

QF



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

04-68078

54 TITULO

*Formulación oral de Fludasa purísimo
con liberación rápida del ingrediente activo*

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 9/28, A61K31/70.

71 SOLICITANTE

Sehering Aktiengesellschaft

DOMICILIO

Berlin, Alemania

74 APODERADO

Gustavo Hollmann Restrepo

22 BOGOTA, D.C., *16 de julio de 2004*

SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y CIENCIA
Radicación : 04068078 00000000 Folios: 99
Fecha (REB): 2004-07-16 16:35:19
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC1 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:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección **Cra. 9 No. 74-08 - Of. 308**

Teléfono: **6161948**

Fax: **6163976**

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☒

Cual _____

Número **2878023P 5903**

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **HEIL Wolfgan**

Dirección **Am Wasserturm 24,**

Nacionalidad o Domicilio: **21435 Stelle, Alemania**

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP02/13252** Fecha **Noviembre 25, 2002**

Publicación Internacional No. **WO 03/053418 A1** Fecha **Diciembre 20 de 2001**

⑥ **Título (54)** **"FORMULACION ORAL DE FLUDARA PURISIMO CON LIBERACION RAPIDA DEL**
INGREDIENTE ACTIVO".

⑦ **Clasificación Internacional (51)** **A61K 9/28 // A61K31/70.**

⑧ **PRIORIDAD:**

(33) Pais de Origen

(32) Fecha

(31) Numero de Solicitud

Alemania

20/12/2001

101 64 510.4

SI ☒ NO ☐

⑨

Comprobante de pago No. 04 - 56,888

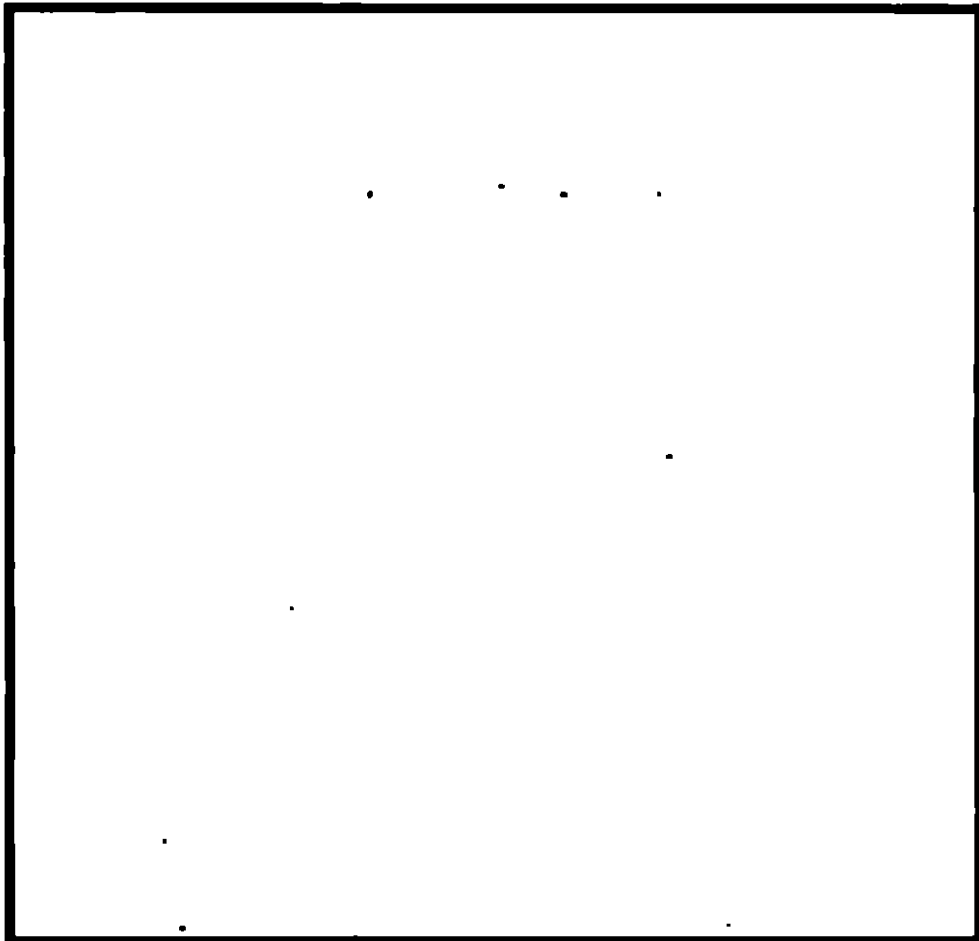
Fecha Julio 15 de 2004

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

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite 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
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

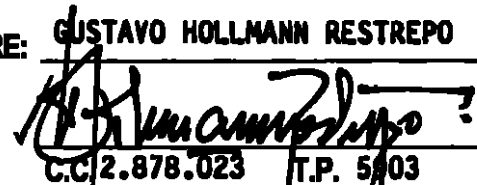
(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:


C.C/2.878.023 T.P. 5/03

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
TILSTAM Ulf	De Grunne Iam 40,	B-1970 Wezmenbeek Oppem, Bélgica
LIPP Ralph	Holzungsweg 63,	14169 Berlin, Alemania
TACK Johannes-Wilhelm	Thasanderweg 28,	13595 Berlin, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia del formulario de presentación de la solicitud PCT internacional.

Formulario PCT/IPEA/409 correspondiente al informe del Examen Preliminar Internacional.

Formulario PCT/IB/304 notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

Formulario PCT/IB/306 notificación del registro de un cambio

Formulario PCT/IB/332 información relativa a la notificación de su elección a las oficinas elegidas.

Nuevas Reivindicaciones modificadas.

SUPERINDUSTRIA Y CIDEACIO
 Radicacion : 04068878 00000000 Folios: 99
 Fecha (RDD): 2004-07-16 16:35:19
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FREE HOCI 411 PRESENTA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 36,588
 FECHA : JULIO 15 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23287623	15/07/2004	422,000.00

***** 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.: 55885

RESPONSABLE : _____
 RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(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
3. Juli 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/053418 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/28, 9/20, 31/70

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/13252

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. November 2002 (25.11.2002)

(25) Erreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 64 510.4 20. Dezember 2001 (20.12.2001) DE

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

(81) Bestimmungssprachen (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, 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, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungssprachen (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), europäisches Patent (AM, AZ, BY, EG, 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.

(71) Anmelder und
(72) Erfinder: HEIL, Wolfgang [DE/DE]; Am Wasser-
turm 24, 21435 Stalle (DE). TILSTAM, Ulf [SE/SE]; De
Grunde Lann 40, B-1970 Wezmenbeek Oppem (BE). LIPP,
Ralph [DE/DE]; Holzingsweg 63, 14169 Berlin (DE).
TACK, Johannes-Wilhelm [DE/DE]; Thasanderweg 28,
13595 Berlin (DE).

WO 03/053418 A1

(54) Title: ULTRAPURE ORAL FLUDARA FORMULATION WITH A FAST RELEASING ACTIVE SUBSTANCE

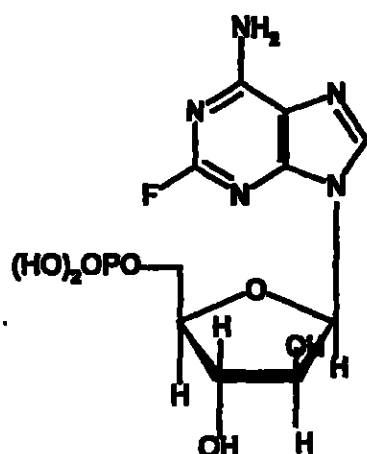
(54) Bezeichnung: ORALE FLUDARA REINST FORMULIERUNG MIT SCHNELLEER FREISETZUNG DES WIRKSTOFFES

(57) Abstract: The invention relates to a fast releasing tablet formulation containing 99.19 % of pure Fludara (ultrapure Fludara) as an active substance in a defined composition of remaining impurities.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung mit >99,19 % reinem Fludara (reinst Fludara) als Wirkstoff in definierter Zusammensetzung der Restverunreinigungen.

Orale Fludara reinst Formulierung mit schneller Freisetzung des Wirkstoffes

Die vorliegende Erfindung betrifft eine schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung mit >99,19 % reinem Fludara (reinst Fludara)



als Wirkstoff in definierter Zusammensetzung der Restverunreinigungen.

Tabletten-Formulierungen mit Fludara in einer Reinheit von < 98 % sind bereits bekannt. In den nachfolgenden Arbeiten werden u. a. verschiedene Formulierungen und Dosierungen aufgeführt (7 Modern Pharmaceuticals, Chapters 9 and 10, Banker & Rhodes, Editors, 1979; Liebennan et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 1981; Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition, 1976).

In der US 3,903,297 wird exemplarisch eine Tabletten-Formulierungen aus Wirkstoff mit Lactose, mikrokristalliner Cellulose, kolloidalem Siliciumdioxid und Magnesiumstearat beschrieben (Beispiel 2). Daß eine Formulierung auch Croscarmellose-Na enthalten kann, ist ebenfalls exemplarisch beschrieben (Beispiel 5). In der WO 00/71134 werden allgemein Tabletten-Formulierungen aus Lactose, mikrokristalliner Cellulose, kolloidalem Siliciumdioxid, Croscarmellose-Na und Magnesiumstearat beschrieben. Ferner kann eine solche Zusammensetzung eine chemotherapeutische Substanz enthalten.

Aus der WO 97/40846 sind Tablettenüberzüge bekannt, die Hydroxypropylmethylcellulose, Titandioxid und Pigmente, wie z. B. Eisenoxdpigmente enthalten.

Aus der WO 00/50423 sind Tabletten-Formulierungen aus Lactose, mikrokristalliner Cellulose, Croscarmellose-Na, etc. bekannt, die sich schnell lösen.

In der 6,197,785, EP 1065206, EP 819430, EP 1065204 und EP 985888 werden verwendbare Tabletten-Formulierungen für die orale Applikation beschrieben, die aus Lactose, mikrokristalliner Cellulose, kolloidalem Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Croscarmellose-Na, Talcum, etc. bestehen. Als Wirkstoff kann u. a. Fludara enthalten sein.

Fludara-Formulierungen, die den Wirkstoff in einer Reinheit von >99,5 % aufweisen und eine Definierte Zusammensetzung der Verunreinigungen des Wirkstoffes in der Formulierung offenbaren, sind bisher nicht bekannt.

Aus der WO 99/29710 ist der Wirkstoff Fludara mit einer Reinheit von >99,19 % bekannt. Aber auch in diesem Stand der Technik wird keine definierte Zusammensetzung des reinen, in einer Formulierung enthaltenen Fludara gegeben.

Es wäre deshalb auch wünschenswert, eine stabile Tabletten-Formulierung zu haben, die Fludara in hoher Reinheit mit definierter Konzentration an Rest-Verunreinigungen aufweist, die schnellaufösend ist und damit den Wirkstoff schnell abgibt.

Es wurde nun gefunden, daß mit einer Tabletten-Formulierung, in der der Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,19 % in nicht-mikronisierter, aber gesiebter Form, mit definierter Konzentration an Rest-Verunreinigung vorliegt, die Nachteile der bekannten Tabletten überwindet.

Die Tablettenformulierung umfaßt den Wirkstoff in einer Menge von 5 bis 100 mg, vorzugsweise von 8 bis 75 mg, besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 50 mg.

ausgewählt in einer Menge von 10 bis 20 mg.

Die bevorzugten Formulierungsstoffe sind Lactose, kolloidales Siliciumdioxid mikrokristalline Cellulose (Avicel), Croscarmellose-Natrium (Natriumcarboxymethylcellulose) und Magnesium-Stearat.

Es sind aber auch andere, dem Fachmann allgemein bekannte Formulierungsstoffe denkbar.

Die Formulierungsstoffe in der Tablette umfassen eine Gesamt-Menge von 100 bis 250 mg, vorzugsweise eine Gesamt-Menge von 120 bis 200 mg, besonders bevorzugt eine Gesamt-Menge von 130 bis 180 mg.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung, umfassend 1 bis 100 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen mit

Lactose Monohydrat,

kolloidalem Siliciumdioxid,

mikrokristalliner Cellulose (Avicel),

Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose),

und Magnesiumstearat,

dadurch gekennzeichnet, daß die Verunreinigungen im Fludara einen Prozentsatz wie folgt nicht überschreiten:

0,02 %	2-Fluor-9-(β -D-arabino-furanosyl)-9H-purin-8-amin,
0,12 %	8-Amino-9(5-O-phosphono- β -D- arabino-furanosyl)-9H-purin-2-ol,
0,02 %	2-Fluor-9H-purin-8-amin,
0,02 %	8-Amino-9H-purin-2-ol,
0,05 %	2-Fluor-9-(5-O-phosphono- β -D- ribofuranosyl)-9H-purin-8-amin,
0,1 %	9-(3,5-O-diphosphono- β -D- arabi-nofuranosyl)-2-fluoro-9H-purin-8-amin,
0,1 %	9-(2,5-O-diphosphono- β -D- ara-bino-furanosyl)-2-fluoro-9H-purin-8-amin,

- 0,02 % 2-Fluor-9-(5-O-phosphono- β -D- arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amin,
 0,06 % 2-Ethoxy-9-(5-O-phosphono- β -D- arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amin,
 0,02 % 2-(6-Amino-9H-purin-2-yl)-9-(5-O- phosphono- β -D-ara-binofuranosyl)-
 9H-purin-6-amin und O,O'-Bis[2-(6-amino-2-fluor-9H- purin-9-yl)-5-deoxy-
 α -D-arabinofuranos-5-yl]-phosphat,
 0,1 % 9-(2-Chlor-2-deoxy-5-phosphono- β -D- ara-binofuranosyl)-2-fluor-9H-
 purin-6-amin und
 0,1 % 9-(2,5-Anhydro- β -D-arabino-furanosyl)-2- fluor-9H-purin-6-amin.

Bevorzugt ist eine schnellfreisetzende Tabletten-Formullierung, die
 1 bis 70,00 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen mit
 50 bis 100 mg Lactose Monohydrat,
 0,1 bis 5 mg kolloidales Siliciumdioxid,
 40 bis 100 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel),
 1 bis 10 mg Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose) und
 0,5 bis 10 mg Magnesiumstearat umfaßt.

Besonders bevorzugt sind solche schnellfreisetzenden Tabletten-Formullierungen, die 1
 bis 50,00 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen mit 60
 bis 90 mg Lactose Monohydrat,
 0,5 bis 1 mg kolloidales Siliciumdioxid,
 50 bis 90 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel),
 1,5 bis 5 mg Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose) und
 1 bis 3 mg Magnesiumstearat umfassen.

Ausgewählt ist eine solche schnellfreisetzenden Tabletten-Formullierungen, die 10 mg
 des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen mit
 74,75 mg Lactose Monohydrat,
 0,75 mg kolloidales Siliciumdioxid,
 60,00 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel),
 3,00 mg Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose) und

1,5-2,00 mg Magnesiumstearat umfassen.

Bevorzugt sind auch solche Formulierungen, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,37 % umfassen.

Noch bevorzugter sind solche Formulierungen, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,57 % umfassen.

Besonders bevorzugt sind solche Formulierungen, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,80 % umfassen.

Insbesondere bevorzugt sind solche Formulierungen, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,85 % umfassen.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen werden gemäß allgemein bekannter Methoden zu Preßmassen verarbeitet, die anschließend zu Tablettenkernen verpreßt werden. Diese Tablettenkerne können mit allgemein bekannten Methoden mit Überzügen versehen werden. Es können im Prinzip alle dem Fachmann bekannten Überzüge verwendet werden. Ein bevorzugter Überzug umfaßt z. B. die folgenden Bestandteile

1 bis 5 mg, vorzugsweise 1 bis 3 mg, besonders bevorzugt 2,250 mg Hydroxypropyl-methylcellulose,

0,1 bis 1 mg, vorzugsweise 0,1 bis 0,8 mg, besonders bevorzugt 0,450 mg Talkum,

0,1 bis 5 mg, vorzugsweise 0,1 bis 2 mg, besonders bevorzugt 1,187 mg Titandioxid, ,

0,01 bis 0,1 mg, vorzugsweise 0,01 bis 0,05 mg, besonders bevorzugt 0,036 mg gelbes Eisenoxidpigment und

0,01 bis 0,1 mg, vorzugsweise 0,01 bis 0,05 mg, besonders bevorzugt 0,036 mg rotes Eisenoxidpigment.

Diese Überzüge sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Tabletten-Formulierung können zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs verwendet werden.

Die vorliegende Erfindung umfaßt somit auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Formulierungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der erfindungsgemäßen Fludara reinst Tabletten-Formulierungen sowie einen Vergleich der herkömmlichen Zusammensetzung des <98 %-igen reinen Fludara mit dem >99,19 % reinem Fludara.

Beispiel 1

Herstellung einer Tabletten-Formulierung

Für die Herstellung einer erfindungsgemäßen Tabletten-Formulierung wird der Wirkstoff Fludara (Fludarabinphosphat) zunächst gesiebt und anschließend mit Lactose Monohydrat, mikrokristalliner Cellulose (Avicel) und kolloidalem Siliciumdioxid zu einer etwa 30 %-igen Trockenmischung verarbeitet. Das Gemisch wird anschließend ebenfalls gesiebt. Die Qualität bzw. Partikelgröße wird mittels Siebanalyse geprüft. Anschließend werden Croscarmellose Natrium (Natriumcarboxymethylcellulose) und Magnesiumstearat in weiteren Mischsequenzen sukzessive zur Trockenmischung zugegeben.

Die Preßmasse wird zu Tablettenkernen verpreßt.

Eine so hergestellte Tabletten-Formulierung umfaßt zum Beispiel die folgenden Einzelbestandteile

Fludara >99,19 % reinst	10,00 mg
Lactose Monohydrat	74,75 mg
kolloidales Siliciumdioxid	0,75 mg
mikrokristalline Cellulose (Avicel)	60,00 mg
Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose)	3,00 mg
Magnesiumstearat	1,5-2,00 mg

Anschließend werden die Tablettenkerne mit einer wässrigen Filmsuspension lackiert. Ein solcher Filmüberzug umfaßt zum Beispiel die folgenden Bestandteile:

Hydroxypropylmethylcellulose	2,250 mg
Talkum	0,450 mg
Titandioxid	1,187 mg
Eisenoxidpigment, gelb	0,036 mg
Eisenoxidpigment, rot	0,036 mg

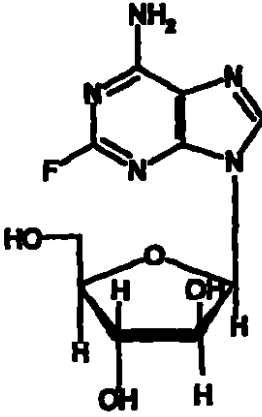
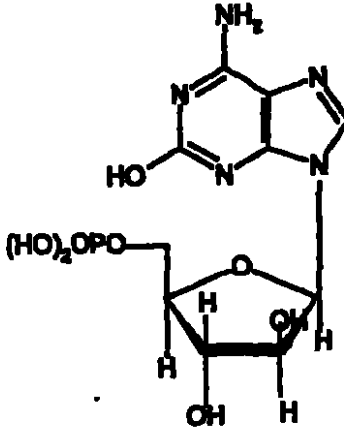
Das Gesamtgewicht der Tablette beträgt 154 mg.

Die so hergestellten Filmtabletten können anschließend weiter verarbeitet werden. So können die Filmtabletten z. B. in Alu-Blister verpackt werden, wodurch die Stabilität der Formulierung gewährleistet wird.

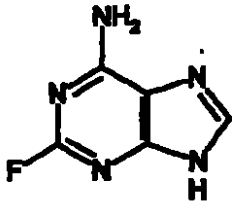
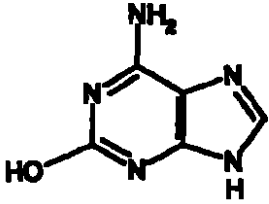
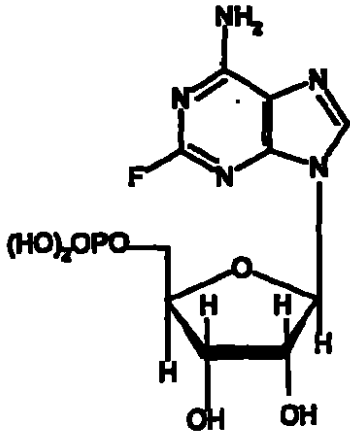
Beispiel 2

Vergleich einer herkömmlichen Zusammensetzung des <98 %-igen (97,67%) reinen Fludara mit dem >99,19 %, bzw. >99,57 % reinen Fludara und dem über einen Ionenaustauscher gereinigtem 99,19 %-igen Fludara.

Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Verbindungs-Nr.	Strukturformel	Chemischer Name nach IUPAC	Verunreinigungsanteil [%]				
			< 98% reines Fludara	Ionenaustauscher-säule	Batch 1*	Batch 2*	Batch 3*
1		2-Fluor-6-(β-D-arabino-furanosyl)-9H-purin-6-amin	0,14	0,01	0,02	0,01	0,01
2		6-Amino-8(5-O-phosphono-β-D-arabino-furanosyl)-9H-purin-2-ol	1,38	0,33	0,11	0,09	0,12

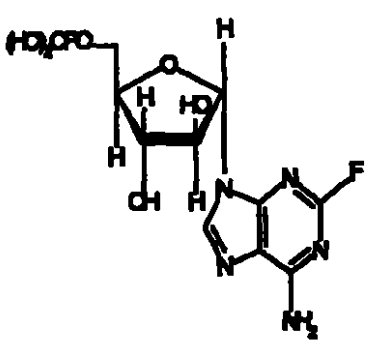
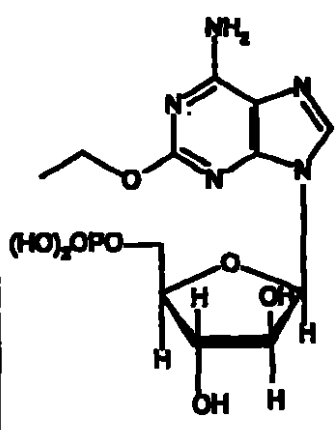
*reinst Fludara

Verbindungs Nr.	Strukturformel	Chemischer Name nach IUPAC	Verunreinigungsanteil [%]				
			< 98% reines Fludara	Ionen- austau- scher - säure	Batch 1 *	Batch 2 *	Batch 3 *
3		2-Fluor-9H- purin-6-amin	0,03	0,05	0,02	0,02	0,02
4		6-Amino-9H- purin-2-ol	0,25	0,02	< 0,02	0,02	< 0,02
5		2-Fluor-9-(5- O-phospho- no-β-D-ri- bofuranosyl)- 9H-purin-6- amin	0,02	0,02	0,04	0,03	0,05

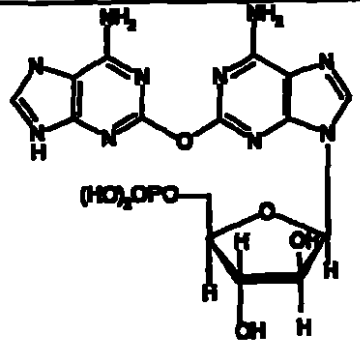
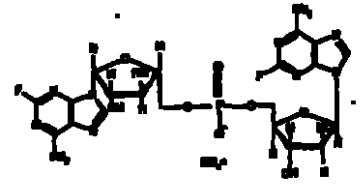
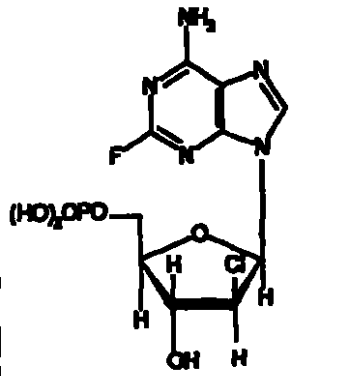
* reinst Fludara

Verbindungs-Nr.	Strukturformel	Chemischer Name nach IUPAC	Verunreinigungsanteil [%]				
			< 98% reines Fludara	Ionen-austauscher-säule	Batch 1 *	Batch 2 *	Batch 3 *
6		9-(3,5-O-diphosphono-beta-D-arabinofuranosyl)-2-fluoro-9H-purin-6-amin	0,08	0,08	0,1	0,09	0,08
7		9-(2,5-O-diphosphono-beta-D-arabinofuranosyl)-2-fluoro-9H-purin-6-amin	0,03	0,02	0,1	0,09	0,08

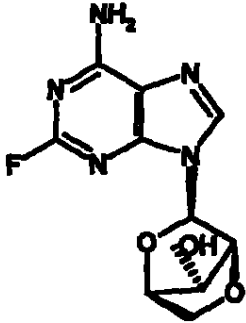
* reinst Fludara

Verbin- dungs Nr.	Strukturformel	Chemischer Name nach IUPAC	Verunreinigungsanteil [%]				
			< 95% reines Fludara	Ionen- austau- scher - säule	Batch 1 *	Batch 2 *	Batch 3 *
8		2-Fluor-9-(5-O-phosphono- β -D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amin	0,02	0,01	< 0,02	< 0,02	< 0,02
9		2-Ethoxy-9-(5-O-phosphono- β -D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amin	0,28	0,02	0,08	0,01	0,01

* reinst Fludara

Verbindungs Nr.	Strukturformel	Chemischer Name nach IUPAC	Verunreinigungsanteil [%]				
			< 98% reines Fludara	Ionen- austau- scher - säure	Batch 1 *	Batch 2 *	Batch 3 *
10		2-(8-Amino-9H-purin-2-yl)-9-(5-O-phosphono-beta-D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amin					
11	und 	O,O'-Bis[2-(8-amino-2-fluor-9H-purin-9-yl)-5-deoxy-alpha-D-arabinofuranos-5-yl]-phosphat, Ammonium salt	0,05	0,14	0,02	0,02	0,02
12		9-(2-Chlor-2-deoxy-5-phosphono-beta-D-arabinofuranosyl)-2-fluor-8H-purin-6-amin	0,05	0,01	0,08	0,03	0,1

* reines Fludara

Verbin- dungs Nr.	Strukturformel	Chemischer Name nach IUPAC	Verunreinigungsanteil [%]				
			< 98% reines Fludara	Ionenaus- taucher – säule	Batch 1 *	Batch 2 *	Batch 3 *
13		9-(2,5- Anhydro- β - D-arabino- furanosyl)-2- fluor-9H- purin-6-amin	0,04	0,12	0,06	0,03	0,1
% Verunreinigung – Gesamt:			2,33	0,81	< 0,63	< 0,43	< 0,63
% Reinheit			97,67	99,19	>99,37	>99,57	>99,37

* reinst Fludara

5

Die Ergebnisse zeigen, daß eine Formulierung aus käuflichem Fludara (maximal 97,67 %-iges Fludara) oder eine Formulierung mit über einen Ionenaustauscher gereinigtem Fludara (maximal 99,19 %-iges Fludara) deutlich mehr verunreinigende Nebenprodukte aufweisen, als
10 das in den erfindungsgemäßen Formulierungen enthaltene reinst Fludara (> 99,37 %-iges bis > 99,57 %-iges Fludara).

Mit herkömmlichen Reinigungsverfahren, wie der sehr potenten Ionenaustauschchromato-
graphie läßt sich nur ein recht mäßiger Reinheitsgrad erzielen.
15 Die erfindungsgemäßen Fludara-Formulierungen enthalten das über das Natriumsalz freigesetzte reinst Fludara, was bereits in der WO 99/29710 beschrieben wird. Ein noch

höherer Reinheitsgrad des Fludara kann über das Kaliumsalz (99,8 %) oder über das Lithiumsalz (99,85 %) hergestellt werden.

Patentansprüche

1. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung, umfassend 1 bis 100 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen mit Lactose Monohydrat, kolloidalem Siliciumdioxid, mikrokristalliner Cellulose (Avicel), Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose), und Magnesiumstearat, dadurch gekennzeichnet, daß die Verunreinigungen im Fludara einen Prozentsatz wie folgt nicht überschreiten:

0,02 %	2-Fluor-9-(β -D-arabino-furanosyl)-9H-purin-6-amin
0,12 %	6-Amino-9(5-O-phosphono- β -D- arabino-furanosyl)-9H-purin-2-ol
0,02 %	2-Fluor-9H-purin-6-amin
0,02 %	6-Amino-9H-purin-2-ol
0,05 %	2-Fluor-9-(5-O-phosphono- β -D- ribofuranosyl)-9H-purin-6-amin
0,1 %	9-(3,5-O-diphosphono- β -D- arabi-nofuranosyl)-2-fluoro-9H-purin-6-amin
0,1 %	9-(2,5-O-diphosphono- β -D- ara-bino-furanosyl)-2-fluoro-9H-purin-6-amin
0,02 %	2-Fluor-9-(5-O-phospho-no- β -D- arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amin
0,06 %	2-Ethoxy-9-(5-O-phos-phono- β -D- arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amin
0,02 %	2-(6-Amino-9H-purin-2-yl)-9-(5-O- phosphono- β -D-ara-bino-furanosyl)- 9H-purin-6-amin und O,O'-Bis[2-(6-amino-2-fluor-9H- purin-9-yl)-5-deoxy- α -D-arabinofuranos-5-yl]-phosphat,
0,1 %	9-(2-Chlor-2-deoxy-5-phosphono- β -D- ara-bino-furanosyl)-2-fluor-9H-purin-6-amin
0,1 %	9-(2,5-Anhydro- β -D-arabino-furanosyl)-2- fluoro-9H-purin-6-amine.

2. **Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß Anspruch 1, die**
1 bis 70 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen
mit 50 bis 100 mg Lactose Monohydrat,
0,1 bis 5 mg kolloidales Siliciumdioxid,
40 bis 100 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel),
1 bis 10 mg Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose) und
0,5 bis 10 mg Magnesiumstearat umfaßt.
3. **Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, die**
1 bis 50 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen
mit 60 bis 90 mg Lactose Monohydrat,
0,5 bis 1 mg kolloidales Siliciumdioxid,
50 bis 90 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel),
1,5 bis 5 mg Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose) und
1 bis 3 mg Magnesiumstearat umfaßt.
4. **Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, die**
10 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen mit
74,75 mg Lactose Monohydrat,
0,75 mg kolloidalem Siliciumdioxid,
60,00 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel),
3,00 mg Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose) und
1,5-2,00 mg Magnesiumstearat umfaßt.
5. **Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, die**
den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,37 % umfaßt.

6. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,57 % umfaßt.
7. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,80 % umfaßt.
8. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,85 % umfaßt.
9. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Tablettenkerne von einem Überzug, der folgende Bestandteile umfaßt
1 bis 5 mg Hydroxypropylmethylcellulose,
0,1 bis 1 mg Talkum,
0,1 bis 5 mg Titandioxid, ,
0,01 bis 0,1 mg gelbes Eisenoxidpigment und
0,01 bis 0,1 mg rotes Eisenoxidpigment, umgeben ist
10. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Tablettenkerne von einem Überzug, der folgende Bestandteile umfaßt
1 bis 3 mg Hydroxypropylmethylcellulose,
0,1 bis 0,8 mg Talkum,
0,1 bis 2 mg Titandioxid,
0,01 bis 0,05 mg gelbes Eisenoxidpigment und
0,01 bis 0,05 mg rotes Eisenoxidpigment, umgeben ist

11. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Tablettenkerne von einem Überzug, der folgende Bestandteile umfaßt
2,250 mg Hydroxypropyl-methylcellulose,
0,450 mg Talkum,
1,187 mg Titandioxid,
0,036 mg gelbes Eisenoxidpigment und
0,036 mg rotes Eisenoxidpigment, umgeben ist.
12. Verwendung der Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 11, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs.

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

- (19) **Organización Mundial de la Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
OMPI
- (43) **Fecha de Publicación Internacional**
3 Julio 2003 (03.07.2003)
PCT
- (10) **Número de Publicación Internacional**
WO 03/053418 A1

(51)	Clasificación Internacional de Patentes ¹ :	A61K 9/28, 9/20, 31/70
(21)	Número de Solicitud Internacional:	PCT/EP02/13252
(22)	Fecha de Presentación Internacional:	25 Noviembre 2002 (25.11.2002)
(25)	Idioma de Presentación:	Alemán
(26)	Idioma de Publicación:	Alemán
(30)	Datos de Prioridad:	
	101 64 510.4	20 Diciembre 2001 (30.12.2001) DE

- (71) Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (DE/DE); Mullerstrasse 178, 13342 Berlin (DE)
- (71) Solicitante y
- (72) Inventores: HEIL, Wolfgang (DE/DE); Am Wasserturm 24, 21435 Stelle (DE). TILSTAM, Ulf; (SE/BE); De Grunne Iann 40, B-1970 Weezmenbeek Oppem (BE); LIPP, Ralph (DE/DE); Holzungsweg 63, 14169 Berlin (DE). TACK, Johannes Wilhelm (DE/DE); Thasanderweg 28, 13595 Berlin (DE).
- (81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (84) Estados Designados (regional): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

- **con reporte de búsqueda internacional**

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

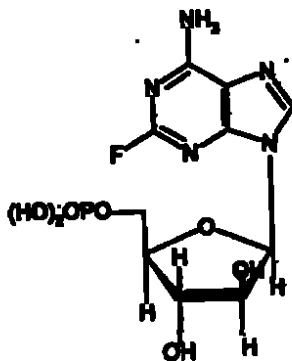
(54) Título: FORMULACIÓN ORAL ULTRAPURA DE FLUDARA CON UNA SUSTANCIA ACTIVA DE RÁPIDA LIBERACIÓN

(57) Extracto: La invención se relaciona con una formulación de tabletas de rápida liberación que contiene >99,19% de Fludara puro (Fludara ultra puro) como una sustancia activa en una composición definida de impurezas remanentes.

Formulación oral de Fludara purísimo con liberación rápida del ingrediente activo

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a una formulación para comprimidos de liberación rápida con > 99,19 % de Fludara puro (Fludara purísimo)



como ingrediente activo en una composición definida de las impurezas residuales.

Las formulaciones para comprimidos con Fludara en una pureza de < 98 % ya son conocidas. En los trabajos que figuran a continuación se enumeran, entre otras, diversas formulaciones y dosificaciones (7 Modern Pharmaceutics, capítulos 9 y 10, Banker & Rhodes, Editors, 1979; Liebenann et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 1981; Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition, 1976). En la patente de los EEUU 3.903.297 se describe, a modo de ejemplo, una formulación para comprimidos compuesta de ingrediente activo con lactosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio (ejemplo

2). El hecho de que una formulación también pueda contener croscarmelosa sódica se describe asimismo a modo de ejemplo (ejemplo 5). En la WO 00/71134 se describen, en general, formulaciones para comprimidos de lactosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. Además, esta composición también puede contener una sustancia quimioterapéutica.

De la WO 97/40846 se conocen recubrimientos de comprimidos que contienen hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio y pigmentos como, p.ej., pigmentos de óxido de hierro.

De la WO 00/50423 se conocen formulaciones para comprimidos de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, etc., que se disuelven con velocidad.

En la 6.197.785, la EP 1065206, la EP 819430, la EP 1065204 y la EP 985666 se describen formulaciones para comprimidos útiles para la aplicación oral, que están compuestas de lactosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, croscarmelosa sódica, talco, etc. Como ingrediente activo puede estar contenido, entre otros, Fludara.

Aún no se conocen formulaciones de Fludara que presenten el ingrediente activo en una pureza de > 99,5 % y revelen una composición definida de las impurezas del ingrediente activo en la formulación.

De la WO 99/29710 se conoce el ingrediente activo Flu-

dara con una pureza de $> 99,19 \%$. Pero también en este estado de la técnica no se indica ninguna composición definida de Fludara puro contenido en una formulación.

Por ello sería deseable obtener una formulación para comprimidos estable que presente Fludara en alta pureza con una concentración definida de impurezas residuales, que se disuelva rápidamente y así, suministre con rapidez el ingrediente activo.

Se halló que, con una formulación para comprimido, en la cual el ingrediente activo Fludara está presente con una pureza de $> 99,19 \%$ en forma no micronizada pero tamizada, con una concentración definida de impurezas residuales, se superan las desventajas de los comprimidos conocidos.

La formulación para comprimidos comprende el ingrediente activo en una cantidad de 5 a 100 mg, preferentemente, de 8 a 75 mg, de preferencia especial, en una cantidad de 10 a 50 mg, seleccionada en una cantidad de 10 a 20 mg.

Las sustancias preferidas de formulación son lactosa, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina (Avicel), croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica) y estearato de magnesio.

Pero también puede pensarse en otras sustancias de formulación conocidas en general para el especialista.

Las sustancias de formulación en el comprimido comprenden una cantidad total de 100 a 250 mg, de preferencia, una

cantidad total de 120 a 200 mg, de preferencia especial, una cantidad total de 130 a 180 mg.

De esta manera, es objeto de la presente invención una formulación para comprimido de liberación rápida que comprende 1 a 100 mg del ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,19 %, junto con

lactosa monohidrato,

dióxido de silicio coloidal,

celulosa microcristalina (Avicel),

croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica)

y estearato de magnesio,

caracterizada porque las impurezas en Fludara no superan los siguientes porcentajes:

0,02% de 2-fluoro-9-(β -D-arabino-furanosil)-9H-purin-6-amina,

0,12% de 6-amino-9-(5-O-fosfono- β -D-arabino-furanosil)-9H-purin-2-ol,

0,02 % de 2-fluoro-9H-purin-6-amina,

0,02 % de 6-amino-9H-purin-2-ol,

0,05 % de 2-fluoro-9-(5-O-fosfono- β -D-ribofuranosil)-9H-purin-6-amina,

0,1 % de 9-(3,5-O-difosfono- β -D-arabinofuranosil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina,

0,1 % de 9-(2,5-O-difosfono- β -D-arabinofuranosil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina,

0,02 % de 2-fluoro-9-(5-O-fosfono- β -D-arabinofuranosil)-9H-

purin-6-amina,

0,06 % de 2-etoxi-9-(5-O-fosfono-β-D-arabinofuranosil)-9H-purin-6-amina,

0,02% de 2-(6-amino-9H-purin-2-il)-9-(5-O-fosfono-β-D-arabinofuranosil)-9H-purin-6-amina y 0,0'-bis[2-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)-5-desoxi-α-D-arabinofuranos-5-il]-fosfato,

0,1 % de 9-(2-cloro-2-desoxi-5-fosfono-β-D-arabinofuranosil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina y

0,1 % de 9-(2,5-anhidro-β-D-arabinofuranosil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina.

Se prefiere una formulación para comprimido de liberación rápida, que contiene

1 a 70,00 mg del ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,19 %, junto con

50 a 100 mg de lactosa monohidrato,

0,1 a 5 mg de dióxido de silicio coloidal,

40 a 100 mg de celulosa microcristalina (Avicel),

1 a 10 mg de croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica) y

0,5 a 10 mg de estearato de magnesio.

Se prefieren especialmente aquellas formulaciones para comprimidos de liberación rápida que contienen 1 a 50,00 mg del ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,19 %, junto con

60 a 90 mg de lactosa monohidrato,
0,5 a 1 mg de dióxido de silicio coloidal,
50 a 90 mg de celulosa microcristalina (Avicel),
1,5 a 5 mg de croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica) y
1 a 3 mg de estearato de magnesio.

Se selecciona una de estas formulaciones para comprimidos de liberación rápida, que contiene 10 mg del ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,19 %, junto con
74,75 mg de lactosa monohidrato,
0,75 mg de dióxido de silicio coloidal,
60,00 mg de celulosa microcristalina (Avicel),
3,00 mg de croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica) y
1,5-2,00 mg de estearato de magnesio.

Se prefieren también aquellas formulaciones que comprenden el ingrediente activo Fludara en una pureza de >99,37 %.

Gozan de mayor preferencia aún aquellas formulaciones que comprenden el ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,57 %.

Se prefieren especialmente aquellas formulaciones que comprenden el ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,80 %.

Se prefieren en especial aquellas formulaciones que

comprenden el ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,85 %.

Las formulaciones de la invención se elaboran con métodos conocidos en general para formar masas prensables que se comprimen finalmente para formar núcleos de comprimidos. Estos núcleos de comprimidos pueden proveerse de recubrimientos según métodos de conocimiento general. En principio, pueden emplearse todos los recubrimientos conocidos para el especialista. Un recubrimiento de preferencia comprende, por ejemplo, los siguientes componentes:

1 a 5 mg, de preferencia, 1 a 3 mg, de preferencia especial,
2,250 mg de hidroxipropilmetilcelulosa,
0,1 a 1 mg, de preferencia, 0,1 a 0,8 mg, de preferencia especial, 0,450 mg de talco,
0,1 a 5 mg, de preferencia, 0,1 a 2 mg, de preferencia especial, 1,187 mg de dióxido de titanio,
0,01 a 0,1 mg, de preferencia, 0,01 a 0,05 mg, de preferencia especial, 0,036 mg de pigmento de óxido de hierro amarillo y
0,01 a 0,1 mg, de preferencia, 0,01 a 0,05 mg, de preferencia especial, 0,036 mg de pigmento de óxido de hierro rojo.

Estos recubrimientos también son objeto de la presente invención.

Las formulaciones para comprimidos de la invención pueden usarse para preparar un medicamento para el tratamiento del cáncer.

La presente invención también comprende, de esta forma, el uso de las formulaciones de la invención para preparar un medicamento para el tratamiento del cáncer.

Los ejemplos que figuran a continuación describen la preparación de las formulaciones para comprimidos de Fludara purísimo de la invención, así como una comparación de la composición usual de Fludara con una pureza de < 98 % con Fludara puro con una pureza de > 99,19 %.

Ejemplo 1

Preparación de una formulación para comprimido

Para preparar una formulación para comprimido de acuerdo con la invención, primero se tamiza el ingrediente activo Fludara (fosfato de fludarabina) y luego se elabora con lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (Avicel) y dióxido de silicio coloidal para formar una mezcla seca de al 30 % aproximadamente. Posteriormente, la mezcla también se tamiza. La calidad o el tamaño de partícula se verifica por medio de análisis granulométrico por tamizado. A continuación, se agregan de modo sucesivo a la mezcla seca croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica) y estearato de magnesio en otras secuencias de mezcla.

La masa prensable se comprime para formar núcleos de comprimidos.

Una formulación para comprimido preparada de esta manera comprende, por ejemplo, los siguientes componentes:

Fludara > 99,19 % purísimo	10,00 mg
lactosa monohidrato	74,75 mg
dióxido de silicio coloidal	0,75 mg
celulosa microcristalina (Avicel)	60,00 mg
croscarmelosa sódica	3,00 mg
(carboximetilcelulosa sódica)	
estearato de magnesio	1,5-2,00 mg

A continuación se laquean los núcleos de comprimidos con una suspensión acuosa formadora de película. Una película de recubrimiento tal comprende, por ejemplo, los siguientes componentes:

hidroxipropilmetilcelulosa	2,250 mg
talco	0,450 mg
dióxido de titanio	1,187 mg
pigmento de óxido de hierro, amarillo	0,036 mg
pigmento de óxido de hierro, rojo	0,036 mg

El peso total del comprimido es de 154 mg.

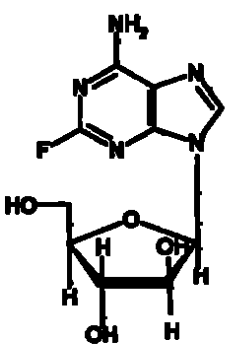
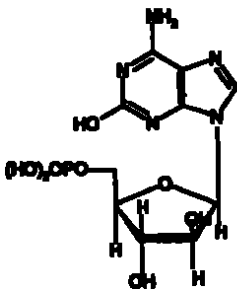
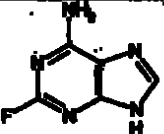
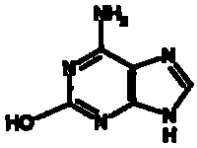
Los comprimidos recubiertos preparados de esta manera pueden seguirse elaborando a posteriori. De esta forma, los comprimidos recubiertos pueden envasarse, por ejemplo, en blísters de aluminio, con lo cual se garantiza la estabilidad de la formulación.

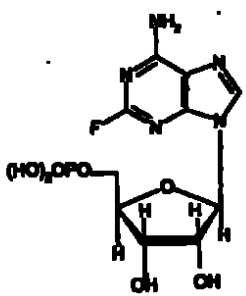
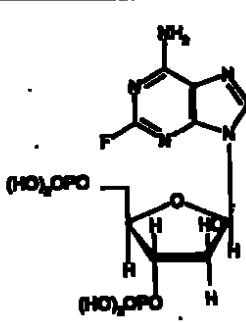
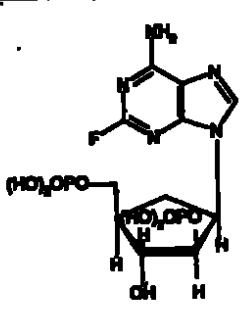
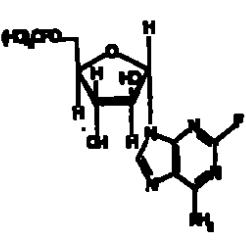
Ejemplo 2

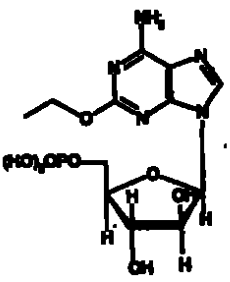
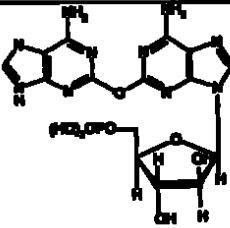
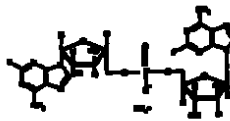
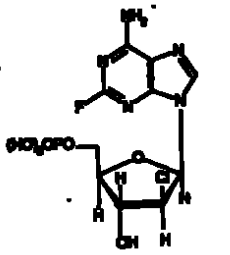
Comparación de una composición usual de Fludara puro con una pureza de < 98 % (97,67 %) con Fludara puro con una pureza

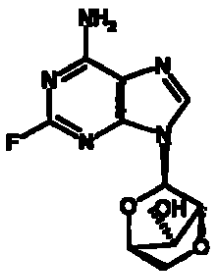
de > 99,19 % o > 99,57 % y Fludara con una pureza del 99,19 % purificado a través de un intercambiador iónico

Los resultados se detallan en la tabla que figura a continuación.

N° de comp.	Fórmula Estructural	Nombre químico según IU-PAC	Porcentaje de impurezas [%]				
			<98% de Fludara puro	Col. int. iónico	Lote 1*	Lote 2*	Lote 3*
1		2-fluoro-9-(β-D-arabinofuranosil)-9H-purin-6-amina	0,14	0,01	0,02	0,01	0,01
2		6-amino-9-(5-O-fosfono-β-D-arabinofuranosil)-9H-purin-2-ol	1,38	0,33	0,11	0,09	0,12
3		9-fluoro-9H-purin-6-amina	0,03	0,05	0,02	0,02	0,02
4		6-amino-9H-purin-2-ol	0,25	0,02	< 0,02	0,02	< 0,02

5		2-fluoro-9-(5-O-fosfono- β -D-ribofuranosil)-9H-purin-6-amina	0,02	0,02	0,04	0,03	0,05
6		9-(3,5-O-difosfono- β -D-arabinofuranosil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina	0,06	0,06	0,1	0,09	0,08
7		9-(2,5-O-difosfono- β -D-arabinofuranosil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina	0,03	0,02	0,1	0,09	0,08
8		2-fluoro-9-(5-O-fosfono- β -D-arabinofuranosil)-9H-purin-6-amina	0,02	0,01	< 0,02	< 0,02	< 0,02

9		2-etoxi-9-(5-O-fosfono-β-D-arabino-furanosil)-9H-purin-6-amina	0,26	0,02	0,06	0,01	0,01
10		2-(6-amino-9H-purin-2-yl)-9-(5-O-fosfono-β-D-arabino-furanosil)-9H-purin-6-amina					
11		sal de amonio de 0,0'-bis[2-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)-5-desoxi-α-D-arabinofuranos-5-il]-fosfato	0,05	0,14	0,02	0,02	0,02
12		9-(2-cloro-2-desoxi-5-fosfono-β-D-arabino-furanosil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina	0,05	0,01	0,06	0,03	0,1

13		9-(2,5-anhidro-β-D-arabino-furanosil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina	0,04	0,12	0,06	0,03	0,1
% total de impurezas			2,33	0,81	< 0,63	< 0,43	< 0,63
% de pureza			97,67	99,19	> 99,37	> 99,57	> 99,37

* Fludara purísimo

Los resultados indican que una formulación de Fludara comercial (Fludara con una pureza máxima del 97,67 %) o una formulación con Fludara purificado a través de un intercambiador iónico (Fludara con una pureza máxima del 99,19 %) presentan claramente más productos secundarios contaminantes que el Fludara purísimo contenido en las formulaciones de la invención (Fludara con una pureza de > 99,37 % a > 99,57 %).

Con los procedimientos usuales de purificación, tales como la cromatografía de intercambio iónico muy potente, puede lograrse solamente un grado de pureza conforme a lo estipulado.

Las formulaciones de Fludara de la invención contienen Fludara purísimo liberado a través de la sal sódica, lo cual ya se describió en la WO 99/29710. Puede obtenerse un grado de pureza de Fludara aún mayor a través de la sal de potasio (99,8 %) o la sal de litio (99,85 %).

REIVINDICACIONES

1. Formulación para comprimido de liberación rápida, que comprende 1 a 100 mg del ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,19 %, junto con lactosa monohidrato, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina (Avicel), croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica) y estearato de magnesio, caracterizada porque las impurezas en Fludara no superan los porcentajes indicados a continuación:

0,02% de 2-fluoro-9-(β -D-arabino-furanosil)-9H-purin-6-amina,

0,12% de 6-amino-9-(5-O-fosfono- β -D-arabino-furanosil)-9H-purin-2-ol,

0,02 % de 2-fluoro-9H-purin-6-amina,

0,02 % de 6-amino-9H-purin-2-ol,

0,05 % de 2-fluoro-9-(5-O-fosfono- β -D-ribofuranosil)-9H-purin-6-amina,

0,1 % de 9-(3,5-O-difosfono- β -D-arabinofuranosil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina,

0,1 % de 9-(2,5-O-difosfono- β -D-arabinofuranosil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina,

0,02 % de 2-fluoro-9-(5-O-fosfono- β -D-arabinofuranosil)-9H-purin-6-amina,

0,06 % de 2-etoxi-9-(5-O-fosfono-β-D-arabinofuranosil)-9H-purin-6-amina,

0,02 % de 2-(6-amino-9H-purin-2-il)-9-(5-O-fosfono-β-D-arabinofuranosil)-9H-purin-6-amina y 0,0'-bis[2-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)-5-desoxi-α-D-arabinofuranos-5-il]-fosfato,

0,1 % de 9-(2-cloro-2-desoxi-5-fosfono-β-D-arabinofuranosil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina y

0,1 % de 9-(2,5-anhidro-β-D-arabinofuranosil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina.

2. Formulación para comprimido de liberación rápida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende

1 a 70 mg del ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,19 %, junto con

50 a 100 mg de lactosa monohidrato,

0,1 a 5 mg de dióxido de silicio coloidal,

40 a 100 mg de celulosa microcristalina (Avicel),

1 a 10 mg de croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica) y

0,5 a 10 mg de estearato de magnesio.

3. Formulación para comprimido de liberación rápida de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, que comprende 1 a 50 mg del ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,19 %, junto con

60 a 90 mg de lactosa monohidrato,

0,5 a 1 mg de dióxido de silicio coloidal,
50 a 90 mg de celulosa microcristalina (Avicel),
1,5 a 5 mg de croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica) y
1 a 3 mg de estearato de magnesio.

4. Formulación para comprimido de liberación rápida de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, que comprende 10 mg del ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,19 %, junto con

74,75 mg de lactosa monohidrato,
0,75 mg de dióxido de silicio coloidal,
60,00 mg de celulosa microcristalina (Avicel),
3,00 mg de croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica) y
1,5-2,00 mg de estearato de magnesio.

5. Formulación para comprimido de liberación rápida de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, que comprende el ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,37 %.

6. Formulación para comprimido de liberación rápida de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, que comprende el ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,57 %.

7. Formulación para comprimido de liberación rápida de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, que comprende el ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,80 %.

8. Formulación para comprimido de liberación rápida de

acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, que comprende el ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,85 %.

9. Formulaci3n para comprimido de liberaci3n r3pida de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, en la que el n3cleo del comprimido est3 rodeado por un recubrimiento que comprende los siguientes componentes:

1 a 5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa,
0,1 a 1 mg de talco,
0,1 a 5 mg de di3xido de titanio,
0,01 a 0,1 mg de pigmento de 3xido de hierro amarillo y
0,01 a 0,1 mg de pigmento de 3xido de hierro rojo.

10. Formulaci3n para comprimido de liberaci3n r3pida de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, en la que el n3cleo del comprimido est3 rodeado por un recubrimiento que comprende los siguientes componentes:

1 a 3 mg de hidroxipropilmetilcelulosa,
0,1 a 0,8 mg de talco,
0,1 a 2 mg de di3xido de titanio,
0,01 a 0,05 mg de pigmento de 3xido de hierro amarillo y
0,01 a 0,05 mg de pigmento de 3xido de hierro rojo.

11. Formulaci3n para comprimido de liberaci3n r3pida de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, en la que el n3cleo del comprimido est3 rodeado por un recubrimiento que comprende los siguientes componentes:

2,250 mg de hidroxipropilmetilcelulosa,

0,450 mg de talco,

1,187 mg de dióxido de titanio,

0,036 mg de pigmento de óxido de hierro amarillo y

0,036 mg de pigmento de óxido de hierro rojo.

12. Uso de la formulación para comprimido de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 para preparar un medicamento para el tratamiento del cáncer.

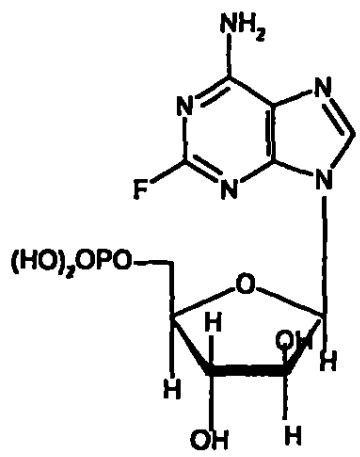
RESUMEN

Una formulación para comprimido de liberación rápida con Fludara en una pureza de $> 99,19 \%$ (Fludara purísimo) como ingrediente activo en una composición definida de impurezas residuales.

Orale Fludara reinst Formulierung mit schneller Freisetzung des Wirkstoffes

Die vorliegende Erfindung betrifft eine schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung mit

>99,19 % reinem Fludara (reinst Fludara)



als Wirkstoff in definierter Zusammensetzung der Restverunreinigungen.

10

Tabletten-Formulierungen mit Fludara in einer Reinheit von < 98 % sind bereits bekannt
 In den nachfolgenden Arbeiten werden u. a. verschiedene Formulierungen und
 Dosierungen aufgeführt (7 Modern Pharmaceuticals, Chapters 9 and 10, Banker &
 Rhodes, Editors, 1979; Liebennan et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 1981;
 15 Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition, 1976).

15

In der US 3,903,297 wird exemplarisch eine Tabletten-Formulierungen aus Wirkstoff mit
 Lactose, mikrokristalliner Cellulose, kolloidalem Siliciumdioxid und Magnesiumstearat
 beschrieben (Beispiel 2). Daß eine Formulierung auch Croscarmellose-Na enthalten
 kann, ist ebenfalls exemplarisch beschrieben (Beispiel 5). In der WO 00/71134 werden
 20 allgemein Tabletten-Formulierungen aus Lactose, mikrokristalliner Cellulose,
 kolloidalem Siliciumdioxid, Croscarmellose-Na und Magnesiumstearat beschrieben.
 Ferner kann eine solche Zusammensetzung eine chemotherapeutische Substanz
 enthalten.

20

Aus der WO 97/40846 sind Tablettenüberzüge bekannt, die Hydroxypropylmethylcellulose, Titandioxid und Pigmente, wie z. B. Eisenoxidpigmente enthalten.

5 Aus der WO 00/50423 sind Tabletten-Formulierungen aus Lactose, mikrokristalliner Cellulose, Croscarmellose-Na, etc. bekannt, die sich schnell lösen.

10 In der 6,197,785, EP 1065206, EP 819430, EP 1065204 und EP 985666 werden verwendbare Tabletten-Formulierungen für die orale Applikation beschrieben, die aus Lactose, mikrokristalliner Cellulose, kolloidalem Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Croscarmellose-Na, Talcum, etc. bestehen. Als Wirkstoff kann u. a. Fludara enthalten sein.

15 Fludara-Formulierungen, die den Wirkstoff in einer Reinheit von >99,5 % aufweisen und eine Definierte Zusammensetzung der Verunreinigungen des Wirkstoffes in der Formulierung offenbaren, sind bisher nicht bekannt.

20 Aus der WO 99/29710 ist der Wirkstoff Fludara mit einer Reinheit von >99,19 % bekannt. Aber auch in diesem Stand der Technik wird keine definierte Zusammensetzung des reinen, in einer Formulierung enthaltenen Fludara gegeben.

Es wäre deshalb auch wünschenswert, eine stabile Tabletten-Formulierung zu haben, die Fludara in hoher Reinheit mit definierter Konzentration an Rest-Verunreinigungen aufweist, die schnellauflösend ist und damit den Wirkstoff schnell abgibt.

25 Es wurde nun gefunden, daß mit einer Tabletten-Formulierung, in der der Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,19 % in nicht-mikronisierter, aber gesiebter Form, mit definierter Konzentration an Rest-Verunreinigung vorliegt, die Nachteile der bekannten Tabletten überwindet.

30 Die Tablettenformulierung umfaßt den Wirkstoff in einer Menge von 5 bis 100 mg, vorzugsweise von 8 bis 75 mg, besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 50 mg,

ausgewählt in einer Menge von 10 bis 20 mg.

- Die bevorzugten Formulierungsstoffe sind Lactose, kolloidales Siliciumdioxid
 5 mikrokristalline Cellulose (Avicel), Crosscarmellose-Natrium (Natriumcarboxymethyl-cellulose) und Magnesium-Stearat.

Es sind aber auch andere, dem Fachmann allgemein bekannte Formulierungsstoffe denkbar.

10

Die Formulierungsstoffe in der Tablette umfassen eine Gesamt-Menge von 100 bis 250 mg, vorzugsweise eine Gesamt-Menge von 120 bis 200 mg, besonders bevorzugt eine Gesamt-Menge von 130 bis 180 mg.

- 15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung, umfassend 1 bis 100 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen mit

Lactose Monohydrat,

kolloidalem Siliciumdioxid,

- 20 mikrokristalliner Cellulose (Avicel),

Crosscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose),

und Magnesiumstearat,

dadurch gekennzeichnet, daß die Verunreinigungen im Fludara einen Prozentsatz wie folgt nicht überschreiten:

- | | | |
|----|--------|--|
| 25 | 0,02 % | 2-Fluor-9-(β -D-arabino-furanosyl)-9H-purin-6-amin, |
| | 0,12 % | 6-Amino-9(5-O-phosphono- β -D- arabino-furanosyl)-9H-purin-2-ol, |
| | 0,02 % | 2-Fluor-9H-purin-6-amin, |
| | 0,02 % | 6-Amino-9H-purin-2-ol, |
| | 0,05 % | 2-Fluor-9-(5-O-phosphono- β -D- ribofuranosyl)-9H-purin-6-amin, |
| 30 | 0,1 % | 9-(3,5-O-diphosphono- β -D- arabi-nofuranosyl)-2-fluoro-9H-purin-6-amin, |
| | 0,1 % | 9-(2,5-O-diphosphono- β -D- ara-binofuranosyl)-2-fluoro-9H-purin-6-amin, |

- 0,02 % 2-Fluor-9-(5-O-phosphono- β -D- arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amin,
 0,06 % 2-Ethoxy-9-(5-O-phosphono- β -D- arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amin,
 0,02 % 2-(6-Amino-9H-purin-2-yl)-9-(5-O- phosphono- β -D-ara-binofuranosyl)-
 9H-purin-6-amin und O,O'-Bis[2-(6-amino-2-fluor-9H- purin-9-yl)-5-deoxy-
 5 α -D-arabinofuranos-5-yl]-phosphat,
 0,1 % 9-(2-Chlor-2-deoxy-5-phosphono- β -D- ara-binofuranosyl)-2-fluor-9H-
 purin-6-amin und
 0,1 % 9-(2,5-Anhydro- β -D-arabino-furanosyl)-2- fluor-9H-purin-6-amin.

10

Bevorzugt ist eine schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung, die
 1 bis 70,00 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen mit
 50 bis 100 mg Lactose Monohydrat,
 0,1 bis 5 mg kolloidales Siliciumdioxid,
 15 40 bis 100 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel),
 1 bis 10 mg Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose) und
 0,5 bis 10 mg Magnesiumstearat umfaßt.

- 20 Besonders bevorzugt sind solche schnellfreisetzenden Tabletten-Formulierungen, die 1
 bis 50,00 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen mit 60
 bis 90 mg Lactose Monohydrat,
 0,5 bis 1 mg kolloidales Siliciumdioxid,
 50 bis 90 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel),
 1,5 bis 5 mg Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose) und
 25 1 bis 3 mg Magnesiumstearat umfassen.

- Ausgewählt ist eine solche schnellfreisetzenden Tabletten-Formulierungen, die 10 mg
 des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen mit
 74,75 mg Lactose Monohydrat,
 30 0,75 mg kolloidales Siliciumdioxid,
 60,00 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel),
 3,00 mg Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose) und

1,5-2,00 mg Magnesiumstearat umfassen.

Bevorzugt sind auch solche Formulierungen, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,37 % umfassen.

5

Noch bevorzugter sind solche Formulierungen, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,57 % umfassen.

Besonders bevorzugt sind solche Formulierungen, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,80 % umfassen.

10

Insbesondere bevorzugt sind solche Formulierungen, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,85 % umfassen.

15 Die erfindungsgemäßen Formulierungen werden gemäß allgemein bekannter Methoden zu Preßmassen verarbeitet, die anschließend zu Tablettenkernen verpreßt werden. Diese Tablettenkerne können mit allgemein bekannten Methoden mit Überzügen versehen werden. Es können im Prinzip alle dem Fachmann bekannten Überzüge verwendet werden. Ein bevorzugter Überzug umfaßt z. B. die folgenden Bestandteile

20

1 bis 5 mg, vorzugsweise 1 bis 3 mg, besonders bevorzugt 2,250 mg Hydroxypropyl-methylcellulose,

0,1 bis 1 mg, vorzugsweise 0,1 bis 0,8 mg, besonders bevorzugt 0,450 mg Talkum,

0,1 bis 5 mg, vorzugsweise 0,1 bis 2 mg, besonders bevorzugt 1,187 mg Titandioxid, ,

25 0,01 bis 0,1 mg, vorzugsweise 0,01 bis 0,05 mg, besonders bevorzugt 0,036 mg gelbes Eisenoxidpigment und

0,01 bis 0,1 mg, vorzugsweise 0,01 bis 0,05 mg, besonders bevorzugt 0,036 mg rotes Eisenoxidpigment.

30 Diese Überzüge sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Tabletten-Formulierungen können zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs verwendet werden.

Die vorliegende Erfindung umfaßt somit auch die Verwendung der erfindungsgemäßen
s Formulierungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der erfindungsgemäßen Fludara reinst Tabletten-Formulierungen sowie einen Vergleich der herkömmlichen Zusammensetzung des <98 %-igen reinen Fludara mit dem >99,19 % reinem Fludara.

5 **Beispiel 1**

Herstellung einer Tabletten-Formulierung

Für die Herstellung einer erfindungsgemäßen Tabletten-Formulierung wird der Wirkstoff
 10 Fludara (Fludarabinphosphat) zunächst gesiebt und anschließend mit Lactose Monohydrat, mikrokristalliner Cellulose (Avicel) und kolloidalem Siliciumdioxid zu einer etwa 30 %-igen Trockenmischung verarbeitet. Das Gemisch wird anschließend ebenfalls gesiebt. Die Qualität bzw. Partikelgröße wird mittels Siebanalyse geprüft. Anschließend werden Crosscarmellose Natrium (Natriumcarboxymethylcellulose) und
 15 Magnesiumstearat in weiteren Mischsequenzen sukzessive zur Trockenmischung zugegeben.
 Die Preßmasse wird zu Tablettenkernen verpreßt.

Eine so hergestellte Tabletten-Formulierung umfaßt zum Beispiel die folgenden

20 Einzelbestandteile

Fludara >99,19 % reinst	10,00 mg
Lactose Monohydrat	74,75 mg
kolloidales Siliciumdioxid	0,75 mg
mikrokristalline Cellulose (Avicel)	60,00 mg
25 Croscarmellose-Na	3,00 mg
(Natriumcarboxymethylcellulose)	
Magnesiumstearat	1,5-2,00 mg

Anschließend werden die Tablettenkerne mit einer wässrigen Filmsuspension lackiert.
 30 Ein solcher Filmüberzug umfaßt zum Beispiel die folgenden Bestandteile:

	Hydroxypropylmethylcellulose	2,250 mg
	Talkum	0,450 mg
	Titandioxid	1,187 mg
	Eisenoxidpigment, gelb	0,036 mg
5	Eisenoxidpigment, rot	0,036 mg

Das Gesamtgewicht der Tablette beträgt 154 mg.

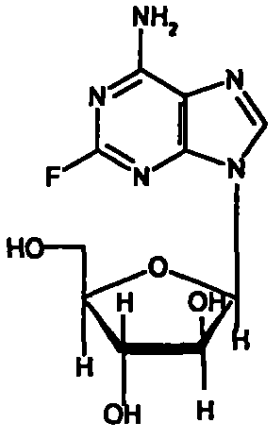
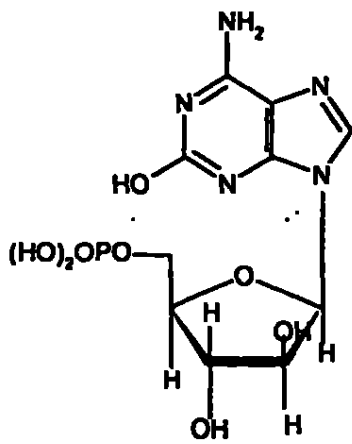
10 Die so hergestellten Filmdabletten können anschließend weiter verarbeitet werden. So können die Filmdabletten z. B. in Alu-Bliſter verpackt werden, wodurch die Stabilität der Formulierung gewährleistet wird.

Beispiel 2

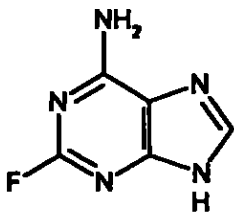
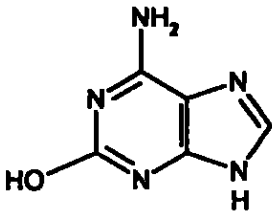
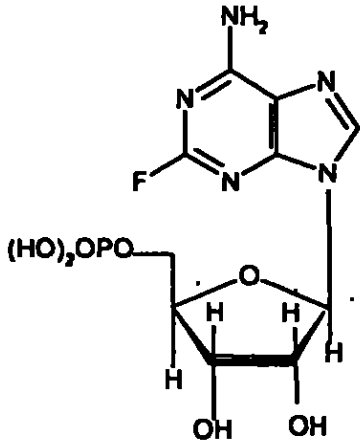
15

Vergleich einer herkömmlichen Zusammensetzung des <98 %-igen (97,67%) reinen Fludara mit dem >99,19 %, bzw. >99,57 % reinen Fludara und dem über einen Ionenaustauscher gereinigtem 99,19 %-igen Fludara.

20 Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Verbindungs Nr.	Strukturformel	Chemischer Name nach IUPAC	Verunreinigungsanteil [%]				
			< 98% reines Fludara	Ionenau- s- tausche r - säule	Batch 1 *	Batch 2 *	Batch 3 *
1		2-Fluor-9-(β-D-arabino- furanosyl)-9H- purin-6-amin	0,14	0,01	0,02	0,01	0,01
2		6-Amino-9(5- O-phosphono- β-D- arabino- furanosyl)-9H- purin-2-ol	1,38	0,33	0,11	0,09	0,12

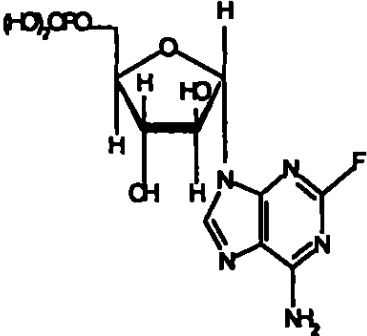
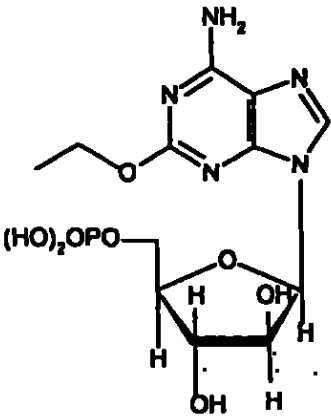
*reinst Fludara

Verbindungs Nr.	Strukturformel	Chemischer Name nach IUPAC	Verunreinigungsanteil [%]				
			< 98% reines Fludara	Ionen- austau- scher - säule	Batch 1 *	Batch 2 *	Batch 3 *
3		2-Fluor-9H- purin-6-amin	0,03	0,05	0,02	0,02	0,02
4		6-Amino-9H- purin-2-ol	0,25	0,02	< 0,02	0,02	< 0,02
5		2-Fluor-9-(5- O-phospho- no- β -D- ri- bofuranosyl) -9H-purin-6- amin	0,02	0,02	0,04	0,03	0,05

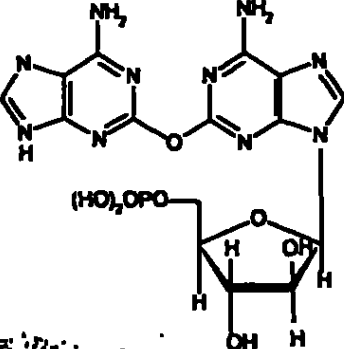
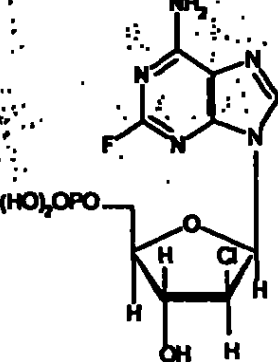
* reinst Fludara

Verbin- dungs Nr.	Strukturformel	Chemischer Name nach IUPAC	Verunreinigungsanteil [%]				
			< 98% reines Fludara	Ionen- austau- scher - säule	Batch 1 *	Batch 2 *	Batch 3 *
6		9-(3,5-O- diphosphono - β -D- arabi- nofuranosyl) -2-fluoro-9H- purin-6-amin	0,06	0,06	0,1	0,09	0,08
7		9-(2,5-O- diphosphono - β -D- ara- binofuranosy l)-2-fluoro- 9H-purin-6- amin	0,03	0,02	0,1	0,09	0,08

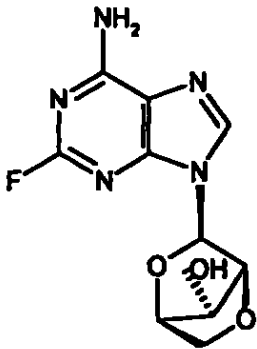
* reinst Fludara

Verbindungs Nr.	Strukturformel	Chemischer Name nach IUPAC	Verunreinigungsanteil [%]				
			< 98% reines Fludara	Ionen- austau- scher - säule	Batch 1 *	Batch 2 *	Batch 3 *
8		2-Fluor-9-(5-O-phosphono- β -D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amin	0,02	0,01	< 0,02	< 0,02	< 0,02
9		2-Ethoxy-9-(5-O-phosphono- β -D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amin	0,26	0,02	0,06	0,01	0,01

* reinst Fludara

Verbindungs-Nr.	Strukturformel	Chemischer Name nach IUPAC	Verunreinigungsanteil [%]				
			< 98% reines Fludara	Ionen- austau- scher - säule	Batch 1*	Batch 2*	Batch 3*
10	 und 	2-(6-Amino-9H-purin-2-yl)-9-(5-O-phosphono-beta-D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amin O,O'-Bis[2-(6-amino-2-fluor-9H-purin-9-yl)-5-deoxy-alpha-D-arabinofuranos-5-yl]-phosphat, Ammonium salt	0,05	0,14	0,02	0,02	0,02
12		9-(2-Chlor-2-deoxy-5-phosphono-beta-D-arabinofuranosyl)-2-fluor-9H-purin-6-amin	0,05	0,01	0,06	0,03	0,1

* reinst Fludara

Verbindungs-Nr.	Strukturformel	Chemischer Name nach IUPAC	Verunreinigungsanteil [%]				
			< 98% reines Fludara	Ionenaustauscher- säule	Batch 1 *	Batch 2 *	Batch 3 *
13		9-(2,5-Anhydro-β-D-arabino-furanosyl)-2-fluor-9H-purin-6-amin	0,04	0,12	0,06	0,03	0,1
% Verunreinigung – Gesamt:			2,33	0,81	< 0,63	< 0,43	< 0,63
% Reinheit			97,67	99,19	>99,37	>99,57	>99,37

* reinst Fludara

5

Die Ergebnisse zeigen, daß eine Formulierung aus käuflichem Fludara (maximal 97,67 %-iges Fludara) oder eine Formulierung mit über einen Ionenaustauscher gereinigtem Fludara (maximal 99,19 %-iges Fludara) deutlich mehr verunreinigende Nebenprodukte aufweisen, als das in den erfindungsgemäßen Formulierungen enthaltene reinst Fludara (> 99,37 %-iges bis > 99,57 %-iges Fludara).

Mit herkömmlichen Reinigungsverfahren, wie der sehr potenten Ionenaustauschchromatographie läßt sich nur ein recht mäßiger Reinheitsgrad erzielen.

Die erfindungsgemäßen Fludara-Formulierungen enthalten das über das Natriumsalz freigesetzte reinst Fludara, was bereits in der WO 99/29710 beschrieben wird. Ein noch

höherer Reinheitsgrad des Fludara kann über das Kaliumsalz (99,8 %) oder über das Lithiumsalz (99,85 %) hergestellt werden.

Patentansprüche

1. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung, umfassend 1 bis 100 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen mit

Lactose Monohydrat,

kolloidalem Siliciumdioxid,

mikrokristalliner Cellulose (Avicel),

Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose),

und Magnesiumstearat,

dadurch gekennzeichnet, daß die Verunreinigungen im Fludara einen

Prozentsatz wie folgt nicht überschreiten:

0,02 % 2-Fluor-9-(β -D-arabino-furanosyl)-9H-purin-6-amin

0,12 % 6-Amino-9(5-O-phosphono- β -D- arabino-furanosyl)-9H-purin-2-ol

0,02 % 2-Fluor-9H-purin-6-amin

0,02 % 6-Amino-9H-purin-2-ol

0,05 % 2-Fluor-9-(5-O-phosphono- β -D- ribofuranosyl)-9H-purin-6-amin

0,1 % 9-(3,5-O-diphosphono- β -D- arabi-nofuranosyl)-2-fluoro-9H-purin-6-amin

0,1 % 9-(2,5-O-diphosphono- β -D- ara-bino-furanosyl)-2-fluoro-9H-purin-6-amin

0,02 % 2-Fluor-9-(5-O-phospho-no- β -D- arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amin

0,06 % 2-Ethoxy-9-(5-O-phos-phono- β -D- arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amin

0,02 % 2-(6-Amino-9H-purin-2-yl)-9-(5-O- phosphono- β -D-ara-bino-furanosyl)- 9H-purin-6-amin und O,O'-Bis[2-(6-amino-2-fluor-9H- purin-9-yl)-5-deoxy- α -D-arabinofuranos-5-yl]-phosphat,

0,1 % 9-(2-Chlor-2-deoxy-5-phosphono- β -D- ara-bino-furanosyl)-2-fluor-9H-purin-6-amin

0,1 % 9-(2,5-Anhydro- β -D-arabino-furanosyl)-2- fluoro-9H-purin-6-amine.

2. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß Anspruch 1, die
1 bis 70 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen
mit 50 bis 100 mg Lactose Monohydrat,
0,1 bis 5 mg kolloidales Siliciumdioxid,
5 40 bis 100 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel),
1 bis 10 mg Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose) und
0,5 bis 10 mg Magnesiumstearat umfaßt.
3. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, die
10 1 bis 50 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen
mit 60 bis 90 mg Lactose Monohydrat,
0,5 bis 1 mg kolloidales Siliciumdioxid,
50 bis 90 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel),
1,5 bis 5 mg Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose) und
15 1 bis 3 mg Magnesiumstearat umfaßt.
4. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, die
10 mg des Wirkstoffes Fludara in einer Reinheit von >99,19 %, zusammen mit
20 74,75 mg Lactose Monohydrat,
0,75 mg kolloidalem Siliciumdioxid,
60,00 mg mikrokristalline Cellulose (Avicel),
3,00 mg Croscarmellose-Na (Natriumcarboxymethylcellulose) und
1,5-2,00 mg Magnesiumstearat umfaßt.
25
5. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, die
den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,37 % umfaßt.
30

6. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,57 % umfaßt.
- 5 7. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,80 % umfaßt.
- 10 8. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, die den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,85 % umfaßt.
- 15 9. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Tablettenkerne von einem Überzug, der folgende Bestandteile umfaßt
1 bis 5 mg Hydroxypropylmethylcellulose,
0,1 bis 1 mg Talkum,
0,1 bis 5 mg Titandioxid, ,
0,01 bis 0,1 mg gelbes Eisenoxidpigment und
20 0,01 bis 0,1 mg rotes Eisenoxidpigment, umgeben ist
- 25 10. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Tablettenkerne von einem Überzug, der folgende Bestandteile umfaßt
1 bis 3 mg Hydroxypropylmethylcellulose,
0,1 bis 0,8 mg Talkum,
0,1 bis 2 mg Titandioxid,
0,01 bis 0,05 mg gelbes Eisenoxidpigment und
30 0,01 bis 0,05 mg rotes Eisenoxidpigment, umgeben ist

11. Schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Tablettenkerne von einem Überzug, der folgende Bestandteile umfaßt

2,250 mg Hydroxypropyl-methylcellulose,

0,450 mg Talkum,

1,187 mg Titandioxid,

0,036 mg gelbes Eisenoxidpigment und

0,036 mg rotes Eisenoxidpigment, umgeben ist.

12. Verwendung der Tabletten-Formulierung gemäß den Ansprüchen 1 bis 11, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine schnellfreisetzende Tabletten-Formulierung mit
>99,19 % reinem Fludara (reinst Fludara) als Wirkstoff in definierter Zusammensetzung
5 der Restverunreinigungen.

10

15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 02/13252

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K9/28 A61K9/20 A61K31/70

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
 IPK 7 A61K

Researchieria 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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
A	US 6 174 873 B1 (WRENN JR SIMEON M) 16. Januar 2001 (2001-01-16) Spalte 17 -Spalte 18; Beispiel 2	1-12
A	JAMES M. FORAN, DAVID OSCIER, JENNIFER ORCHARD: "Pharmacokinetic study of single doses of oral fludarabine phosphate in patients with "low-grade" non-hodgking's lymphoma" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, Bd. 17, Nr. 5, Mai 1999 (1999-05), Seiten 1574-1579, XP008013976 Zusammenfassung	1-12
A	GB 2 124 901 A (YAMASA SHOYU KK) 29. Februar 1984 (1984-02-29) Seite 6; Beispiel 2	1-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentanträge

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

C 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 angegeben)

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

E 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 erfindungswürdiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungswürdiger 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 zureichend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Februar 2003

Abgeschlossen am internationalen Recherchenbericht

05/03/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 3518 Patentamt 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2940, Tx. 31 851 epo nl
 Fax (+31-70) 340-2016

Bevollmächtigter Beauftragter

Müller, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 02/13252

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6174873	B1	16-01-2001	AU	1711000 A	22-05-2000
			EP	1126828 A1	29-08-2001
			JP	2002528487 T	03-09-2002
			WO	0025758 A1	11-05-2000
GB 2124901	A	29-02-1984	JP	59010518 A	20-01-1984
			JP	59010519 A	20-01-1984
			CA	1214104 A1	18-11-1986
			DE	3323621 A1	01-03-1984
			FR	2530142 A1	20-01-1984
			IT	1200941 B	27-01-1989

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 52252AWOM1XX	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/ 13252	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 25/11/2002
	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 20/12/2001
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 3 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 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

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

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/28 A61K9/20 A61K31/70

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
A	US 6 174 873 B1 (WRENN JR SIMEON M) 16. Januar 2001 (2001-01-16) Spalte 17 -Spalte 18; Beispiel 2	1-12
A	JAMES M. FORAN, DAVID OSCIER, JENNIFER ORCHARD: "Pharmacokinetic study of single doses of oral fludarabine phosphate in patients with "low-grade" non-hodgking's lymphoma" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, Bd. 17, Nr. 5, Mai 1999 (1999-05), Seiten 1574-1579, XP008013976 Zusammenfassung	1-12
A	GB 2 124 901 A (YAMASA SHOYU KK) 29. Februar 1984 (1984-02-29) Seite 6; Beispiel 2	1-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Februar 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/03/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P B 5018 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, 1x 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Muller, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 02/13252

70

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 6174873	B1	16-01-2001	AU	1711000 A	22-05-2000
			EP	1126828 A1	29-08-2001
			JP	2002528487 T	03-09-2002
			WO	0025758 A1	11-05-2000
GB 2124901	A	29-02-1984	JP	59010518 A	20-01-1984
			JP	59010519 A	20-01-1984
			CA	1214104 A1	18-11-1986
			DE	3323621 A1	01-03-1984
			FR	2530142 A1	20-01-1984
			IT	1200941 B	27-01-1989

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/28 A61K9/20 A61K31/70

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 174 873 B1 (WRENN JR SIMEON M) 16 January 2001 (2001-01-16) column 17 -column 18; example 2	1-12
A	JAMES M. FORAN, DAVID OSCIER, JENNIFER ORCHARD: "Pharmacokinetic study of single doses of oral fludarabine phosphate in patients with "low-grade" non-hodgking's lymphoma" JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 17, no. 5, May 1999 (1999-05), pages 1574-1579, XP008013976 abstract	1-12
A	GB 2 124 901 A (YAMASA SHOYU KK) 29 February 1984 (1984-02-29) page 6; example 2	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.*** Special categories of cited documents:**

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 February 2003

Date of mailing of the international search report

05/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Petersenstr. 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, TL 31 051 ops nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13252

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6174873	B1	16-01-2001	AU 1711000 A 22-05-2000
		EP 1126828 A1 29-08-2001	
		JP 2002528487 T 03-09-2002	
		WO 0025758 A1 11-05-2000	
GB 2124901	A	29-02-1984	JP 59010518 A 20-01-1984
			JP 59010519 A 20-01-1984
			CA 1214104 A1 18-11-1986
			DE 3323621 A1 01-03-1984
			FR 2530142 A1 20-01-1984
			IT 1200941 B 27-01-1989

PCT-ANTRAG

52252AWOM1XX

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 25.11.2002 02:20:16 PM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	PCT/EP 02 / 13252
0-2	Internationales Anmeldedatum	(25. 11. 2002) 25 NOV 2002
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	EUROPEAN PATENT OFFICE 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	52252AWOM1XX
I	Bezeichnung der Erfindung	ORALE FLUDARA REINST FORMULIERUNG MIT SCHNELLER FREISETZUNG DES WIRKSTOFFES
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	alle Bestimmungsstaaten
II-4	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Anschrift:	Müllerstrasse 178 D-13353 Berlin Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	+49 30 468 12085
9	Telefaxnr.	+49 30 468 12058
II-10	e-mail	Juergen Dr. Kostrucha@schering.de
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	alle Bestimmungsstaaten
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HEIL, Wolfgang
III-1-5	Anschrift:	Am Wasserturm 24 D-21435 Stelle Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

PCT-ANTRAG

52252AWOM1XX

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 25.11.2002 02:20:16 PM

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	alle Bestimmungsstaaten
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	TILSTAM, Ulf
III-2-5	Anschrift:	De Grunne Iann 40 B-1970 Wezmenbeek Oppem Belgien
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	BE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	BE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	alle Bestimmungsstaaten
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	LIPP, Ralph
III-3-5	Anschrift:	Holzungsweg 63 D-14169 Berlin Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	alle Bestimmungsstaaten
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	TACK, Johannes-Wilhelm
III-4-5	Anschrift:	Thasanderweg 28 D-13595 Berlin Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE 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 SC 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 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.	
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-1-1	Anmeldedatum	20 Dezember 2001 (20.12.2001)
VI-1-2	Nummer	101 64 510.4
VI-1-3	Staat	DE

VII-1	Gewählte internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	-	
VII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VII-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	15	-
IX-3	Ansprüche	4	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	25	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
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. Kostrucha	
X-1-3	Eigenschaft	i.v. <i>Ko</i>	
X-2	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	<i>Ko</i>	
X-2-1	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	
X-2-2	Name der unterzeichnenden Person	Marten	
X-2-3	Eigenschaft	i.A.	

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	25. NOV. 2002 (25. 11 2002)
------	---	-----------------------------

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 25.11.2002 02:20:16 PM

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	
------	---	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

Patente

04. Feb. 2003

Frist:

Date of mailing (day/month/year)

13 January 2003 (13.01.03)

IMPORTANT NOTIFICATION

Applicant's or agent's file reference

52252AWOM1XX

International application No.

PCT/EP02/13252 ✓

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 et al(all designated States)

International filing date : 25 November 2002 (25.11.02)

Priority date(s) claimed : 20 December 2001 (20.12.01)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 30 December 2002 (30.12.02)

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, SC, 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:

Peter WIMMER (Fax 338 8970)

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Telephone No. (41-22) 338 8896

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 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 ("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 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 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 15-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 16 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 16-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 16-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 16-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

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 52252AWOM1XX	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEAA16)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/13252	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 25.11.2002	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 20.12.2001
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/28		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 807 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 68.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 14.05.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 14.11.2003
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Muller, S Tel. +31 70 340-2080 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP02/13252

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

1-15 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-12 in der ursprünglich eingereichten Fassung

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

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

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

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

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in 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:

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.)

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP02/13252****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 1-12
Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-12
Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-12
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt 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. Zitiertes Dokument

In diesem Bescheid wird das im Recherchenbericht zitierte Dokument (D1) genannt; die Nummerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:

D1: US-A-6174873

2. Neuheit und erfinderische Tätigkeit (Art. 33(2)(3) PCT)

Der vorliegende Anmeldungsgegenstand ist neu und erfinderisch und der Aufgab Lösungsansatz sieht wie folgt aus:

Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart (siehe Beispiel 2 in Spalten 17 und 18) eine Fludarabine Monophosphat mit PVP und Talkum enthaltende direkt verpresste Tablette, die danach magensaftresistent übergezogen wird.

Der Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 1 unterscheidet sich dadurch von D1, dass die Tabletten-Formulierung den Wirkstoff Fludara in einer Reinheit von >99,19% umfasst, und dass sie unterschiedliche Träger wie Lactose Monohydrat, kolloidales Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Na und Magnesiumstearat enthält. Die Ansprüche 1-12 sind folglich neu im Sinne von Artikel 33(2) PCT.

Die Effekte dieser Unterschiede liegen darin, dass die Tabletten-Formulierung der vorliegenden Anmeldung stabil ist und dass sie den Wirkstoff Fludara in hoher Reinheit schnell abgibt.

Kein Dokument des Stands der Technik legt die Verwendung der bestimmten Träger oder Fludara in einer Reinheit von > 99,19% in einer stabilen und schnellfreisetzenden Tabletten-Formulierung nahe. Folglich liegt dem Gegenstand der Ansprüche 1-12 eine erfinderische Tätigkeit zugrunde (Art. 33(3) PCT).

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: 52252AWOM1XX

Procedimiento ulterior: véase el comunicado sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)

Número de acta internacional PCT/EP02/13252

Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 25.11.2002

Fecha de prioridad (día/mes/año) 20.12.2001

Clasificación internacional de patentes (CIP) o clasificación nacional y CIP A61K9/28

Solicitante Schering Aktiengesellschaft y otros

1. Este informe de examen preliminar internacional fue confeccionado por la autoridad a quien fue encomendado el examen preliminar internacional y será comunicado al solicitante de acuerdo con el artículo 36.

2. Este informe abarca en total 4 hojas incluyendo esta cubierta

☐ Están agregados además adjuntos; se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe, y/u hojas con correcciones efectuadas por esta autoridad (véase Regla 70.16 y Párrafo 607 de las directrices administrativas del PCT)

Estos adjuntos abarca en total hojas.

3. Este informe contiene indicaciones con respecto a los siguientes puntos:

I X Base del informe

II Prioridad

- III Ninguna redacción de un dictamen con respecto a
novedad, altura inventiva y aplicación industrial
- IV Falta de unidad inventiva
- V X Determinación fundada de acuerdo con la Regla 66.2
a)ii) con respecto a la novedad, la altura inventi-
va y la aplicación industrial; documentación y ex-
plicaciones para respaldar esta determinación
- VI Documentación determinada indicada
- VII Determinadas deficiencias de la solicitud interna-
cional
- VIII Determinadas observaciones con respecto a la soli-
citud internacional

Fecha de presentación del pedido 14.05.2003

Fecha de terminación de este informe 14.11.2003

Nombre y dirección postal de la autoridad a quien fue enco-
mendado el examen internacional Oficina Europea de Patentes,
Rijswijk - Países Bajos

Informe de examen preliminar internacional

Número de acta internacional PCT/EP02/13252

I. Base del Informe

1. Con respecto a los componentes de la solicitud internacional (hojas de reemplazo que fueron presentadas a la oficina de presentación contestando un requerimiento de acuerdo con el artículo 14, valen en el marco de este informe como "presentadas originalmente" y no se están adjuntadas porque ellas no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, hojas

1-15 en la versión originalmente presentada

Reivindicaciones, No.

1-12 en la versión originalmente presentada

2. Con respecto al idioma: todos los componentes antes mencionados estuvieron a disposición de la autoridad en el idioma en el que fue presentada la solicitud internacional o fueron presentadas en ésta en tanto bajo este punto no se indique otra cosa

Los componentes estaban a disposición de la autoridad en el Idioma: o fueron presentados en ese idioma; se trata de

- ☐ el idioma de la traducción que fue presentada a los fines de la búsqueda internacional (según regla 23.1 (b)).
 - ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según regla 48.3(b)).
 - ☐ el idioma de la traducción que fue presentada a los fines del examen preliminar internacional (según regla 55.2 y/o 55.3).
3. Con respecto a las secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos divulgados en la solicitud internacional el

examen preliminar internacional se llevo a cabo sobre la base del protocolo de secuencias que

- ☐ está contenido en la solicitud internacional en forma escrita
- ☐ fue presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computadora
- ☐ fue presentada con posterioridad a la autoridad en forma escrita
- ☐ fue presentada con posterioridad a la autoridad en forma legible por computadora
- ☐ La declaración que el protocolo de secuencias escrito presentado con posterioridad no sobrepasa el alcance de divulgación de la solicitud internacional al momento de la presentación, fue presentada
- ☐ La declaración que las informaciones contenidas en la forma legible por computadora se corresponden con el protocolo de secuencias escrito, fue presentada

4. En base a las modificaciones, se eliminaron los siguientes documentos

- ☐ Descripción, Hojas:
- ☐ Reivindicación, No.:
- ☐ Dibujos, Hoja:

5. Este informe se elaboró sin tomar en cuenta (algunas) de las modificaciones ya que éstas, de acuerdo con las razones indicadas según entendimiento de la autoridad sobrepasan el contenido de divulgación en la versión originalmente presentada (Regla 20.2(c)).

(sobre hojas de reemplazo, que contienen tales modificaciones, debe hacerse referencia a lo el punto 1; deben ser adjuntadas a este informe)

6. Eventuales Observaciones adicionales

V. Determinación fundamentada de acuerdo con el artículo 35(2) en relación con la novedad, la altura inventiva y la aplicación industrial; Documentación y explicaciones para fundamentar esta determinación

1. Determinación

Novedad (N)	Si: reivindicaciones 1-12
	No: reivindicaciones
Altura inventiva (AI)	Si: reivindicaciones 1-12
	No: reivindicaciones
Aplicación industrial (AI)	Si: reivindicaciones 1-12
	No: reivindicaciones

2. Documentos y explicaciones
ver hoja adjunta

Informe de Examen Preliminar Internacional - Hoja adjunta
Número de Acta internacional PCT/EP02/13252

Con respecto al punto V

Determinación fundamentada de acuerdo con el artículo 35(2) en relación con la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; documentación y explicaciones para fundamentar esta determinación

1° Documento citado

En este informe se nombra el documento (D1) citado en el informe de búsqueda; la numeración se mantendrá en el procedimiento ulterior:

D1: US-A-6174873

El objeto solicitado que nos ocupa es nuevo e inventivo y la propuesta de solución de la tarea es la siguiente:

El documento D1, que es considerado el estado de la técnica más cercado, divulga (véase el ejemplo 2 en las columnas 17 y 18) una tableta obtenida por presión directa que contiene monofosfato de fludarabina con PVP y talco y que luego es cubierta de manera de hacerla resistente a los jugos gástricos.

El objeto de la reivindicación independiente 1 se diferencia de D1 en que la formulación de las tabletas comprende la sustancia activa fludara en una pureza de >99,19% y que contiene sustancias de soporte diferentes como lactosa monohidrato, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. Las reivindicaciones 1-12 son por lo tanto nuevas en el sentido del artículo 33(2) PCT.

Los efectos de estas diferencias están dadas porque la formulación de las tabletas de la presente solicitud es estable y libera de manera rápida la sustancia activa fludara de alta pureza.

Ningún documento del estado de la técnica se acerca al empleo de las sustancias de soporte determinadas o de fludara en una pureza de >99,19% en una formulación de tabletas estable y de liberación rápida. En consecuencia, el objeto de las reivindicaciones 1-12 tienen actividad inventiva (Art. 33.(3) PCT) .

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

Patente

23 Juli 2003

Frist:

Date of mailing (day/month/year)

16 July 2003 (16.07.03)

Applicant's or agent's file reference

52252AWOM1XX

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP02/13252 V

International filing date (day/month/year)

25 November 2002 (25.11.02) ✓

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

HEIL, Wolfgang
TILSTAM, Ulf
LIPP, Ralph
TACK, Johannes-Wilhelm

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The status of the persons in Box 1 has been changed to INVENTORS ONLY.

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

☒ the receiving Office
 ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority
 ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8748

PATENT COOPERATION TREATY

83
92

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178 Patente
13353 Berlin
Germany

23 Juli 2003

Frist:

Jk
BT

Date of mailing (day/month/year) 16 July 2003 (16.07.03)		To:	
Applicant's or agent's file reference 52252AWOM1XX		IMPORTANT INFORMATION	
International application No. PCT/EP02/13252	International filing date (day/month/year) 25 November 2002 (25.11.02)	Priority date (day/month/year) 20 December 2001 (20.12.01)	
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT			

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

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR
National : AU, BG, CA, CN, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK

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

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

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

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer: Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8748
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

94 q3

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany7
54
BT

Date of mailing (day/month/year) 27 February 2003 (27.02.03)	
Applicant's or agent's file reference 52252AWOM1XX	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP02/13252 ✓	International filing date (day/month/year) 25 November 2002 (25.11.02) ✓
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 20 December 2001 (20.12.01)
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al	

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

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
20 Dec 2001 (20.12.01)	101 64 510.4	DE	24 Febr 2003 (24.02.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Frédéric DAENGER Telephone No. (41-22) 338 9899
--	--

28
2
94

REIVINDICACIONES *modificadas*

1. Formulación para comprimido de liberación rápida, que comprende 1 a 100 mg del ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,19 %, junto con lactosa monohidrato, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina (Avicel), croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica) y estearato de magnesio, caracterizada porque las impurezas en Fludara no superan los porcentajes indicados a continuación:

0,02% de 2-fluoro-9-(β-D-arabino-furanosil)-9H-purin-6-amina,

0,12% de 6-amino-9-(5-O-fosfono-β-D-arabino-furanosil)-9H-purin-2-ol,

0,02 % de 2-fluoro-9H-purin-6-amina,

0,02 % de 6-amino-9H-purin-2-ol,

0,05 % de 2-fluoro-9-(5-O-fosfono-β-D-ribofuranosil)-9H-purin-6-amina,

0,1 % de 9-(3,5-O-difosfono-β-D-arabinofuranosil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina,

0,1 % de 9-(2,5-O-difosfono-β-D-arabinofuranosil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina,

0,02 % de 2-fluoro-9-(5-O-fosfono-β-D-arabinofuranosil)-9H-purin-6-amina,

98
45

0,06 % de 2-etoxi-9-(5-O-fosfono-β-D-arabinofuranosil)-9H-purin-6-amina,

0,02 % de 2-(6-amino-9H-purin-2-il)-9-(5-O-fosfono-β-D-arabinofuranosil)-9H-purin-6-amina y O,O'-bis[2-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)-5-desoxi-α-D-arabinofuranos-5-il]-fosfato,

0,1 % de 9-(2-cloro-2-desoxi-5-fosfono-β-D-arabinofuranosil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina y

0,1 % de 9-(2,5-anhidro-β-D-arabinofuranosil)-2-fluoro-9H-purin-6-amina.

2. Formulación para comprimido de liberación rápida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende

1 a 70 mg del ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,19 %, junto con

50 a 100 mg de lactosa monohidrato,

0,1 a 5 mg de dióxido de silicio coloidal,

40 a 100 mg de celulosa microcristalina (Avicel),

1 a 10 mg de croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica) y

0,5 a 10 mg de estearato de magnesio.

3. Formulación para comprimido de liberación rápida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 1 a 50 mg del ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,19 %, junto con

60 a 90 mg de lactosa monohidrato,

97
3
qb

0,5 a 1 mg de dióxido de silicio coloidal,
50 a 90 mg de celulosa microcristalina (Avicel),
1,5 a 5 mg de croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica) y
1 a 3 mg de estearato de magnesio.

4. Formulación para comprimido de liberación rápida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende 10 mg del ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,19 %, junto con

74,75 mg de lactosa monohidrato,
0,75 mg de dióxido de silicio coloidal,
60,00 mg de celulosa microcristalina (Avicel),
3,00 mg de croscarmelosa sódica (carboximetilcelulosa sódica) y
1,5-2,00 mg de estearato de magnesio.

5. Formulación para comprimido de liberación rápida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,37 %.

6. Formulación para comprimido de liberación rápida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,57 %.

7. Formulación para comprimido de liberación rápida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,80 %.

8. Formulación para comprimido de liberación rápida de

97/98

acuerdo con la reivindicación 1, que comprende el ingrediente activo Fludara en una pureza de > 99,85 %.

9. Formulación para comprimido de liberación rápida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el núcleo del comprimido está rodeado por un recubrimiento que comprende los siguientes componentes:

1 a 5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa,

0,1 a 1 mg de talco,

0,1 a 5 mg de dióxido de titanio,

0,01 a 0,1 mg de pigmento de óxido de hierro amarillo y

0,01 a 0,1 mg de pigmento de óxido de hierro rojo.

10. Formulación para comprimido de liberación rápida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el núcleo del comprimido está rodeado por un recubrimiento que comprende los siguientes componentes:

1 a 3 mg de hidroxipropilmetilcelulosa,

0,1 a 0,8 mg de talco,

0,1 a 2 mg de dióxido de titanio,

0,01 a 0,05 mg de pigmento de óxido de hierro amarillo y

0,01 a 0,05 mg de pigmento de óxido de hierro rojo.

11. Formulación para comprimido de liberación rápida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el núcleo del comprimido está rodeado por un recubrimiento que comprende los siguientes componentes:

2,250 mg de hidroxipropilmetilcelulosa,

98/29

0,450 mg de talco,

1,187 mg de dióxido de titanio,

0,036 mg de pigmento de óxido de hierro amarillo y

0,036 mg de pigmento de óxido de hierro rojo.

12. Uso de la formulación para comprimido de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar un medicamento para el tratamiento del cáncer.

200
99

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

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

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

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

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 04068078 00000000

Folios: 99

Fecha (UTC): 2004-07-16 16:35:19

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FREE NACL 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

100 101



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.

Oficio N°
67403

ASUNTO:

Radicación N°	04-68078
Solicitud internacional	PCT/EP02/13252
Fecha inicio fase nacional	20/07/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	00 2

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).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.
- El solicitante debe presentar un nuevo título, que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente (Regla 4.3 PCT, Art. 27, 27 Decisión 486, Circular Única 5.2.9).

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.

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

102
101




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

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

202044 06 AGO. 2004.

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