

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

04-44345

1. EXPEDIENTE No.

4. TITULO "Formulación sólida para utilizar
como medicamento a base de un derivado
de piperazinurea".

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 9/16 // A61K 31/495

71. SOLICITANTE Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO Berlin, Alemania

74. APODERADO Gustavo Hollmann Prestepo

22. BOGOTA, D.C., 13 de mayo de 2004

SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04044345 00000000 Folios: 123
Fecha (AMB): 2004-05-13 16:30:20
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO 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: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Dirección: Müllerstrasse 178,
13353 Berlin, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Berlin, Alemania
Lugar de Constitución: Alemania
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Dirección: Cra. 11A No. 94-76-Of. 308
Teléfono: 6161948 Fax: 6163976
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☒
Cual _____

Número 2.878.023 TP 5903

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: KRANZ, Helko
Dirección: Spandauer Damm 62,
Nacionalidad o Domicilio 14059 Berlin, Alemania

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/11229 Fecha Octubre 7 de 2002
Publicación Internacional No. WO 03/035037 A1 Fecha Mayo 1 de 2003

⑥ Título (54) "FORMULACION SOLIDA PARA UTILIZAR COMO MEDICAMENTO A BASE DE UN DERIVADO DE PIPERAZINUREA".

⑦ Clasificación Internacional (51) A61K 9/16 // A61K31/495.

⑧ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

Alemania

(32) Fecha

Octubre 18, 2001

(31) Número de Solicitud

101 52 351.3

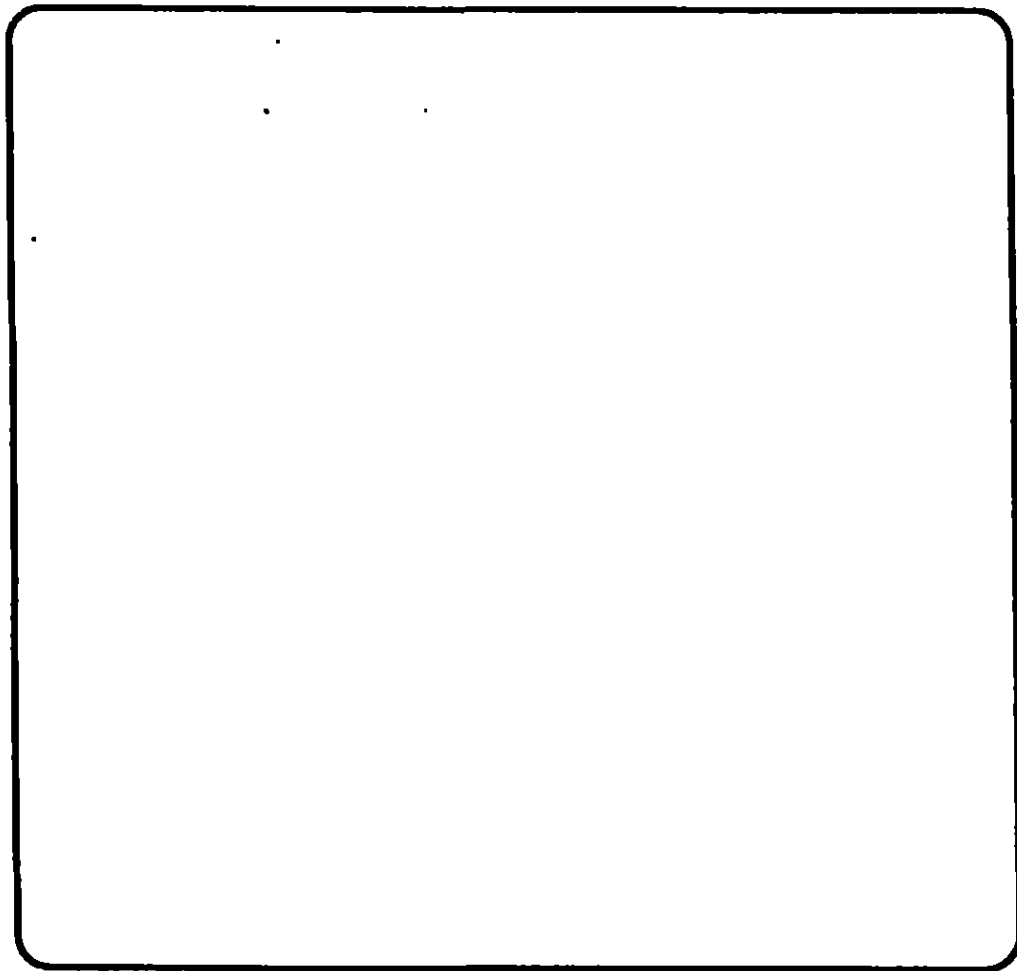
⑨ Comprobante de pago No. 04 - 36,222

Fecha Mayo 6 de 2004

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

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional 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
- ☐ Arie 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

Gustavo Hollmann Restrepo

C.C. 2.878.023 B/té. T.P. 5903

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

**Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
Su correspondiente dirección, código postal y domicilio:**

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
VÖLKEL, Christoph	Itisweg 1,	07749 Jena, Alemania
LIPP, Ralph	Holzungsweg 63,	14169 Berlin, Alemania
TACK, Johannes	Tharsanderweg 28,	13595 Berlin, Alemania
WIESINGER, Herbert	Luitpoldstr. 36,	10781 Berlin, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Forma PCT/IB/304 correspondientes a la notificación y transmisión del documento de prioridad.

Copia de la solicitud internacional.

Copia del formulario PCT/IB/301 notificación de recibo de la copia de archivo.

Copia del formulario PCT/IB/308 correspondiente a la notificación informando al solicitante de la comunicación de la solicitud internacional a las oficinas designadas.

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04044345 00000000 Folios: 123
Fecha (MM): 2004-05-13 16:30:20
Tramite : 411 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 36,222
FECHA : MAYO 6 DE 2004

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4991234	06/05/2004	7,005,000.00

C O N C E P T O

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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

Ref- 55654

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Berlín, 23 de Agosto de 1999

No. 05/99

El suscrito **ENCARGADO DE LAS FUNCIONES CONSULARES DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BERLIN**, República Federal de Alemania

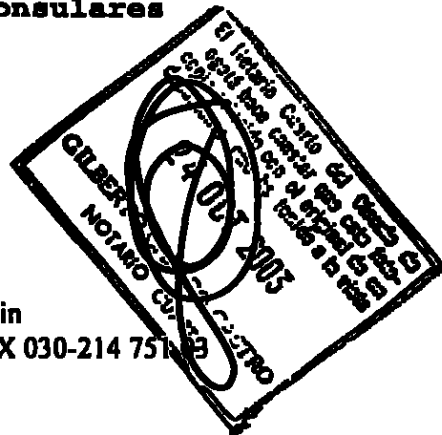
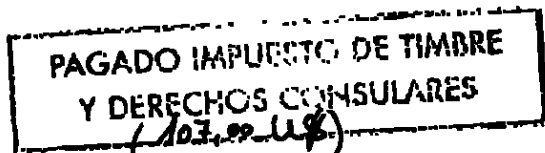
CERTIFICA:

1. Que el señor **GETFERDT**, quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones del Presidente Encargado del Tribunal Regional de Berlín, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
2. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía **SCHERING AG** domiciliada en Berlín, República Federal de Alemania, existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país.
3. Que los señores **UWE HARTMANN** y **WALTER KLOSE** quienes firmaron el poder que precede, están autorizados para representarla en este acto y otorgar el certificado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.




GERMAN NEIRA
Encargado de las Funciones
Consulares



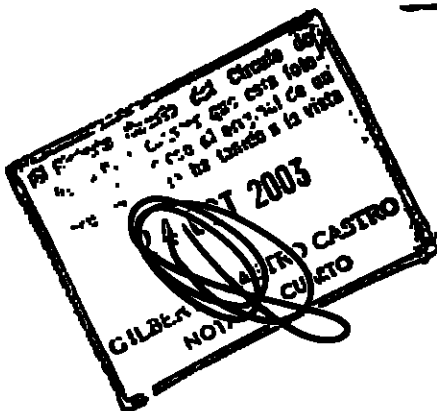
Tauntzienstr. 15, 10789 Berlin
TEL 030-214 751 63 - 030-214 751 64 - FAX 030-214 751 63

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

322052
German Nalva
COMUNISTAS DESARROLLAN
AS FAMILIAS INDIANAS

REPUBLICA ARGENTINA
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1999 OCT 14 P 12:47
COMUNISTAS DESARROLLAN
AS FAMILIAS INDIANAS



51542 Colombia

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS
FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

acting on behalf of and representing

Company's
Name

domiciled in

Company's
Domicile

hereby appoint/s

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officers or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registration; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary 'legal' faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, denying, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in

On this day of

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.
ppa.

Signature(s)
Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr. Uwe Hartmann y Dr. Walter Klose

obrando a nombre y representación de

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

con domicilio en

Müllerstr. 178

D-13353 Berlin / Germany

nombre(nombres) a

GUSTAYO HOLLMANN RESTREPO y/o
LUIS PATIÑO LEYVA

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en
Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308

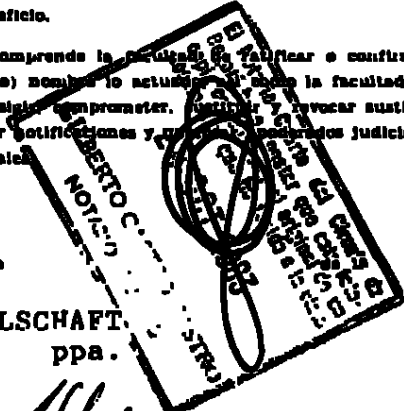
apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñas, así como sus traspaños, prorrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a nulidades de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, le(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotes y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieran en mi /nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistír, transigir, comprometer, aceptar y revocar sustituciones, recibir notificaciones y comparecer en procesos judiciales o extrajudiciales.

Firmado en

el de



CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Corporation
Company's

of

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

in accordance with the laws of

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

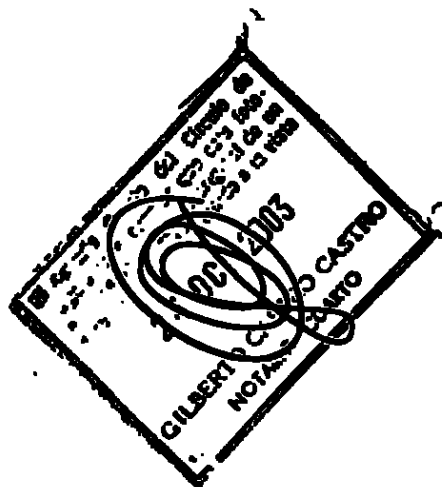
que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

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

Firmado en

El de de 19



Die vorstehenden, heute vor mir gefertigten Unterschriften der mir persönlich bekannten Prokuristen,

1. Dr. Uwe Hartmann,
2. Dr. Walter Klose,

- beide geschäftsansässig in 13353 Berlin,
Müllerstraße 178 -,

beglaubige ich hiermit.

Zugleich bescheinige ich aufgrund des mir vorliegenden beglaubigten Handelsregistrauszuges zum Aktenzeichen 93 HRB 283 des Amtsgerichts Berlin-Charlottenburg vom 17. Juni 1999, daß die vorgenannten Herren als Prokuristen gemeinsam zur Vertretung der Schering Aktiengesellschaft, Berlin, berechtigt sind.

Ich habe den Beteiligten das Mitwirkungsverbot des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine meine Mitwirkung an der Amtshandlung ausschließende Vorbefassung vorliege, wurde von den Beteiligten verneint.

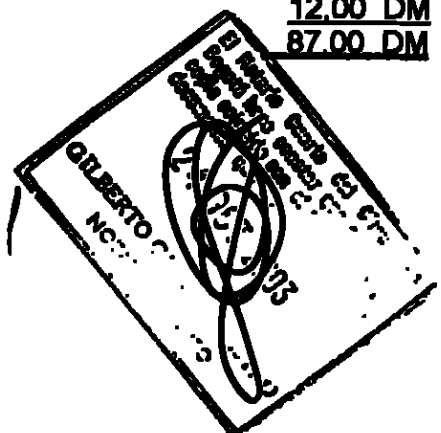
Berlin, den 11. August 1999
Urkundenrolle-Nr. 656/1999

[Handwritten Signature]
Notarin

Kostenrechnung
§§ 141, 154 KostO
Geschäftswert: 20.000,00 DM
 Beglaubigungsgebühr
 Wegegebühr
 Gebühr für Vertretungsbescheinigung
 16 % Mehrwertsteuer

§ 45 I	25,00 DM
§ 58	25,00 DM
§ 150	25,00 DM
	<u>12,00 DM</u>
	<u>87,00 DM</u>

[Handwritten Signature]
Notarin



110117 10.1.1

Die Echtheit vorstehender Unterschrift der Notarin

Elisabeth Quack

in Berlin und die Echtheit des beigedrückten Dienstsiegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß die Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Berlin, den 17. August 1999

Der Präsident des Landgerichts
Im Auftrage

P. G. G. G.
(G e t f e r d t)
Richterin am Landgericht

9101 E-F. 2233/99

Gebühr: 25,00 DM
gezahlt

Berlin, den 17. August 1999

Justizamt Berlin
Justizamt Berlin



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Berlin, 23. August 1999 No. 357/99
El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA:
Que Br. G. G. G. que autorizo el
presente documento ejerce legalmente en la fecha allí expresada
las funciones Encargado del Presidente
del Tribunal Regional de Berlín
y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos
son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento.

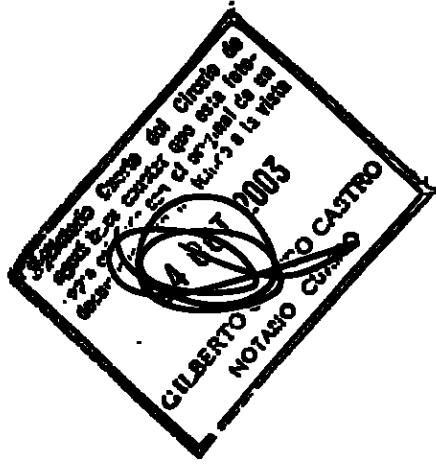
[Signature]
ANEXO CONSULAR

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES
(Vale dos dólares 22.00 (99%))

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

322057
Goman Ibeira
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESTROYER
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1999 OCT 14 PM 2:17
JEFE DE LEGALIZACIONES
STAFF DE MONTAN N



Traducción oficial del alemán de la notarización (Registro Notarial No. 656/1999) y de la legalización de firmas correspondientes al poder de la compañía SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT domiciliada D-13353 Berlín, República Federal de Alemania.

Por medio de este documento autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, ejecutadas en presencia mía el día de hoy por los Apoderados

1. Dr. Uwe Hartmann,

2. Dr. Walter Klose,

ambos con domicilio de negocios en Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, y conocidos personalmente por la suscrita Notaria.

Al mismo tiempo, con base en el extracto autenticado del Registro Comercial HRB 283 Acta 93 del Juzgado Municipal de Berlín- Charlottenburg fechado el 17 de Junio de 1999, certifico que los mencionados Señores en su calidad de Apoderados están autorizados para representar conjuntamente a la compañía Schering Aktiengesellschaft domiciliada en Berlín.

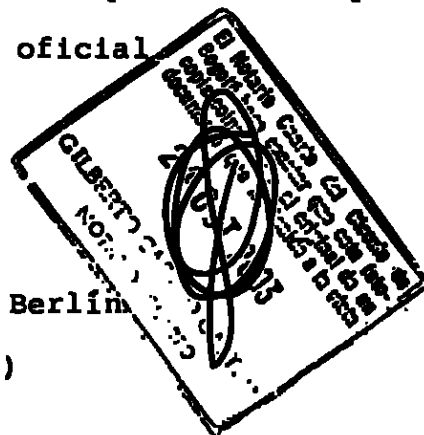
Yo' les expliqué a los involucrados las prohibición de co-participación descrita en el Artículo 3 Inciso 1 Numeral 7 de la Ley de Certificaciones Notariales. Ellos contestaron negativamente mi pregunta acerca de si existía una prohibición que excluyera mi co-participación en este acto oficial

Berlín, Agosto 11 de 1999

Registro Notarial No. 656/1999

Elisabeth Quack, Notaria en Berlín

(Firma y Sello Oficial)



------(continúa en la 2ª página)-----

Nota de gastos:

Artículos 141, 154 Disposición de Impuestos

Valor del negocio: 20.000,-- DM

Derechos por autenticación Artículo 45I	25,00 DM
Derechos por concepto de porte Artículo 58	25,00 DM
Derechos por Cert. de Representación Art. 150	25,00 DM
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	12,00 DM
Total:	87,00 DM

Elisabeth Quack, Notaria (firma)

Se confirma la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece a la Notaria Elisabeth Quack en Berlín, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma. Al mismo tiempo, se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Berlín, 17 de Agosto de 1999

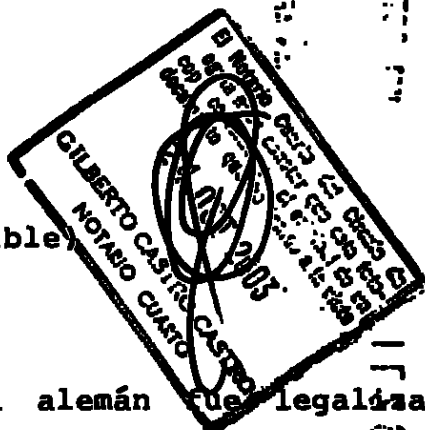
Getferdt, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

910 E-F. 2233/99

Impuesto: 25,00 DM pagado

Berlín, 17 de Agosto de 1999

La inspectora de Impuestos (firma ilegible)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 322052 y bajo el No. 322053 el 14 de Octubre de 1999 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

ADOLF WATZKE
ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 2439 Wuppertal

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

323271
ADOLF WATZKE
CUBA FIRMA AFIRMA EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
DE FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 20 11:08

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFF DE MONTAÑA



(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
1. Mai 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/035037 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/16, 9/20,
9/50, 31/495, A61P 17/00, 17/06, 19/02, 25/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11229

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Oktober 2002 (07.10.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 52 351.3 18. Oktober 2001 (18.10.2001) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: KRANZ, Helke; Spandauer Damm 62, 14059
Berlin (DE). VÖLKEL, Christoph; Iltsiweg 1, 07749 Jena
(DE). LIPP, Ralph; Holzingsweg 63, 14169 Berlin (DE).
TACK, Johannes; Tharsanderweg 28, 13595 Berlin (DE).
WIESINGER, Herbert; Luitpoldstr. 36, 10781 Berlin
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, 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, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(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).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL FORMULATION FOR A PIPERAZINE UREA DERIVATIVE

(54) Bezeichnung: FESTE ARZNEIMITTELFORMULIERUNG FÜR EIN PIPERAZINHARNSTOFFDERIVAT

(57) Abstract: The invention relates to a solid pharmaceutical formulation that contains (2R)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazine or a salt thereof.

(57) Zusammenfassung: Es wird eine feste Arzneimittelformulierung enthaltend (2R)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon beschrieben.

WO 03/035037 A1

Feste Arzneimittelformulierung für ein Piperazinhamstoffderivat

Die Erfindung betrifft eine feste Arzneimittelformulierung enthaltend (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon.

WO 98/56771 beschreibt Benzylpiperazinhamstoff-Verbindungen und speziell (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl) piperazin und seine Salze. Diese Substanzen sind Antagonisten des CCR-1-Rezeptors und finden Verwendung bei der Behandlung von entzündlichen Erkrankungen u.a. von Multipler Sklerose und Rheumatoider Arthritis. Darüber hinaus werden sie bei Psoriasis und Atopischer Dermatitis verwendet. Sie sind bei basischen pH-Werten sehr schlecht löslich. Bei einem pH-Wert von 1 lösen sich von (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl) piperazin hydrogensulfat ca. 5 mg/ml, während sich bei einem pH-Wert von 6,35 bzw. 6,8 nur jeweils ca. 0,15 mg/ml bzw. 0,1 mg/ml lösen. Bedingt durch diese sehr schlechte Löslichkeit im Intestinaltrakt können bei konventioneller oraler Formulierung keine therapeutisch erforderlichen gleichmäßigen Plasmaspiegel, unter Vermeidung von signifikanten Nebenwirkungen, erreicht werden. Neben der Erhöhung der Löslichkeit im Intestinaltrakt wäre es zudem wünschenswert, dass die Freisetzung des Wirkstoffs kontrolliert über einen längeren Zeitraum erfolgt, um so Dosierungsintervalle wesentlich zu verlängern. Gleichzeitig müsste aber auch eine großtechnische Herstellung des Medikaments möglich sein.

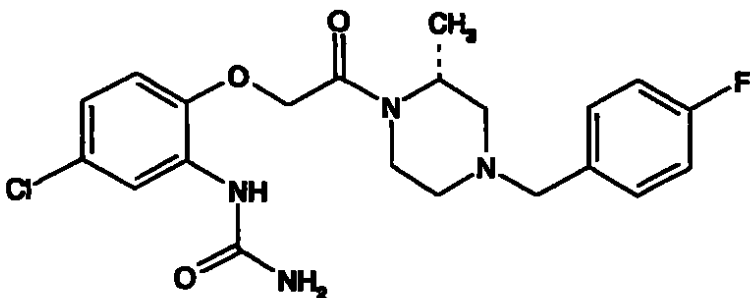
In der Literatur sind verschiedene Wege zur Erhöhung der Absorption von schlecht löslichen Wirkstoffen beschrieben worden (z.B. in "Techniques of solubilization of drugs", S.H.Yalkowsky Ed. in Drugs and the Pharmaceutical Sciences). Besonders empfohlen wird die Verwendung von Lösungsvermittlern wie z.B. oberflächenaktiven Substanzen für sehr schlecht lösliche Substanzen (WO01/05376). Dieser Weg war aber zur Lösung des vorliegenden Problems nur schlecht geeignet. Die Zugabe der oberflächenaktiven Substanz SDS zu (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl) piperazinhydrogensulfat führte nur zu einer geringfügigen Erhöhung der Freisetzung (siehe Abb. 2).

Andere Publikationen beschäftigen sich mit dem Problem der pH-unabhängigen Freisetzung. Streubel et al (2000, J Controlled Release 67, 101-110) beschreiben den Zusatz von Säuren zu einem Arzneistoff. Der beschriebene Arzneistoff löst sich aber schon ohne Zusatz von Säuren bei pH 6,35 sehr gut (mehr als 100 mg/ml). Ziel von Streubel et al. war es, die pH-

Wert bedingten Schwankungen auszugleichen. Dies wurde durch Zusatz von Säuren erreicht. Bei der vorliegenden Erfindung ist das Problem nicht nur pH-bedingte Schwankungen auszugleichen, sondern auch die Löslichkeit an sich zu erhöhen. Die Eigenschaften des von Streubel beschriebenen Arzneistoffs unterscheiden sich erheblich von denen des vorliegenden Wirkstoffs (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl) piperazin. Zudem wird die Formulierung nur zur Einzelherstellung von Tabletten verwendet, nicht für eine Großproduktion. Daher war es fraglich, ob diese Methode auf das der Erfindung zugrundeliegende Problem angewendet werden kann.

Die vorliegende Erfindung löst das Problem der Erhöhung der Löslichkeit und der pH-unabhängigen Freisetzung bei gleichzeitiger großtechnischer Herstellbarkeit durch eine feste Arzneimittelformulierung enthaltend (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon, wobei die Arzneimittelformulierung zusätzlich eine Polymer-Matrix, eine organische Säure und ein oder mehrere Hilfsmittel zur gezielten Steuerung der pH unabhängigen Arzneistofffreisetzung (Freisetzungsmodifikation) und zur Beeinflussung der mechanischen Festigkeit der Arzneiform enthält und die Partikelgrößen der Pulvermischungen zu 90% im Bereich zwischen 0,1 und 750 μm liegen.

(2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin wird im folgenden Piperazinharnstoff genannt und hat die folgende Struktur:



Die Herstellung von (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin und seinen Salzen erfolgt nach der Methode, die in WO98/56771 in Beispiel 2 beschrieben ist.

Salze hiervon sind z.B. das Hydrochlorid, Dihydrogenphosphat, Hydrogensulfat, Sulfat, Mesylat, Ethylsulfonat, Malat, Fumarat und Tartrat.

Feste Arzneimittelformulierungen im Sinne der Erfindung sind single-unit Systeme, wie z.B. Tabletten, und multipartikuläre Systeme. Multipartikuläre Systeme können z.B. Granulatkörner, Pellets oder Minitabletten sein. Diese können in Hart- oder Weichgelatinekapselformen gefüllt, sowie zu Tabletten verpreßt werden. Der ursprüngliche Formling zerfällt meist im Magen in viele Untereinheiten. Die Minidepots treten dann sukzessive aus dem Magen in den Darm über. Die Minidepots können dabei in der Regel den Pylorus bei geschlossenem Sphinkter passieren.

Eine Polymer-Matrix kann aus der Gruppe bestehend aus Cellulosederivate [z.B. Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose (z.B. Hydroxypropylmethylcellulose K 4 M, Hydroxypropylmethylcellulose K 15 M), Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Natrium-carboxymethylcellulose, Ethylcellulose (z.B. Ethylcellulose 100), Celluloseacetat (z.B. Celluloseacetat CA-398-10 NF), Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatpropionat, Celluloseacetatbutyrat (z.B. Celluloseacetatbutyrat 171-15 PG), Cellulosebutyrat, Cellulosenitrat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat], Acrylderivate [z.B. Polyacrylate, quervernetzte Polyacrylate (z.B. Polmethacrylate, Polyethylacrylate, Polymethylsäureethylacrylate, Polymethylsäuremethacrylate, Polymethylsäuremethacrylate, Polymethylacrylattrimethylammoniummethacrylatchloride, Polyethylacrylattrimethylammoniummethacrylatchloride, Dimethylaminoethylmethacrylatmethacrylatcopolymere, Carbopol® 971 P, Carbopol® 974 P, Carbopol® 71 G)], Vinylpolymere (z.B. Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylacetate, Polyvinylacetatphthalate), Polyethylenglykole, Polyanhydride, Polyester Polyorthoester, Polyurethane, Polycarbonate, Polyphosphazene, Polyacetale, Polysaccharide (z.B. Xanthane, Xanthan Gum), Zuckerester (z.B. Saccharosestearat, Saccharosepalmitat, Saccharoselaurat, Saccharosebehenat, Saccharoseoleat, Saccharoseerucat und Saccharoseester mit gemischten Fettsäuren), Diethylenglycol-monoethylether (z.B. Transcutol® P), Diethylenglycol-monopalmitostearat (z.B. Hydrine®), Ethylenglycol-monopalmitostearat (z.B. Monthyle®), Glycerol-behenate und Glycerol-dibehenate (z.B. Compritol® 888 ATO, Compritol® HD 5 ATO und Compritol® E), Glycerol-distearate, Glyceroldipalmitostearate und Glycerolpalmitostearate (z.B. Precirol® ATO 5 und Precirol® WL 2155), Glycerol-monooleat 40, (z.B. Peceol®), Glycerol-monostearat 40-55 (z.B. Geleol®), Macrogolglycerol-laurate (z.B. Gelucire® 44/14 und Labrafil® M 2130 CS), Macrogolglycerol-stearate (z.B. Gelucire® 50/13), Propylenglycol-monopalmitostearat (z.B.

Monosteol[®]), Chitosan, Galaktomannan, Pektin, Schellack und Alginate ausgewählt werden. Besonders geeignet ist eine physikalische Mischung bestehend aus wasserunlöslichem Polyvinylacetat und wasserlöslichem Polyvinylpyrrolidon als Polymermatrix. Diese Mischung, die zusätzlich Natriumlaurylsulfat und Siliziumdioxid enthält, wird z.B. unter dem Handelsnamen Kollidon SR[®] vertrieben (Kollidon SR, Technical Information, ME 397e, BASF, July 2000: 80 % Polyvinylacetat, 19 % Polyvinylpyrrolidon, 0,8 % Natriumlaurylsulfat und 0,2 % Siliziumdioxid)

Die organische Säure kann aus der Gruppe bestehend aus Fumarsäure, Zitronensäure, Trisodiumcitrat, Na-hydrogencitrat, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Maleinsäureanhydrid, Weinsäure, Adipinsäure, Na-hydrogenphosphat, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Glutarsäureanhydrid, Kaliumsorbat und Sorbinsäure ausgewählt werden. Bevorzugt ist Fumarsäure.

Zur gezielten Steuerung der pH unabhängigen Arzneistofffreisetzung (Freisetzungsmodifikation) und zur Beeinflussung der mechanischen Festigkeit der Arzneiform können wasserlösliche oder auch wasserunlösliche Hilfsmittel wie z.B. Laktose, Calciumdiphosphate, Mannit, Sorbit, Saccharose, Fructose, Glucose, Stärke oder ein Stärkederivat verwendet werden. Es können auch Mischungen aus einem oder mehreren Hilfsmitteln verwendet werden. Bevorzugt ist Laktose. Besonders vorteilhaft ist grobkörnige Laktose.

Als zusätzliches Hilfsmittel zur gezielten Steuerung der pH unabhängigen Arzneistofffreisetzung (Freisetzungsmodifikation) und zur Beeinflussung der mechanischen Festigkeit der Arzneiform, können Cellulose oder Cellulosederivate verwendet werden. Besonders vorteilhaft ist mikrokristalline Cellulose. Diese quillt in wässriger Umgebung auf und führt zu einer verbesserten pH-unabhängigen Freisetzung des Piperzinhamstoffs und seiner Salze.

Den Single-unit Arzneiformen, wie z.B. Tabletten, können zusätzlich noch Schmiermittel zur Erniedrigung der interpartikulären Reibung und zur Herabsetzung der Gleitreibung zwischen Gut- und Matrizenwandung zugesetzt werden. Als Schmiermittel werden Stoffe eingesetzt, die aufgrund ihrer lamellaren Struktur Schichten besitzen, die sich leicht gegeneinander verschieben lassen. Pharmazeutisch einsetzbare organische Substanzen sind z.B. die zweiwertigen Metallsalze, die höheren Fettalkohole und die Polyethylenglykole mit höheren

Molekulargewichten. Besonders vorteilhaft sind die Magnesium- und Calciumsalze höherer Fettsäuren.

Im Falle der single-unit Arzneiformen kann zur Verbesserung der Fließeigenschaften des zu tablettierenden Guts ein Fließregulierungsmittel zugesetzt werden. Dieses bewirkt, dass das zu tablettierende Gut die Matrize der Maschine regelmäßig mit ausreichender Packungsdichte füllt. Der Zusatz eines Fließregulierungsmittels kann insbesondere bei der Direkttablettierung notwendig sein. Stoffe mit einer rein fließregulierenden Wirkung sind hauptsächlich die hochdispersen Kieselsäuren, d.h. die mikronisierten Kieselgele und die pyrolytisch hergestellten Kieselsäuren. Stärken und Talkum sind Substanzen, die als Fließregulierungsmittel- wie auch als Zerfallhilfs- bzw. als Schmiermittel eingesetzt werden können.

Im Falle der single-unit Arzneiform ist für deren großtechnische Herstellung wichtig, dass das zu tablettierende Gut granulatahnliche Eigenschaften wie gute Fließfähigkeit, hohe Schüttdichte und definierte Korngrößenverteilung besitzen. Die Korngröße des zu tablettierenden Guts richtet sich dabei nach der Größe der herzustellenden Tabletten und variiert im allgemeinen zwischen 0,1 – 750 μm . Innerhalb des zu tablettierenden Guts ist eine möglichst einheitliche Korngrößenverteilung wichtig, um ein Entmischen (z.B. beim Rütteln der Tablettenmaschine) und damit einer Anhäufung größerer Partikel im oberen Teil des Guts vorzubeugen, da ansonsten größere Schwankungen in der Dosierung auftreten können. Eine definierte Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung wird durch Klassifizierung (z.B. Naß- oder Trockensiebung) oder durch Granulierung der Ausgangsstoffe erreicht. Die Partikelgröße kann mit Hilfe des in Beispiel 5 beschriebenen Verfahrens gemessen werden. Die Partikelgrößen sollten zu 90% im Bereich zwischen 0,1 - 750 μm liegen. Bevorzugt ist ein Bereich von 20-400 μm .

Der Piperazinhamstoff oder seine Salze können homogen in der Matrix verteilt sein oder von der Matrix umgeben sein. Im letzteren Fall bildet der Wirkstoff einen Kern, der von der Matrixhülle umgeben ist.

Ferner kann die feste Arzneimittelformulierung im Sinne dieser Erfindung aus optischen und geschmacklichen Gesichtspunkten mit einem Farblack überzogen werden. Dieser besteht in der Regel aus einem Bindemittel (z.B. Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol), Gleitmittel (z.B. Talkum) und Farbpigment (z.B. Eisenoxidentpigment, Titandioxid).

Eine bevorzugte feste Arzneimittelformulierung enthält (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon, Laktose, Kollidon SR®, Siliciumdioxid und Magnesiumstearat, wobei 90% der Partikel im Bereich von 0,1 – 750 µm liegen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung des Hydrogensulfats als Salz. Eine Tablette mit dieser Formulierung zeigt eine 60% ige Freisetzung des Piperazinhamstoffs nach 6 Stunden.

Eine weitere bevorzugte Arzneimittelformulierung enthält (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon, Mikrokristalline Cellulose, Laktose, Kollidon SR®, Siliciumdioxid und Magnesiumstearat, wobei 90% der Partikel im Bereich von 0,1 – 750 µm liegen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung des Hydrogensulfats als Salz. Eine Tablette mit dieser Formulierung zeigt eine 80-90 % ige Freisetzung des Piperazinhamstoffs nach 4 Stunden.

Eine weitere bevorzugte feste Arzneimittelformulierung enthält (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon, Laktose, Kollidon SR®, Siliciumdioxid und Magnesiumstearat, wobei 90% der Partikel im Bereich von 0,1 – 750 µm liegen und die Tablette anschließend mit einem Farblack bestehend aus Hydroxypropylmethylcellulose, Talkum, Titandioxid und Eisenoxidpigment überzogen wird. Eine Tablette mit dieser Formulierung zeigt eine 60% ige Freisetzung des Piperazinhamstoffs nach 6 Stunden.

Die erfindungsgemäße Arzneimittelformulierung erhöht die Löslichkeit und die Freisetzung des Piperazinhamstoffs und seiner Salze erheblich. Während bei einer konventionellen Formulierung, bestehend aus (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon, Laktose, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Croscarmellose Natrium und Magnesiumstearat, nur ca. 10% nach 8-10 Stunden bei pH 6,8 freigesetzt wird, steigert sich die Freisetzung durch die erfindungsgemäße Formulierung auf ca. 60-90%. Der Vorteil der erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung zeigt sich auch in klinischen Studien. Verglichen mit einer konventionellen oralen Formulierung sind die Plasmaspiegel an (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin der behandelten Personen bei Gabe der erfindungsgemäßen Formulierung über einen längeren Zeitraum erhöht (s. Abbildung 11).

Die erfindungsgemäße Formulierung hat alle Eigenschaften, die für eine großtechnische Produktion notwendig sind, wie z.B. gute Fließigenschaften, hohe Schüttdichte, gute

Dosiergenauigkeit, hohe plastische Verformbarkeit und somit leichte Komprimierbarkeit und hohe mechanische Festigkeit der hergestellten Tabletten.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierung wobei (2R)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon mit der Polymer-Matrix, der organischen Säure, dem Schmiermittel und dem Hilfsmittel vermischt und tablettiert wird (Direktablettierung). Die direkte Herstellung von Tabletten erfolgt dabei grundsätzlich über ein Mischen der Pulverbestandteile, Dosierung über die Füllrichtung der Tablettenmaschine und anschließende Verdichtung der Pulvermischung. Bei der Direktablettierung haben die Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung des eingesetzten Piperazinhamstoffs und seiner Salze, Polymer-Matrix, organische Säure und Hilfsmittel einen erheblichen Einfluß auf die großtechnische Herstellung der Tabletten. Diese sind daher vor dem Mischen der Pulverbestandteile einzeln zu klassifizieren (z.B. durch Sieben). Alternativ können die gesamte Pulvermischung oder einzelne Bestandteile der Pulvermischung zusammen klassifiziert (z.B. gesiebt) werden. Die Pulverbestandteile werden, wie in den Beispielen genannt, eingewogen und über einen ausreichend langen Zeitraum in einem Freifall- (z.B. Turbulamischer, V-Mischer) oder Zwangsmischer (z.B. Pflugschamischer, Planetenmischknetzer) gemischt. Insbesondere der Zusatz des Fließregulierungsmittels und Schmiermittels (beide zusammen werden auch als FST-Komplex bezeichnet) erfolgt erst kurz vor der Beschickung der Tablettiermaschine. Dabei ist der FST-Komplex auf das vorgemischte Tablettiergut fein aufzusieben und wie oben beschrieben unterzumischen, wobei die Mischzeit weder zu kurz (inhomogene Verteilung) noch zu lang (Totmischen des Gutes) bemessen sein darf.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierung wobei (2R)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel vor dem Mischen und Tablettieren einem als Granulieren bezeichneten Arbeitsgang unterzogen werden. Nach dem Granulieren und Zusatz des Schmiermittels wird wie oben beschrieben tablettiert. Die Granulierung kann dabei durch stufenweises Vergrößern oder Agglomerieren von Primärteilchen des Pulvergemisches bis zur gewünschten Sekundärgröße (Aufbauende Granulierung) oder durch Zerteilung einer angeteigten Pulvermasse auf die gewünschte Granulatkomgröße (Abbauende Granulierung) erfolgen. Zur Aufbauenden Granulierung zählen z.B. die Tellergranulierung und die Wirbelschichtgranulierung. Die Abbauende Granulierung kann

z.B. durch Kompaktierung der Ausgangsstoffe und anschließende mechanische Zertellung und Siebung der Komprimat erfolgen. Die Abbauende oder Aufbauende Granulierung kann dabei feucht (z.B. Klebstoff- oder Krustengranulate) oder trocken (z.B. Brikett- oder Schmelzerstarrungsgranulate) erfolgen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel (bevorzugt Cellulose, Cellulosederivate und Lactose) mittels Extrusion und anschließender Sphäronisation zu Pellets verarbeitet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die organische Säure und die Hilfsmittel (bevorzugt Cellulose, Cellulosederivate und Lactose) mittels Extrusion und anschließender Sphäronisation zu Pellets verarbeitet werden. Die den Wirkstoff enthaltenden Pellets werden anschließend mit der Polymer-Matrix überzogen (bevorzugt Cellulosederivate, Acrylderivate, Vinylpolymere und Schellack). Unter Umständen können die Wirkstoff haltigen Pellets vor dem Auftrag der Polymer-Matrix mit einem subcoat (bevorzugt Cellulosederivate und Vinylpolymere) überzogen werden. Funktion des subcoat ist die Verhinderung von Inkompatibilitäten zwischen (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon und der Polymer-Matrix bzw. eine vorzeitige Diffusion von (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon in die Polymer-Matrix während der Pelletlagerung.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon und die Hilfsmittel (bevorzugt Cellulose, Cellulosederivate und Lactose) mittels Extrusion und anschließender Sphäronisation zu Pellets verarbeitet werden. Die den Wirkstoff enthaltenden Pellets werden anschließend mit der organischen Säure und der Polymer-Matrix überzogen (bevorzugt Cellulosederivate, Acrylderivate, Vinylpolymere und Schellack). Unter Umständen können die Wirkstoff haltigen Pellets vor dem Auftrag der Polymer-Matrix mit einem subcoat (bevorzugt Cellulosederivate und Vinylpolymere) überzogen werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel mittels Direktpelletierung zu Pellets verarbeitet werden. Dabei werden die Ausgangsstoffe gemischt und mittels einer Bindemittellösung (Naßgranulierung) oder geschmolzenen Zusatzstoffen (z.B. Fette) zu Pellets verarbeitet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel mittels Sprühtrocknung oder Sprüherstarrung zu Pellets verarbeitet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären erfindungsgemäßen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel mittels Rotorgranulierung zu Pellets verarbeitet werden.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierung wobei die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel durch das Auftragen in Schichten auf (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon zu Pellets verarbeitet werden (Layering).

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel durch das Auftragen in Schichten auf einen Wirkstoff-freien Kern (sogenannte Non-pareils) zu Pellets verarbeitet werden. Bei diesem Verfahren wird in der Regel zunächst (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon auf einen Wirkstoff freien Kern (sogenannte Non-pareils) aufgetragen. Anschließend wird die organische Säure aufgetragen. Zum Abschluß des Verfahrens werden die Pellets mit einer Polymer-Matrix (bevorzugt Cellulosederivate, Acrylderivate, Vinylpolymere und Schellack) überzogen. Unter Umständen

können die Pellets vor dem Auftrag der Polymer-Matrix mit einem subcoat (bevorzugt Cellulosederivate und Vinylpolymere) überzogen werden.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Abfüllung der hergestellten Pellets in pharmazeutisch verwendete Kapseln (bevorzugt Gelatinekapseln, Stärkekapseln oder Cellulosederivatkapseln) bzw. der Verpressung der hergestellten Pellets zu Tabletten. Die Abfüllung der Pellets in Kapseln oder Verarbeitung der Pellets zu Tabletten kann gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren Hilfsmitteln erfolgen (bevorzugt Cellulose, Cellulosederivate, Lactose, Schmiermittel und Fließregulierungsmittel).

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon mit der Polymer-Matrix, der organischen Säure, dem Schmiermittel und den Hilfsmitteln vermischt und anschließend mittels Direkttablettierung zu Minitabletten (bevorzugter Tablettendurchmesser 1 – 5 mm) verarbeitet werden.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierung wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel vor dem Mischen und Tablettieren einem als Granulieren bezeichneten Arbeitsgang unterzogen werden. Nach dem Granulieren und Zusatz des Schmiermittels werden die Ausgangsstoffe zu Minitabletten (bevorzugter Tablettendurchmesser 1 – 5 mm) verarbeitet.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Abfüllung der hergestellten Minitabletten in pharmazeutisch verwendete Kapseln (bevorzugt Gelatinekapseln, Stärkekapseln oder Cellulosederivatkapseln). Die Abfüllung der Minitabletten in Kapseln kann ggfs. unter Zusatz von weiteren Hilfsmitteln erfolgen (bevorzugt Cellulose, Cellulosederivate, Lactose).

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen festen Arzneimittelformulierung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen. Die entzündliche Erkrankung kann z.B. Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis, Psoriasis oder Atopische Dermatitis sein. Bevorzugt erfolgt die Behandlung eines Patienten, der an einer entzündlichen Erkrankung leidet, durch Gabe einer Tablette am Tag.

Beschreibung der Abbildungen

Abb.1 beschreibt die Löslichkeit des Piperazinhamstoff-Hydrogensulfats in Abhängigkeit vom pH-Wert.

Abb. 2 zeigt den Effekt der Zugabe von SDS (Natriumdodecylsulfat) auf die Freisetzung des Piperazinhamstoff-Hydrogensulfats in Phosphatpufferlösung pH 6,8 (33% Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und 25% Kollidon SR®, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette).

Abb. 3 zeigt den Effekt der Fumarsäure (% , bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette) auf die Freisetzung des Piperazinhamstoff-Hydrogensulfats in Phosphatpufferlösung pH 6,8 (33% Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und 25% Kollidon SR®, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette).

Abb. 4 zeigt den Effekt der Zugabe von unterschiedlichen Konzentrationen an Fumarsäure (% , bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette) auf die Freisetzung des Piperazinhamstoff-Hydrogensulfats in Phosphatpufferlösung pH 6,8 (33% Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und 25% Kollidon SR®, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette).

Abb. 5 zeigt den Effekt des pH-Werts auf die Freisetzung des Piperazinhamstoff-Hydrogensulfats (33% Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat, 25% Kollidon SR und 16% Fumarsäure, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette).

Abb. 6 zeigt den Effekt des pH-Werts auf die Freisetzung des Piperazinhamstoff-Hydrogensulfats (33% Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat, 12,5% Kollidon SR® und 16% Fumarsäure, bezogen auf Gesamtgewicht der Tablette).

Abb. 7 zeigt den Effekt des pH-Werts auf die Freisetzung des Piperazinhamstoff-Hydrogensulfats (33% Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat, 25% Kollidon SR®, 16% Fumarsäure und 10% Mikrokristalline Cellulose, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette).

Abb. 8 zeigt die mittels Laserdiffraktometrie bestimmte Partikelgrößenverteilung einer typischen Pulverpräßmasse zur Direkttablettierung.

Abb. 9 zeigt den Effekt der Zugabe von unterschiedlichen Polymer-Matrices (Beispiele 3-9) auf die Freisetzung des Piperazinhamstoff-Hydrogensulfats in Phosphatpufferlösung pH 6,8.

Abb. 10 zeigt den Effekt der Zugabe von unterschiedlichen organischen Säuren (Beispiele 10-13) auf die Freisetzung des Piperazinhamstoff-Hydrogensulfats in Phosphatpufferlösung pH 6,8.

Abb. 11 zeigt in halblogarithmischer Darstellung den Effekt der Arzneistoffformulierung auf in vivo Plasmaspiegel in Menschen nach Gabe von 100 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfats in Form einer konventionellen Oralformulierung, sowie nach Gabe der in Beispiel 1 (Matrixtablette C) und 2 (Matrixtablette E) genannten Formulierungen.

Beispiele**Beispiel 1 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung**

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

100 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

69 mg Laktose

75 mg Kollidon SR®

50 mg Fumarsäure

3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 2 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

100 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

39 mg Laktose

75 mg Kollidon SR®

50 mg Fumarsäure

30 mg Mikrokristalline Cellulose

3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat, Kollidon SR® und Mikrokristalline Cellulose werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle

Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 3 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

100 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

104 mg Laktose

40 mg Precirol® ATO 5

50 mg Fumarsäure

3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und Precirol® ATO 5 (Glyceroldipalmitostearat) werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 4 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

100 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

104 mg Laktose

40 mg Compritol® 888 ATO

50 mg Fumarsäure

3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und Compritol® 888 ATO (Glyceroldibehenat) werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für

weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 5 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

100 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

69 mg Laktose

75 mg Carbopol® 71 G

50 mg Fumarsäure

3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und Carbopol 71 G® (quervernetztes Polyacrylat) werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 6 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

100 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

69 mg Laktose

75 mg Xantural® 75

50 mg Fumarsäure

3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und Xantural® 75 (Xanthan Gum) werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt.

Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 7 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

100 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

84 mg Laktose

60 mg Ethylcellulose 100

50 mg Fumarsäure

3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und Ethylcellulose 100 werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 8 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

100 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

10 mg Laktose

134 mg Celluloseacetatbutyrat 171-15 PG

50 mg Fumarsäure

3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und Celluloseacetatbutyrat 171-15 PG (Celluloseacetatbutyrat) werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere

5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 9 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

100 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

94 mg Laktose

50 mg Hydroxypropylmethylcellulose K 15 M

50 mg Fumarsäure

3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und Hydroxypropylmethylcellulose K 15 M werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 10 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

100 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

69 mg Laktose

75 mg Kollidon SR®

50 mg Glutarsäure

3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Glutarsäure, gesiebt, wird

hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 11 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

100 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

69 mg Laktose

75 mg Kollidon SR®

50 mg Weinsäure

3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Weinsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 12 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

100 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

69 mg Laktose

75 mg Kollidon SR®

50 mg Adipinsäure

3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Adipinsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses

Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 13 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

100 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

69 mg Laktose

75 mg Kollidon SR®

50 mg Ascorbinsäure

3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Ascorbinsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 14 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung mit anschließender Filmlackierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

100 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

82,5 mg Laktose

60 mg Kollidon SR®

50 mg Fumarsäure

3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

4,5 mg Magnesiumstearat

7,6 mg Hydroxypropylmethylcellulose, Visk. 5

1,5 mg Talkum

5,9 mg Titandioxid, E 171

0,02 mg Eisenoxidpigment Gelb, E 172 (EOP Gelb)

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse (Tablettenkerne). Talkum, Eisenoxidpigment Gelb und Titandioxid werden unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) in Wasser suspendiert (Farbstoff-Suspension). Hydroxypropylmethylcellulose wird unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) in Wasser gelöst (Bindemittel-Lösung). Farbstoff-Suspension und Bindemittel-Lösung werden unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) vereinigt (Filmlack). Der hergestellte Filmlack wird unter Wärmezuführung in einem Trommelcoater auf die Tablettenkerne aufgesprüht, wobei das verwendete Wasser verdunstet.

Beispiel 15 Herstellung einer Matrixtablette mittels Direkttablettierung mit anschließender Filmlackierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

300 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

247,5 mg Laktose

180 mg Kollidon SR®

150 mg Fumarsäure

9 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

13,5 mg Magnesiumstearat

10,1 mg Hydroxypropylmethylcellulose, Visk. 5

2 mg Talkum

7,8 mg Titandioxid, E 171

0,03 mg Eisenoxidpigment Gelb, E 172 (EOP Gelb)

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse erfolgt

mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse (Tablettenkerne). Talkum, Eisenoxdpigment Gelb und Titandioxid werden unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) in Wasser suspendiert (Farbstoff-Suspension). Hydroxypropylmethylcellulose wird unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) in Wasser gelöst (Bindemittel-Lösung). Farbstoff-Suspension und Bindemittel-Lösung werden unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) vereinigt (Filmlack). Der hergestellte Filmlack wird unter Wärmezuführung in einem Trommelcoater auf die Tablettenkerne aufgesprüht, wobei das verwendete Wasser verdunstet.

Beispiel 16 Herstellung von Minitabletten mittels Direkttablettierung

10 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

6,9 mg Laktose.

7,5 mg Kollidon SR®

5 mg Fumarsäure

0,3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

0,3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse zu Minitabletten erfolgt mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse. Die hergestellten Minitabletten werden in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

Beispiel 17 Herstellung von Minitabletten mit anschließender Filmlackierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

10 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

8,25 mg Laktose

6 mg Kollidon SR®

5 mg Fumarsäure

0,3 mg Hochdisperses Siliziumdioxid

0,45 mg Magnesiumstearat

0,76 mg Hydroxypropylmethylcellulose, Visk. 5

0,15 mg Talkum

0,59 mg Titandioxid, E 171

0,002 mg Eisenoxidpigment Gelb, E 172 (EOP Gelb)

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat und Kollidon SR® werden einzeln gesiebt und in genannter Reihenfolge in der Turbula für 10 min gemischt. Fumarsäure, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Hochdisperses Siliziumdioxid, gesiebt, wird hinzugefügt und alle Bestandteile für weitere 5 min in der Turbula gemischt. Magnesiumstearat, gesiebt, wird aufgestreut und alle Bestandteile für weitere 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Tablettierung der Pulverpreßmasse zu Minitabletten erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse (Tablettenkerne). Talkum, Eisenoxidpigment Gelb und Titandioxid werden unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) in Wasser suspendiert (Farbstoff-Suspension). Hydroxypropylmethylcellulose wird unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) in Wasser gelöst (Bindemittel-Lösung). Farbstoff-Suspension und Bindemittel-Lösung werden unter Rühren (z.B. Ultra-Turrax Mixer oder Kolloidmühle) vereinigt (Filmlack). Der hergestellte Filmlack wird unter Wärmezuführung in einem Trommelcoater auf die Tablettenkerne aufgesprüht, wobei das verwendete Wasser verdunstet. Die hergestellten Minitabletten werden in Hartgelatinekapselformen abgefüllt.

Beispiel 18 Herstellung einer Matrixtablette nach Granulierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:

100 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

72 mg Laktose

75 mg Kollidon SR®

50 mg Fumarsäure

3 mg Magnesiumstearat

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat, Kollidon SR® und Fumarsäure werden in einen Wirbelschichtgranulator eingebracht und unter Einsprühen von Wasser granuliert. Auf das getrocknete Granulat wird Magnesiumstearat aufgestreut und für 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Die Tablettierung des Granulats erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufertablettenpresse.

Beispiel 19 Herstellung von Minitabletten nach Granulierung

Zusammensetzung pro Grundeinheit:**10 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat****7,2 mg Laktose****7,5 mg Kollidon SR®****5 mg Fumarsäure****0,3 mg Magnesiumstearat**

Laktose, Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat, Kollidon SR® und Fumarsäure werden in einen Wirbelschichtgranulator eingebracht und unter Einsprühen von Wasser granuliert. Auf das getrocknete Granulat wird Magnesiumstearat aufgestreut und für 30 Sekunden in der Turbula gemischt. Die Tablettierung des Granulats zu Minitabletten erfolgt anschließend mittels einer Exzenter- oder Rundläufer-tablettenpresse. Die hergestellten Minitabletten werden in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

Beispiel 20 Herstellung von Pellets mittels Extrusion und Sphäronisation**Zusammensetzung pro Kapsel:****60 mg Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat****30 mg Mikrokristalline Cellulose****10 mg Fumarsäure****25,5 mg Eudragit® NE 30 D****4,25 mg Talkum****0,18 mg Wasserfreies hochdisperses Siliziumdioxid**

Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat, Mikrokristalline Cellulose und Fumarsäure werden mittels eines Nica-Pelletiersystems zu Pellets verarbeitet. Bei diesem Verfahren werden zunächst Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat, Mikrokristalline Cellulose und Fumarsäure trocken vermisch. Die Pulvermischung wird anschließend unter Zusatz von Wasser extrudiert. Die Verarbeitung des Extrudats zu Pellets erfolgt unter Verwendung eines Sphäronizers. Eine wäßrige Suspension bestehend aus Eudragit® NE 30 D und Talkum wird unter Wärmezuführung mittels eines Wirbelschichtgranulators mit Wursterinsatz auf die Pellets gesprüht. Die Abfüllung der filmlackierten Pellets in Hartgelatine kapseln erfolgt unter Zusatz von Siliziumdioxid.

Beispiel 21 Messung der Freisetzung von Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat

Messung der Wirkstofffreisetzung erfolgt nach einer Einkompartimentmethode (Blattrührer-Apparatur), wie im Amerikanischen Arzneibuch USP XXIV beschrieben. Die Freisetzung des Piperazinhamstoff-Hydrogensulfats wurde bei pH 1 (0,1 N Salzsäure) und in Phosphatpufferlag. pH 4,5 und 6,8 (Zusammensetzung siehe USP XXIV) untersucht. Zur Einstellung von Sink-Bedingungen, diese gewährleisten, dass die Freisetzung von Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat primär durch die Formulierung kontrolliert ist, erfolgt bei Bedarf ein Zusatz an Tensid (SDS) oder Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin zu dem Freisetzungsmedium.

Beispiel 22 Messung der Partikelgröße

Die Partikelgröße von Piperazinhamstoff-Hydrogensulfat, Laktose, Kollidon SR[®], Fumarsäure, Mikrokristalliner Cellulose oder den in Beispiel 1 bis 9 genannten Pulvern mischungen wurde mittels Laserdiffraktometrie (Möller, R.H., Schuhmann, R., Teilchengrößenmessung in der Laborpraxis, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1996) bestimmt. Als Meßparameter wurde die Volumenverteilung der Partikelgrößen herangezogen.

Ansprüche

1. Feste Arzneimittelformulierung enthaltend (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich eine Polymer-Matrix, eine organische Säure, ein Schmiermittel und ein oder mehrere Hilfsmittel enthält und dass die Partikelgrößen der Pulvermischungen zu 90% im Bereich zwischen 0,1 und 750 µm liegen.
2. Feste Arzneimittelformulierung nach Anspruch 1 wobei die Polymer-Matrix aus der Gruppe bestehend aus Cellulosederivate, Acrylderivate, Vinylpolymere, Polyanhydride, Polyester Polyorthoester, Polyurethane, Polycarbonate, Polyphosphazene, Polyacetale, Polysaccharide, Zuckerester, Diethylenglycol-monoethylether, Diethylenglycol-monopalmitostearat, Ethylenglycol-monopalmitostearat, Glycerol-behenate und Glycerol-dibehenate, Glycerol-distearate und Glycerolpalmitostearate, Glycerol-monooleat 40, Glycerol-monostearat 40-55, Macrogolglycerol-laurate, Macrogolglycerol-stearate, Propylenglycol-monopalmitostearat, Chitosan, Galaktomannan, Pektin, Schellack und Alginate ausgewählt ist.
3. Feste Arzneimittelformulierung nach Anspruch 1 oder 2 wobei die Polymermatrix aus einem Gemisch von wasserlöslichem Polyvinylpyrrolidon und wasserunlöslichem Polyvinylacetat besteht.
4. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-3 wobei die Polymermatrix folgende Zusammensetzung hat: 80% Polyvinylacetat, 19% Polyvinylpyrrolidon, 0,8% Natriumlaurylsulfat und 0,2% Siliziumdioxid.
5. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-4 wobei die organische Säure aus der Gruppe bestehend aus Fumarsäure, Zitronensäure, Tri-natriumcitrat, Na-hydrogencitrat, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Maleinsäureanhydrid, Weinsäure, Adipinsäure, Na-hydrogenphosphat, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Glutarsäureanhydrid, Kaliumsorbat und Sorbinsäure ausgewählt ist.
6. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-5 wobei zusätzlich ein Schmiermittel zugesetzt wird.

7. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-6 wobei das Hilfsmittel Laktose, Calciumdiphosphat, Mannit oder eine Stärke ist.
8. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-7 wobei sie als zusätzliches Hilfsmittel mikrokristalline Cellulose enthält.
9. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-8 wobei sie zusätzlich ein Fließregulierungsmittel enthält.
10. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-9 wobei die Partikelgrößen der Pulvermischungen zu 90% im Bereich zwischen 20 und 400 μm liegen.
11. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-10 wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon homogen in der Matrix verteilt ist.
12. Feste Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-11 wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon von der Matrix umgeben ist.
13. Verfahren zur Herstellung einer festen Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-12 wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon mit einem oder mehreren Hilfsmitteln, der Polymer-Matrix, der organischen Säure, und dem Schmiermittel vermischt wird und tablettiert wird, wobei alle Substanzen in Pulverform vorliegen und entweder vor dem Mischen einzeln oder nach dem Mischen zusammen klassifiziert werden.
14. Verfahren zur Herstellung einer festen Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-12 wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon mit einem oder mehreren Hilfsmitteln, der Polymer-Matrix und der organischen Säure vermischt und dann granuliert wird, anschließend das Schmiermittel zugesetzt wird und dann tablettiert wird.
15. Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-12 wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die

organische Säure und die Hilfsmittel mittels Extrusion und anschließender Sphäronisation zu Pellets verarbeitet werden.

16. Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-12, wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel gemischt und mittels einer Bindemittellösung oder geschmolzenen Zusatzstoffen zu Pellets verarbeitet werden.
17. Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-12, wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel mittels Sprühtrocknung oder Sprüherstarrung zu Pellets verarbeitet werden.
18. Verfahren zur Herstellung einer festen multipartikulären Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-12, wobei (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon, die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel mittels Rotorgranulierung zu Pellets verarbeitet werden.
19. Verfahren zur Herstellung einer festen Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-12, wobei die Polymer-Matrix, die organische Säure und die Hilfsmittel durch das Auftragen in Schichten auf (2*R*)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder ein Salz hiervon zu Pellets verarbeitet werden.
20. Verwendung einer festen Arzneimittelformulierung nach einem der Ansprüche 1-12 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen.
21. Verwendung nach Anspruch 20 wobei die entzündliche Erkrankung Multiple Sklerose ist.
22. Verwendung nach Anspruch 20 wobei die entzündliche Erkrankung Rheumatoide Arthritis ist.
23. Verwendung nach Anspruch 20 wobei die Erkrankung Psoriasis ist.

24. Verwendung nach Anspruch 20 wobei die Erkrankung Atopische Dermatitis ist.

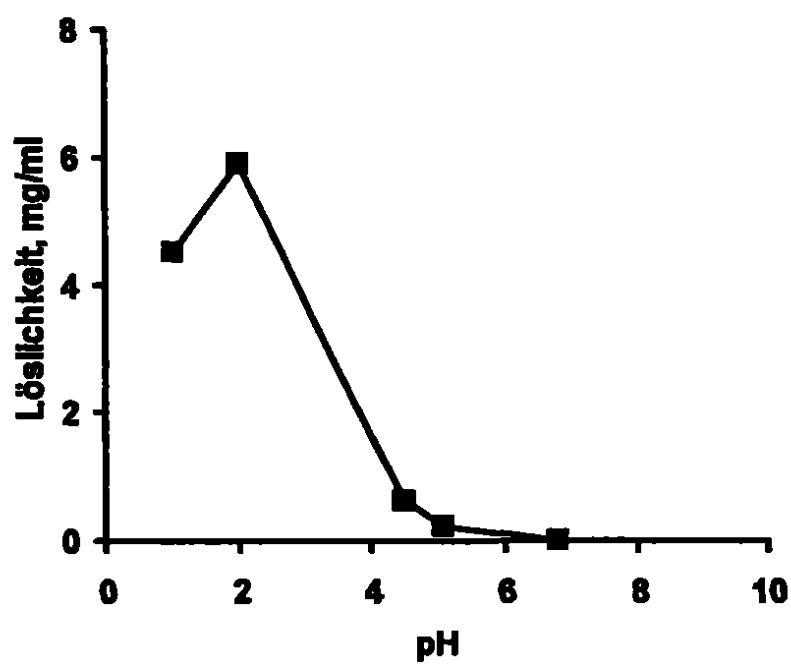


Fig.1

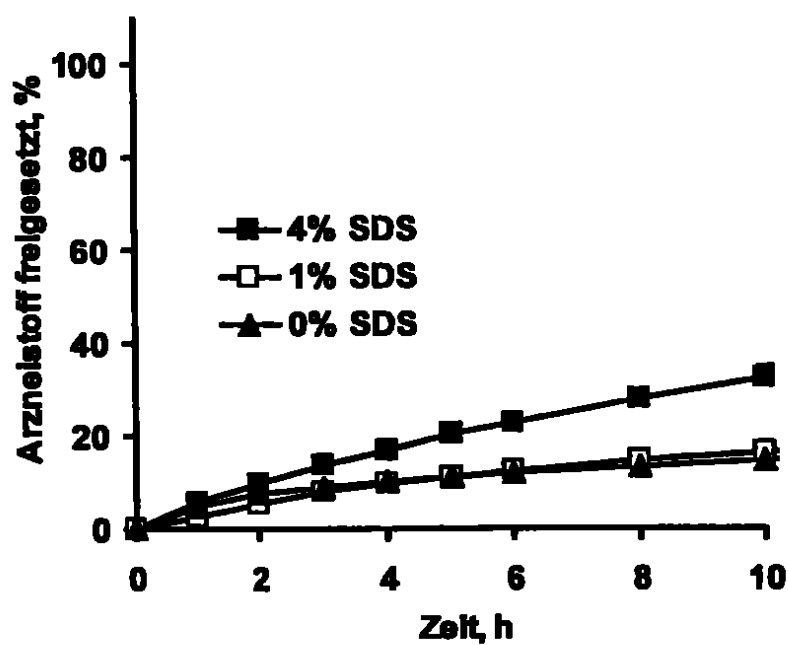


FIG. 2

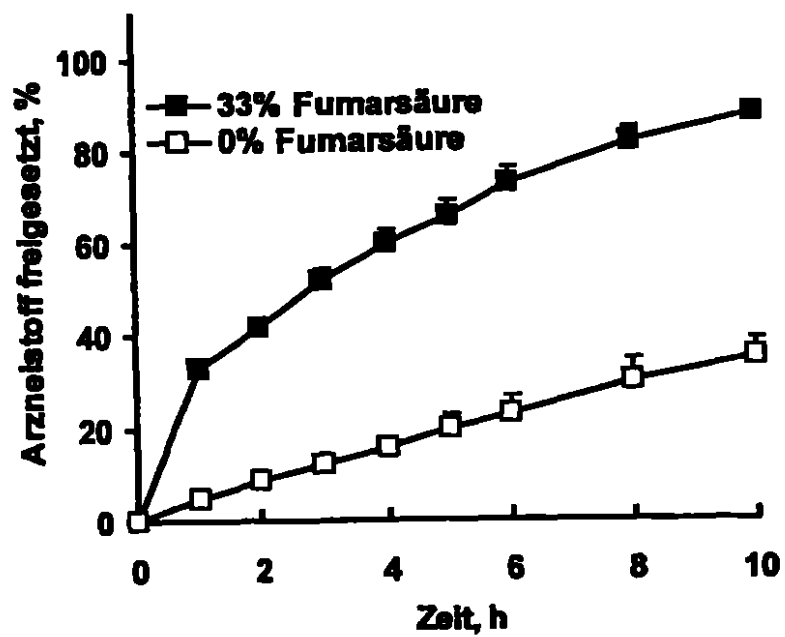


FIG.3

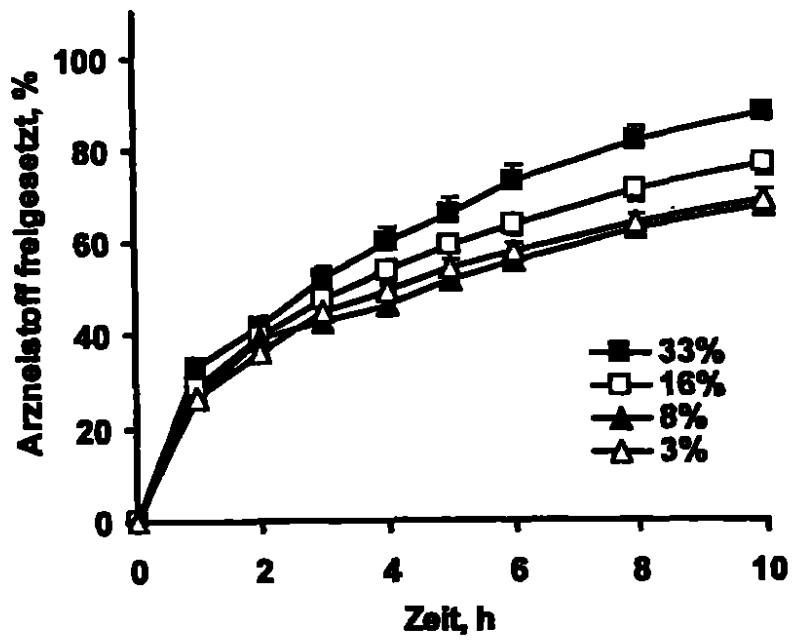


FIG. 4

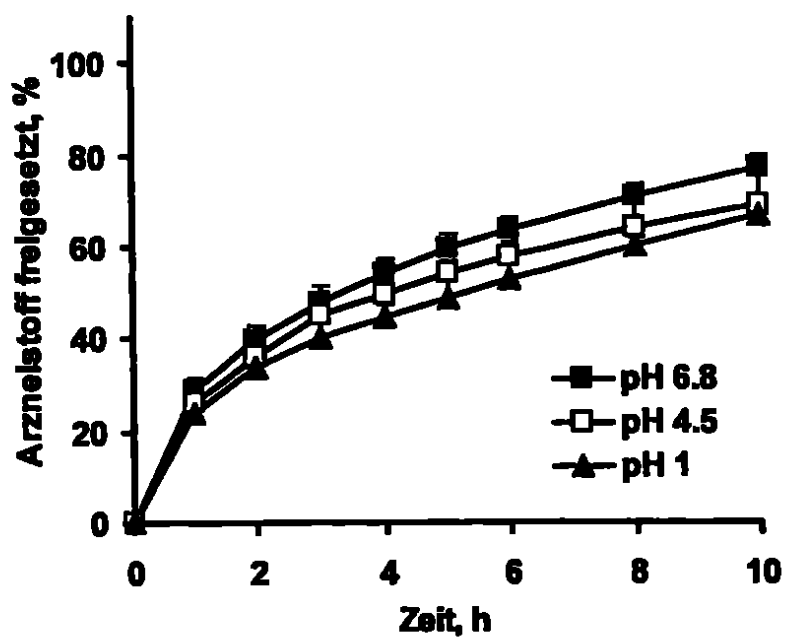


Fig. 5

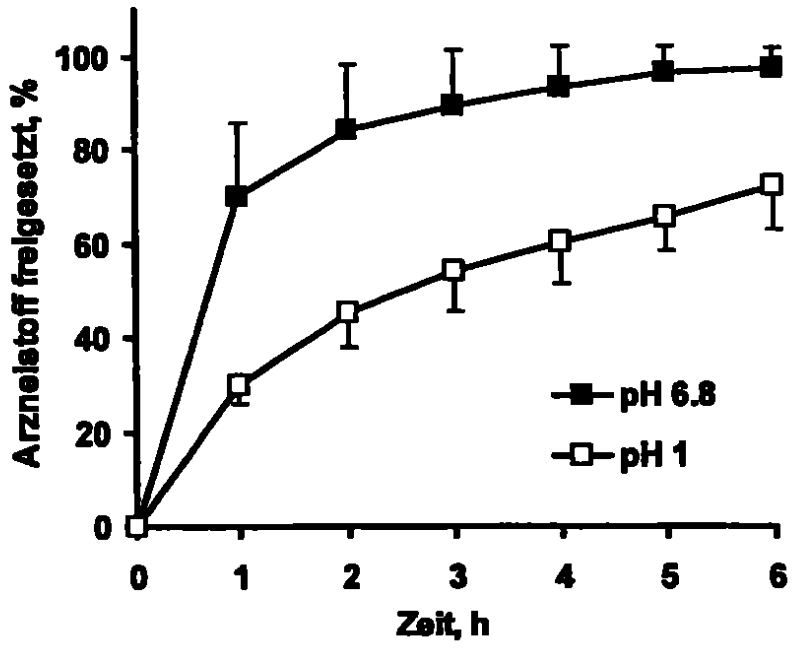


Fig. 6

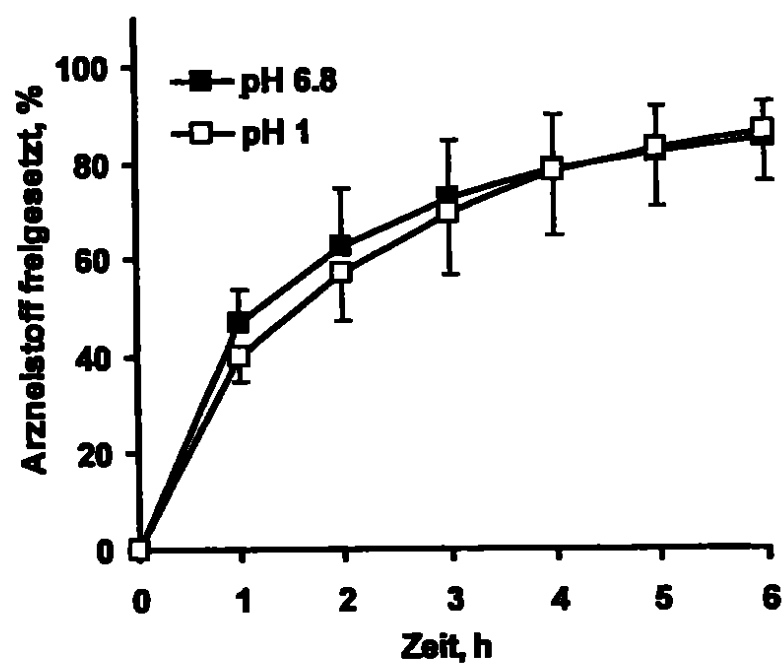


FIG. 7

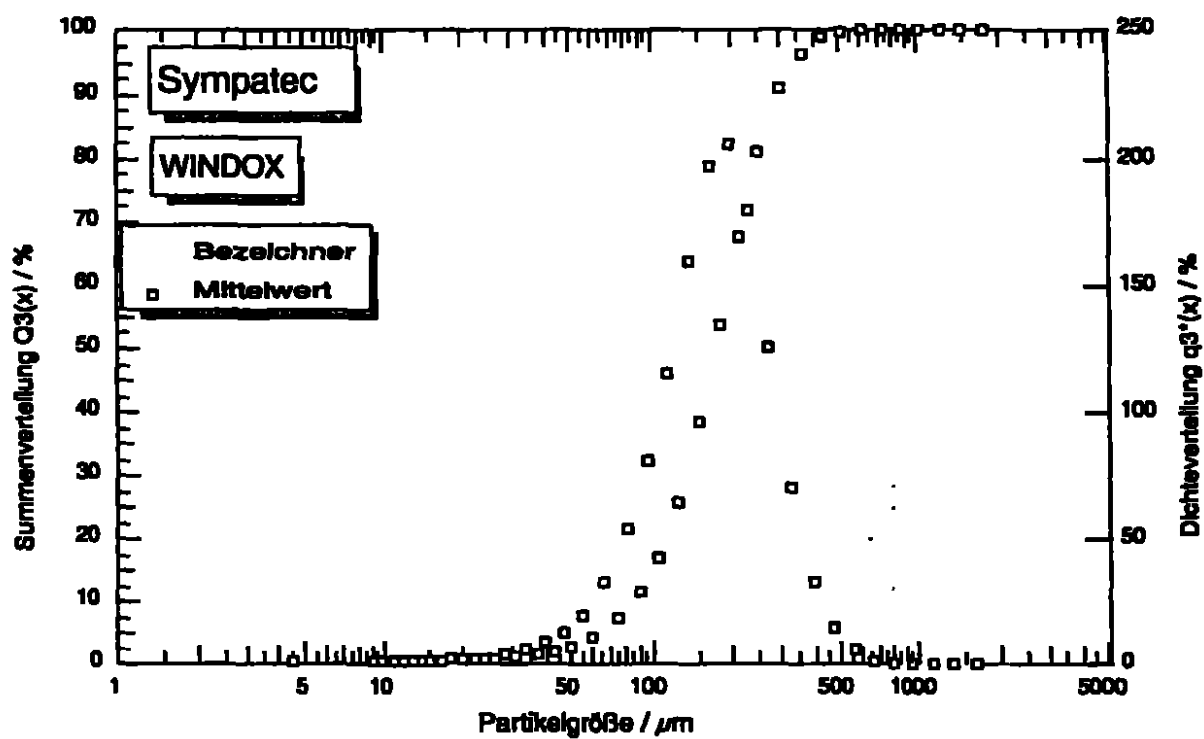


FIG. 8

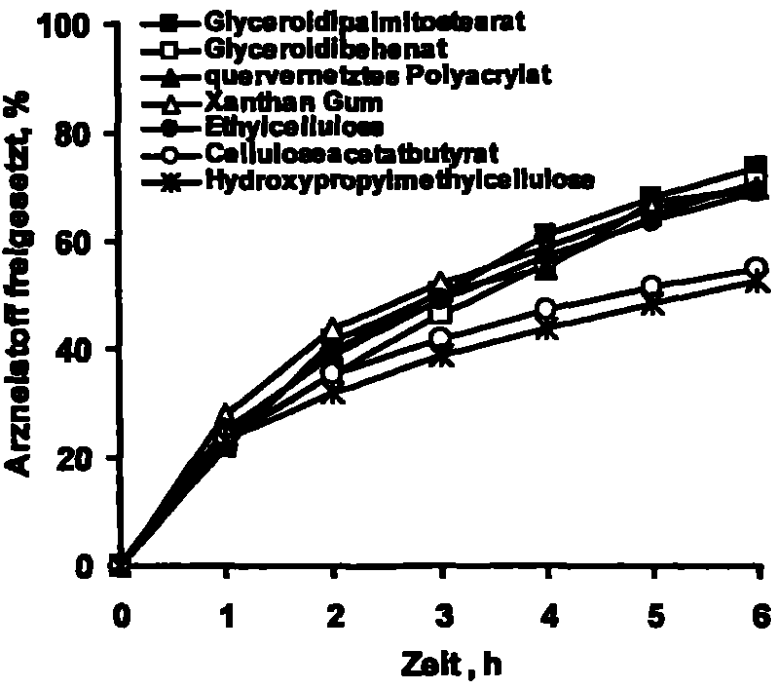


FIG. 9

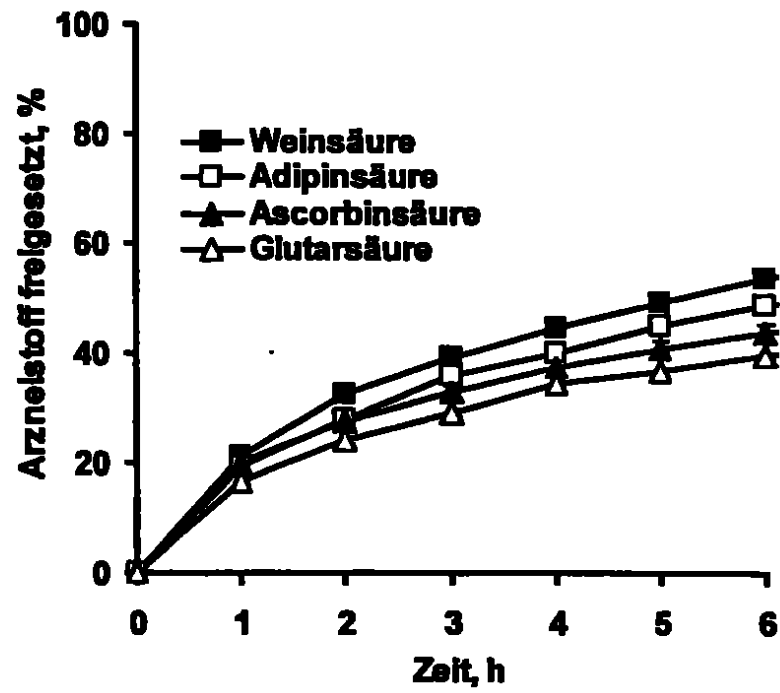


FIG. 10

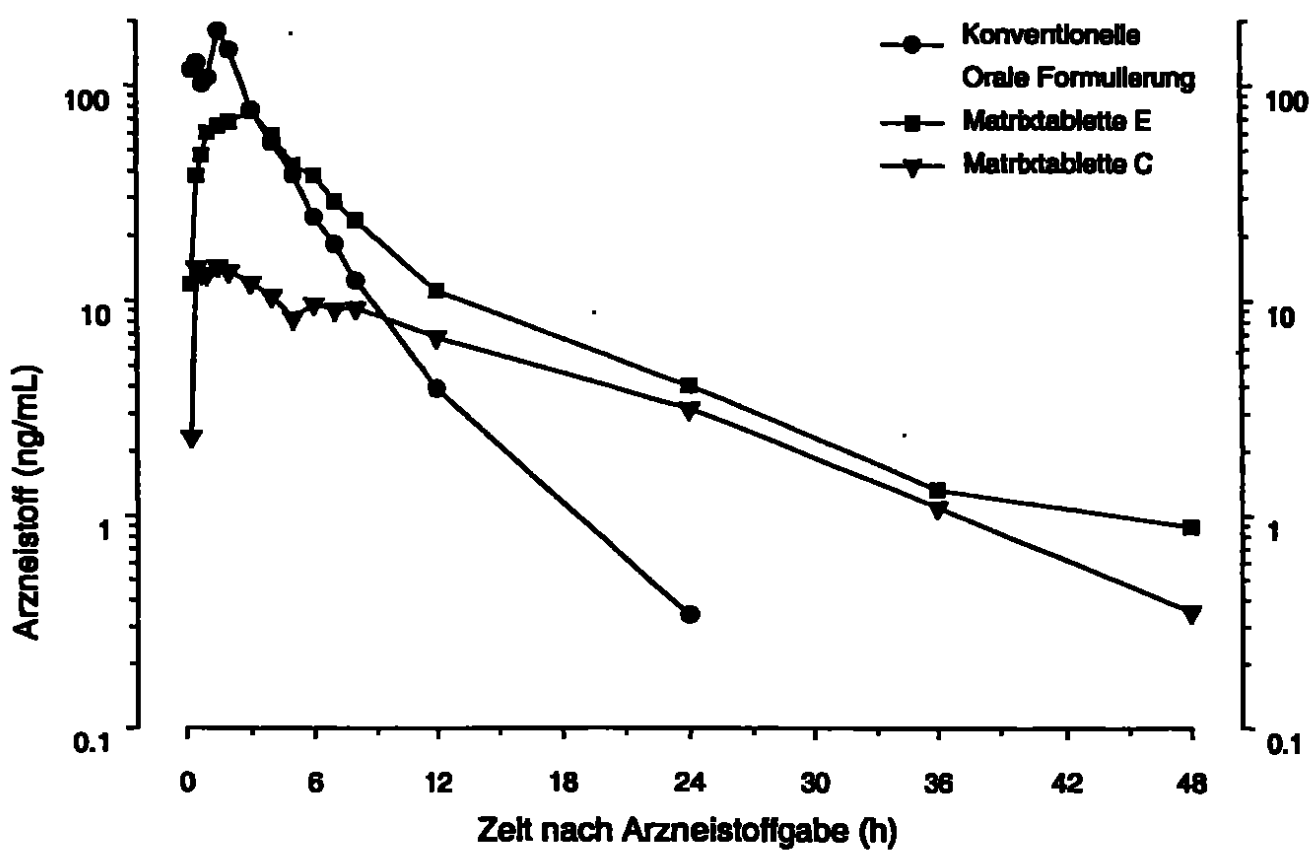


FIG. 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/11229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/50 A61K31/495 A61P17/00
 A61P17/06 A61P19/02 A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, PASCAL, SCISEARCH, CANCERLIT

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STREUBEL A ET AL: "pH-independent release of a weakly basic drug from water-insoluble and -soluble matrix tablets" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 67, no. 1, June 2000 (2000-06), pages 101-110. XP004196077 ISSN: 0168-3659 cited in the application page 102, column 1, paragraph 3 -column 2, paragraph 3 Seite 103, Spalte 1, Kapitel 2.2 page 104, column 1, paragraph 3 -page 105, column 1, paragraph 2 page 104; figure 1 page 105; figure 2 Seite 107- Seite 110, Kapitel 3.3 page 102, column 1, paragraph 3 -column 2, -/-	1-19
Y		20-24

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles 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

20 December 2002

Date of mailing of the international search report

23/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentamt 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albrecht, S

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	paragraph 3 Seite 103, Spalte 1, Kapitel 2.2 page 104, column 1, paragraph 3 -page 105, column 1, paragraph 2 page 104; figure 1 page 105; figure 2 Seite 107- Seite 110, Kapitel 3.3	
Y	WO 98 56771 A (SCHERING AG) 17 December 1998 (1998-12-17) cited in the application page 35, line 20 - line 26 page 124, line 8	20-24
A	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1992 GABR KHAIRY E: "Effect of organic acids on the release patterns of weakly basic drugs from inert sustained release matrix tablets." Database accession no. PREV199344091495 XP002225872 abstract & EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, vol. 38, no. 6, 1992, pages 199-202, ISSN: 0939-6411	1-19
A	EP 1 027 885 A (PFIZER PROD INC) 16 August 2000 (2000-08-16) the whole document	1-19
A	HORUK RICHARD ET AL: "CCR1-specific non-peptide antagonist: Efficacy in a rabbit allograft rejection model." IMMUNOLOGY LETTERS, vol. 76, no. 3, 2 April 2001 (2001-04-02), pages 193-201, XP002225870 ISSN: 0165-2478 Seite 195, Spalte 1, Kapitel 2.8	1-19
A	LIANG MEINA ET AL: "Identification and characterization of a potent, selective, and orally active antagonist of the CC chemokine receptor-1." JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 275, no. 25, 23 June 2000 (2000-06-23), pages 19000-19008, XP002225871 ISSN: 0021-9258 the whole document	20-24

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/11229

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GLABINSKI A R ET AL: "Targeting the chemokine system for multiple sclerosis treatment." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS (LONDON, ENGLAND: 2000) ENGLAND DEC 2001, vol. 2, no. 12, December 2001 (2001-12), pages 1712-1719, XP001097553 ISSN: 1472-4472 the whole document	20,21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Publication No

PCT/EP 02/11229

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9856771	A	17-12-1998	US 6207665 B1	27-03-2001
			AU 735462 B2	12-07-2001
			AU 8625898 A	30-12-1998
			EE 9900565 A	15-06-2000
			WO 9856771 A2	17-12-1998
			EP 1254899 A2	06-11-2002
			EP 0988292 A2	29-03-2000
			HU 0003929 A2	28-05-2001
			JP 2002503239 T	29-01-2002
			NO 996068 A	11-02-2000
			PL 337758 A1	11-09-2000
			SK 171399 A3	12-09-2000
			TR 9903034 T2	21-06-2000
			US 2002177598 A1	28-11-2002
EP 1027885	A	16-08-2000	BR 0000344 A	21-08-2001
			EP 1027885 A2	16-08-2000
			JP 2000229886 A	22-08-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Recherchebericht

PCT/EP 02/11229

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/16 A61K9/20 A61K9/50 A61K31/495 A61P17/00
A61P17/06 A61P19/02 A61P25/00

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 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)

EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, PASCAL, SCISEARCH, CANCERLIT

C. ALS WESENTLICH ANGEZEICHNETE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
X	STREUBEL A ET AL: "pH-independent release of a weakly basic drug from water-insoluble and -soluble matrix tablets" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, Bd. 67, Nr. 1, Juni 2000 (2000-06), Seiten 101-110, XP004196077 ISSN: 0168-3659 in der Anmeldung erwähnt Seite 102, Spalte 1, Absatz 3 -Spalte 2, Absatz 3 Seite 103, Spalte 1, Kapitel 2.2 Seite 104, Spalte 1, Absatz 3 -Seite 105, Spalte 1, Absatz 2 Seite 104; Abbildung 1 Seite 105; Abbildung 2 Seite 107- Seite 110, Kapitel 3.3	1-19
Y	Seite 102, Spalte 1, Absatz 3 -Spalte 2, -/-	20-24

☒ 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" Dieses Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

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

"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 erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Dezember 2002

Absenddatum des internationalen Rechercheberichts

23/01/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Albrecht, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEGEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
	Absatz 3 Seite 103, Spalte 1, Kapitel 2.2 Seite 104, Spalte 1, Absatz 3 -Seite 105, Spalte 1, Absatz 2 Seite 104; Abbildung 1 Seite 105; Abbildung 2 Seite 107- Seite 110, Kapitel 3.3	
Y	WO 98 56771 A (SCHERING AG) 17. Dezember 1998 (1998-12-17) in der Anmeldung erwähnt Seite 35, Zeile 20 - Zeile 26 Seite 124, Zeile 8	20-24
A	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1992 GABR KHAIRY E: "Effect of organic acids on the release patterns of weakly basic drugs from inert sustained release matrix tablets." Database accession no. PREV199344091495 XP002225872 Zusammenfassung & EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, Bd. 38, Nr. 6, 1992, Seiten 199-202, ISSN: 0939-6411	1-19
A	EP 1 027 885 A (PFIZER PROD INC) 16. August 2000 (2000-08-16) das ganze Dokument	1-19
A	HORUK RICHARD ET AL: "CCR1-specific non-peptide antagonist: Efficacy in a rabbit allograft rejection model." IMMUNOLOGY LETTERS, Bd. 76, Nr. 3, 2. April 2001 (2001-04-02), Seiten 193-201, XP002225870 ISSN: 0165-2478 Seite 195, Spalte 1, Kapitel 2.8	1-19
A	LIANG MEINA ET AL: "Identification and characterization of a potent, selective, and orally active antagonist of the CC chemokine receptor-1." JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 275, Nr. 25, 23. Juni 2000 (2000-06-23), Seiten 19000-19008, XP002225871 ISSN: 0021-9258 das ganze Dokument	20-24
	-/-	

C-(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEGEBENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Ver6ffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Behr. Anspruch Nr.
A	GLABINSKI A R ET AL: "Targeting the chemokine system for multiple sclerosis treatment." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS (LONDON, ENGLAND: 2000) ENGLAND DEC 2001, Bd. 2, Nr. 12, Dezember 2001 (2001-12), Seiten 1712-1719, XP001097553 ISSN: 1472-4472 das ganze Dokument _____	20,21

INTERNATIONALER RESEARCHERBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Patentsymbol

PCT/EP 02/11229

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9856771 A	17-12-1998	US 6207665 B1	27-03-2001
		AU 735462 B2	12-07-2001
		AU 8625898 A	30-12-1998
		EE 9900565 A	15-06-2000
		WO 9856771 A2	17-12-1998
		EP 1254899 A2	06-11-2002
		EP 0988292 A2	29-03-2000
		HU 0003929 A2	28-05-2001
		JP 2002503239 T	29-01-2002
		NO 996068 A	11-02-2000
		PL 337758 A1	11-09-2000
		SK 171399 A3	12-09-2000
		TR 9903034 T2	21-06-2000
		US 2002177598 A1	28-11-2002
EP 1027885 A	16-08-2000	BR 0000344 A	21-08-2001
		EP 1027885 A2	16-08-2000
		JP 2000229886 A	22-08-2000

41

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

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 52180AWO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/11229	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 07/10/2002	(Früheste) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 18/10/2001
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

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 Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



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

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

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

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 36.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

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



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7	A61K9/16 A61P17/06	A61K9/20 A61P19/02	A61K9/50 A61P25/00	A61K31/495	A61P17/00
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
B. RESEARCHIERTE GEBIETE					
Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)					
IPK 7 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)					
EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, PASCAL, SCISEARCH, CANCERLIT					
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
X	STREUBEL A ET AL: "pH-independent release of a weakly basic drug from water-insoluble and -soluble matrix tablets" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, Bd. 67, Nr. 1, Juni 2000 (2000-06), Seiten 101-110, XP004196077 ISSN: 0168-3659 In der Anmeldung erwähnt Seite 102, Spalte 1, Absatz 3 -Spalte 2, Absatz 3 Seite 103, Spalte 1, Kapitel 2.2 Seite 104, Spalte 1, Absatz 3 -Seite 105, Spalte 1, Absatz 2 Seite 104; Abbildung 1 Seite 105; Abbildung 2 Seite 107- Seite 110, Kapitel 3.3				1-19
Y	Seite 102, Spalte 1, Absatz 3 -Spalte 2, -/-				20-24
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen					
☒ Siehe Anhang Patentfamilie					
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :					
A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist					
E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist					
L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)					
O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht					
P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist					
T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist					
X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindarischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden					
Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindarischer 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			Abschlußdatum des internationalen Recherchenberichts		
20. Dezember 2002			23/01/2003		
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentstein 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016			Bevollmächtigter Bediensteter Albrecht, S		

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
	Absatz 3 Seite 103, Spalte 1, Kapitel 2.2 Seite 104, Spalte 1, Absatz 3 -Seite 105, Spalte 1, Absatz 2 Seite 104; Abbildung 1 Seite 105; Abbildung 2 Seite 107- Seite 110, Kapitel 3.3	
Y	WO 98 56771 A (SCHERING AG) 17. Dezember 1998 (1998-12-17) in der Anmeldung erwähnt Seite 35, Zeile 20 - Zeile 26 Seite 124, Zeile 8	20-24
A	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1992 GABR KHAIRY E: "Effect of organic acids on the release patterns of weakly basic drugs from inert sustained release matrix tablets." Database accession no. PREV199344091495 XP002225872 Zusammenfassung & EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, Bd. 38, Nr. 6, 1992, Seiten 199-202, ISSN: 0939-6411	1-19
A	EP 1 027 885 A (PFIZER PROD INC) 16. August 2000 (2000-08-16) das ganze Dokument	1-19
A	HORUK RICHARD ET AL: "CCR1-specific non-peptide antagonist: Efficacy in a rabbit allograft rejection model." IMMUNOLOGY LETTERS, Bd. 76, Nr. 3, 2. April 2001 (2001-04-02), Seiten 193-201, XP002225870 ISSN: 0165-2478 Seite 195, Spalte 1, Kapitel 2.8	1-19
A	LIANG MEINA ET AL: "Identification and characterization of a potent, selective, and orally active antagonist of the CC chemokine receptor-1." JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 275, Nr. 25, 23. Juni 2000 (2000-06-23), Seiten 19000-19008, XP002225871 ISSN: 0021-9258 das ganze Dokument	20-24
	-/-	

44

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GLABINSKI A R ET AL: "Targeting the chemokine system for multiple sclerosis treatment." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS (LONDON, ENGLAND: 2000) ENGLAND DEC 2001, Bd. 2, Nr. 12, Dezember 2001 (2001-12), Seiten 1712-1719, XP001097553 ISSN: 1472-4472 das ganze Dokument -----	20,21

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen
PCT/EP 02/11229

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9856771	A	17-12-1998	US	6207665 B1	27-03-2001
			AU	735462 B2	12-07-2001
			AU	8625898 A	30-12-1998
			EE	9900565 A	15-06-2000
			WO	9856771 A2	17-12-1998
			EP	1254899 A2	06-11-2002
			EP	0988292 A2	29-03-2000
			HU	0003929 A2	28-05-2001
			JP	2002503239 T	29-01-2002
			NO	996068 A	11-02-2000
			PL	337758 A1	11-09-2000
			SK	171399 A3	12-09-2000
			TR	9903034 T2	21-06-2000
			US	2002177598 A1	28-11-2002
EP 1027885	A	16-08-2000	BR	0000344 A	21-08-2001
			EP	1027885 A2	16-08-2000
			JP	2000229886 A	22-08-2000

46
u6

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 1 de mayo de 2003 (01.05.2003)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 03/035037 A1**
-
- (51) **Clasificación Internacional de patentes: A 61 K 9/16,**
9/20, 9/50, 31/495, A 61 P 17/00, 17/06, 19/02, 25/00
(21) **Número de solicitud Internacional: PCT/EP02/11229**
(22) **Fecha de presentación Internacional: 7 de octubre de 2002**
(07.01.2002)
(25) **Idioma de la presentación: alemán**
(26) **Idioma de la publicación: alemán**
(30) **Antecedentes de prioridad: 101 52 351.3 18 de octubre de 2001**
(18.10.2001) DE
(71) **Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**
[DE/DE], Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).
(72) **Inventores: KRANZ, Heiko; Spandauer Damm 62, 14059 Berlin (DE),**
VÖLKEL, Christoph; Iltisweg 1, 07749 Jena (DE). LIPP, Ralph; Holzungs-
weg 63, 14169 Berlin (DE). TACK, Johannes; Tharsanderweg 28, 13595
Berlin (DE). WIESINGER, Herbert; Luitpoldstrasse 36, 10781 Berlin (DE).
(81) **Estados designados(nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA,**
BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, 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.
(84) **Estados designados(regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW,**
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente europeas(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).
- Publicado:**
- con informe de búsqueda Internacional .
Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al co-
mienzo de cada edicion regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código
de dos dígitos y de las otras abreviaturas
-

- (54) **Título: Formulación sólida para utilizar como medicamento a base de un**
derivado de piperazinurea
(57) **Resumen: La invención se refiere a una formulación sólida para utilizar co-**
mo medicamento que contiene (2R)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi) metil)carbonil-2-
metil-4-(4-fluoro- bencil)-piperazina o una de sus sales.

Formulación sólida para utilizar como medicamento a base de un derivado de piperazinurea

La invención se refiere a una formulación sólida para utilizar como medicamento que contiene (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)- piperazina o una sal de la misma.

En la WO 98/56771 se describen compuestos de bencilpiperazin-carbamida y especialmente de (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil) carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)- piperazina y sus sales. Estas sustancias son antagonistas del receptor CCR-1 y se usan para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, entre otras la esclerosis múltiple y artritis reumatoide. Además se administran en el caso de soriasis y dermatitis atópica. Con valores de pH básicos presentan una solubilidad muy pobre. A un valor de pH de 1 se disuelven aproximadamente 5 mg/ml de bisulfato de (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)-piperazina, mientras que con un valor de pH de 6,35 o 6,8 sólo se disuelve 0,15 mg/ml ó 0,1 mg/ml. Debido a esa solubilidad muy pobre en el tracto intestinal, no pueden lograrse con formulaciones convencionales de administración oral los niveles plasmáticos uniformes requeridos evitando simultáneamente significativos efectos colaterales. Además de un aumento de la solubilidad en el tracto intestinal, sería deseable que la liberación del principio activo se efectuara de modo controlado a través de un período más prolongado, a fin de prolongar así sustancialmente los intervalos de administración. Simultáneamente también debería ser posible fabricar el medicamento a gran escala.

En la literatura se conocen varios caminos para aumentar la absorción de principios activos de deficiente solubilidad (p. ej. en "Techniques of solubilization of drugs", S. H. Yalkowsky Ed. en Drugs and the Pharmaceutical Sciences). Se recomienda especialmente el uso de promotores

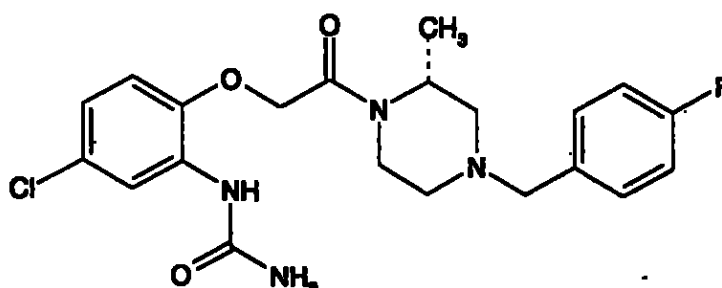
de solubilidad, como por ejemplo, las sustancias tensioactivas para sustancias de muy pobre solubilidad (WO01/05376). Pero este camino no resultó muy adecuado para solucionar la presente dificultad. El agregado de la sustancia tensioactiva SDS al bisulfato de (2R)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)- piperazina sólo produjo un leve aumento de la liberación (ver figura 2).

Otras publicaciones se ocupan del problema de la liberación independiente del pH. Streubel et al. (2000, J. Controlled Release 67, 101-110) describen el agregado de ácidos a un medicamento. Pero el medicamento descrito ya presenta buena disolución a un valor de pH de 6,35 sin el agregado de ácidos (más de 100 mg/ml). Fue la meta de Streubel et al. de compensar las oscilaciones debidas al valor del pH. Ello se logró por adición de ácidos. En la presente invención la dificultad no sólo es la compensación de oscilaciones debidas al pH, sino también aumentar la solubilidad en sí misma. Las propiedades del medicamento descrito por Streubel difieren notablemente de aquellas del presente principio activo (2R)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)-piperazina. Además la formulación sólo se emplea para la fabricación individual de comprimidos, no para una producción a gran escala. Por ello era dudoso, si este método podía aplicarse para solucionar el problema, en el que se basa la invención.

La presente invención soluciona el problema del aumento de la solubilidad y de la liberación independientemente del pH con la simultánea posibilidad de una producción a gran escala a través de una formulación fija del medicamento que contiene (2R)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)-piperazina o una sal de la misma, conteniendo la formulación del medicamento en forma adicional una matriz polimérica, un ácido orgánico y uno o varios excipientes a fin de controlar en forma específica la liberación del medica-

mento independientemente del pH (modificación de liberación) e influir sobre la resistencia mecánica de la forma farmacéutica e incluyéndose el 90% del tamaño de partículas de las mezclas en polvo en el rango de 0,1 a 750µm.

La (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperazina en adelante se denominará piperazinurea y presenta la siguiente estructura:



La preparación de (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido) fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)-piperazina y sus sales se efectúa según el método descrito en el ejemplo 2 de la patente WO98/56771. Las sales de las mismas son por ejemplo clorhidrato, dihidrogenofosfato, bisulfato, sulfato, mesilato, etilsulfonato, malato, fumarato y tartrato.

Las formulaciones sólidas de medicamentos en el sentido de la invención son sistemas de unidad única 'single-unit', como por ejemplo, comprimidos y sistemas de múltiples partículas. Los sistemas de multi-partículas pueden por ejemplo ser granulados, pellets o minicomprimidos. Estos pueden estar envasados en cápsulas de gelatina dura o blanda, o prensados en comprimidos. La forma original mayormente se disuelve en el estómago formando múltiples sub-unidades. Los minidepósitos luego se trasladan sucesivamente del estómago al intestino. Los minidepósitos por lo general pueden atravesar el píloro permaneciendo el esfínter cerrado.

Una matriz polimérica puede seleccionarse del grupo que se com-

pone de derivados de celulosa [por ejemplo metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (p.ej. hidroxipropilmetil-celulosa K 4 M, hidroxipropilmetilcelulosa K 15 M), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetil-celulosa sódica, etilcelulosa (p.ej. etilcelulosa 100), acetato de celulosa (p.ej. acetato de celulosa CA-398-10 NF), ftalato acetato de celulosa, propionato acetato de celulosa, butirato acetato de celulosa (p.ej. butirato acetato de celulosa 171-15 PG), butirato de celulosa, nitrato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa], derivados acrílicos [por ejemplo poliacrilato, poliacrilatos de reticulado transversal (p.ej. polimetacrilatos, polietilacrilatos, etilacrilatos de ácido polimetílico, metilmetacrilato de ácido polimetílico, metilmetacrilato de ácido polimetílico, cloruros de polimetilacrilato, trimetilamonio, metilmetacrilato, cloruros de polietilacrilato, trimetilamonio, metilmetacrilato, copolímeros de dimetilaminoetilmetacrilato, metacrilatos, Carbopol® 971 P, Carbopol® 974 P, Carbopol® 71 G)], polímeros vinílicos (por ejemplo polivinilpirrolidonas, polivinilacetatos, polivinilacetatoftalato), polietilenglicoles, poli-anhídridos, poliéster, poliortoéster, poliuretanos, policarbonato, polifosfacenos, poliacetales, polisacáridos (p.ej. xantatos, goma xántica), éster de azúcar (p.ej. estearato de sacarosa, palmitato de sacarosa, laurato de sacarosa, behenato de sacarosa, oleato de sacarosa, erucato de sacarosa, ésteres de sacarosa con ácidos grasos mezclados), dietilenglicol-monoetiléter (p.ej. Transcutol® P), monopalmitoestearato de dietilenglicol (por ejemplo Hydrine®), monopalmitoestearato de etilenglicol (por ejemplo Montile®), behenato de glicerilo y dibehenatos de glicerilo (por ejemplo Compritol® 888 ATO, Compritol HD 5 ATO y Compritol® E), diestearato de glicerilo, dipalmitoestearato de glicerilo palmitoestearato de glicerilo (por ejemplo Precirol® ATO 5 y Precirol® WL 2155), monooleato de glicerilo 40, (por ejemplo Peceol®), monoestearato de glicerilo 40-55 (por ejemplo Geleol), laurato

de macroglicerilo (por ejemplo Gelucire® 44/14 y Labrafil® M 2130 CS), estearato de macroglicerilo (por ejemplo Gelucire® 50/13), monopalmitato-estearato de propilenglicol (por ejemplo Monosteol®) quitosán, galactomanano, pectina, goma laca y alginatos. Es especialmente adecuada una mezcla física que se compone de acetato de polivinilo insoluble en agua y polivinilpirrolidona soluble en agua como matriz polimérica. Esta mezcla que adicionalmente contiene laurilsulfato sódico y dióxido de silicio, por ejemplo, se comercializa bajo el nombre comercial Kollidon SR® (Kollidon SR, Technical Information, ME 397e, BASF, Julio 2000: 80 % acetato de polivinilo, 19% polivinilpirrolidona, 0,8% de laurilsulfato sódico y 0,2% de dióxido de silicio).

El ácido orgánico puede seleccionarse del grupo integrado por ácido fumárico, ácido cítrico, citrato trisódico, hidrocitrato sódico, ácido ascórbico, ácido maleico, anhídrido maleico, ácido tartárico, ácido adípico, hidrofosfato sódico, ácido succínico, ácido glutárico, anhídrido glutárico, sorbato de potasio y ácido sórbico. Se prefiere el ácido fumárico.

Para el control específico de la liberación del principio activo independientemente del pH (modificación de la liberación) y para influir sobre la resistencia mecánica de la forma farmacéutica pueden usarse excipientes solubles o también insolubles en agua, como por ejemplo, lactosa, difosfato de calcio, manita, sorbita, sacarosa, fructosa, glucosa, almidón o un derivado del almidón. Asimismo pueden usarse mezclas de uno o varios excipientes. Se prefiere la lactosa. De especial preferencia es la lactosa de granulometría gruesa.

Como excipiente adicional para el control específico de la liberación del medicamento independientemente del pH (modificación de liberación) y para actuar sobre la resistencia mecánica de los fármacos, pueden usarse la celulosa y derivados de celulosa. Especialmente ventajosa es la celulosa microcristalina. Esta se hincha en un medio acuoso y pro-

duce una mejor liberación independientemente del pH de la piperazinurea y de sus sales.

A las formas farmacéuticos de unidad simple, como por ejemplo comprimidos, se puede agregar adicionalmente agentes lubricantes para disminuir la fricción entre partículas y reducir la fricción de deslizamiento entre la pared del material y la pared de la matriz. Como agentes lubricantes se usan materiales que debido a su estructura laminar presentan capas, que pueden desplazarse entre sí con facilidad. Son sustancias orgánicas de uso farmacéutico, por ejemplo, los metales saponificados bivalentes, los alcoholes grasos superiores y los polietilenglicoles de pesos moleculares mayores. Son especialmente ventajosas las sales de magnesio y calcio de ácidos grasos superiores.

En el caso de las formas farmacéuticas de unidad simple puede agregarse un agente regulador de flujo para mejorar las propiedades de fluidez del material a prensar en comprimidos. Debido a ello, el material a ser prensado completa de modo constante la matriz de la máquina con suficiente densidad de material. El agregado de un agente regulador de flujo puede ser especialmente necesario en la producción directa de comprimidas. Las sustancias que presentan un efecto puramente regulador del flujo en principio son los ácidos silícicos de alta dispersión, es decir los geles silícicos micronizados y los ácidos silícicos producidos en forma pirolítica. Los almidones y el talco son sustancias que pueden ser empleadas como agentes reguladores de flujo, como también como agentes auxiliares de disgregación o como lubricantes.

En el caso de la forma farmacéutica de unidad simple es importante para la producción a escala industrial, que el material a prensar en comprimidos presente propiedades similares al granulado, como ser buena fluidez, alta densidad aparente a granel y una distribución definida del tamaño de granos. El tamaño de granos del material a comprimir es acor-

de al tamaño de los comprimidos a producir y en general varía entre 0,1-750 μm . Es importante que el material a comprimir presente una distribución del tamaño de granos lo más uniforme posible, a fin de prevenir una separación (p. ej. al vibrar la máquina de comprimir) y con ello una acumulación de partículas de mayor tamaño en el estrato superior del material, dado que caso contrario podrían presentarse mayores oscilaciones en la dosificación. Se logra un tamaño y una distribución de tamaño de partículas definidos a través de la clasificación (p. ej. cribado en húmedo o en seco) o a través de la granulación de las sustancias de partida. El tamaño de partículas puede medirse aplicando el procedimiento descrito en el ejemplo 5. Los tamaños de partículas en un 90% debería ubicarse en el rango de 0,1 - 750 μm . De preferencia es un rango de 20-400 μm .

La piperazinurea o sus sales pueden distribuirse de modo homogéneo en la matriz o estar rodeados por la matriz. En el último caso el principio activo conforma un núcleo rodeado de la envoltura de la matriz.

Además la formulación sólida para utilizarse como medicamento en el sentido de esta invención puede estar cubierta con una laca de color. Este por lo general está compuesto de un aglutinante (por ejemplo hidroxipropilmetil-celulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol), un agente deslizante (p. ej. talco) y un pigmento de color (p. ej. pigmento de óxido de hierro, dióxido de titanio).

Una formulación sólida preferida para utilizarse como medicamento contiene (2R)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi) metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)piperacina o una sal de la misma, lactosa, Kollidon SR®, dióxido de silicio y estearato de magnesio, ubicándose el 90% de las partículas en el rango de 0,1-750 μm . De especial preferencia es el uso del bisulfato como sal. Un comprimido con esta formulación presenta una liberación del 60% de la piperazinurea al cabo de 6 horas.

Otra formulación sólida de preferencia para medicamentos contie-

ne (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi) metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)-piperazina o una sal de la misma, celulosa microcristalina, lactosa, Kollidon SR®, dióxido de silicio y estearato de magnesio, ubicándose el 90% de las partículas en el rango de 0,1-750 μm . De especial preferencia es el uso del bisulfato como sal. Un comprimido con esta formulación presenta una liberación del 80-90% de la piperazinurea al cabo de 4 horas.

Otra formulación sólida de preferencia para medicamentos contiene (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi) metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluorobencil)-piperazina o una sal de la misma, lactosa, Kollidon SR, dióxido de silicio y estearato de magnesio, estando el 90% de las partículas en el rango de 0,1-750 μm y recubriéndose luego el comprimido con una laca de color compuesto de hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio y pigmento de óxido de hierro. Un comprimido con esta formulación presenta una liberación del 60% de la piperazinurea al cabo de 6 horas.

La formulación para utilizar como medicamento conforme la invención aumenta considerablemente la solubilidad y la liberación de la piperazinurea y sus sales. Mientras que en una formulación convencional que se compone de (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro-bencil)-piperazina o una sal de la misma, lactosa, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio sólo se libera aproximadamente 10% luego de 8-10 horas a un valor de pH de 6,8, la liberación aumenta a aprox. 60-90% a través de la formulación según la invención. La ventaja de la formulación para utilizar como medicamento según la invención también se demuestra en estudios clínicos. En comparación con una formulación para administración oral convencional los niveles plasmáticos de (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro-bencil)piperazina se

encuentran aumentados a lo largo de un período más prolongado en pacientes en tratamiento con la formulación conforme la invención (ver figura 11).

La formulación según la invención posee todas las propiedades necesarias para una producción industrial a gran escala, como por ejemplo, buenas propiedades de fluidez, alta densidad aparente a granel, alta exactitud de dosis, elevada deformabilidad plástica y con ello fácil compresión y alta resistencia mecánica de los comprimidos producidos.

Asimismo es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de una formulación sólida para utilizar como medicamento según la invención, en la que se mezclan (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro-bencil)-piperazina o una sal de la misma con la matriz polimérica, el ácido orgánico, el lubricante y el excipiente y se comprimen para producir comprimidos (compresión directa). La producción directa de comprimidos básicamente se efectúa mediante una mezcla de los componentes en polvo, la dosificación a través del dispositivo de carga de la máquina de comprimir y la subsiguiente compactación de la mezcla en polvo. En la compresión directa de comprimidos, el tamaño y la distribución del tamaño de partículas de la piperazinurea y de sus sales, la matriz polimérica, el ácido orgánico y los excipientes tienen considerable importancia en la producción industrial a gran escala de los comprimidos. Por lo tanto previo al mezclado de los componentes en polvo deben ser clasificadas individualmente (por ejemplo a través del tamizado). Alternativamente pueden clasificarse (p.ej. pasar por el tamiz) en conjunto la mezcla completa en polvo o los componentes individuales de la mezcla en polvo. Los componentes en polvo se pesan, como se indica en los ejemplos, y se mezclan por un período suficientemente prolongado en un mezclador de caída libre (por ejemplo mezclador 'Turbula', mezclador en V) o mezclador de circula-

ción forzada (por ejemplo mezclador de reja de arado, amasador-mezclador planetario). El agregado del agente regulador del flujo y del lubricante (ambos en conjunto también se denominan complejo FST) recién se efectúa durante un breve lapso previo a la carga de la máquina de comprimir. El complejo FST debe pasarse por un tamiz fino al agregarlo al material para compresión premezclado y mezclarlo con el mismo del modo antes descrito, debiendo el lapso de mezclado no ser demasiado breve (distribución no homogénea) ni demasiado prolongado (mezcla excesiva del material).

Además la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una formulación sólida para utilizar como medicamento conforme la invención, en el que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro-bencil)piperazina o una sal de la misma, la matriz polimérica, el ácido orgánico y los excipientes previo al mezclado y a la compresión se someten a un proceso de trabajo denominado granulado. Posteriormente al granulado y al agregado del lubricante se efectúa la producción de los comprimidos como se describió anteriormente. La granulación puede llevarse a cabo a través del sucesivo aumento o el aglomerado de partículas primarias de la mezcla en polvo hasta lograr el tamaño secundario deseado (granulado en aumento) o a través de la subdivisión de una masa humedecida del polvo hasta lograr el tamaño deseado de granos (granulado reductivo). Forman parte del granulado en aumento, por ejemplo, la granulación a disco y la granulación de lecho fluidizo. La granulación reductivo puede efectuarse, por ejemplo, por compactación de las sustancias de partida y subsiguiente subdivisión mecánica y tamizado de los comprimidos. Ambos tipos de granulado, en aumento o reductivo, puede efectuarse en húmedo (por ejemplo granulados con adhesivos o de costras) o en seco (por ejemplo granulados en briquetas o de solidificado de fundición).

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de una formulación sólida de múltiples partículas conforme la invención, en el que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido) fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro-bencil)-piperazina o una sal de la misma, la matriz polimérica, el ácido orgánico y los excipientes (de preferencia celulosa, derivados de celulosa y lactosa) se procesan para obtener pellets mediante extrusión y subsiguiente formación de esferas.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de una formulación sólida de múltiples partículas conforme la invención, en el que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido) fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro-bencil)-piperazina o una sal de la misma, el ácido orgánico y los excipientes (de preferencia celulosa, derivados de celulosa y lactosa) se procesan para obtener pellets mediante extrusión y subsiguiente formación de esferas. Los pellets que contienen el principio activo luego son recubiertos con la matriz polimérica (de preferencia derivados de celulosa, derivados acrílicos, polímeros vinílicos y goma laca). En determinadas circunstancias los pellets que contienen el principio activo pueden ser recubiertos, previo al recubrimiento con la matriz polimérica, con un 'subcoat' (de preferencia derivados de celulosa y polímeros vinílicos). Es función de esa capa inferior evitar las incompatibilidades entre la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro-bencil)-piperazina o una sal de la misma y la matriz polimérica, como asimismo una difusión anticipada de la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro-bencil)piperazina o una sal de la misma al interior de la matriz polimérica durante el almacenamiento de los pellets.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de una formulación sólida de múltiples partículas conforme la invención, en el que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido) fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-

(4-fluoro-bencil)-piperazina o una sal de la misma y los excipientes (de preferencia celulosa, derivados de celulosa y lactosa) se procesan para obtener pellets mediante extrusión y subsiguiente formación de esferas. Los pellets que contienen el principio activo son recubiertos luego con el ácido orgánico y la matriz polimérica (de preferencia derivados de celulosa, derivados acrílicos, polímeros vinílicos y goma laca). En determinadas circunstancias los pellets que contienen el principio activo pueden ser recubiertos, previo al recubrimiento con la matriz polimérica, con un 'subcoat' (de preferencia derivados de celulosa y polímeros vinílicos).

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de una formulación sólida de múltiples partículas conforme la invención, en el que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido) fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro-bencil)-piperazina o una sal de la misma, la matriz polimérica, el ácido orgánico y los excipientes se procesan para obtener pellets mediante pelletización directa. Para ello se mezclan las sustancias de partida y se procesan mediante una solución de aglutinantes (granulación húmeda) o sustancias adicionales fundidas (por ejemplo grasas) para obtener pellets.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de una formulación sólida de múltiples partículas conforme la invención, en el que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido) fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro-bencil)-piperazina o una sal de la misma, la matriz polimérica, el ácido orgánico y los excipientes se procesan para obtener pellets mediante secado por pulverización o solidificado por pulverización.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de una formulación sólida de múltiples partículas conforme la invención, en el que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido) fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro-bencil)-piperazina o una sal de la misma, la matriz polimérica, el ácido orgánico y los excipientes se procesan para obtener pellets mediante granulado rotatorio.

diente granulado rotatorio.

Además la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de una formulación sólida para utilizar como medicamento, en el que la matriz polimérica, el ácido orgánico y los excipientes se procesan para obtener pellets mediante la aplicación en capas sobre (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro-bencil)-piperazina o una sal de la misma (Layering).

Además la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de una formulación sólida para utilizar como medicamento, en el que (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi) metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro-bencil)piperazina o una sal de la misma, la matriz polimérica, el ácido orgánico y los excipientes a través de la aplicación en capas sobre un núcleo libre de principio activo (los así llamados 'non-pareils') se procesan para obtener pellets. En este procedimiento por lo general en primer lugar se aplica (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro-bencil)piperazina o una sal de la misma sobre un núcleo libre de principio activo (los así llamados 'non-pareils'). Luego se aplica el ácido orgánico. Al final del procedimiento los pellets se recubren con una matriz polimérica (de preferencia derivados de celulosa, derivados acrílicos, polímeros vinílicos y goma laca). En determinadas circunstancias los pellets que contienen el principio activo pueden ser recubiertos, previo al recubrimiento con la matriz polimérica, con un 'sub-coat' (de preferencia derivados de celulosa y polímeros vinílicos).

Además la invención comprende un procedimiento para envasar los pellets producidos en cápsulas de uso farmacéutico (de preferencia cápsulas de gelatina, de almidón o de derivados de celulosa) o la compresión de los pellets producidos para obtener comprimidos. El envasado de los pellets en cápsulas o el procesamiento de los pellets para obtener comprimidos también puede efectuarse con el agregado de otros exci-

pientes (de preferencia celulosa, derivados de celulosa, lactosa, agentes lubricantes y agentes reguladores del flujo).

Objeto de la invención es además un procedimiento para la obtención de una formulación sólida para utilizar como medicamento, en el que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi) metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro-bencil)-piperazina o una sal de la misma se mezcla con la matriz polimérica, el ácido orgánico, el lubricante y los excipientes, y luego se procesa mediante compresión directa para obtener minicomprimidos (diámetro preferido de los comprimidos 1-5 mm).

Además la invención se refiere a un procedimiento para la obtención de una formulación sólida para utilizar como medicamento, en el que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi) metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro-bencil)-piperazina o una sal de la misma, la matriz polimérica, el ácido orgánico y los excipientes, previo al mezclado y a la compresión para obtener tabletas, son sometidos a un paso de trabajo denominado granulación. Luego de la granulación y el agregado del lubricante, las sustancias de partida son procesadas para obtener mini comprimidos (diámetro preferido de los comprimidos 1-5 mm).

Además la invención comprende un procedimiento para el envasado de los mini comprimidos producidos en cápsulas de uso farmacéutico (de preferencia cápsulas de gelatina, de almidón o de derivados de celulosa). El envasado de los mini comprimidos en cápsulas puede eventualmente también efectuarse con el agregado de otros excipientes (de preferencia celulosa, derivados de celulosa y lactosa).

Objeto de la invención es también el uso de una formulación sólida para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. La enfermedad inflamatoria puede por ejemplo ser esclerosis múltiple, artritis reumatoide, soriasis y dermatitis atópica. De preferencia el tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad infecciosa se

realiza mediante la administración de un comprimido diario.

Descripción de las figuras

En la figura 1 se describe la solubilidad del bisulfato de piperazinurea en relación al valor del pH.

En la figura 2 se muestra el efecto del agregado de SDS (dodecilsulfato sódico) sobre la liberación del bisulfato de piperazinurea en una solución buffer de fosfato de pH 6,8 (33% de bisulfato de piperazinurea y 25% de Kollidon SR®, en relación al peso total del comprimido).

En la figura 3 se muestra el efecto del ácido fumárico (% en relación al peso total del comprimido) sobre la liberación del bisulfato de piperazinurea en una solución buffer de fosfato de pH 6,8 (33% de bisulfato de piperazinurea y 25% de Kollidon SR®, en relación al peso total del comprimido).

En la figura 4 se muestra el efecto del agregado de diferentes concentraciones de ácido fumárico (% en relación al peso total del comprimido) sobre la liberación del bisulfato de piperazinurea en una solución buffer de fosfato de pH 6,8 (33% de bisulfato de piperazinurea y 25% de Kollidon SR®, en relación al peso total del comprimido).

En la figura 5 se muestra el efecto del valor del pH sobre la liberación del bisulfato de piperazinurea (33% de bisulfato de piperazinurea, 25% de Kollidon SR y 16% de ácido fumárico, en relación al peso total del comprimido).

En la figura 6 se muestra el efecto del valor del pH sobre la liberación del bisulfato de piperazinurea (33% de bisulfato de piperazinurea, 12,5% de Kollidon SR® y 16% de ácido fumárico, en relación al peso total del comprimido).

En la figura 7 se muestra el efecto del valor del pH sobre la liberación del bisulfato de piperazinurea (33% de bisulfato de piperazinurea,

25% de Kollidon SR®, 16% de ácido fumárico y 10% de celulosa microcristalina, en relación al peso total del comprimido).

En la figura 8 se muestra la distribución del tamaño de partículas determinado mediante difracción por láser de una masa en polvo a comprimir para la producción directa de comprimidos.

En la figura 9 se muestra el efecto del agregado de diferentes matrices poliméricas (ejemplos 3-9) sobre la liberación del bisulfato de piperazinurea en una solución buffer de fosfato de pH 6,8.

En la figura 10 se muestra el efecto del agregado de diferentes ácidos orgánicos (ejemplos 10-13) sobre la liberación del bisulfato de piperazinurea en una solución buffer de fosfato de pH 6,8.

En la figura 11 se muestra en representación semi-logarítmica el efecto de la formulación para utilizar como medicamento sobre el nivel plasmático in vivo en personas luego de la administración de 100 mg de bisulfato de piperazinurea como formulación convencional para administración oral, así como luego de la administración de las formulaciones indicadas en los ejemplos 1 (comprimido matriz C) y 2 (comprimido matriz E).

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

100 mg	bisulfato de piperazinurea
69 mg	lactosa
75 mg	Kollidon SR®
50 mg	ácido fumárico
3 mg	dióxido de silicio de alta dispersión
3 mg	estearato de magnesio

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea y Kollidon SR® y se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el orden indicado. Se agrega el ácido fumárico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria.

Ejemplo 2 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

100 mg	bisulfato de piperazinurea
39 mg	lactosa
75 mg	Kollidon SR®
50 mg	ácido fumárico
30 mg	celulosa microcristalina
3 mg	dióxido de silicio de alta dispersión
3 mg	estearato de magnesio

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea, Kollidon SR® y la celulosa microcristalina se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el orden indicado. Se agrega el ácido fumárico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria.

Ejemplo 3 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

100 mg	bisulfato de piperazinurea
104 mg	lactosa
40 mg	Precirol® ATO 5
50 mg	ácido fumárico
3 mg	dióxido de silicio de alta dispersión
3 mg	estearato de magnesio

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea y Precirol® ATO 5 (dipalmitoestearato de glicerilo) y se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el orden indicado. Se agrega el ácido fumárico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria.

Ejemplo 4 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

100 mg	bisulfato de piperazinurea
104 mg	lactosa
40 mg	Compritol® 888ATO
50 mg	ácido fumárico
3 mg	dióxido de silicio de alta dispersión
3 mg	estearato de magnesio

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea y Compritol® 888ATO (dibehenato de glicerilo) y se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el orden indicado. Se agrega el ácido fumárico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria.

Ejemplo 5 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

100 mg	bisulfato de piperazinurea
69 mg	lactosa
75 mg	Carbopol® 71 G
50 mg	ácido fumárico
3 mg	dióxido de silicio de alta dispersión
3 mg	estearato de magnesio

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea y Carbopol 71G® (poliacrilato de reticulado transversal) y se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el orden indicado. Se agrega el ácido fumárico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica

o rotatoria.

Ejemplo 6 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

100 mg	bisulfato de piperazinurea
69 mg	lactosa
75 mg	Xantural® 75
50 mg	ácido fumárico
3 mg	dióxido de silicio de alta dispersión
3 mg	estearato de magnesio

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea y Xantural® 75 (goma xántica) y se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el orden indicado. Se agrega el ácido fumárico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria.

Ejemplo 7 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

100 mg	bisulfato de piperazinurea
84 mg	lactosa
60 mg	etilcelulosa 100
50 mg	ácido fumárico
3 mg	dióxido de silicio de alta dispersión

3 mg estearato de magnesio

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea y la etilcelulosa 100, y se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el orden indicado. Se agrega el ácido fumárico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria.

Ejemplo 8 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

- 100 mg bisulfato de piperazinurea
- 10 mg lactosa
- 134 mg butirato acetato de celulosa 171-15 PG
- 50 mg ácido fumárico
- 3 mg dióxido de silicio de alta dispersión
- 3 mg estearato de magnesio

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea y el butirato acetato de celulosa 171-15 PG, y se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el orden indicado. Se agrega el ácido fumárico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria.

Ejemplo 9 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

100 mg	bisulfato de piperazinurea
94 mg	lactosa
50 mg	hidroxipropilcelulosa K 15 M
50 mg	ácido fumárico
3 mg	dióxido de silicio de alta dispersión
3 mg	estearato de magnesio

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea y la hidroxipropilmetilcelulosa K 15 M, y se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el orden indicado. Se agrega el ácido fumárico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria.

Ejemplo 10 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

100 mg	bisulfato de piperazinurea
69 mg	lactosa
75 mg	Kollidon SR®
50 mg	ácido glutárico
3 mg	dióxido de silicio de alta dispersión
3 mg	estearato de magnesio

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea y

Kollidon SR®, y se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el orden indicado. Se agrega el ácido glutárico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria.

Ejemplo 11 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

100 mg	bisulfato de piperazinurea
69 mg	lactosa
75 mg	Kollidon SR®
50 mg	ácido tartárico
3 mg	dióxido de silicio de alta dispersión
3 mg	estearato de magnesio

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea y Kollidon SR®, y se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el orden indicado. Se agrega el ácido tartárico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria.

Ejemplo 12 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión

directa

Composición por unidad base:

100 mg	bisulfato de piperazinurea
69 mg	lactosa
75 mg	Kollidon SR®
50 mg	ácido adipínico
3 mg	dióxido de silicio de alta dispersión
3 mg	estearato de magnesio

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea y Kollidon SR®, y se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el orden indicado. Se agrega el ácido adipínico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria.

Ejemplo 13 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión**directa**

Composición por unidad base:

100 mg	bisulfato de piperazinurea
69 mg	lactosa
75 mg	Kollidon SR®
50 mg	ácido ascórbico
3 mg	dióxido de silicio de alta dispersión
3 mg	estearato de magnesio

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea y Kollidon SR , y se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el or-

den indicado. Se agrega el ácido ascórbico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria.

Ejemplo 14 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

100 mg	bisulfato de piperazinurea
82,5 mg	lactosa
60 mg	Kollidon SR®
50 mg	ácido fumárico
3 mg	dióxido de silicio de alta dispersión
3 mg	estearato de magnesio
7,6 mg	hidroxipropilmetilcelulosa, visc. 5
1,5 mg	talco
5,9 mg	dióxido de titanio, E 171
0,02 mg	pigmento amarillo de óxido de hierro, E 172 (EOP amarillo)

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea y Kollidon SR®, y se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el orden indicado. Se agrega el ácido fumárico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula.

La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria (núcleos de comprimidos). El talco, el pigmento amarillo de óxido de hierro y el dióxido de titanio se suspenden en agua (suspensión de colorante) bajo agitación (por ejemplo mezclador Ultra-Turrax o molino coloidal). La hidroxipropilmetilcelulosa se disuelve en agua (suspensión de aglutinante) bajo agitación (por ejemplo mezclador Ultra-Turrax o molino coloidal). La suspensión de colorantes y la suspensión de aglutinantes son reunidos (laca para película) bajo agitación (por ejemplo mezclador Ultra-Turrax o molino coloidal). La película de laca se rocía bajo suministro de calor sobre los núcleos de comprimidos en un recubridor a tambor, evaporándose el agua empleada.

Ejemplo 15 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

300 mg	bisulfato de piperazinurea
247,5 mg	lactosa
180 mg	Kollidon SR®
150 mg	ácido fumárico
9 mg	dióxido de silicio de alta dispersión
13,5 mg	estearato de magnesio
10,1 mg	hidroxipropilmetilcelulosa, visc. 5
2 mg	talco
7,8 mg	dióxido de titanio, E 171
0,03 mg	pigmento amarillo de óxido de hierro, E 172 (EOP amarillo)

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea y Kollidon SR®, y se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el or-

den indicado. Se agrega el ácido fumárico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria (núcleos de comprimidos). El talco, el pigmento amarillo de óxido de hierro y el dióxido de titanio se suspenden en agua (suspensión de colorante) bajo agitación (por ejemplo mezclador Ultra-Turrax o molino coloidal). La hidroxipropilmetilcelulosa se disuelve en agua (suspensión de aglutinante) bajo agitación (por ejemplo mezclador Ultra-Turrax o molino coloidal). La suspensión de colorantes y la suspensión de aglutinantes son reunidos (laca para película) bajo agitación (p.ej. mezclador Ultra-Turrax o molino coloidal). La película de laca se rocía bajo suministro de calor sobre los núcleos de comprimidos en un recubridor a tambor, evaporándose el agua empleada.

Ejemplo 16 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

10 mg	bisulfato de piperazinurea
6,9 mg	lactosa
7,5 mg	Kollidon SR®
5 mg	ácido fumárico
0,3 mg	dióxido de silicio de alta dispersión
0,3 mg	estearato de magnesio

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea y Kollidon SR®, y se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el orden indicado. Se agrega el ácido fumárico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de

silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria. Los mini comprimidos producidos luego se envasan en cápsulas de gelatina de gelatina dura.

Ejemplo 17 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

10 mg	bisulfato de piperazinurea
8,25 mg	lactosa
6 mg	Kollidon SR®
5 mg	ácido fumárico
0,3 mg	dióxido de silicio de alta dispersión
0,45 mg	estearato de magnesio
0,76 mg	hidroxipropilmetilcelulosa, visc. 5
0,15 mg	talco
0,59 mg	dióxido de titanio, E 171
0,02 mg	pigmento amarillo de óxido de hierro, E 172 (EOP amarillo)

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea y Kollidon SR®, y se mezclan durante 10 minutos en el Turbula en el orden indicado. Se agrega el ácido fumárico tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 5 minutos en el Turbula. Se agrega dióxido de silicio de alta dispersión tamizado y se mezcla por otros 5 minutos en el Turbula. Se espolvorea sobre la mezcla estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por otros 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa

para comprimidos excéntrica o rotatoria (núcleos de comprimidos). El talco, el pigmento amarillo de óxido de hierro y el dióxido de titanio se suspenden en agua (suspensión de colorante) bajo agitación (por ejemplo mezclador Ultra-Turrax o molino coloidal). La hidroxipropilmetilcelulosa se disuelve en agua (suspensión de aglutinante) bajo agitación (p.ej. mezclador Ultra-Turrax o molino coloidal). La suspensión de colorantes y la suspensión de aglutinantes son reunidos (película de laca) bajo agitación (p.ej. mezclador Ultra-Turrax o molino coloidal). La película de laca se rocía bajo suministro de calor sobre los núcleos de comprimidos en un recubridor a tambor, evaporándose el agua empleada. Los mini comprimidos producidos se envasan en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 18 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

100 mg	bisulfato de piperazinurea
72 mg	lactosa
75 mg	Kollidon SR®
50 mg	ácido fumárico
3 mg	estearato de magnesio

La lactosa, el bisulfato de piperazinurea, Kollidon SR® y el ácido fumárico se colocan en un granulador de lecho fluidizo, efectuándose el granulado con el rociado de agua. Sobre el granulado seco se espolvorea estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria.

Ejemplo 19 - Preparación de un comprimido matriz mediante compresión directa

Composición por unidad base:

10 mg	bisulfato de piperazinurea
7,2 mg	lactosa
7,5 mg	Kollidon SR®
5 mg	ácido fumárico
0,3 mg	estearato de magnesio

Se tamizan por separado la lactosa, el bisulfato de piperazinurea, Kollidon SR® y el ácido fumárico se colocan en un granulador de lecho fluidizo, efectuándose la granulación con rociado de agua. Sobre el granulado seco se espolvorea estearato de magnesio tamizado y se mezclan todos los componentes por 30 segundos en el Turbula. La compresión de la masa en polvo luego se efectúa mediante una prensa para comprimidos excéntrica o rotatoria. Los mini comprimidos producidos luego se envasan en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 20 - Elaboración de pellets mediante extrusión y formación de esferas**Composición por cápsula:**

60 mg	bisulfato de piperazinurea
30 mg	celulosa microcristalina
10 mg	ácido fumárico
25,5 mg	Eudragit® NE 30 D
4,25 mg	talco
0,18 mg	dióxido de silicio anhídrido de alta dispersión

Se procesa el bisulfato de piperazinurea, la celulosa microcristalina y el ácido fumárico para obtener pellets mediante el sistema de pelletizado Nica. Para este procedimiento en primer lugar se mezclan en seco el bisulfato de piperazinurea, la celulosa microcristalina y el ácido fumárico. Luego se efectúa la extrusión de la mezcla en polvo con el agregado

de agua. El procesado del producto de extrusión para obtener pellets se efectúa empleando un dispositivo formador de esferas. Una suspensión acuosa compuesta de Eudragit® NE 30 D y talco se pulveriza con administración de calor sobre los pellets mediante el granulador de lecho fluidizado con uso de Wurster. El envasado de los pellets con la película de laca en cápsulas de gelatina dura se efectúa con el agregado de dióxido de silicio.

Ejemplo 21 - Medición de la liberación de bisulfato de piperazinurea

La medición de la liberación del principio activo se efectúa según el método de compartimiento único (aparato agitador de paletas planas), como se describe en el vademecum estadounidense USP XXIV. La liberación del bisulfato de piperazinurea se estudió con un valor de pH 1 (0,1 N de ácido clorhídrico) y en una solución buffer de fosfato de pH 4,5 y 6,8 (para composición ver USP XXIV). Para el ajuste de condiciones 'sink' que aseguran que la liberación del bisulfato de piperazinurea se controle en forma primaria a través de la formulación, según necesidad se agrega al medio de liberación un agente tensioactivo (SDS) o hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Ejemplo 22 - Medición del tamaño de partículas

El tamaño de partículas de bisulfato de piperazinurea, lactosa, Kollidon SR®, ácido fumárico, celulosa microcristalina o las mezclas en polvo indicadas en los ejemplos 1 a 9 se determinaron mediante difracción por láser (Müller, R.H., Schuhmann, R., 'Teilchengrößenmessung in der Laborpraxis', Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1996). Como parámetro de medición se utilizó la distribución de volumen de los tamaños de partículas.

REIVINDICACIONES

1. Formulación sólida para utilizar como medicamento que contiene (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil) carbonil -2-metil-4-(4-fluoro-bencil)-piperazina o una de sus sales caracterizada porque contiene adicionalmente una matriz polimérica, un ácido orgánico, un lubricante y uno o varios excipientes y porque el 90% de los tamaños de partículas de las mezclas en polvo se ubican en el rango de 0,1 a 750 μm .

2. Formulación sólida para utilizar como medicamento de acuerdo a la reivindicación 1, en la que la matriz polimérica se seleccionó del grupo compuesto por derivados de celulosa, derivados acrílicos, polímeros vinílicos, polianhídridos, poliéster poliortoéster, poliuretanos, policarbonatos, polifosfacenos, poliacetales, polisacáridos, éster de azúcar, dietilenglicol-monoetiléter, dietilenglicol-monopalmito-estearato, etilenglicol-monopalmitoestearato, behenatos de glicerilo y dibehenatos de glicerilo, diestearatos de glicerilo y palmitoestearatos de glicerilo, monooleato de glicerilo 40, monoestearato de glicerilo 40-55, laurato de macrogolglicerilo, estearato de macrogolglicerilo, monopalmito-estearato de propilenglicol, quitosán, galactomanano, pectina, goma laca y alginatos.

3. Formulación sólida para utilizar como medicamento de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, en la que la matriz polimérica está compuesta por una mezcla de polivinilpirrolidona soluble en agua y polivinilacetato insoluble en agua.

4. Formulación sólida para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-3, en la que la matriz polimérica presenta la siguiente composición: 80% de acetato de polivinilo, 19% po-

livinilpirrolidona, 0,8% de laurilsulfato sódico y 0,2% de dióxido de silicio.

5. Formulación sólida para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-4, en la que se seleccionó el ácido orgánico del grupo compuesto por ácido fumárico, ácido cítrico, citrato trisódico, hidrocitrato sódico, ácido ascórbico, ácido maleico, anhídrido maleico, ácido tartárico, ácido adípico, hidrofosfato sódico, ácido succínico, ácido glutárico, anhídrido glutárico, sorbato de potasio y ácido sórbico.

6. Formulación sólida para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-5, al que se agrega adicionalmente un lubricante.

7. Formulación sólida para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-6, siendo el excipiente lactosa, difosfato de calcio, manita o un almidón.

8. Formulación sólida para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-7, que contiene como excipiente adicional celulosa microcristalina.

9. Formulación sólida para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-8, que contiene adicionalmente un agente regulador de flujo.

10. Formulación sólida para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-9, en la que el 90% del tamaño de

partículas de las mezclas en polvo se ubican en el rango de 20 y 400 μm .

11. Formulación sólida para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-10, en la que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil- 4-(4-fluoro-bencil)-piperazina o una de sus sales se distribuye en forma homogénea en la matriz.

12. Formulación sólida para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-11, en la que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil- 4-(4-fluoro-bencil)-piperazina o una de sus sales está rodeada por la matriz.

13. Procedimiento para la preparación de una formulación sólida para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-12, en el que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro- bencil)-piperazina o una de sus sales se mezcla con uno o varios excipientes, la matriz polimérica, el ácido orgánico y el lubricante, y se comprime para obtener comprimidos, presentándose todas las sustancias en polvo, clasificándose individualmente previo al mezclado o en conjunto luego del mezclado.

14. Procedimiento para la preparación de una formulación sólida para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-12, en el que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro- bencil)-piperazina o una de sus sales se mezcla con uno o varios excipientes, la matriz polimérica y el ácido orgánico, luego se efectúa la granulación, se agrega el lubricante y finalmente se comprime para obtener los comprimidos.

15. Procedimiento para la preparación de una formulación sólida multiparticulada para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-12, en el que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro- bencil)-piperazina o una de sus sales, la matriz polimérica, el ácido orgánico y los excipientes son procesados por extrusión y subsiguiente formación de esferas para obtener pellets.

16. Procedimiento para la preparación de una formulación sólida multiparticulada para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-12, en el que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro- bencil)-piperazina o una de sus sales, la matriz polimérica, el ácido orgánico y los excipientes se mezclan y luego se procesan mediante una solución de aglutinantes o mediante sustancias adicionales disueltas para obtener pellets.

17. Procedimiento para la preparación de una formulación sólida multiparticulada para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-12, en el que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro- bencil)-piperazina o una de sus sales, la matriz polimérica, el ácido orgánico y los excipientes se procesan para obtener pellets mediante secado por pulverizado o solidificado por pulverizado.

18. Procedimiento para la preparación de una formulación sólida para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-12, en el que la (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2-metil-4-(4-fluoro- bencil)-piperazina o una de sus sales, la matriz polimérica, el ácido orgánico y los excipientes se procesan para obtener pellets

mediante granulado rotatorio.

19. Procedimiento para la preparación de una formulación sólida para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-12, en el que la matriz polimérica, el ácido orgánico y los excipientes se procesan para formar pellets por aplicación en capas sobre (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi)metil)carbonil-2- metil-4-(4-fluoro- bencil)-piperazina o una de sus sales.

20. Uso de una formulación sólida para utilizar como medicamento de acuerdo a una de las reivindicaciones 1-12 para obtener un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

21. Uso de acuerdo a la reivindicación 20, siendo la enfermedad infecciosa esclerosis múltiple.

22. Uso de acuerdo a la reivindicación 20, siendo la enfermedad infecciosa artritis reumatoide.

23. Uso de acuerdo a la reivindicación 20, siendo la enfermedad soriasis.

24. Uso de acuerdo a la reivindicación 20, siendo la enfermedad dermatitis atópica.

RESUMEN

Se describe una formulación sólida para utilizar como medicamento que contiene (2*R*)-1-((4-cloro-2-(ureido)fenoxi) metil)carbonil-2- metil-4-(4-fluoro- bencil)-piperazina o una de sus sales.

Figura 1

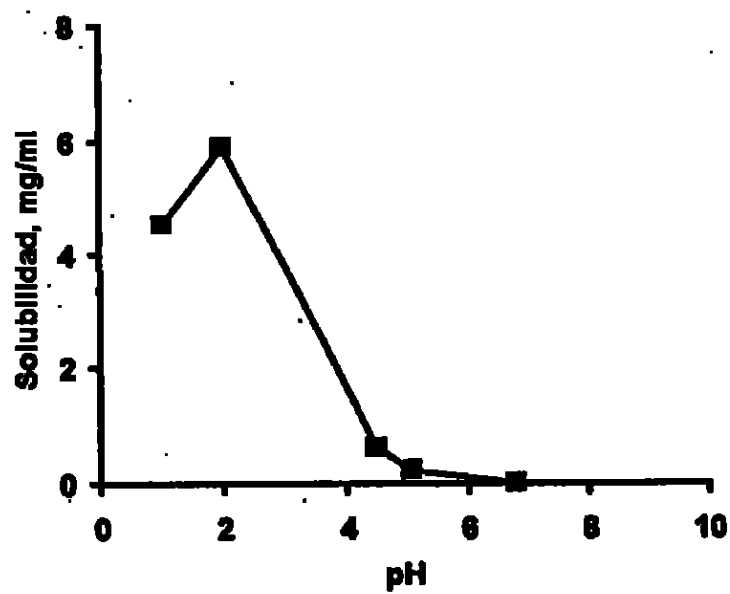


Figura 2

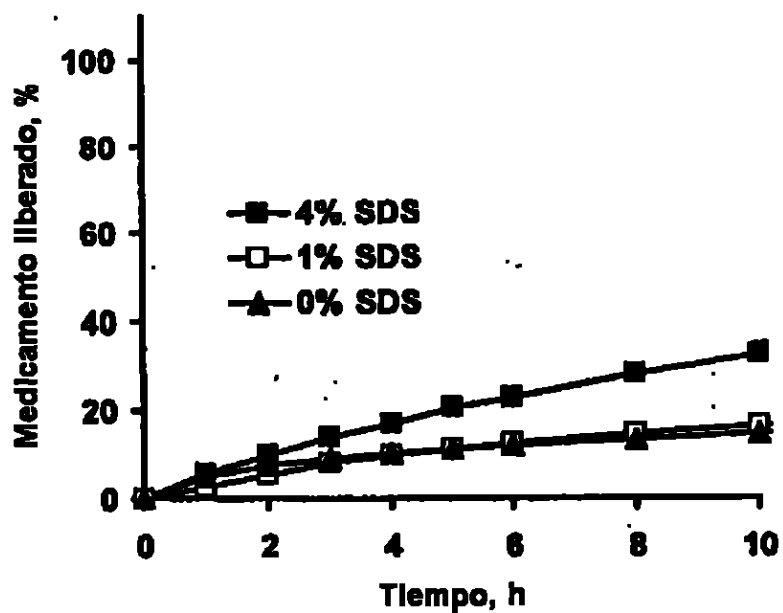
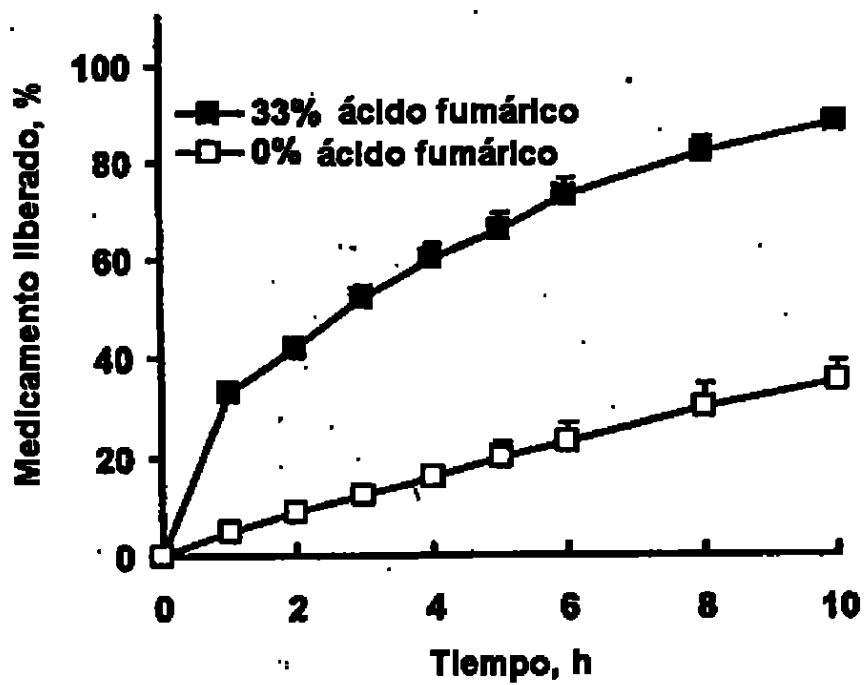


Figura 3



41

Figura 4

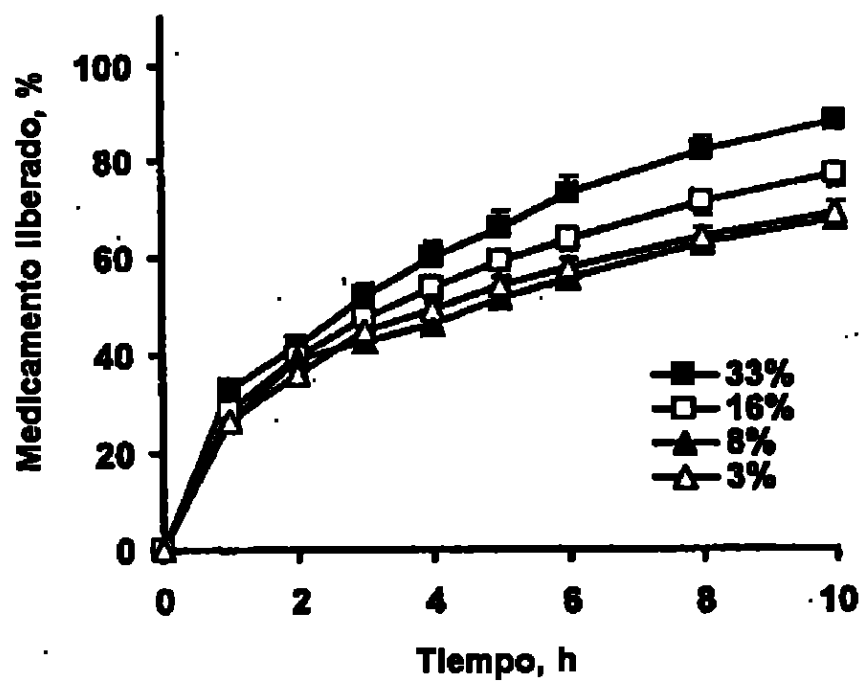


Figura 5

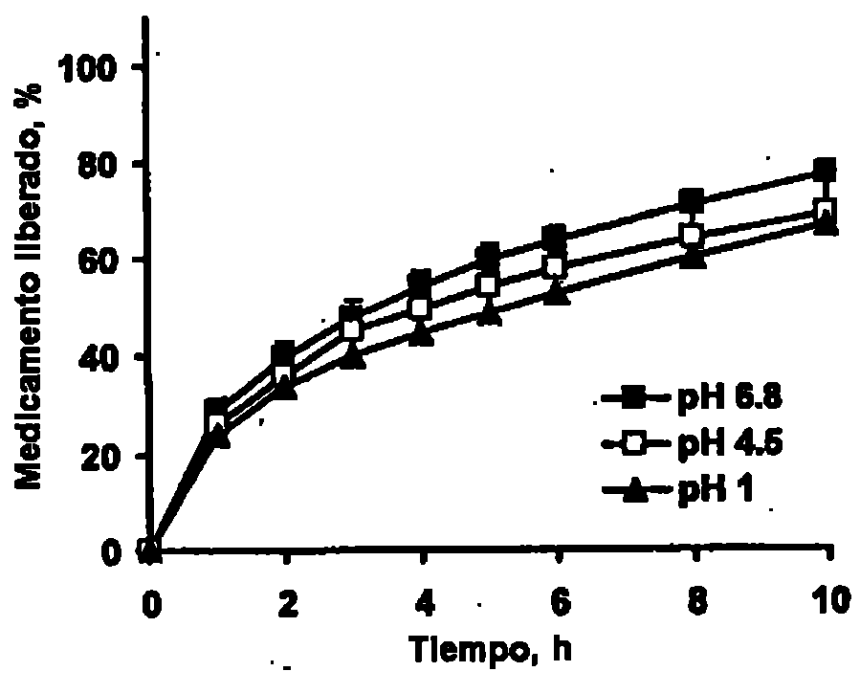


Figura 6

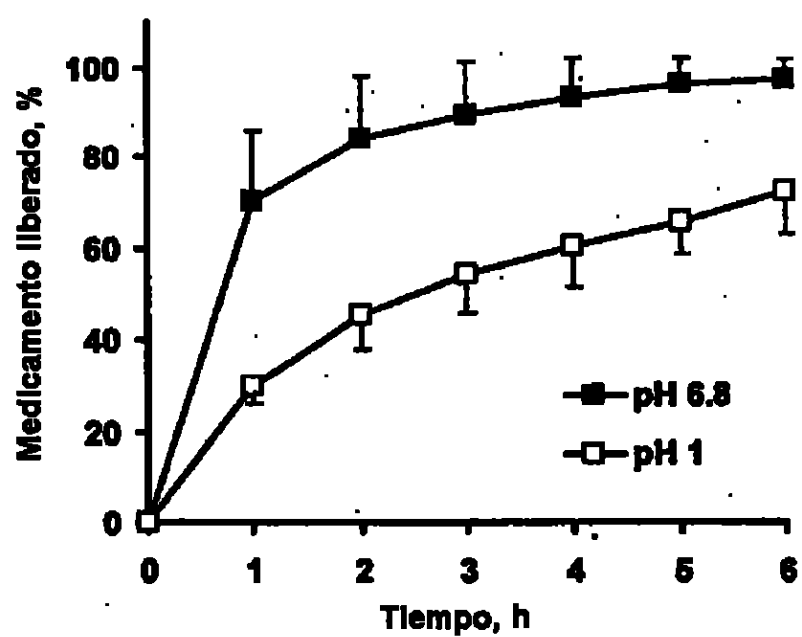


Figura 7

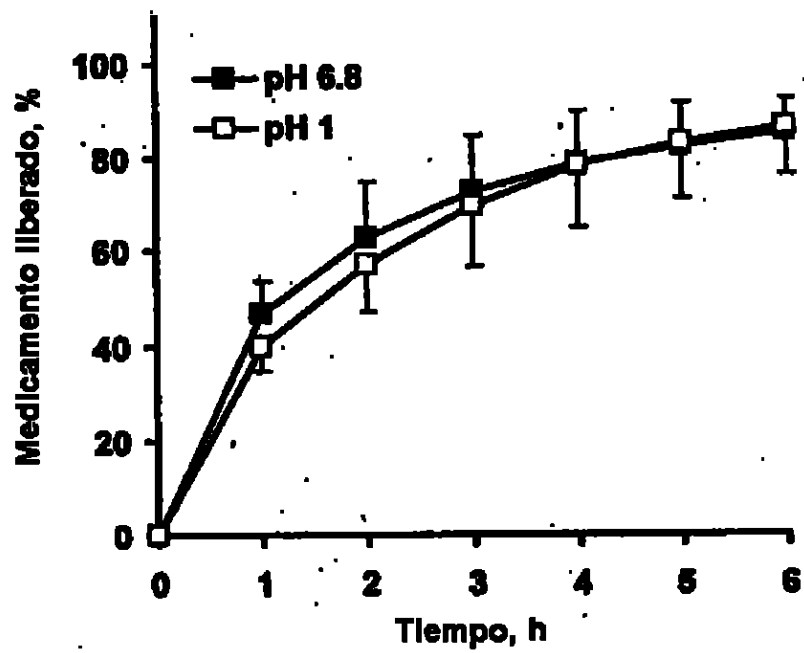
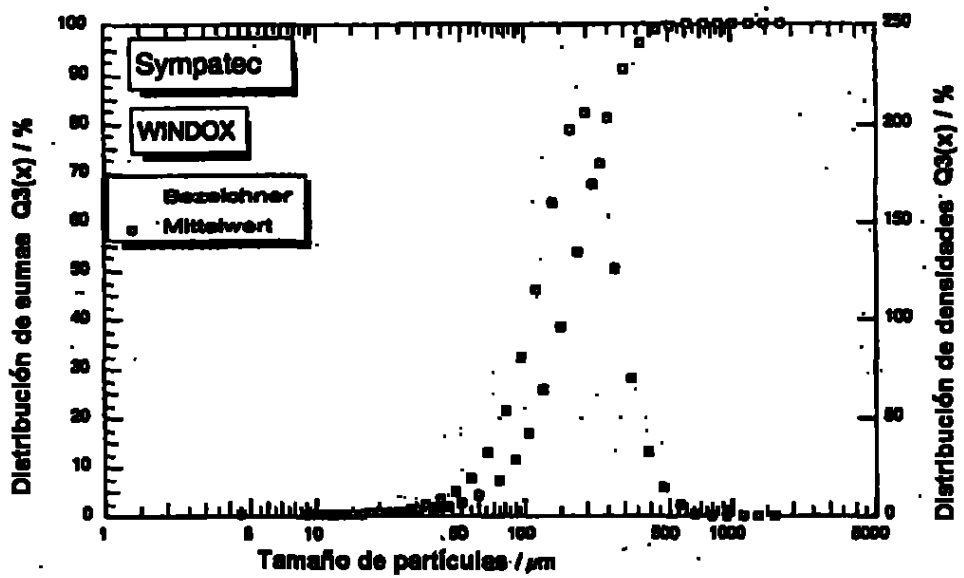


Figura 8



467
22
92

Figura 9

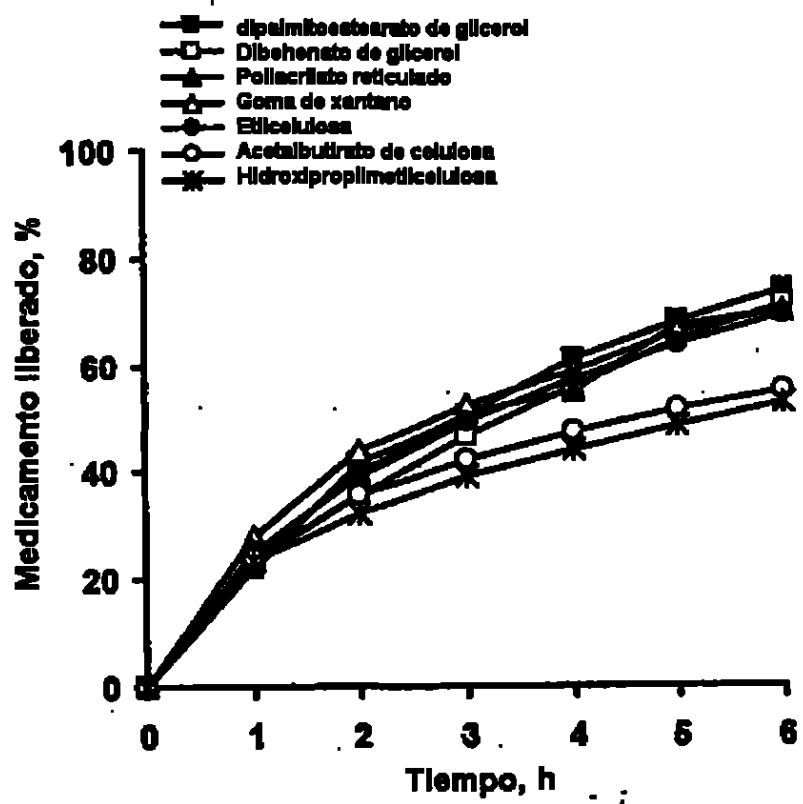


Figura 10

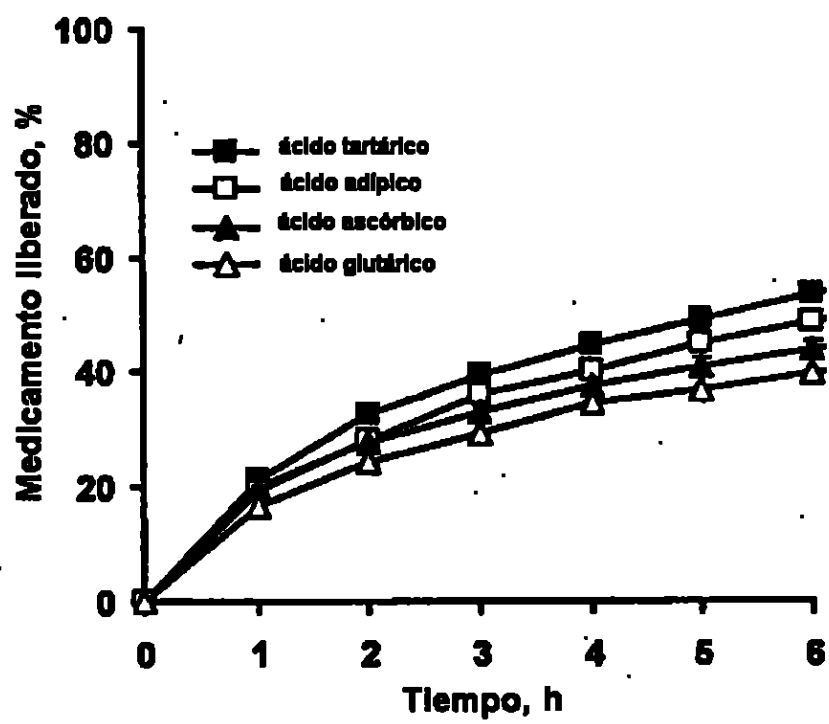
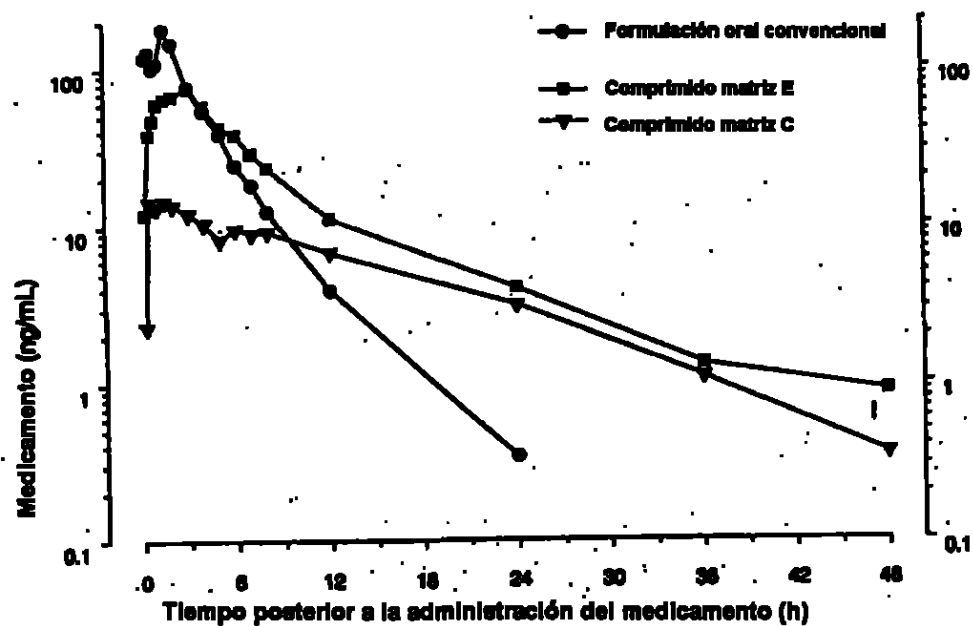
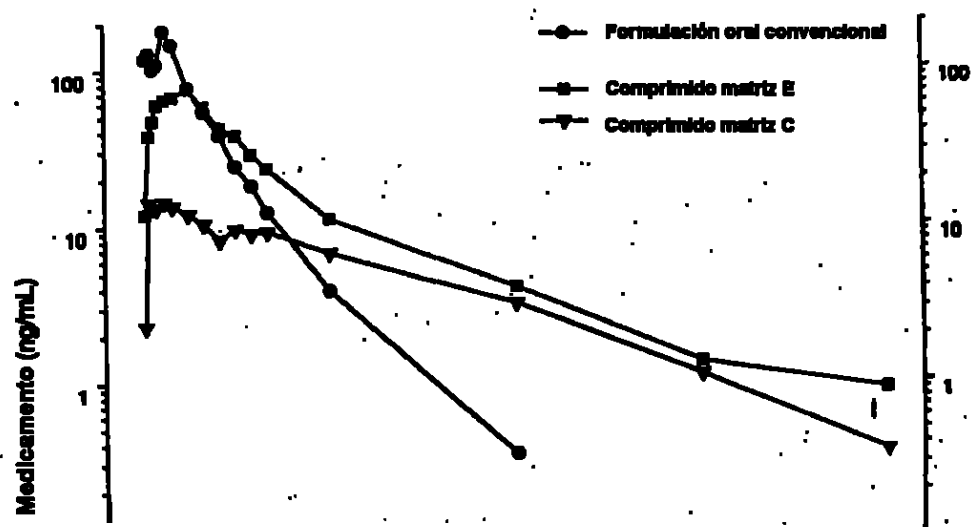


Figura 11



5

Figura 11



PCT-ANTRAG

52180AWO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 30.09.2002 10:06:02 AM

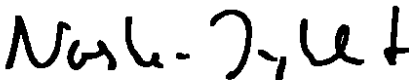
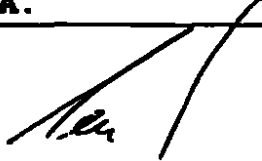
0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.06.2002)
0-5	Antragsersuchen 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	52180AWO
I	Bezeichnung der Erfindung	FESTE ARZNEIMITTELFORMULIERUNG FÜR EIN PIPERAZINHARNSTOFFDERIVAT
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	alle Bestimmungsstaaten
II-4	Name	SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT
II-5	Anschrift:	Müllerstr. 178 D-13353 Berlin Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	(0 30) 4 68 - 11586
II-9	Telefaxnr.	(0 30) 4 68 - 12058
II-10	e-mail	christiane.noeske-jungblut@schering.de
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	KRANZ, Heiko
III-1-5	Anschrift:	Spandauer Damm 62 D-14059 Berlin Deutschland

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 30.09.2002 10:08:02 AM

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	VÖLKEL, Christoph
III-2-5	Anschrift:	Iltisweg 1 D-07749 Jena Deutschland
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	LIPP, Ralph
III-3-5	Anschrift:	Holzungsweg 63 D-14169 Berlin Deutschland
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	TACK, Johannes
III-4-5	Anschrift:	Tharsanderweg 28 D-13595 Berlin Deutschland
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	WIESINGER, Herbert
III-5-5	Anschrift:	Luitpoldstr. 36 D-10781 Berlin Deutschland
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Es ist weder ein Anwalt noch ein gemeinsamer Vertreter benannt; folgende Anschrift soll benutzt werden als	bes. Zustellanschrift
IV-1-1	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
IV-1-2	Anschrift:	Corporate Patents D-13342 Berlin Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	(0 30) 4 68 - 11586
IV-1-4	Telefaxnr.	(0 30) 4 68 - 12058
IV-1-5	e-mail	christiane.noeske-jungblut@schering.de

V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE 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
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ 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 UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 und V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.	
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-1-1	Anmeldedatum	18 Oktober 2001 (18.10.2001)
VI-1-2	Nummer	101 52 351.3
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	-	
IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	5	-
IX-2	Beschreibung	24	-
IX-3	Ansprüche	4	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	11	-
IX-7	INSGESAMT	45	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-13	Prioritätsbelege	Unterlage(n) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-1-1	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	
X-1-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Noeske-Jungblut	
X-1-3	Eigenschaft	i. A.	
X-2	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters		
X-2-1	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	
X-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Dr. Seuß	
X-2-3	Eigenschaft	ppa.	

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
------	---	--

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

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

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

PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE
GEBÜHRENBERECHNUNG)

52180AWO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 30.09.2002 10:06:02 AM

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

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen			
0-1	Internationales Aktenzeichen.			
0-2	Eingangsstempel des Anmeldeamts			
0-4	Formular - PCT/RO/101 (Anlage) PCT Blatt für die Gebührenberechnung erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.06.2002)		
0-9	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	52180AWO		
2	Anmelder	SCHERING AKTIENGESellschaft		
12	Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	Höhe der Gebühr/Multiplikator	Gesamtbeträge (EUR)	
12-1	Übersichtungsgebühr 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	15		
12-5	Zusatzblattgebühr (X)	10		
12-6	Gesamtbetrag der weiteren Gebühren b2	150		
12-7	b1 + b2 = B	594		
12-8	Bestimmungsgebühren Anzahl der in der internationalen Anmeldung vorgenommenen Bestimmungen	92		
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-Gebührenermäßi- gung R	-137		
12-13	Gesamtbetrag der internationalen Gebühr (B+D-R) I	⇒	937	
12-17	Gesamtbetrag der zu zahlenden Gebühren (T+S+I+P)	⇒	1.982	
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.	✓		

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

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 30.09.2002 10:06:02 AM

12-20-2	Die Bevollmächtigung, Fehlbeträge oder Überzahlungen des Gesamtbetrags zu belasten bzw. gutzuschreiben.	✓
12-21	Nummer des laufenden Kontos	28000019
12-22	Datum	30 September 2002 (30.09.2002)
12-23	Name und Unterschrift	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT ppa. <i>Seu</i> i. A. <i>Noeske-Jungblut</i> Dr. Seuß Dr. Noeske-Jungblut

PRÜFPROTOKOLL UND BEMERKUNGEN

13-2-2	Prüfergebnisse Staaten	Grün? Es können mehr Bestimmungen vorgenommen werden. Die folgenden Staaten sind nicht bestimmt worden: DE, US. Bitte überprüfen.
13-2-3	Prüfergebnisse Namen	Gelb Besondere Zustellanschrift: Anschrift (Straße) nicht angegeben
13-2-7	Prüfergebnisse Inhalt	Grün? Nr. der Abb. der Zeichnungen, die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll, nicht angegeben. Bitte überprüfen.
13-2-8	Prüfergebnisse Gebühren	Grün? Bitte bestätigen, daß das Gebührenverzeichnis in der zur Zeit geltenden Fassung benutzt wurde
13-2-9	Prüfergebnisse Zahlung	Grün? Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht

PCT-EASY-Informationsblatt
(Vom Anmelder auszufüllen; dieses Blatt NICHT mit der internationalen Anmeldung einreichen)

PRÜFPROTOKOLL

Grün?	Staten Es können mehr Bestimmungen vorgenommen werden. Die folgenden Staaten sind nicht bestimmt worden: DE, US. Bitte überprüfen.
Gelb	Namen Besondere Zustellschrift: Anschrift (Straße) nicht angegeben
Grün?	Inhalt Nr. der Abb. der Zeichnungen, die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll, nicht angegeben. Bitte überprüfen.
Grün?	Gebühren Bitte bestätigen, daß das Gebührenverzeichnis in der zur Zeit geltenden Fassung benutzt wurde
Grün?	Zahlung Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht

Vor Einreichung der internationalen Anmeldung, bitte sorgfältig prüfen daß:

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

ACHTUNG

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

Zusammenfassung

Es wird eine feste Arzneimittelformulierung enthaltend

(2R)-1-((4-chloro-2-(ureido)phenoxy)methyl)carbonyl-2-methyl-4-(4-fluorobenzyl)piperazin oder einem Salz hiervon beschrieben.

104

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT

An:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
D-13342 Berlin
ALLEMAGNE

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

09.01.2004

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
52180AWO

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/11229 ✓

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
07.10.2002 v

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
18.10.2001

Anmelder

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

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
D-80296 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Senkel, H

Tel. +49 89 2399-8071



105

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 52180AWO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEAA16)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/11229	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 18.10.2001
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/16		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

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 70.16 und Abschnitt 807 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 13.03.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 09.01.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Albrecht, S Tel. +49 89 2399-7864

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/1229

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

1-24 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-24 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Figuren

1-11 in der ursprünglich eingereichten Fassung

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

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

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

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

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

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

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

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02/11229

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

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

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

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

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-24 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche 1-24 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-24 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

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

Die Numerierung der im vorliegenden Bescheid genannten Dokumente, D1-D7, beruht auf den im Recherchenbericht zitierten Dokumenten D1-D7. Diese Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten. Insbesondere sind, soweit nicht anders vermerkt, die zitierten Textstellen der jeweiligen Dokumente zu berücksichtigen.

V.1 Neuheit

V.1.1. Die Ansprüche 1-24 scheinen den Kriterien der Neuheit gemäß Artikel 33 (2) PCT zu entsprechen, da keines der im Stand der Technik zitierten Dokumente eine feste Arzneimittelformulierung des in Anspruch 1 genannten Wirkstoffes (BX-471) offenbart, welche zusätzlich eine Polymer-Matrix, eine organische Säure, ein Schmiermittel und ein oder mehrere Hilfsmittel enthält.

V.2 Erfinderische Tätigkeit

V.2.1. D1, das als nächstliegender Stand der Technik anzusehen ist, beschreibt den Zusatz von organischen Säuren (Fumarsäure, Adipinsäure, Sorbinsäure) zu festen Arzneimittelformulierungen, welche Verapamil Hydrochlorid, eine Polymer-Matrix (Ethylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose) und ein Schmiermittel (Magnesiumstearat) enthalten.

V.2.2. Der Gegenstand des Anspruches 1 unterscheidet sich im wesentlichen von D1 dadurch, daß es sich bei dem Wirkstoff um BX-471 handelt.

V.2.3. Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe liegt darin, eine feste Arzneimittelformulierung, BX-471 enthaltend, bereitzustellen, welche eine verbesserte und pH-unabhängige in vivo Freisetzung des Wirkstoffes im Vergleich zum Stand der Technik aufweist, wodurch gleichmäßigere und über einen längeren Zeitraum erhöhte Plasmaspiegel des Wirkstoffes erzielt werden können (S.1, Z.16-18; S.2, Z.10-11; S.6, Z.22-33).

V.2.4. Die in der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung des Problems besteht

in einer Arzneimittelformulierung, bestehend aus BX-471, einer Polymer-Matrix, einer organischen Säure, einem Schmiermittel und einem oder mehreren Hilfsmitteln, wobei die Partikelgrößen der Pulvermischungen zu 90% im Bereich zwischen 0,1 und 750 µm liegen.

V.2.5. In D1 wird das technische Problem der pH-unabhängigen Freisetzung eines schwachen basischen Wirkstoffes durch Zugabe von organischen Säuren zu der Polymer-Matrix bereits gelöst. Insbesondere entsteht durch die Präsenz der organischen Säure in der Matrix ein konstant saures Mikromilieu, in dem das Verapamil Hydrochlorid eine weitaus höhere Löslichkeit besitzt als in einem basischen Milieu, dem es in Abwesenheit des Matrix-Säure-Komplexes im Dünndarm ausgesetzt wäre. Folglich wird die gute Löslichkeit des Verapamil Hydrochlorides im sauren Milieu des Magens auch im pH-neutralen Milieu des Dünndarmes beibehalten, und somit sein Freisetzungsprofil im pH-neutralen Bereich dem im pH-sauren Bereich angeglichen (siehe S.108, Abb.5). Dies führt zu einer erhöhten Freisetzung des Wirkstoffes und somit zu gleichmäßigeren und über einen längeren Zeitraum erhöhten Plasmaspiegeln des Wirkstoffes als bei konventionellen Dosierungsformen, die keinen Matrix-Säure-Komplex enthalten.

Unter Berücksichtigung von D1 wäre es somit für den Fachmann naheliegend, die Lehre dieses Dokumentes auf das vorliegende technische Problem anzuwenden, da es sich bei BX-471 ebenfalls um einen schwachen basischen Wirkstoff handelt. Zwar ist BX-471 nicht mit Verapamil chemisch verwandt, und seine Löslichkeit im sauren Milieu ist weitaus geringer als die von Verapamil Hydrochlorid (5 mg/ml im Gegensatz zu >100 mg/ml), jedoch geht aus D1 hervor, daß die darin beschriebene Methode der pH-unabhängigen Freisetzung durch Säurezugabe generell auf diejenigen schwach basischen Wirkstoffe anwendbar ist, welche eine bedeutend höhere Löslichkeit im sauren Milieu aufweisen als im pH-neutralen Bereich. Dies trifft sowohl auf Verapamil Hydrochlorid als auch auf BX-471 zu (Löslichkeit im pH-sauren Bereich ca. 40 mal höher als in pH-neutralen Bereich).

Somit scheint der Gegenstand des Anspruchs 1 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit zu beruhen, und erfüllt damit nicht das in Artikel 33(3) PCT genannte Kriterium.

V.2.6. Die abhängigen Ansprüche 2-12 scheinen keine zusätzlichen Merkmale zu enthalten, die in Kombination mit den Merkmalen des Anspruchs 1, auf den sie rückbezogen sind, die Erfordernisse des PCT in Bezug auf erfinderische Tätigkeit erfüllen, da die darin zusätzlich angeführten technischen Merkmale im Rahmen dessen liegen, was ein Fachmann aufgrund der ihm geläufigen Überlegungen zu tun pflegt, zumal die damit erreichten Vorteile ohne weiteres abzusehen sind. Dies gilt insbesondere für die Korngrößenverteilung, Fließregulierungsmittel und Hilfsmittel, die bekanntlich für eine großtechnische Herstellung von single-unit Dosierungsformen besonders wichtig sind.

V.2.7. Den Verfahrensansprüchen 13-19 und Verwendungsansprüchen 20-24 liegt ebenfalls keine erfinderische Tätigkeit zugrunde, da es sich hierbei um allgemein bekannte Verfahren zur Herstellung von Tabletten und Pellets handelt bzw. um bereits offenbarte medizinische Indikationen des BX-471 (siehe D2, D6, D7).

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: EL ORGANISMO ENCARGADO DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT D-13342 Berlin Alemania
--

PCT

**NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL
EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

(regla PCT Nº 71.1)

Fecha de envío (día/mes/año)		09.01.2004
Referencia del Solicitante o Agente 52180AWO		INFORME IMPORTANTE
Referencia Internacional PCT/EP 0/11229	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 07/10/2002	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 18/10/2001
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1.	Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, en casos dados, con los anexos correspondientes.
2.	Una copia del informe – en casos dados, con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional por su derivación a todos los organismos seleccionados.
3.	A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el informe (con sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.
4.	RECORDATORIO Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301). Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado. Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes. El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descritos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido (...) puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada " (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de las reivindicaciones.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Europäisches Patentamt D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario Apoderado Benkel, H. Tel: (+49-89) 2399-8071
---	--

Formulario PCT/IPEA/416 (enero 2004)

**TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

PCT

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

Referencia del Solicitante o Agente 52180ANO	PROCEDER Ver notificación sobre envío del informe de Examen Preliminar Internacional (formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional PCT/EP 02/11229	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 18.10.2001
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP A61K9/16		
Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1. Este informe de Examen Preliminar Internacional fue confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional y, según el artículo 36, es enviado al solicitante. 2. Este INFORME comprende, en total, 6 hojas, incluida esta carátula. ☒ Además, este informe posee ANEXOS ; estos se tratan de hojas con descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe, y/u hojas con correcciones llevadas a cabo por este organismo (ver regla 70.16 y sector 607 de los reglamentos administrativos de PCT). Estos anexos comprenden en total hojas.																										
3. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos: <table> <tr> <td>I</td> <td>☒</td> <td>Fundamentos del informe</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☐</td> <td>Ninguna elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☐</td> <td>Uniformidad insatisfactoria de la invención.</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>Determinación fundada según la regla 66.2 a)ii), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; antecedentes y aclaraciones para apoyar esta determinación.</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td>☐</td> <td>Antecedentes definidos citados.</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Falencias definidas de la Solicitud Internacional.</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☐</td> <td>Observaciones definidas a la solicitud Internacional.</td> </tr> </table>			I	☒	Fundamentos del informe	II	☐	Prioridad	III	☐	Ninguna elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial.	IV	☐	Uniformidad insatisfactoria de la invención.	V	☒	Determinación fundada según la regla 66.2 a)ii), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; antecedentes y aclaraciones para apoyar esta determinación.	VI	☐	Antecedentes definidos citados.	VII	☐	Falencias definidas de la Solicitud Internacional.	VIII	☐	Observaciones definidas a la solicitud Internacional.
I	☒	Fundamentos del informe																								
II	☐	Prioridad																								
III	☐	Ninguna elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial.																								
IV	☐	Uniformidad insatisfactoria de la invención.																								
V	☒	Determinación fundada según la regla 66.2 a)ii), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; antecedentes y aclaraciones para apoyar esta determinación.																								
VI	☐	Antecedentes definidos citados.																								
VII	☐	Falencias definidas de la Solicitud Internacional.																								
VIII	☐	Observaciones definidas a la solicitud Internacional.																								

Fecha de presentación de la solicitud 13.03.2003	Fecha de confección de este informe 09.01.2004
Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Europäisches Patentamt D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario Apoderado Albrecht, S. Tel: (+49-89) 2399-7864

Formulario PCT/IPEA/409 (carátula)(enero 2004)

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Referencia Internacional: PCT/EP 02/11229

I. Fundamentos del Informe

1. Desde el punto de vista de los componentes de la Solicitud Internacional (*las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe*).

Descripción, páginas

- 1-24 en el texto presentado originalmente.

Reivindicaciones, N°

- 1-24 en el texto presentado originalmente.

Ilustraciones, figuras

- 1-11 en el texto presentado originalmente.

2. Desde el punto de vista del idioma: todos los componentes mencionados anteriormente estaban a disposición del organismo en el idioma en el cual fue presentada la solicitud Internacional o fueron presentados en la misma en tanto bajo este punto no se indique otra cosa.

Los componentes estaban disponibles para el organismo en el idioma: o fueron presentados en este idioma; aquí se trata de:

- ☐ el idioma de la traducción que fue presentada a los efectos de la búsqueda Internacional (según regla 23.1 b)).
 - ☐ el idioma de la publicación de la solicitud Internacional (según regla 48.3 b)).
 - ☐ el idioma de la traducción presentada a los efectos del Examen Preliminar Internacional (según regla 55.2 y/o 55.3).
3. Desde el punto de vista de la secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos revelada en la solicitud Internacional, el Examen Preliminar Internacional fue llevado a cabo basado sobre el protocolo de secuencias, el que:
- ☐ está contenido por escrito en la solicitud Internacional.
 - ☐ fue presentado en forma legible por computadora junto con la solicitud Internacional.
 - ☐ fue presentado posteriormente en forma escrita ante el organismo.
 - ☐ fue presentado posteriormente en forma legible por computadora ante el organismo.
 - ☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencias presentado posteriormente por escrito no excede el contenido revelado en la solicitud Internacional en el momento de la presentación.

- ☐ la declaración de que las informaciones vertidas en forma legible por computación se corresponden con el protocolo de secuencias escrito.
4. Como consecuencia de las modificaciones caducó la siguiente documentación:

☐ Descripción,

páginas:

☐ Reivindicaciones:

Nº:

☐ Ilustraciones,

páginas:
5. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en cuenta (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos indicados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)).

(Con respecto de las hojas de reemplazo que, según el punto 1, contienen tales modificaciones, deben ser indicadas; las mismas deben ser adjuntadas a este informe).
6. Otras observaciones adicionales:
- V. Determinación fundada según la regla 35.2, desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación

1. Determinación

Novedad (N)	Reivindicaciones	Si: 1 - 24 No:
Actividad inventiva (IS)	Reivindicaciones	Si: No: 1 - 24
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	Si: 12 - 24 No:

2. Documentación y aclaraciones

Ver Anexo

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL
ANEXO**

Referencia Internacional: PCT/EP 02/11229

Al Punto V

Determinación fundada según la regla 35.2, desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación

La numeración de la documentación mencionada en el presente informe, D1 – D7, se basa en los documentos D1 – D7 citados en el informe de búsqueda. Esta numeración también se mantiene a lo largo del trámite. En particular, se deben tomar en consideración, en tanto no se indique otra cosa, los textos de lugares citados de los respectivos documentos.

V.1 Novedad

V.1.1 Las reivindicaciones 1 – 24 aparentan cumplir los criterios de novedad de acuerdo al artículo PCT 33 (2), dado que ninguno de los documentos citados en el estado de la técnica revela una formulación sólida para utilizar como medicamento de la droga activa (BX-471) mencionada en la reivindicación 1 y que contiene, adicionalmente, una matriz polimérica, un ácido orgánico, un lubricante y uno o varios auxiliares.

V.2 Actividad Inventiva

V.2.1 D1, considerado como el estado de la técnica más cercano, describe el agregado de ácidos orgánicos (ácidos fumárico, adípico, sórbico) a formulaciones sólidas para utilizar como medicamento que contienen clorhidrato de verapamil, una matriz polimérica (etilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa) y un lubricante (estearato de magnesio).

V.2.2 El objeto de la reivindicación 1 se diferencia esencialmente de D1 en que se trata de la droga activa BX-471.

V.2.3 El objetivo propuesto de la presente invención consiste en poner a disposición una formulación sólida para utilizar como medicamento que contiene BX-471 y presenta, en comparación con el estado de la técnica, una liberación *in vivo* mejorada y más independiente del pH de la droga activa, con lo cual se puede lograr un nivel plasmático más uniforme y duradero en el tiempo de la droga activa (pág. 1, renglón 16 – 18; pág. 2, renglón 10 – 11; pág. 6, renglón 22 – 33).

V.2.4 La solución propuesta al problema en la presente solicitud es una formulación sólida para utilizar como medicamento constituida por BX-471, una matriz polimérica, un ácido orgánico, un lubricante y uno o varios auxiliares, donde el tamaño de partícula de las mezclas de polvo se encuentran en un 90 % dentro del rango de 0,1 μ a 750 μ .

V.2.5 En D1 ya se resuelve el problema técnico de la liberación independiente del pH de una droga activa débilmente básica a través del agregado de ácidos orgánicos a la matriz polimérica. Mediante la presencia del ácido orgánico en la matriz se genera un micromedio ácido constante en el que el clorhidrato de verapamil posee una solubilidad ampliamente superior que en el medio básico al que estaría sometido en el intestino delgado en ausencia del complejo matriz-ácido. En consecuencia, la buena solubilidad del clorhidrato de verapamil en el medio ácido del estómago se mantiene también en el medio de pH neutro del intestino delgado, asimilando el perfil de liberación en el rango de pH neutro al del medio de pH ácido (ver pág. 108, renglón fig. 5). Esto conduce a una mayor liberación de la droga activa y, con ello, a un nivel plasmático más uniforme y duradero en el tiempo de la droga activa que con formas de dosificación convencionales que no contienen un complejo matriz-ácido.

Tomando en consideración D1, sería factible para el especialista emplear la enseñanza de este documento en el presente problema técnico, dado que el BX-471 se trata asimismo de una droga activa débilmente básica. El BX-471 no está emparentado químicamente con el verapamil, y su solubilidad en medio ácido es ampliamente inferior a la del clorhidrato de verapamil (5 mg/ml frente a >100 mg/ml), pero en D1 se aprecia que los métodos de liberación independiente del pH descritos en el mismo se pueden emplear en general en aquellas drogas activas débilmente básicas que presentan una solubilidad considerablemente mayor en medio ácido que en medio de pH neutro. Esto se refiere tanto al clorhidrato de verapamil como al BX-471 (solubilidad en medio de pH ácido aproximadamente 40 veces mayor que en medio de pH neutro).

Es así que el objeto de la reivindicación 1 no parece descansar en una actividad inventiva, dejando de cumplir entonces el criterio mencionado en el artículo PCT 33 (3).

V.2.6 Las reivindicaciones secundarias 2 – 12 aparentan no contener atributos adicionales que, combinados con los atributos de la reivindicación 1, de la cual derivan, cumplen los requisitos de PCT con respecto a actividad inventiva, dado que los atributos técnicos incorporados adicionalmente se encuentran en el marco de la misma, lo que practica un especialista como consecuencia de sus razonamientos usuales, con lo cual se pueden prever sin dificultades las ventajas logradas. Esto es válido, en particular, para la distribución de tamaño de partícula, agentes reguladores de escurrimiento y auxiliares, los que, según es conocido, son particularmente importantes para una confección en escala industrial de formas de dosificación en unidades individuales.

V.2.7 Las reivindicaciones de procedimiento 13 – 19 y las de empleo 20 – 24 tampoco se basan sobre una actividad inventiva, dado que se tratan aquí métodos en general conocidos para la confección de tabletas y pellets o de indicaciones medicinales ya reveladas del BX-471 (ver D2, D6, D7).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
13342 Berlin
Germany

Date of mailing (day/month/year) 21 November 2002 (21.11.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 52180AWO	
International application No. PCT/EP02/11229	International filing date (day/month/year) 07 October 2002 (07.10.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 18 October 2001 (18.10.01)
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	

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.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
18 Octo 2001 (18.10.01)	101 52 351.3	DE	23 Octo 2002 (23.10.02)

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
13342 Berlin
ALLEMAGNEDate of mailing(day/month/year)
01 May 2003 (01.05.03)Applicant's or agent's file reference
52180AWO**IMPORTANT NOTICE**International application No.
PCT/EP02/11229International filing date(day/month/year)
07 October 2002 (07.10.02)Priority date(day/month/year)
18 October 2001 (18.10.01)

Applicant

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

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

KP, KR

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

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

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

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

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 01 May 2003 (01.05.03) under No. 03/035037

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

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 23(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

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

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

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

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

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
13342 Berlin
Germany

Date of mailing (day/month/year) 21 November 2002 (21.11.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 52180AWO	International application No. PCT/EP02/11229 ✓

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (all designated States) ✓

International filing date : 07 October 2002 (07.10.02) ✓

Priority date(s) claimed : 18 October 2001 (18.10.01)

Date of receipt of the record copy by the International Bureau : 23 October 2002 (23.10.02)

List of designated Offices :

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

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

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

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

National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW ✓

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- ☒ confirmation of precautionary designations (if applicable)
- ☐ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

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

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this Notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office where a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 18 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19826, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette ("Section IV" part published on a weekly basis), to the PCT Newsletter (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the PCT Applicant's Guide (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages the site including those of the Gazette, Newsletter and Guide, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in the PCT Applicant's Guide, Volume IA, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.8(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.8(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.8(c) before the expiration of 16 months from the priority date (this time limit may not be extended). If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. The Notice of confirmation and payment must reach the receiving Office within the 16-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 18 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 18-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 18-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided 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 the time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 18-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PC

An

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
D-13342 Berlin
GERMANY

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

Ng 2. 1. 2003
23.2./23.3.
H. P. S. tot: M

Absenddatum (Tag/Monat/Jahr)	23/01/2003
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	52180AWO
WEITERES VORGEHEN	siehe Punkte 1 und 4 unten
Internationales Aktenzeichen	PCT/EP 02/11229
Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	07/10/2002
Anmelder	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

- ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.
Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 18:
Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

Bis wann sind Änderungen einzureichen?
Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

Wo sind Änderungen einzureichen?
Unmittelbar beim internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genéve 20,
Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35
Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.
- ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a) übermittelt wird.
- ☐ Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß
☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem internationalen Büro übermittelt worden sind.
☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.
- Weiteres Vorgehen: Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:
Kurz nach Ablauf von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 80 bzw. 80.3 vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim internationalen Büro eingehen.
Innerhalb von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.
Innerhalb von 20 Monaten seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlerklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Dominique Hundt
---	--

ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentrewesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen.

Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 18 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 26 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

Wie wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 46.1) zugehen.

Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim Internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu numerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen die anderen Ansprüche nicht neu nummeriert zu werden. Im Fall einer Neunummerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu nummerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 285 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220 (Fortsetzung)

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlautende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

- i) der Anspruch unverändert ist;
- ii) der Anspruch gestrichen worden ist;
- iii) der Anspruch neu ist;
- iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;
- v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu erläutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]:
"Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."
2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren]:
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."
3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]:
Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt. "Oder" Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."
4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]:
"Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

"Erläuterung nach Artikel 19(1)" (Regel 48.6)

Den Änderungen kann eine Erläuterung beigelegt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erläuterung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen.

Die Erläuterung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, vorzugsweise mit den Worten "Erläuterung nach Artikel 19 (1)".

Die Erläuterung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchenbericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchenbericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so sollte der Anmelder in seinem Interesse gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen beim Internationalen Büro auch eine Kopie der Änderungen bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde einreichen (siehe Regel 62.2 a), erster Satz).

Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise erneut oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amtes sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

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 identificaci3n del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripcion de la invencion	()	()
Diligencias de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

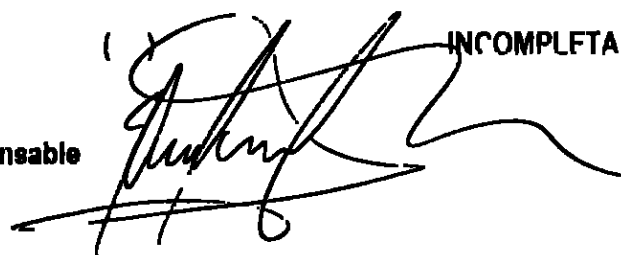
DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicaci3n de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificaci3n del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representaci3n grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicaci3n de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificaci3n del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representaci3n grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable



Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicaci3n 04044345 00000000

Folios 123

Fecha (MM/AA) 2004-05-13 16:20:20

Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

124 125

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Oficio N° 65577

ASUNTO:

Radicación N°	04-044345
Solicitud internacional	PCT/EP02/11229
Fecha inicio fase nacional	18/05/2004
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,

77 JUN 2004

202044