 200100375 A	15-10-2002
		WO 0043370 A1	27-07-2000
		EP 1144386 A1	17-10-2001
		HR 20010514 A1	31-08-2002
		HU 0105148 A2	29-07-2002
		JP 2002535315 T	22-10-2002
		NO 20013560 A	18-09-2001
		PL 349425 A1	29-07-2002
		SK 10202001 A3	03-12-2001
		TR 200102074 T2	21-12-2001

28
29

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 02/11394

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0043370 A		US 6358986 B1	19-03-2002
		US 6410742 B1	25-06-2002
		US 2002094997 A1	18-07-2002

Die Erfindung betrifft ein kristallines Natriumsalz von
4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)benzimidazol-1-ylmethyl]biphenyl-2-carbonsäure (INN:
Telmisartan), Verfahren zu dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels. 31

PCT

POWER OF ATTORNEY

(for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 90.4)

The undersigned applicant(s) (Names should be indicated as they appear in the request):

Dr. Kai DONSBACH, Kronenbergstr. 19, 55595 Hergesheim, Germany
 Ingrid HOF, Rembrandtstr. 10, 55218 Ingelheim, Germany

hereby appoints (appoint) the following person as:

☐ agent

☒ common representative

Name and address

(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
 Binger Str. 173, 55218 Ingelheim, Germany

to represent the undersigned before

☒ all the competent International Authorities

☐ the International Searching Authority only

☐ the International Preliminary Examining Authority only

in connection with the international application identified below:

Title of the invention: Kristallines Natriumsalz des Telmisartans, Verfahren zu dessen
 Herstellung und dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels

Applicant's or agent's file reference: Case 1/1288

International application number (if already available):

Filed with the following Office European Patent Office as receiving Office
 and to make or receive payments on behalf of the undersigned.

Signature of the applicant(s) (where there are several applicants, each of them must sign; next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs, if such capacity is not obvious from reading the request or this power):

x Kai Donsbach
 Kai DONSBACH

Ingrid Hof
 Ingrid HOF

Date: x 09.09.2002

16.08.02

PATENT COOPERATION TREATY

33

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim Am Rhein
Germany

Date of mailing (day/month/year) 10 December 2002 (10.12.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1/1268-PCT	
International application No. PCT/EP02/11394	International filing date (day/month/year) 11 October 2002 (11.10.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 31 October 2001 (31.10.01)
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
31 Octo 2001 (31.10.01)	101 53 737.9	DE	02 Deco 2002 (02.12.02)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Chantal AUMAITRE Telephone No. (41-22) 338.63.38
--	---

Patent Cooperation Treaty Eingang CD Patents 04. Juni 2003 PCT SB ☒ gesehen ☒ erledigt W/W ☒ ☒ NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE (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 Am Rhein Germany
Date of mailing (day/month/year) 23 May 2003 (23.05.03)		IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1/1268-PCT		
International application No. PCT/EP02/11394		
		International filing date (day/month/year) 11 October 2002 (11.10.02)
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 Am Rhein Germany		State of Nationality DE State of Residence DE Telephone No. 06132/77-2463 Facsimile No. 06132/77-4377 Teleprinter No.
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Am Rhein Germany		State of Nationality DE State of Residence DE Telephone No. 06132/77-2463 Facsimile No. 06132/77-4377 Teleprinter No.
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:		
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338-7080		Authorized officer Brigitte WYSS Telephone No. (41-22) 338 8388

35

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

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
ALLEMAGNE

58	entstehen	erledigt
----	-----------	----------

IMPORTANT NOTICE

ERFASST

Telephone No. (41-22) 33891.11

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

PCT

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

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

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

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

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Case 1/1268-PCT	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/11394	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11. Oktober 2002 (11.10.2002)	(Früherster) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 31. Oktober 2001 (31.10.2001)	
Bezeichnung der Erfindung Kristallines Natriumsealz des Telmisartans, Verfahren zu dessen Herstellung und dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels			
Feld Nr. II ANMELDER			
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Bingerstr. 173 55216 Ingelheim am Rhein DE		Telefonnr.: 06132-77 2463 Telefaxnr.: 06132-77 4377 Fernschreibnr.: Registrierungs- des Anmelders beim Arzt	
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.) DONSBACH, Kai Kronenbergstrasse 19 55595 Hargeshelm			
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.) HOF, Immgard Rembrandtstrasse 10 55218 Ingelheim am Rhein			
Staatsangehörigkeit (Staat): DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
☒ Weitere Anmelder sind auf einem 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 Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)</i>	Telefonnr.:
	Telefaxnr.:
	Fernschreiber:
	Registrierungs- des Anwalts beim Amt:

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

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG

Erklärung betreffend Änderungen:*

1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage

☐ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung

der Beschreibung ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Patentansprüche ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19 (ggf. zusammen mit Begleitschreiben)

☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung

☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

aufgenommen wird.

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

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

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

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

☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.

☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

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

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

38

Blatt Nr. ...3...

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/11394

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

- | | | |
|--|---|---------|
| 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 auführen) | : | Blätter |

erhalten nicht erhalten

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

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

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

Der Name jeder unterschreibenden 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.

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

-ppa.

I.V.

Dr. Kompter

Dr. Weymann

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

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

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

4. ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.

5. ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Internationales Aktzeichen	PCT/EP 02/11394	Eingangsstempel der IPEA
Aktzeichen des Anmelders oder Anwalts	Case 1/1268-PCT	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. 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 ☐ Kupon		
☐ Bankwechsel ☐ Sonstige (einschreiben):		
ABBUCHUNGS- bzw. GUTSCHREIBUNGS-AUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeländern)		
☒ Ermächtigung, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.		
☒ (Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) Ermächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrages der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.		
IPEA/ EP		Kontonummer: 2800.0140
Datum: 18.04.2003		Name: BOEHRINGER INGELHEIM GMBH
i.V.		Unterschrift: Dr. Kompter Dr. Weymann



**Boehringer
Ingelheim**

10

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG - 55216 Ingelheim am Rhein

**Europäisches Patentamt
P.B. 5818 Patentlaan 2
2280 HV Rijswijk
NIEDERLANDE**

**Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co. KG
CD Patents**

27. Juni 2003

**Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11394
Unser Zeichen: Case 1/1268-PCT**

Auf die Mitteilung vom 25. Juni 2003.

**In der Anlage übersendet die Anmelderin eine Austauschseite zu FORM
IPEA/401, in der Feld Nr. III komplettiert wurde.**

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
i.V.**



Dr. Fuchs

i.V.


Dr. Weymann

Anlage

**Unser Zeichen
Wy/ZI Case 1/1268**

**Dr. Marius Weymann
Telefon 0 61 32/77-24 63
Telefax 0 61 32/77-43 77**

**Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Telefon 0 61 32/77-0
Telefax 0 61 32/72-0
www.boehringer-ingelheim.de**

**Sitz Ingelheim am Rhein
Registergericht
Bingen HR A 2206**

**Deutsche Bank AG
BLZ 550 700 40
Konto 0110 320**

**Komplementär
Boehringer Ingelheim
Komplementär GmbH**

**Geschäftsführung
Ulrich Fitzkamin (Vorsitzender)
Axel Eppert (stellv. Vorsitzender)
Dr. Wolfram Carius
Alexander Dehio
Hans Joachim Geppert
Dr. André Hartkorn
Prof. Dr. Dieter Hinz
Jürgen Hüsselrath
Dr. Dieter Jacob
Dr. Herbert Stein**

**Sitz Ingelheim am Rhein
Registergericht
Bingen HR B 3260**

Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

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

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

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
 Binger Strasse 173
 55218 Ingelheim am Rhein

Telefonnr.:
06132/77-2483

Telefaxnr.:
06132/77-4377

Fernschreiber:

Registrierungs- des Anwalts beim Amt:

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

Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG**Erklärung betreffend Änderungen:**

- 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 Begleit Schreiben)
 - ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
 - ☐ der Zeichnungen
 - ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
 - ☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34 aufgenommen wird.
- ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.
- ☐ 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). *(Dieser Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)*

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

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

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

Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

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

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

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

72

Abwender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An		Eingang CD Patents		MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		27. Juni 2003		(Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)	
SB		erledigt		Abschickdatum (Tag/Monat/Jahr) 25-06-2003	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1266-PCT				WICHTIGE MITTEILUNG	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/ 11394		Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/10/2002		Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 31/10/2001	
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:

22/04/2003

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 Vertragsstaaten nicht zu einer Verschiebung des Eintritts in die nationale Phase bis zu 30 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 39 (1)). Daher müssen die für den Eintritt in die nationale Phase erforderlichen Handlungen innerhalb von 20 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 22) vorgenommen werden. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, BAND II zu entnehmen.

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

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

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen
Prüfung beauftragten Behörde

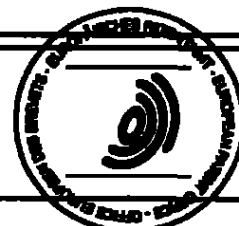


Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Niederlande
Tel.: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

LAFITTE-DE JONG S M F

Tel. (+31-70) 340-4827



Formblatt PCT/IPEA/402 (Juli 1998) P20454 (20/06/2003)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

43

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Am Rhein ALLEMAGNE		Eingang CD Patents 22 Dez. 2003		MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS (Regel 71.1 PCT)	
SB	gesehen	erledigt	Ausstellungsdatum (Tag/Monat/Jahr)		19.12.2003
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1268-PCT			WICHTIGE MITTEILUNG		
Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/11394		Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11.10.2002		Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 31.10.2001	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG					

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



Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patenten 2
NL-2280 HV Rijswijk - P.O. Box
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Janzing, M

Tel. +31 70 340-4140



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

24

Abmader: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An		MITTEILUNG FÜR DIE KEIN BESONDERES FORMBLATT VORGESEHEN IST	
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		Eingang CD Patents 27. Juni 2003	
SB	gesehen	erledigt	
Wj		27-6-03	
Aktenszeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1268-PCT		Absendetermin (Tag/Monat/Jahr) 25-06-2003	
Internationales Aktenszeichen PCT/EP 02/ 11394		ANTWORT FÄLLIG Siehe Punkt 1 unten	
		Internationales Anmeldetermin (Tag/Monat/Jahr) 11/10/2002	
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al			

1. ☒ **ANTWORT FÄLLIG** innerhalb von 1 Monaten / Tagen ab obigem Absendetermin
☐ **KEINE ANTWORT FÄLLIG**

2. **MITTEILUNG**
Könnten Sie bitte das Feld III des Formulars 401 ausfüllen und an uns zurückschicken.

ZA Patente
Frist: 25.07.03
Termin not.: 27.06.03

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen
Prüfung beauftragten Behörde

 Europäisches Patentamt, P.B. 3618 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Niederlande
Tel.: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lafitte, Sandrine



Formblatt PCT/IPEA/424 (Januar 1994)

(20/06/2003)

Eingang CD Patents		
22 Aug 2003		
SB	gesehen	eripr
W		

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

Date of mailing (day/month/year) 12 August 2003 (12.08.03)		
Applicant's or agent's file reference 1/1286-PCT		
IMPORTANT INFORMATION		
International application No. PCT/EP02/11394	International filing date (day/month/year) 11 October 2002 (11.10.02)	Priority date (day/month/year) 31 October 2001 (31.10.01)
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, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE,
ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MW, MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, 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 38(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 28, Switzerland	Authorized officer: Brigitte WYSS
Facsimile No. (41-22) 338-7080	Telephone No. (41-22) 338 8386



Scan request

Do NOT use staples!

Please forward to

PHOENIX SCANNING

CENTRAL UNIT RECEIVING SECTION

The attached document should be indexed and scanned for PHOENIX
with number

XS SA438457 10 MA

DocCode ABSTMOD

Group PCTISA

Sent by : Eva Bleijs

Date request : 21/01/2003

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

87

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1268-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 6	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/11394	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/10/2002	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 31/10/2001
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		

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

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

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

1. Grundlage des Berichts

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

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

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

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

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

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

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

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

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

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

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

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

KRISTALLINES NATRIUMSALZ DES TELMISARTANS UND DESSEN VERWENDUNG ALS ANGIOTENSIN ANTAGONIST

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

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

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

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☒ keine der Abb.

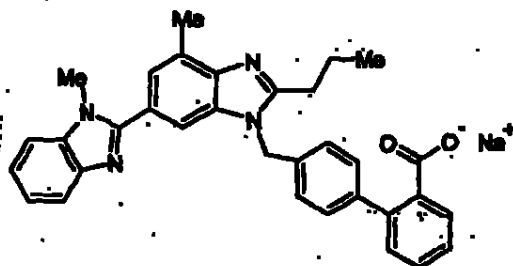
☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

Feld III

WORTLAUT DER ZUSAMMENFASSUNG (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Die Erfindung betrifft ein kristallines Natriumsalz von 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)benzimidazol-1-ylmethyl]biphenyl-2-carbonsäure (INN: Telmisartan), Verfahren zu dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels mit Angiotensin II-antagonistischer Wirkung.



49

A. KLASSEFOLGERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D235/20 A61K31/4184 A61P9/12

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE
Researchierter Mindestprüfstoﬀ (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoﬀ gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
BEILSTEIN Data, EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESSENTLICH ANGEZEICHNETE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Seit. Anspruch Nr.
X	EP 0 502 314 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 9. September 1992 (1992-09-09) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument, insbesondere Anspruch 5, 1. Verbindung, in Zusammenhang mit Seite 18, Zeilen 30-39	1-11
A	WO 00 43370 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 27. Juli 2000 (2000-07-27) das ganze Dokument	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angegeben)
"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 der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipis oder der ihr zugrundeliegenden Theorie beitragen ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche
17. Januar 2003

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
30/01/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 2916 Patenthaus 2
NL - 2000 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2340, Tx. 21 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Beauftragter

Allard, M

1

Formblatt PCT/ISA/R10 (Blatt 2) (Juli 1999)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 02/11394

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 502314 A	09-09-1992	DE 4103492 A1	08-10-1992
		DE 4117121 A1	17-12-1992
		DE 4137812 A1	19-05-1993
		AT 166346 T	15-06-1998
		AU 655794 B2	12-01-1995
		AU 1070792 A	13-08-1992
		BG 62309 B2	30-07-1999
		BR 1100667 A3	13-06-2000
		CA 2060624 A1	07-08-1992
		CS 9200306 A3	12-08-1992
		DE 59209330 D1	25-06-1998
		DK 502314 T3	29-03-1999
		EE 3085 B1	15-04-1998
		EP 0502314 A1	09-09-1992
		ES 2118095 T3	16-09-1998
		FI 920486 A	07-08-1992
		HK 1011145 A1	02-07-1999
		HR 940752 A1	30-04-1997
		HU 60493 A2	28-09-1992
		HU 9500157 A3	28-11-1995
		IE 920373 A1	12-08-1992
		IL 100864 A	19-01-1996
		JP 2709225 B2	04-02-1998
		JP 4346978 A	02-12-1992
		KR 218820 B1	01-09-1999
		LU 90372 A9	12-05-1999
		LU 90950 A9	30-10-2002
		MX 9200509 A1	01-08-1992
		NO 920476 A	07-08-1992
		NZ 241515 A	26-10-1994
		PL 293387 A1	25-01-1993
		SG 50481 A1	20-07-1998
		SI 9210098 A , B	31-12-1994
		SK 279261 B6	05-08-1998
		RU 2053229 C1	27-01-1996
		US 5594003 A	14-01-1997
		US 5602127 A	11-02-1997
		US 5614519 A	25-03-1997
		US 5591762 A	07-01-1997
		ZA 9200816 A	05-07-1993
		EP 0543263 A2	26-05-1993
WO 0043370 A	27-07-2000	DE 19901921 A1	03-08-2000
		AU 2288100 A	07-08-2000
		BG 105654 A	31-01-2002
		BR 0007584 A	06-11-2001
		CN 1336920 T	20-02-2002
		CZ 20012634 A3	17-10-2001
		EE 200100375 A	15-10-2002
		WO 0043370 A1	27-07-2000
		EP 1144386 A1	17-10-2001
		HR 20010514 A1	31-08-2002
		HU 0105148 A2	29-07-2002
		JP 2002535315 T	22-10-2002
		NO 20013560 A	18-09-2001
		PL 349425 A1	29-07-2002
		SK 10202001 A3	03-12-2001
		TR 200102074 T2	21-12-2001

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

51

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0043370 A		US 6358986 B1	19-03-2002
		US 6410742 B1	25-06-2002
		US 2002094997 A1	18-07-2002

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.06.2002)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1/1268-PCT
I	Bezeichnung der Erfindung	KRISTALLINES NATRIUMSALZ DES TELMISARTANS, VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG UND DESSEN VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG EINES ARZNEIMITTELS
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 AM RHEIN Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	06132/77-2463
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)	DONSBACH , Kai
III-1-5	Anschrift:	Kronenbergstrasse 19 D-55595 HARGESHEIM Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

53

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HOF, Irmgard
III-2-5	Anschrift:	Rembrandtstrasse 10 D-55218 INGELHEIM AM RHEIN Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	gemeinsamer Vertreter
IV-1-1	Name	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
IV-1-2	Anschrift:	Binger Strasse 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	06132/77-2463
IV-1-4	Telefonnr.	06132/77-4377
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angabegeben)	AP: GH GM KE LS MW NZ 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 BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK 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

54

V-3	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 VC VN YU ZA ZM ZW
V-9	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and 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	31 Oktober 2001 (31.10.2001)
VI-1-2	Nummer	101 53 737.9
VI-1-3	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	-

53

IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	5	-
IX-2	Beschreibung	14	-
IX-3	Ansprüche	2	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	1	-
IX-7	INSGESAMT	23	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-18	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	Gelindertes 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

56

10-8	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben	
------	---	--

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktene Exemplars beim Internationalen Büro	
------	---	--

57

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

1/1268-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 09.10.2002 03:04:11 PM

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

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen			
0-1	Internationales Aktenzeichen.			
0-2	Eingangsempfel des Anmeldeamts			
0-4	Formular - PCT/ROH101 (Anlage)			
0-4-1	PCT Blatt für die Gebührenberechnung erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.06.2002)		
0-8	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1/1268-PCT		
2	Anmelder	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG, et al.		
12	Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	Höhe der Gebühr/Multiplikator	Gesamtbeträge (EUR)	
12-1	Übermittlungsgebühr 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	0		
12-5	Zusatzblattgebühr (X)	10		
12-6	Gesamtbetrag der weiteren Gebühren b2	0		
12-7	b1 + b2 = B	444		
12-8	Bestimmungsgebühren			
	Anzahl der in der internationalen Anmeldung vorgenommenen Bestimmungen	94		
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-Gebührenermäßigung R	-137		
12-13	Gesamtbetrag der internationalen Gebühr (B+D-R)	⇒	787	
12-17	Gesamtbetrag der zu zahlenden Gebühren (T+S+D+P)	⇒	1.832	
12-19	Zahlungsart	Abbuchungsauftrag		
12-20	Anweisungen betreffend laufendes Konto Das Anmeldeamt:	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)		
12-20-1	Die Bevollmächtigung, den o.g. Gesamtbetrag der Gebühren abzubuchen.	✓		

58

73

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

PCT

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)**

Aldenzzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1288-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEAA10)	
Internationales Aldenzzeichen PCT/EP02/11394	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11.10.2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 31.10.2001
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D235/20		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG		

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 6 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 70.18 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 68.2 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 22.04.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 19.12.2003
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 6818 Patenten 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 apo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Allard, M Tel. +31 70 340-2002 

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

1-14 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-11 In der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/1 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 offenbaren 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 computerisierter Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter 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 computerisierter Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

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

INTERNATIONALER V RLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/11394

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

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

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

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

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

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ Ansprüche Nr. 7

Begründung:

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 7 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht *(genaue Angaben)*:

siehe Beiblatt

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

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

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

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

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

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

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 3-5

Nein: Ansprüche 1, 2, 6-11

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche -

Nein: Ansprüche 1-11

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche: 1-6, 8-11

Nein: Ansprüche: -

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP02/11394**

2. Unterlagen und Erklärungen:**siehe Beiblatt**

Es wird auf das folgende Dokument verwiesen:

D1: EP-A-0 502 314 (DR. KARL THOMAE GMBH) 9. September 1992 (1992-09-09) in der Anmeldung erwähnt

Zu Punkt III

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

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

Zu Punkt 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

Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

D1 offenbart in den Ansprüchen 5-8 Teilmisarten und dessen Salze mit Säuren und Basen, siehe insbesondere Anspruch 5, erste Verbindungen. Auf Seite 18 von D1 werden als salzbildende Säuren Salzsäure und Bromwasserstoffsäure, und als Base Natriumhydroxid genannt. Somit ergeben sich das Chlorhydrat und das Bromhydrat, bzw. das Natriumsalz, von Teilmisarten durch direkte Auswahl aus einer einzigen Liste von in D1 genannten Möglichkeiten. Da D1 weiterhin diese Salze als Angiotensin-antagonisten offenbart ist der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1, 2 und 6-11 nicht neu.

Der Gegenstand der Ansprüche 3-5 wird nicht im verfügbaren Stand der Technik beschrieben und ist somit neu.

Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

Da der Gegenstand der Ansprüche 1, 2 und 6-11 nicht neu ist, kann er auch nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen. Weiterhin besteht der Gegenstand der Ansprüche 3-5 lediglich aus für den Fachmann üblichen Maßnahmen: er beruht darum auch nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)

Telmisartan-salze können in der pharmazeutischen Industrie hergestellt und benutzt werden.

64

**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 1-1288-PCT	PROCEDIMIENTO POSTERIOR	Ver comunicación sobre el envío del Informe del examen preliminar internacional (Forma PCT/IPEA/416)
Expediente internacional PCT/EP02/11394	Fecha internacional de solicitud (d/m/a) 11/10/2002	Fecha de prioridad (d/m/a) 31.10.2001
Clasificación internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK C07D235/20		
Solicitante BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG		
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: 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 22.04.2003	Fecha de elaboración de este Informe 18.12.2003	
Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen preliminar internacional	Funcionario apoderado	
Oficina Europea de Patentes - P.B. 5818 Patenlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3016	Allard, M Tel. Nr. +31 70 340-2002	

65

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 regulación 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 :

1-14 en la versión original presentada

Reivindicaciones, No.:

1-11 en la versión original presentada

Dibujos, hojas

1/1 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 de 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

66

☐ 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:

III. No se elaboró concepto sobre novedad, actividad inventiva ni aplicabilidad industrial

1. Las siguientes partes de la solicitud de registro no se verificaron con respecto a si la invención reivindicada deberá considerarse como nueva, basada en actividad inventiva (no evidente) y si es aplicable industrialmente:

☐ toda la solicitud de registro internacional

☒ Reivindicaciones No. 7

Fundamentación:

☒ Toda la solicitud de registro internacional, respectivamente, las reivindicación No. 7 se refieren al objeto siguiente, para el cual no se requiere un examen preliminar internacional (datos exactos):

ver Suplemento

☐ La descripción, las reivindicaciones o los dibujos (de a continuación datos exactos al respecto) o las reivindicaciones antes mencionadas Nra. son tan poco claras, que no permiten emitir un concepto razonable (datos exactos):

☐ Las reivindicaciones, respectivamente las reivindicaciones Nos. no están lo suficientemente apoyadas por la descripción para que permitan emitir un concepto razonable.

67

- ☐ Para las reivindicaciones antes mencionadas Nos. no se elaboró ningún Informe de Búsqueda Internacional.
2. No es posible realizar un examen preliminar internacional razonable porque el protocolo de las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos no corresponde al estándar establecido en el Anexo C de las normas administrativas:
- ☐ No se presentó la forma escrita o no corresponde al estándar .
- ☐ La forma legible por computador no fue presentada o no corresponde al estándar.

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	3-5
	No:	Reivindicaciones	1, 2, 6-11
Actividad inventiva (IS)	Si:	Reivindicaciones	-
	No:	Reivindicaciones	1-11
Aplicabilidad industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-6, 8-11
	No:	Reivindicaciones	-

2. Documentos y explicaciones
- ver suplemento

68

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: EP-A-0 502 314 (DR. KARL THOMAE GMBH) 9 de septiembre 1992 (1992-09-09), en la solicitud de registro.

Sobre el punto III

No se elaboró concepto sobre novedad, actividad inventiva ni aplicabilidad industrial

La reivindicación 7 se refiere a un objeto, que en opinión de esta autoridad corresponde a la regla 67.1 (iv) PCT. Por lo tanto, sobre la aplicabilidad industrial del objeto de esta reivindicación no se elabora ningún concepto (artículo 34(4) a) (i) PCT).

Sobre el punto V

Comprobación fundamentada según regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, a la actividad inventiva y a la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones para apoyar lo establecido.

Novedad (Art. 33(2) PCT)

D1 da a conocer en las reivindicaciones 5-8 el Telmisartan y sus sales con ácidos y bases, véase especialmente la reivindicación 5, primeros compuestos. En la página 18 de D1 se mencionan como ácidos que forman sales, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y como base hidróxido de sodio. Por lo tanto el clorhidrato y el bromhidrato y, respectivamente, la sal sódica, resultan del Telmisartan por selección directa de una sola lista de las posibilidades mencionadas en D1. Como además D1 da a conocer estas sales como antagonistas de la angiotensina, el objeto de las presentes reivindicaciones 1, 2 y 6-11 no es nuevo.

El objeto de las reivindicaciones 3-5 no se describe en el estado de la técnica disponible, siendo por lo tanto nuevo.

Actividad inventiva (Art. 33(3) PCT)

Como el objeto de las reivindicaciones 1, 2 y 6-11 no es nuevo no se puede basar tampoco en una actividad inventiva. Además el objeto de las reivindicaciones 3-5 lo constituyen las medidas usuales del experto: por lo tanto tampoco se basa en una actividad inventiva.

Aplicabilidad industrial (Art. 33(4) PCT)

Las sales de Telmisartan pueden ser producidas y utilizadas en la industria farmacéutica.

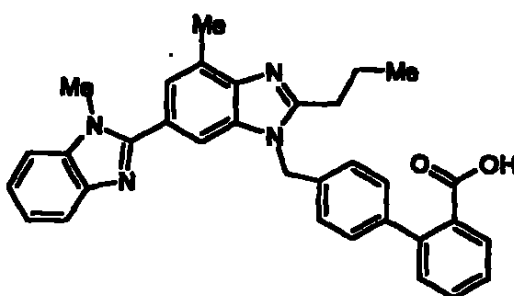
FE 69

Sal sódica cristalina del Telmisartan y su uso como antagonista de angiotensina

La invención se refiere a una sal sódica cristalina del ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)bencimidazol-1-il-metil]bifenil-2-carboxílico (INN: Telmisartan), a un procedimiento para su preparación, así como a su uso para la preparación de un medicamento.

Antecedentes de la invención

El compuesto Telmisartan es conocido por la patente europea EP 502 314 B1 y posee la siguiente estructura química



Telmisartan, así como sus sales fisiológicamente aceptables, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Telmisartan representa un antagonista de la angiotensina, en especial un antagonista de angiotensina II que, debido a sus propiedades farmacológicas, puede encontrar aplicación, por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, en el tratamiento de trastornos isquémicos de la circulación periférica, de la isquemia de miocardio (angina), en la prevención de la progresión de la insuficiencia cardíaca tras el infarto de miocardio, en el tratamiento de neuropatías diabéticas, del glaucoma, de enfermedades gastrointestinales, así como de enfermedades de la vejiga. Del documento EP 502 314 B1 se pueden reconocer otros posibles campos terapéuticos, a los que se hace referencia en este punto.

Telmisartan está disponible en el comercio bajo la marca Micardis®. Partiendo del ácido libre de Telmisartan se prepara la forma de administración, bajo la que se comercializa Telmisartan, a través de un complejo procedimiento de secado por pulverización. Como consecuencia de la reducida solubilidad del ácido libre, resulta

30

difícil concebir procedimientos menos complejos para la preparación de una forma de administración alternativa.

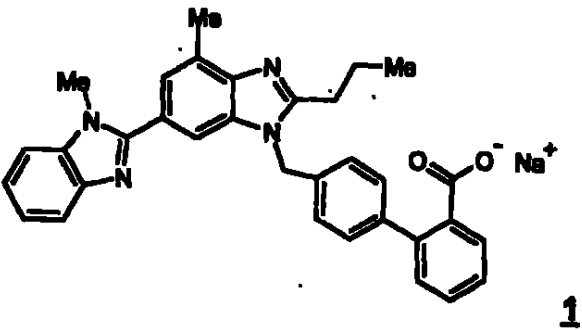
Es misión de la presente invención poner a disposición Telmisartan en una forma que permita la preparación de una forma de administración de este principio activo en una forma menos costosa. En este sentido, se debe considerar que, en general, la preparación de composiciones que contienen un principio activo medicamentoso se basa en diversos parámetros relacionados con la disponibilidad del propio principio activo medicamentoso. Sin establecer límites, ejemplos de estos parámetros son la estabilidad de la acción de la sustancia de partida bajo diversas condiciones ambientales, la estabilidad en el transcurso de la preparación de la formulación farmacéutica, así como la estabilidad en las composiciones finales del medicamento. El principio activo medicamentoso utilizado para la preparación de las citadas composiciones medicamentosas debería ser lo más puro posible, estando garantizada su estabilidad al almacenamiento a largo plazo bajo diversas condiciones ambientales. Este punto es de gran importancia para evitar que composiciones medicamentosas encuentren aplicaciones en las que, además del principio activo propiamente dicho estén contenidos, por ejemplo, productos de degradación del mismo. En este caso, el contenido en principio activo hallado en formas ulteriores de administración podría ser inferior al especificado anteriormente.

Otro aspecto importante para la preparación de formas sólidas de administración consiste en que para la calidad farmacéutica de una formulación medicamentosa se debe garantizar una morfología cristalina lo más estable posible del principio activo. De no ser así, bajo determinadas circunstancias de las condiciones de preparación de la forma de administración se puede producir una modificación de la morfología del principio activo. Modificaciones de este tipo pueden influir de nuevo sobre la reproducibilidad del procedimiento de preparación, conduciendo así a formulaciones finales que no satisfagan los estrictos requisitos de calidad por los que se deben guiar las formulaciones medicamentosas. En este sentido, se debe considerar que cualquier modificación del estado sólido de un medicamento que pueda mejorar la estabilidad física y química del mismo, representa una ventaja considerable frente a formas menos estables del mismo medicamento.

La misión de la invención consiste, por lo tanto, en la puesta a disposición de una nueva forma estable de Telmisartan, que satisfaga los anteriormente citados requisitos estrictos que cabe exigir a un principio activo medicamentoso.

Descripción detallada de la invención

De forma sorprendente, se ha descubierto que Telmisartan se puede obtener en forma de su sal sódica de la fórmula 1



5 en forma cristalina. Mediante la adecuada selección de las condiciones de preparación, se puede obtener la forma polimorfa de la sal sódica cristalina que satisface los requisitos citados inicialmente, de forma y manera selectiva.

Esta forma cristalina de la sal sódica de Telmisartan se distingue por un punto
10 de fusión de $T = 245 \pm 5^{\circ}\text{C}$ (determinado por DSC = Differential Scanning Calorimetry – calorimetría por barrido diferencial; tasa de calentamiento: 10 K/min).

La presente invención se refiere, por tanto, a la sal sódica cristalina de Telmisartan que se distingue por un punto de fusión de $T = 245 \pm 5^{\circ}\text{C}$ (determinado por DSC). El valor precedente se calculó por medio de un DSC821 de la Firma Mettler-
15 Toledo.

La forma cristalina de la sal sódica de Telmisartan según la invención se analizó de manera más detallada por espectroscopía. En la Figura 1 se representa el diagrama de polvo radiológico obtenido.

La Tabla 1 siguiente recopila los datos obtenidos en este análisis
20 espectroscópico:

Tabla 1:

$2\theta [^{\circ}]$	$d [\text{\AA}]$	Intensidad rel. [%]	$2\theta [^{\circ}]$	$d [\text{\AA}]$	Intensidad rel. [%]
3,54	24,96	7	13,17	6,72	7
4,21	20,95	100	13,68	6,47	7
4,45	19,83	20	14,36	6,16	10

4,98	17,72	54	14,98	5,91	13
5,69	15,52	8	15,51	5,71	14
6,32	13,97	34	15,70	5,64	12
6,48	13,63	35	16,21	5,46	8
7,12	12,41	12	17,09	5,18	10
7,49	11,80	11	17,48	5,07	9
8,08	10,93	4	18,10	4,90	9
8,49	10,41	6	19,18	4,82	11
8,96	9,86	7	19,43	4,56	13
9,50	9,31	5	19,95	4,45	11
10,19	8,68	5	20,89	4,25	11
10,80	8,18	8	21,29	4,17	10
11,16	7,92	18	22,19	4,00	9
11,88	7,44	7	23,07	3,85	10
12,51	7,07	7	23,76	3,74	9
12,79	6,92	11	24,43	3,64	8

En la Tabla anterior, el valor " $2\theta [^\circ]$ " representa el ángulo de difracción en grados y el valor " $d[\text{\AA}]$ " representa las distancias del plano reticular en $\text{\AA}$.

De manera correspondiente a los hallazgos representados en la Tabla 1, la presente invención se refiere a la sal sódica de Telmisartan, caracterizada porque en el diagrama de polvo radiológico tiene, entre otros, los valores característicos $d=20,95 \text{ \AA}$, $17,72 \text{ \AA}$, $13,97 \text{ \AA}$ y $13,63 \text{ \AA}$.

En el marco de la presente invención, los diagramas de polvo radiológico se establecieron por medio de un Bruker D8 Advanced con un OED (= detector de sensibilidad local) (irradiación de $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$, 30 kV, 40 mA).

La presente invención se refiere, además, a la sal sódica de Telmisartan cristalina, según la invención, en forma de sus solvatos e hidratos, preferentemente en forma de sus hidratos y, de forma especialmente preferida, en forma de su hemihidrato.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación para la preparación de la sal sódica cristalina de Telmisartan según la invención. Como material de partida para la preparación de la sal sódica cristalina de Telmisartan según la invención puede servir el ácido libre Telmisartan, que se puede

obtener según procedimientos conocidos en la técnica (por ejemplo, según el documento EP 502314 A1).

Para la preparación de la sal sódica cristalina según la invención, el ácido libre del Telmisartan se absorbe en un disolvente adecuado, preferentemente en un disolvente orgánico aprótico y, de forma especialmente preferida, en un disolvente orgánico, aprótico y apolar. Como disolventes entran en consideración, de manera especial, según la invención, tolueno, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, éter terc.-butilico de metilo, acetona, metil-isobutilcetona, benceno o acetonitrilo, siendo especialmente preferidos tolueno, benceno y metil-isobutilcetona. Según la invención, tolueno es el disolvente de mayor importancia.

Por gramo de Telmisartan (ácido libre) pasan a utilizarse preferentemente entre 0,5 y 5 ml, preferentemente entre 1 y 3 ml y, de forma especialmente preferida entre 1,5 y 2,5 ml del disolvente anteriormente mencionado.

A esta solución o suspensión se añade, segundamente, una sal sódica adecuada como base. Como sales sódicas adecuadas se consideran, en el marco de la presente invención, hidróxido sódico, hidruro sódico, carbonato sódico, hidrógeno-carbonato sódico o alcoholatos sódicos. Por alcoholatos sódicos se entienden las sales sódicas formadas con alcoholes inferiores, preferentemente con alcoholes seleccionados del grupo compuesto por metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, terc.-butanol, sec.-butanol, isobutanol, n-butanol y alcohol terc.-amílico. De acuerdo con la invención, son de especial interés las sales sódicas seleccionadas del grupo formado por hidróxido sódico, hidruro sódico, etanolato sódico y metanolato sódico, siendo el hidróxido sódico y el metanolato sódico de particular importancia según la invención. Las sales sódicas anteriormente mencionadas se pueden añadir a la mezcla de reacción como sustancias sólidas. En el caso del hidróxido sódico, se prefiere, no obstante, la adición en forma de soluciones acuosas. En este caso, se utilizan de manera especialmente preferente soluciones acuosas concentradas del hidróxido sódico. Por ejemplo, se puede utilizar lejía de sosa con una concentración de aproximadamente 45% en peso.

La cantidad de la sal sódica a emplear depende, por naturaleza, de la cantidad de ácido libre Telmisartan utilizado. De acuerdo con la invención, se debe añadir por mol de Telmisartan por lo menos 1 mol de sal sódica. Según la invención, también es posible añadir un exceso de sal sódica. Preferentemente, se añaden por mol de ácido Telmisartan utilizado 1-2,5, preferentemente 1-2 y, de manera especialmente preferente, 1-1,5 mol de sal sódica.

Si se utiliza hidróxido sódico como sal sódica y, según una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, éste se añade en forma de soluciones acuosas, puede resultar eventualmente de ayuda añadir un disolvente orgánico miscible con agua. Éste se selecciona preferentemente del grupo compuesto por metanol, etanol, isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, terc.-butanol, 2-butanol, butanol, glicol, etilidiglicol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, alcohol terc.-amílico, acetonitrilo, nitrometano, formamida, dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, dimetil-acetamida, nitroetano, metoxi-2-propanol, otorgándose a los alcoholes precedentemente mencionados una importancia especial. En el marco del procedimiento según la invención se prefiere utilizar especialmente metanol o etanol y, de forma especialmente preferente, etanol. Por mol de Telmisartan utilizado se usan según la invención, preferentemente, entre 50 y 500 ml, de forma especialmente preferida entre 100 y 400 ml y, más preferentemente, entre 200 y 350 ml de este disolvente.

A continuación, la mezcla de reacción se puede calentar, acelerando de esta forma la progresión de la reacción. Preferentemente, la mezcla de reacción, bajo una adecuada mezclado a fondo, se calienta a una temperatura $>40^{\circ}\text{C}$, de forma especialmente preferida a más de 60°C . La máxima temperatura seleccionable viene determinada, evidentemente, por la temperatura de ebullición de los disolventes empleados. Si se usan los disolventes preferidos según las anteriores realizaciones de acuerdo con la invención, se calienta preferentemente a más de 70°C . Este calentamiento se lleva a cabo, por lo general, durante un espacio de tiempo de 15 minutos hasta 2 horas, preferentemente entre 20 minutos y una hora. A continuación, la solución obtenida se filtra y las sustancias sólidas que quedan en el filtro se lavan con uno o varios de los disolventes anteriormente mencionados.

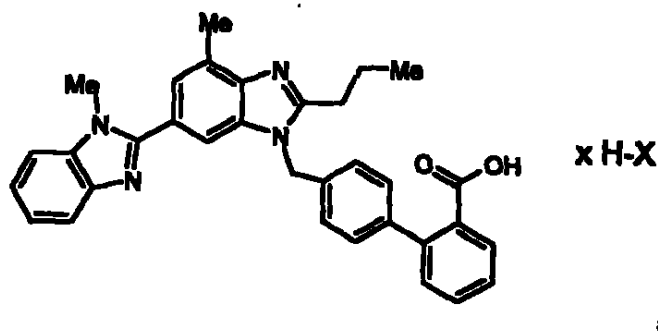
A un disolvente orgánico, calentado a una temperatura $>40^{\circ}\text{C}$, preferentemente por encima de 60°C y, de forma especialmente preferida, hasta el punto de ebullición, se añade el filtrado obtenido según el procedimiento anteriormente descrito, de manera lenta, preferentemente gota a gota. En este caso, entra en consideración como disolvente preferentemente un disolvente orgánico aprótico, de manera especialmente preferida un disolvente orgánico, aprótico y apolar. Como disolventes se prefieren especialmente según la invención tolueno, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, éter butílico terciario de metilo, acetona, metil-isobutilcetona, benceno o acetonitrilo, prefiriéndose en especial tolueno, benceno y metil-isobutilcetona. De acuerdo con la invención, se prefiere especialmente

25

en este caso el disolvente tolueno. Simultáneamente, en una forma de realización preferida del procedimiento, durante la adición del filtrado al disolvente caliente predispuesto se retiran partes del disolvente (eventualmente azeótropo) por destilación. Tras finalizar la adición, se separa por destilación eventualmente el resto de disolvente (por ejemplo, aproximadamente 1-2 tercios de la cantidad total de disolvente utilizado hasta ese momento).

La solución concentrada, obtenida de esta forma, se enfría, preferentemente a temperatura ambiente, cristalizando así la sal sódica de Telmisartan. Tras finalizar la cristalización, se separan los cristales, se lavan eventualmente con el disolvente orgánico inicialmente mencionado y se secan a continuación.

En otra forma de realización de la invención, la sal sódica cristalina de Telmisartan se puede obtener a partir de las sales por adición de ácidos de la fórmula 2



en donde H-X representa un ácido seleccionado del grupo compuesto por ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido toluenosulfónico o ácido metanosulfónico. De las sales por adición de ácidos anteriormente mencionadas de la fórmula 2 se le otorga especial importancia a la sal, en la que H-X representa ácido clorhídrico. En lo que sigue, esta sal por adición de ácidos se designará también con hidrocloruro de Telmisartan.

Los compuestos de la fórmula 2 se pueden obtener, por ejemplo, a partir del éster terc.-butilico del ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il)-benzimidazol-1-il]-metil]-bifenil-2-carboxílico (éster terc.-butilico de Telmisartan), conocido por el estado de la técnica, por saponificación en ácido acético en presencia del ácido H-X.

Para la preparación de la sal sódica cristalina de Telmisartan de la fórmula 1 según la invención, partiendo de sales por adición de ácidos de la fórmula 2, se puede proceder según la invención de la manera siguiente.

El compuesto de la fórmula 2 se recoge en un disolvente adecuado y se mezcla con una sal sódica apropiada.

Como disolvente entran en consideración agua y/o un alcohol adecuado tal como metanol, etanol o isopropanol, mezclado con un disolvente orgánico aprótico seleccionado del grupo compuesto por tolueno, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, éter butílico terciario de metilo, acetona, metil-isobutilcetona, benceno y acetonitrilo. De forma especialmente preferida se utiliza como disolvente agua mezclada con etanol o isopropanol, en mezcla con un disolvente orgánico aprótico seleccionado del grupo compuesto por tolueno, benceno y metilsobutilcetona, de forma especialmente preferida tolueno. Se ha demostrado como especialmente apropiada para esta etapa de síntesis una mezcla de agua, isopropanol y tolueno.

La cantidad del disolvente o mezcla de disolventes utilizada depende de la cantidad de la sal por adición de ácido 2 empleada. Preferentemente, por mol de compuesto 2 utilizado se emplean aproximadamente 0,3-3,5 l, preferentemente alrededor de 1-2,5 l y, de forma especialmente preferente, aproximadamente 1,5-2 l del disolvente o mezcla de disolventes anteriormente mencionado. Si como disolvente se utiliza aquella mezcla de disolventes preferida según la invención que contiene, además de agua y un disolvente orgánico aprótico, además un alcohol como tercer componente del disolvente, las relaciones referidas al volumen de agua a disolvente orgánico aprótico se encuentran, preferentemente según la invención, en un intervalo de 1:5 hasta 1:50 y la relación de agua a alcohol utilizado se encuentra en una relación de 2:1 hasta 1:40. Preferentemente, en una mezcla de disolventes de este tipo, las relaciones de agua al disolvente orgánico aprótico se encuentran en un intervalo de 1:10 hasta 1:30, preferentemente en un intervalo de 1:15 hasta 1:25 y las del agua al alcohol utilizado en una relación de 1:1 hasta 1:20, preferentemente en un intervalo de 1:5 hasta 1:15.

Preferentemente, el disolvente o la mezcla de disolventes anteriormente mencionado contiene por mol de 2 aproximadamente 10 hasta 100 ml de agua, preferentemente alrededor de 30 hasta 80 ml de agua, de forma especialmente preferida aproximadamente 40 hasta 70 ml de agua. Preferentemente, el disolvente o mezcla de disolventes aplicado contiene por mol de 2, además, aproximadamente 100 hasta 1000 ml de alcohol, preferentemente alrededor de 300 hasta 800 ml de alcohol y, de forma especialmente preferida, aproximadamente 400 hasta 700 ml de alcohol. Por último, el disolvente o la mezcla de disolventes utilizado contiene por mol de 2

preferentemente como tercer componente disolvente aproximadamente 200 hasta 2000 ml del disolvente orgánico aprótico anteriormente mencionado, preferentemente alrededor de 600 hasta 1600 ml y, de forma especialmente preferida, aproximadamente 800 hasta 1400 ml del disolvente orgánico aprótico anteriormente mencionado.

Como sales sódicas adecuadas entran en consideración para la reacción de 2 en 1 hidróxido sódico, hidruro sódico, carbonato sódico, hidrógeno-carbonato sódico o alcoholatos sódicos. Por alcoholatos sódicos se entienden las sales sódicas que se forman con alcoholes inferiores, preferentemente con alcoholes seleccionados del grupo compuesto por metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, terc.-butanol, sec.-butanol, iso-butanol, n-butanol y alcohol terc.-amílico.

De acuerdo con la invención, son especialmente interesantes las sales sódicas seleccionadas del grupo compuesto por hidróxido sódico, hidruro sódico, etanolato sódico y metanolato sódico, siendo los alcoholatos sódicos etanolato sódico y metanolato sódico, en especial metanolato sódico, de extraordinaria importancia según la invención para esta etapa de la reacción. Las sales sódicas anteriormente mencionadas se pueden añadir a la mezcla de reacción como sustancias sólidas. En el caso del metanolato sódico se prefiere, no obstante, la adición en forma de soluciones metanólicas. En este caso, se utilizan de forma especialmente preferente soluciones metanólicas del metanolato sódico que lo contengan en una concentración de al menos 10%, de modo especialmente preferido de aproximadamente 20-40% (en peso). Por ejemplo, la solución metanólica de metanolato sódico puede pasar a emplearse con una concentración de aproximadamente 30% en peso.

La cantidad de sal sódica a añadir depende, por naturaleza, de la cantidad del ácido libre Telmisartan utilizado. Según la invención, por mol de la sal por adición de ácido de Telmisartan de la fórmula 2 utilizada se deben añadir al menos 2 mol de sal sódica. De acuerdo con la invención, resulta también posible una adición en exceso de la sal sódica.

Eventualmente, puede resultar conveniente añadir a la mezcla de reacción anteriormente mencionada carbón activado. Por ejemplo, esta adición se puede realizar en una cantidad de 5-50 g por mol de 2 utilizado, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 10-40 g por mol de 2 empleado.

Una vez realizada la adición de la sal sódica, así como, eventualmente, la de carbón activado, la mezcla de reacción obtenida se calienta durante un período de aproximadamente 10 minutos hasta 2 horas, preferentemente durante aproxima-

28

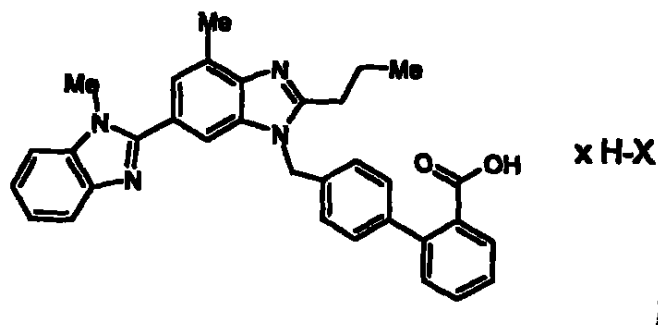
damente 20-45 minutos, a una temperatura de aproximadamente 50-100°C, preferentemente a aproximadamente 60-90°C y, de forma especialmente preferida, a aproximadamente 70-80°C. En el transcurso de este calentamiento, una parte del disolvente, preferentemente alrededor de 10-50% y, de forma especialmente preferida, alrededor de 20-40% de la cantidad total de disolvente se separa por destilación.

A continuación, la suspensión remanente se filtra, y el residuo de filtración se lava eventualmente con uno de los disolventes orgánicos apróticos anteriormente mencionados, preferentemente con el disolvente orgánico aprótico que se ha utilizado también para la realización de la reacción. El filtrado obtenido se diluye entonces con un disolvente o mezcla de disolventes. En este caso se utiliza preferentemente una mezcla de agua y el disolvente orgánico aprótico anteriormente citado. Preferentemente, se utilizan en este punto por mol de compuesto 2 originalmente empleado aproximadamente 10 hasta 100 ml de agua, preferentemente alrededor de 30 hasta 80 ml de agua y, de forma especialmente preferida, alrededor de 40 hasta 70 ml de agua. En relación con el disolvente orgánico aprótico, se utilizan en este punto preferentemente por mol del compuesto 2 originalmente empleado, 250 hasta 3000 ml, preferentemente alrededor de 800 hasta 2000 ml y, de forma especialmente preferida, alrededor de 1200 hasta 1800 ml.

Tras la dilución, la mezcla obtenida se calienta a reflujo. En este caso, se separa por destilación por mol de compuesto 2 originalmente empleado alrededor de 1-2 l, preferentemente alrededor de 1200 hasta 1800 ml de disolvente. Después de la separación por destilación del disolvente, cristaliza la sal sódica de Telmisartan 1 según la invención. Los cristales obtenidos se aíslan, eventualmente se lavan con uno de los disolventes orgánicos apróticos anteriormente mencionados y, a continuación, se secan.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a la sal sódica cristalina de Telmisartan, eventualmente en forma de sus solvatos o hidratos, preferentemente en forma de sus hidratos y, de forma especialmente preferida, en forma de su hemihidrato, que se puede obtener según el modo de proceder anteriormente descrito.

Basándose en la importancia fundamental de los compuestos de la fórmula 2 como valiosos materiales de partida para la síntesis directa de la sal sódica de Telmisartan 1 según la invención, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula 2 como tales



en donde H-X representa un ácido seleccionado del grupo compuesto por ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido toluenosulfónico o ácido metanosulfónico. Se prefiere especialmente en este caso el compuesto de la fórmula **2** en el que H-X representa ácido clorhídrico, el hidrocloreuro de Telmisartan.

De manera especialmente preferida, la presente invención se refiere, además, a los compuestos de la fórmula **2** precedentemente mencionados en forma cristalina.

Adicionalmente, la presente invención se refiere, en virtud de la eficacia farmacéutica de la sal sódica cristalina de Telmisartan según la invención, a su uso como medicamento.

Debido a la eficacia farmacéutica de la sal sódica cristalina de Telmisartan según la invención, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a su uso para la preparación de un medicamento, en especial para la preparación de un medicamento destinado a la profilaxia o el tratamiento de enfermedades en las que la aplicación de dosis terapéuticamente activas de uno o varios antagonistas de la angiotensina II puede desplegar un beneficio terapéutico. Preferentemente, la presente invención se dirige al uso de sal sódica cristalina de Telmisartan para la preparación de medicamentos para la profilaxia o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo compuesto por hipertensión, insuficiencia cardíaca, trastornos isquémicos de la circulación periférica, isquemia del miocardio (angina), progresión de la insuficiencia cardíaca tras el infarto de miocardio, neuropatía diabética, glaucoma, enfermedades gastrointestinales y enfermedades de la vejiga, prefiriéndose de forma especial la profilaxia o el tratamiento de la hipertensión.

De manera correspondiente, un aspecto adicional de la presente invención se dirige a formulaciones farmacéuticas que se distinguen por un contenido en sal sódica cristalina de Telmisartan.

El siguiente ejemplo de síntesis sirve para ilustrar un procedimiento de preparación llevado a cabo a modo de ejemplo para una sal sódica cristalina de

Telmisartan. Se debe entender solamente como un modo de proceder expuesto a modo de ejemplo, sin que la invención deba limitarse a su contenido.

Ejemplo de síntesis 1: Preparación de una sal sódica cristalina de Telmisartan, partiendo de Telmisartan:

5 Como material de partida para la preparación de la sal sódica cristalina de Telmisartan según la invención puede servir el ácido libre Telmisartan, que se puede obtener según procedimientos conocidos en el estado de la técnica (por ejemplo, según el documento EP 502314 A1).

10 En un recipiente de reacción adecuado se disponen 154,4 g de Telmisartan en 308,8 ml de tolueno. La suspensión se mezcla con 27,8 g de lejía de sosa al 44,68% y 84,9 ml de etanol y se calienta a 78°C durante aproximadamente 30 min, y la tanda se filtra a continuación. Eventualmente, el remanente de grandes cantidades de sustancias sólidas en el filtro se puede lavar con una mezcla de 61,8 ml de tolueno y
15 15,3 ml de etanol.

En otro recipiente de reacción se disponen 463,2 ml de tolueno y se calientan a reflujo. Se agrega lentamente, gota a gota y a temperatura de ebullición, el filtrado obtenido en el modo de proceder anteriormente descrito y simultáneamente se separa por destilación azeotrópica.

20 Tras finalizar la adición, se puede agregar eventualmente la solución obtenida por el lavado del filtro, separando también por destilación azeotrópica. Se destila hasta 103°C y se deja enfriar la suspensión a temperatura ambiente. Los cristales se filtran con succión, se lavan con 154,4 ml de tolueno y se secan en la estufa de secado de ventilación forzada a 60°C.

25 Rendimiento: 154,6 g (96%) de cristales incoloros;

$C_{33}H_{28}N_4O_2Na \times 0,5 H_2O$	calculado: C: 72,51	H: 5,72	N: 10,25
	hallado: C: 72,57	H: 5,69	N: 10,21

30 **Ejemplo de síntesis 2: Preparación de una sal sódica cristalina de Telmisartan partiendo de hidrocloreuro de Telmisartan:**

A) Preparación del hidrocloreuro de Telmisartan:

35 Se suspenden 411 g de éster terc.-butilico del ácido 4'-[[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)-bencimidazol-1-il]-metil]-bifenil-2-carboxílico en 822 ml de ácido

acético glacial y se mezclan con 213 g de ácido clorhídrico acuoso concentrado (al 37%). La mezcla se calienta a reflujo y se separan por destilación aproximadamente 640 ml de disolvente. El residuo remanente se mezcla lentamente a 50-60°C con aproximadamente 620 ml de agua. A esta mezcla se añaden 20 g de carbón activo (por ejemplo, Norit SX 2 Ultra) y la mezcla obtenida se agita a temperatura constante durante aproximadamente 10 min. Tras la separación por filtración, el residuo se lava tres veces con sendos 25 ml de ácido acético glacial y con aproximadamente 620 ml de agua. El filtrado obtenido se vuelve a calentar a aproximadamente 50-60°C y se mezcla con aproximadamente 2 l de agua. Después de agitar durante aproximadamente 12 horas a aproximadamente 23°C, los cristales formados se filtran con succión y se lavan dos veces con aproximadamente 500 ml de agua, una vez con aproximadamente 900 ml de acetona y se secan a continuación a aproximadamente 60°C.

Rendimiento: 367 g (92,5%) de cristales incoloros, p.f.: = 278°C.

15

B) Preparación de la sal sódica cristalina de Telmisartan a partir de hidrocloreuro de Telmisartan

Se mezclan 55,1 g de hidrocloreuro de Telmisartan con 110,2 ml de tolueno, 5,5 ml de agua, 55,1 ml de iso-propanol y esta mezcla se combina con 38,9 g de metilato sódico (al 30% en metanol) y 2,75 g de carbón activo (por ejemplo, Sorit SX 2 Ultra). Seguidamente, se calienta a aproximadamente 75°C y a temperatura constante se separan por destilación durante 30 min aprox. 50 ml de la mezcla de disolventes. La suspensión obtenida se filtra y el residuo se lava con aproximadamente 20 ml de tolueno. El filtrado se mezcla con aproximadamente 5 ml de agua y aproximadamente 150 ml de tolueno. La mezcla obtenida se calienta a reflujo. En este caso se separan por destilación azeotrópica aproximadamente 150 ml de la mezcla de disolventes (hasta 102°C). Se deja cristalizar a fondo durante una hora a 100°C. Los cristales se filtran con succión, se lavan con aproximadamente 50 ml de tolueno y se secan a aprox. 60°C.

30 Rendimiento: 53,6 g (99%) de cristales incoloros;

$C_{33}H_{25}N_4O_2Na \times 0,5 H_2O$	calculado:	C: 72,51	H: 5,72	N: 10,25
	hallado:	C: 72,44	H: 5,68	N: 10,20

35 Para la preparación de un medicamento que contenga el principio activo, en especial un medicamento de administración oral y, de forma especialmente preferida,

un comprimido, se puede proceder según procedimientos conocidos en el estado de la técnica.

Se pueden obtener los correspondientes comprimidos, por ejemplo mezclando el o los principios activos con coadyuvantes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes
5 tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglomerantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr el efecto de depósito tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden estar compuestos también por varias capas.

10 A continuación se presentan algunos ejemplos de preparaciones farmacéuticas utilizables según la invención. Estos ejemplos sirven únicamente como explicaciones a título de ejemplo, sin limitar el objeto de la invención a los mismos.

Comprimido 1:

15

<u>Componentes :</u>	<u>mg</u>
Sal sódica de Telmisartan, hemihidrato	1,00
Manitol	121,50
Almidón de maíz	79,85
20 Dióxido de silicio anhidro, muy disperso	2,30
Polividona K25	2,35
<u>Estearato de magnesio</u>	<u>3,00</u>
Total	210,00

25 **Comprimido 2:**

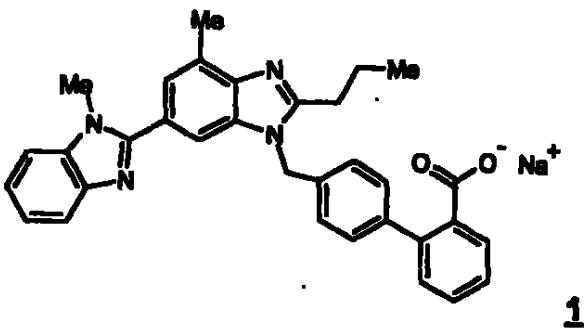
<u>Componentes:</u>	<u>mg</u>
Sal sódica de Telmisartan, hemihidrato	0,5
Manitol	122,0
30 Almidón de maíz, seco	61,8
Almidón de maíz	18,0
Dióxido de silicio anhidro, muy disperso	2,4
Polividona K25	2,3
<u>Estearato de magnesio</u>	<u>3,0</u>
35 Total	210,0

Comprimido 3:

<u>Componentes:</u>		<u>mg</u>
	Sal sódica de Telmisartan, hemihidrato	0,25
5	Manitol	61,00
	Almidón de maíz	39,90
	Dióxido de silicio anhidro, muy disperso	1,20
	Polividona K25	1,15
	<u>Estearato de magnesio</u>	<u>1,5</u>
10	Total	105,00

REIVINDICACIONES

1) Sal sódica cristalina de Telmisartan de la fórmula 1



5

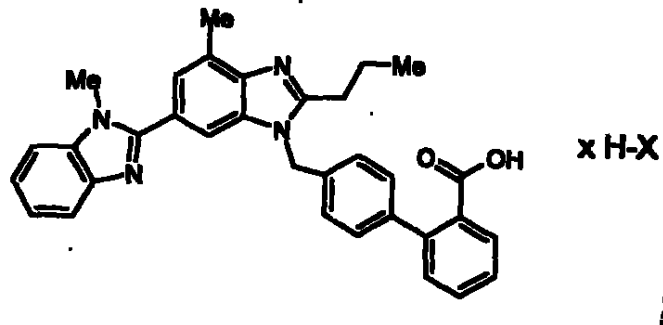
caracterizada por un punto de fusión de $T=245\pm5^{\circ}\text{C}$.

2) Sal sódica cristalina de Telmisartan según la reivindicación 1, caracterizada porque en el diagrama de polvo radiológico tiene, entre otros, los valores característicos $d = 20,95 \text{ \AA}$, $17,72 \text{ \AA}$, $13,97 \text{ \AA}$ y $13,63 \text{ \AA}$.

3) Sal sódica cristalina de Telmisartan según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque se presenta en forma de sus solvatos o hidratos, preferentemente en forma de sus hidratos.

4) Procedimiento para la preparación de la sal sódica cristalina de Telmisartan 1, caracterizado porque el ácido libre de Telmisartan se recoge en un disolvente adecuado, esta solución se mezcla a continuación con una sal sódica adecuada, en la que se añade por mol de Telmisartan al menos 1 mol de sal sódica, seguidamente la mezcla de reacción se calienta durante un espacio de tiempo de 15 minutos hasta 2 horas, a continuación la solución obtenida se filtra y el filtrado, obtenido de esta forma, se añade lentamente a un disolvente orgánico que se pueda calentar a una temperatura $>40^{\circ}\text{C}$, partes del disolvente se separan por destilación eventualmente ya durante la adición del filtrado precedentemente mencionado, seguidamente la solución concentrada, así obtenida, se enfría y se aísla la sal sódica de Telmisartan que cristaliza en este caso y, eventualmente, tras el lavado con el disolvente orgánico mencionado inicialmente, se seca.

5) Procedimiento para la preparación de una sal sódica cristalina de Telmisartan 1, caracterizado porque una sal por adición de ácido de la fórmula 2



5 en donde H-X representa un ácido seleccionado del grupo compuesto por ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido toluenosulfónico o ácido metanosulfónico, se recoge en un disolvente adecuado y se hace reaccionar con una sal sódica apropiada, utilizándose por mol de compuesto 2 empleado al menos 2 mol de sal sódica.

10

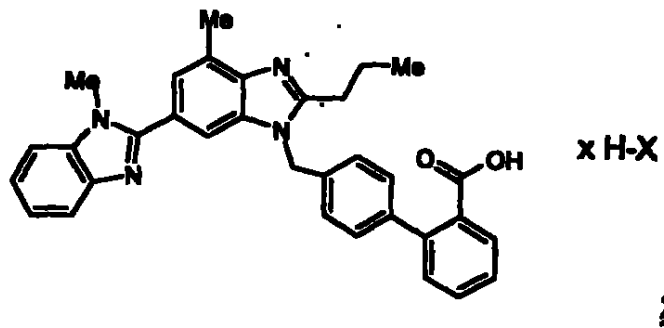
6) Sal sódica cristalina de Telmisartan, que se puede obtener según la reivindicación 4 ó 5.

15 7) Uso de una sal sódica cristalina de Telmisartan según una de las reivindicaciones 1-3 ó 6 como medicamento.

8) Formulaciones farmacéuticas, caracterizadas por un contenido en sal sódica cristalina de Telmisartan según una de las reivindicaciones 1-3 ó 6.

20 9) Compuesto de la fórmula 2

18

**2**

en donde H-X representa un ácido seleccionado del grupo compuesto por ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido toluenosulfónico o ácido metanosulfónico.

5 10) Compuesto de la fórmula **2** según la reivindicación 9, en donde H-X representa cloruro de hidrógeno.

11) Compuesto según la reivindicación 9 ó 10, caracterizado porque se presenta en forma cristalina.

10

87

Resumen

La invención se refiere a una sal sódica cristalina del ácido 4'-[2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)bencimidazol-1-il-metil]bifenil-2-carboxílico (INN: 5 Telmisartan), a un procedimiento para su preparación, así como a su uso para la preparación de un medicamento con efecto antagonista de angiotensina II.

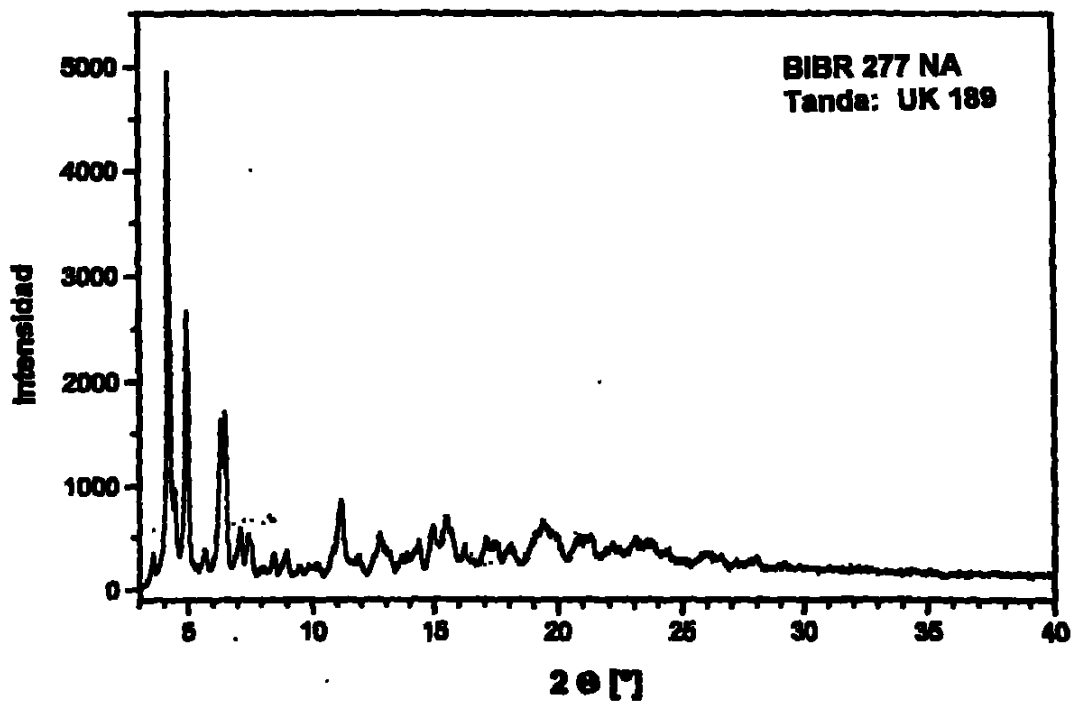


Figura 1: Diagrama del polvo radiológico de la sal sódica de Telmisartan



FORMATO DE DIGITALIZACION RELACION DE ANEXOS



Ruyhi Technologies S.A.
Software Product Management & R&D

89

Expediente No		0404 2425	No de Follo
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Contrane figura de arte final

90
//

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 28,814
FECHA : ABRIL 12 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01042445 00000000 Folios: 96
Fecha (UND): 2004-05-07 17:13:41
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENT
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	22156877	12/04/2004	53,734,000.00

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.

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 13736 841-027-0

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripcion de la invencion	()	()
Dijos los requisitos legales.	()	()
Conjuntamente de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representacion grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Compromiso de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
Compromiso de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
Firma Responsable	Claudia M. Nueva	
Fecha		

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG

Oficio N° 07149

ASUNTO:

Radicación N°	04-42445
Solicitud internacional	PCT/EP02/11394
Fecha inicio fase nacional	31/05/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
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 copia del documento en que consta la cesión del derecho de 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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia