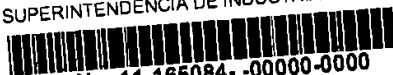


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-165084- -00000-0000

Fecha: 2011-11-30 16:50:59
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 30



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: SOLUCIÓN BEBIBLE FARMACÉUTICA DE TELMISARTAN

SOLICITANTE: BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA, GMBH.

DIRECCIÓN: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 30 de Noviembre de 2011

P2011/000180

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & AS



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-165084- -00000-0000

Fecha: 2011-11-30 16:50:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 30

PETITORIO - FORMULARIO

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000180

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
VETMEDICA, GMBH.**

Dirección: **Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim Am Rhein**

Nacionalidad o Domicilio: **Alemania**

Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **CARLOS R. OLARTE**

Dirección: **Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
Colombia**

Teléfono: **601-7700** Fax: **601-7799**

E-mail: **office@olartemoure.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número **79.782.747Bta**
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **(1) Detlef MOHR; (2) Stefan LEHNER.**

Dirección: **(1) y (2) Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein
Alemania.**

Nacionalidad o Domicilio: **Alemana**

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2010/056895**

Fecha **Mayo 19, 2010**

Publicación Internacional No. **WO 2010/133638**

Fecha **Noviembre 25, 2010**

6

Título (54) **SOLUCIÓN BEBIBLE FARMACÉUTICA DE TELMISARTAN**

Clasificación Internacional (51) **A61K 9/08; A61K 9/00; A61K 31/4184..**

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Mayo 20, 2009

(31) Número de Solicitud

09160771.3

9

Comprobante de pago No. **11-**

Fecha **Noviembre de 2011**

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar 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 12 x 12.

☐

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.

☒

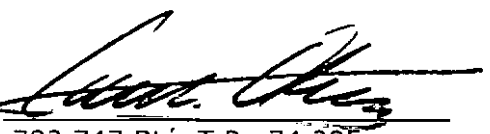
Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 115954

Bogotá D.C., Noviembre 29 de 2011 - 14:40:25

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408396074	29/11/2011	4.599.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-165084-00000-0000

Fecha: 2011-11-30 16:50:59 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Tra. 11 PATENTE II Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 30

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 29 de 2011 - 14:40:27

VIII-2-1	Erklärung: Berechtigung, ein Patent zu beantragen und zu erhalten Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer ii und 51bis.1 Absatz a Ziffer ii), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer iv nicht einschlägig ist: Name (FAMILIENNAME, Vorname)	In bezug auf diese internationale Anmeldung BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:
VIII-2-1(i)		BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, MOHR, Detlef
VIII-2-1(i)		BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, LEHNER, Stefan
VIII-2-1(ii)		eine Vereinbarung zwischen BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH und BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, datiert 02. Juni 2009 (02.06.2009)

(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
25. November 2010 (25.11.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2010/133638 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/056895

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Mai 2010 (19.05.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
09160771.3 20. Mai 2009 (20.05.2009) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH [DE/DE]; Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MOHR, Detlef [DE/DE]; Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE). LEHNER, Stefan [DE/DE]; Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(74) Anwälte: HAMMANN, Heinz et al.; Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate Patents, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), curasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: PHARMACEUTICAL ORAL TELMISARTAN SOLUTION

(54) Bezeichnung : PHARMAZEUTISCHE TELMISARTAN-TRINKLÖSUNG

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical solution, preferably a pharmaceutical oral solution, of the active substance telmisartan, which solution has a pH greater than 10 and additionally comprises one or more sugar alcohols which are added for improving flavour and shelf life, where the sugar alcohols or the pharmaceutical solution contain a maximum of 1000 ppm of reducing sugars.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird eine pharmazeutische Lösung, vorzugsweise eine pharmazeutische Trinklösung des Wirkstoffes Telmisartan mit einem pH-Wert höher 10 enthaltend zusätzlich einen oder mehrere zur Geschmacks- und Haltbarkeitsverbesserung zugesetzte Zuckeralkohole, wobei Zuckeralkohole bzw. die pharmazeutische Lösung einen maximalen Anteil von 1000ppm an reduzierenden Zuckern aufweisen.

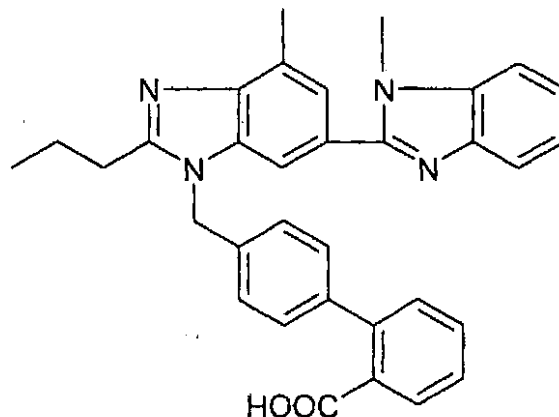
WO 2010/133638 A1

Pharmazeutische Telmisartan-Trinklösung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Lösung, vorzugsweise eine pharmazeutische Trinklösung mit einem pH-Wert von 10 oder höher enthaltend einen Angiotensin II Rezeptor Antagonisten, vorzugsweise den Wirkstoff Telmisartan, sowie einen oder mehrere zur Geschmacks- und Haltbarkeitsverbesserung zugesetzte Zuckeralkohole, wobei der Gehalt an reduzierenden Zuckern vor Zugabe des oder der Zuckeralkohole zur Lösung 1000ppm nicht übersteigt.

Hintergrund der Erfindung

Telmisartan, die INN Bezeichnung der Verbindung 4'-((2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)methyl)biphenyl-2-carbonsäure (IUPAC) mit folgender Formel



ist ein Angiotensin-II Rezeptor Antagonist, der zur Therapie der Hypertonie zugelassen und in verschiedenen Dosisstärken als Tablettenformulierung verfügbar ist. Für die Anwendung bei Kindern, insbesondere Kindern unter 6 Jahren, sowie bei älteren oder kranken Menschen mit Schluckbeschwerden ist die Anwendbarkeit von Tabletten als Arzneiform oftmals nicht möglich. Bei Haustieren wie Hunden und Katzen wäre die Anwendbarkeit von Tabletten zwar grundsätzlich möglich, sie werden jedoch häufig in Bäckentaschen gehalten, und später wieder ausgespuckt, was die Dosissicherheit erheblich beeinträchtigt. Zudem ist eine gewichtsadaptierte Dosierung durch die vorgegebenen fixen Dosisstufen der Tabletten allenfalls nur begrenzt möglich.

Besser geeignet, und physiologisch bevorzugt ist eine Trinklösung, frei von organischen Cosolventien, die mit Hilfe geeigneter, kalibrierter Dosierhilfsmittel wie Dosierspritzen, -pipetten, -löffeln oder -bechern in kontrollierter Menge verabreicht werden kann. Zudem besteht die Möglichkeit durch geschmacksverbessernde Zusätze die Akzeptanz der Arzneiform bei Kindern als auch bei Haustieren zu erhöhen, was insbesondere bei der chronischen Applikation im Fall der Hypertoniebehandlung vorteilhaft ist.

10 Beschreibung der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer pharmazeutischen Lösung, vorzugsweise einer pharmazeutischen Trinklösung, enthaltend einen Angiotensin II Rezeptor Antagonisten. Bevorzugte Angiotensin II Rezeptor Antagonisten sind die unter den folgenden INN Namen bekannten Substanzen:

15 Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Tasosartan, Telmisartan und Valsartan, sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate oder Polymorphe. Die für die Erreichung therapeutischer Dosen notwendige Lösungskonzentration des Angiotensin II Rezeptors, vorzugsweise von Telmisartan sollte zwischen 1 mg/ml und 10 mg/ml betragen. Ausserdem sollte eine wässrige

20 Formulierung aufgrund des streng pH-abhängigen Löslichkeitsprofils von Telmisartan entweder einen pH-Wert kleiner 2 oder größer 10 aufweisen, um eine physikalisch stabile Lösung zu gewährleisten.

Basierend auf diesen Vorgaben wurde zunächst nach einer Formulierung im sauren pH-Bereich gearbeitet, denn, falls erforderlich (der Einsatz von Mehrdosenbehältnissen für diesen Anwendungszweck ist klar bevorzugt), sind für diesen pH-Bereich deutlich mehr Konservierungsmitteln verfügbar.

Folgende prinzipielle Rezepturbestandteile kamen zur Anwendung

- 30 a) pH-aktive Komponenten für die Sicherstellung der Löslichkeit im angestrebten Konzentrationsbereich;

- 3 -

- b) geschmackskorrigierende Komponenten (Zucker, Zuckeralkohole, Zuckerersatzstoffe, Aromazusätze) zur Überlagerung des bitteren, kratzigen Geschmacks von Telmisartan;
- c) Texturverbessernde, in der Regel die Viskosität erhöhende Hilfsstoffe wie zum Beispiel Cellulosederivate, PVP, Glycerol;
- d) Konservierungsmittel zur Sicherstellung der mikrobiologischen Qualität im Mehrdosenbehältnis
- e) Gegebenenfalls Antioxidantien wie zum Beispiel BHA, BHT, EDTA oder Propylgallat zur Stabilisierung der Formulierung.

10

Bei diesen Entwicklungsarbeiten wurde überraschend festgestellt, dass für Wirkstoffkonzentrationen größer 1 mg/ml ein pH kleiner 1,5 erforderlich ist, welcher die Verwendung starker organischer Säuren wie beispielsweise Methansulfonsäure oder Phosphorsäure erfordert. Die sehr stark adstringierende Wirkung derartiger saurer Lösungen macht solche sauren Formulierungen für eine chronische Anwendung insbesondere bei Kindern, aber auch bei Haustieren wie Hunden und Katzen völlig ungeeignet.

Die weiteren Entwicklungsarbeiten mussten also unerwartet auf den pH-Bereich ≥ 10 verlegt werden. Dazu wurden als Basenkomponenten zunächst Natronlauge, Meglumine oder eine Kombination von Natronlauge und Meglumine eingesetzt, um eine physikalisch und chemisch stabile Lösung herzustellen. Der Einsatz von Alkali- oder Erdalkalicarbonaten/-hydrogencarbonaten liefert im vorliegenden Fall keine ausreichend hohen pH-Werte. Ebenso wurde der Einsatz von Ethanolaminen hinsichtlich Applikationsweg und Zielgruppe ausgeschlossen.

Für die Überdeckung oder Verbesserung des bitteren, kratzenden Geschmacks des Telmisartans in Lösung wurden neben üblichen Mengen synthetischer Zuckeraustauschstoffe (Saccharin, Saccharin-Na, Na-Cyclamat, Acesulfam, Aspartam, Sucralose etc.), welche ein Verträglichkeitsrisiko beinhalten bzw. zum Teil nicht international zulassungsfähig sind (Na-Cyclamat), Zuckeralkohole wie zum Beispiel Xylitol, Maltitol, Sorbitol, oder Mannitol auf ihre Eignung untersucht. Sie sind

30

1 nicht kariogen (langsame Umwandlung zur Säure) und haben nur einen geringen
kalorischen Brennwert, was für die chronische Anwendung besonders bei Kindern
aber auch bei Haustieren ein entscheidender Vorteil ist. Obwohl prinzipiell geeignet,
wurde von einem Einsatz der klassischen Zucker (Glukose, Glukosesirup, Fruktose,
5 Saccharose, Maltose, Laktose etc.) aufgrund der vorgenannten Nachteile
(Kariogenität, Kalorienzufuhr) abgesehen.

10 Vor dem Hintergrund der Anwendungszielgruppen und der chronischen Applikation
wurde wegen des Allergisierungspotentials auf den Zusatz von Aromastoffen
weitgehend verzichtet, wenngleich ein Zusatz prinzipiell möglich ist, ohne die
Eigenschaften der erfindungsgemäßen Telmisartanlösung zu beeinflussen. Beispiele
für solche Aromastoffe sind Kirsch-, Erdbeer-, Himbeer-, Tutti-Frutti-, Johannisbeer-,
Caramel-, Schokoladen- und Mintaromen, sowie Fleisch- und Fischaromen für Tiere.

15 Zur Verbesserung des subjektiven Gesamteindrucks der erfindungsgemäßen
Telmisartanlösung (Fülle/ Konsistenz/ Viskosität/ Textur) kann auch Glycerol sowie
Cellulosederivate wie Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose
oder Hydroxypropylmethylcellulose; oder lösliches PVP in geringeren
Konzentrationen verwendet werden. Ihr Zusatz ist zwar nicht notwendig aber
20 hilfreich, die Kontaktzeiten bis zum Erreichen der Geschmacksrezeptoren zu
verlängern, und damit den bitteren Geschmack weiter zu kaschieren.

Konservierungsmittel in geeigneten Konzentrationen sind für den pH-Bereich 10 und
höher nur sehr wenige verfügbar. So sind neben den Phenolderivaten wie z.B. den
25 Kresolen, die vorwiegend parenteral im Bereich der Insulinformulierung zum Einsatz
kommen, nur die quarternären Ammoniumverbindungen verfügbar. Deren Toxizität
ist mit Blick auf die Zielgruppen und die chronische Verabreichung kritisch
einzuschätzen. Somit ist im Grunde nur Benzalkoniumchlorid als hinreichend
verträgliche Option verfügbar. Sein oral unangenehm bitterer Geschmack stellt
30 allerdings ein zusätzliches Problem dar. Daher wurde zunächst untersucht, in
welchem Grad die Konzentration der eingesetzten Zuckeralkohole die in der

folgenden Tabelle zusammengefassten Pharmakopö-Anforderungen hinsichtlich Konservierungsbelastungstest (KBT) zu erfüllen vermag.

	Geforderte Keimzahlreduktion in log KBE pro Testkeim Konservierungsbelastungstest nach USP bzw. Ph.Eur.			
	Nach 14 Tagen Inkubation		Nach 28 Tagen Inkubation	
	USP	Ph.Eur.	USP	Ph.Eur.
Bakterien*	1	3	kein Anstieg	kein Anstieg
Pilze**	kein Anstieg	1	kein Anstieg	kein Anstieg

* E.coli, S.aureus, P.aeruginosa

** C.albicans, A.niger

5 Aufgrund ihrer Süßkraft und geschmacklichen Ähnlichkeit der Süßempfindung zum
Rohrzucker sind vor allem die Zuckeralkohole Xylitol, Maltitol, Sorbitol und Mannitol
bevorzugt. Besonders bevorzugt ist Maltitol. Identische Ergebnisse hinsichtlich
konservierender Wirkung lassen sich jedoch auch mit den anderen Zuckeralkoholen
10 erreichen. Überraschenderweise wurde gefunden, dass ab einer Zuckeralkohol-
konzentration von wenigstens 60% (Gewichts/Volums-Prozent) in einer wässrigen
Telmisartan-Trinklösung die Anforderungen der USP Pharmakopöe an einen
Konservierungsbelastungstest erfüllt werden, nicht aber die erhöhten Anforderungen
der europäischen Pharmakopöe. Dabei nimmt die zuverlässige Erreichung der
Kriterien des USP-Konservierungsbelastungstests mit zunehmender
15 Wirkstoffkonzentration ab, kann aber bis zu einer Wirkstoffkonzentration von 4 mg/ml
gezeigt werden.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass die zuverlässige Erreichung der
Kriterien des USP-Konservierungsbelastungstests neben der Telmisartankon-
20 zentration und der Zuckeralkoholkonzentration von der Qualität des bzw. der
eingesetzten Zuckeralkohole abhängig ist. Von besonderer Bedeutung ist hier die

Menge der enthaltenen reduzierenden Zucker. Deren Spezifikation ist nach Pharmakopöenmonographie bis zu 0,2% erlaubt. Im Rahmen unserer Untersuchungen hat sich gezeigt, dass für ein sicheres Erreichen des USP-Konservierungsbelastungstests der Gehalt an reduzierenden Zucker (im Wesentlichen Maltose und Glukose) im Zuckeralkohol, d.h. die Menge reduzierender Zucker im Zuckeralkohol, vor Zugabe 1000 ppm, am besten 300 ppm nicht überschreiten sollte.

Der Grenzwert von weniger als 300 ppm reduzierender Zucker im Maltitol entspricht weniger als 300 mg reduzierender Zucker pro kg Maltitol beziehungsweise weniger als 0,3 mg reduzierender Zucker pro g Maltitol.

Eine 60%ige Zuckeralkohollösung (d.h. 60 g Zuckeralkohol pro 100 ml Lösung) darf somit maximal 18 mg reduzierenden Zucker pro 100 ml beziehungsweise 0,18 mg reduzierenden Zucker pro ml Trinklösung enthalten.

Der Grenzwert bedeutet zum Beispiel für eine

- 40%ige Zuckeralkohollösung weniger als 0,12 mg reduzierender Zucker pro ml Trinklösung;
- 50%ige Zuckeralkohollösung weniger als 0,15 mg reduzierender Zucker pro ml Trinklösung;
- 60%ige Zuckeralkohollösung weniger als 0,18 mg reduzierender Zucker pro ml Trinklösung; oder für eine
- 70%ige Zuckeralkohollösung weniger als 0,21 mg reduzierender Zucker pro ml Trinklösung

Bezogen auf die Wirkstoffmenge des Angiotensin II Rezeptor Antagonisten, vorzugsweise Telmisartans, sollte der Gehalt an reduzierenden Zuckern weniger als 20 Gewichtsprozent betragen, bevorzugt weniger als 10 Gewichtsprozent und besonders bevorzugt weniger als 5 Gewichtsprozent.

Überraschenderweise konnte also gezeigt werden, dass die Stabilität einer Telmisartan-Trinklösung von der Menge der im Zuckeralkohol enthaltenen reduzierenden Zucker abhängig ist. So wird die Stabilität einer Telmisartan-Trinklösung mit steigendem Gehalt an reduzierenden Zuckern schlechter. Es kommt
5 zur Bildung saurer Abbauprodukte und einem daraus resultierenden pH-Abfall innerhalb der Lösung, der schließlich zur Ausfällung des Telmisartans führt, sobald der pH unter 9,5/9,0 abfällt. Um eine lagerstabile Telmisartanlösung zu erhalten, muss aber auf den Zusatz von Zuckeralkoholen wie z.B. Xylitol, Sorbitol oder Maltitol nicht verzichtet werden, sofern die Menge an reduzierenden Zuckern im
10 Zuckeralkohol einer wässrigen Telmisartan-Trinklösung mit einem pH von ≥ 10 oder höher unter die Pharmakopöen-Spezifikation für Zuckeralkohole limitiert wird. Bevorzugt ist ein Grenzwert von 300 ppm oder weniger. Eine entsprechend hergestellte wässrige Telmisartan-Trinklösung ist langzeitstabil. Sie besitzt somit eine Lagerstabilität von mindestens 12 Monaten bei 25°C/60% RH und 30°C/70%
15 RH, vorzugsweise mindestens 36 Monate bei 25°C/60% RH und 30°C/70% RH. Allerdings hat sich auch herausgestellt, dass eine Menge an reduzierenden Zuckern von mindestens 250 ppm die Stabilität des Wirkstoffs positiv beeinflusst. Von daher ist ein Gehalt zwischen 1000 ppm, vorzugsweise 300 ppm und 250 ppm an reduzierenden Zuckern in der pharmazeutischen Lösung als bevorzugt anzusehen.

20

Eine unter Verwendung eines Zuckeralkohols mit 300 ppm oder weniger Anteil an reduzierendem Zucker hergestellte Telmisartan-Trinklösung benötigt keine Antioxidantien oder Stabilisatoren, sodass deren Zusatz optional ist.

25

Da durch den ausschließlichen Einsatz eines oder mehrerer Zuckeralkohole nur die USP Anforderung auf ausreichende Konservierung erfüllt werden, wurde für eine internationale Zulassung beispielhaft der Zusatz von Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel untersucht. Optimiert wurde dabei entsprechend der Vorgaben durch die Pharmakopöen auf den geringstmöglichen Zusatz zur Erreichung der
30 Kriterien. Es konnte gezeigt werden, dass wässrige Telmisartan-Trinklösungen im Konzentrationsbereich 1-10 mg/ml, vorzugsweise 1-5 mg/ml, mit einem pH-Wert von ≥ 10 oder höher, einem Zuckeralkoholanteil von 40 Gewichts/Volums-Prozent (%)

- G/V) oder mehr sowie weiteren optionalen Formulierungshilfsstoffen ab einer Benzalkoniumchloridkonzentration von 0,005% G/V oder höher zuverlässig auch die Anforderungen der Ph.Eur. erfüllen wobei der bittere Geschmack des Benzalkoniumchlorid zuverlässig überdeckt werden kann. Damit wird einerseits die
- 5 Einhaltung der Vorgaben der Ph.Eur. gewährleistet, andererseits wird die physiologische Belastung auf ein Minimum reduziert.

Herstellverfahren

- Die vorliegende Erfindung beschreibt auch ein Verfahren zur Herstellung der
- 10 erfindungsgemäßen Telmisartan-Trinklösung enthaltend 1-10 mg/ml Telmisartan, bevorzugt 1-5 mg/ ml Telmisartan. Soweit möglich nutzt dieses Verfahren auch aus der Literatur bekannte Verfahren für wässrige Oralialösungen.

- Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, das man eine geeignete Menge
- 15 Wirkstoff, gegebenenfalls in Form eines Salzes oder Hydrates, mit einem molaren Überschuss einer physiologisch verträglichen Base gelöst in Wasser zusammenbringt, um eine Lösung mit einen pH von ≥ 10 zu erhalten. Weitere Formulierungshilfsmittel werden gegebenenfalls zugegeben, und es wird mit gereinigtem Wasser derart auffüllt, dass sich ein Konzentrationsbereich von 1-10 mg
- 20 Wirkstoff pro Milliliter Lösung ergibt. Es ist zu beachten, dass die Lösung den bereits angeführten Eigenschaften insbesondere der des pH-Wertes von ≥ 10 entspricht.

- In eine besonderen Ausführungsform wird eine konsistenzgebende Komponente wie zum Beispiel ein Cellulosederivat oder PVP in einer vorgegebenen Menge
- 25 gereinigtem Wasser bei Raumtemperatur vorgequollen, anschließend zur vollständigen Auflösung auf eine Temperatur von 70-80°C erwärmt und danach durch Zugabe der physiologisch verträglichen Base ein pH von 10 eingestellt, wobei die Temperatur auf 70-80°C gehalten wird. Anschliessend erfolgt unter Rühren die Zugabe des Wirkstoffes bis zum Erreichen einer Konzentration von 1-10 mg/ml,
- 30 sowie die Zugabe und Auflösung des Zuckeralkohols mit einem Gehalt von weniger als 1000ppm, bevorzugt weniger als 300 ppm an reduzierendem Zucker. Nach Zugabe und Auflösung des Zuckeralkohols wird die Lösung auf Raumtemperatur

- 9 -

abgekühlt. Weitere Formulierungshilfsstoffe, wie synthetische Zuckeraustauschstoffe, Aromen oder Konservierungsmittel werden unter Rühren bei RT hinzugefügt. Abschließend wird der pH-Wert mit der physiologisch verträglichen Base wieder auf pH 10 eingestellt, bevor mit gereinigtem Wasser auf das Sollgewicht/-volumen

5 aufgefüllt wird. Final kann die Lösung zu Entfernung partikulärer Verunreinigungen filtriert werden, bevor sie in geeignete Glas- oder Kunststoffflaschen abgefüllt wird.

Die erfindungsgemäße Telmisartan-Trinklösung zeigt eine hohe Lagerstabilität, die weder durch physikalische Instabilitäten noch durch Wirkstoffabbaureaktionen begrenzt ist., und mit Hinblick auf den eingestellten pH-Wert zeigt sie eine

10 hinreichende physiologische Verträglichkeit

Die erfindungsgemäße Telmisartan-Trinklösung sollen durch nachfolgende Beispiele erläutert werden. Die Beispiele dienen nur der Veranschaulichung und sind nicht als limitierend anzusehen.

15

BEISPIELE

Beispiel 1

Telmisartan	0,2 g
NaOH 1N	0,68 ml
Maltitol*	60,0 g
Hydroxyethylcellulose	0,1 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml
pH	10
Stabilität	
25°C/ 60% RH	> 12 (18?) Monate
30°C/ 70% RH	> 12 (18?) Monate
Erfüllt KBT** nach USP/ Ph.Eur.	USP

* ≤ 300 ppm red. Zucker, ** KBT = Konservierungsbelastungstest

5

Beispiel 2

Telmisartan	0,1 g
Meglumine	0,6 g
Maltitol*	50,0 g
Saccharin-Na	0,6 g
Hydroxyethylcellulose	0,1 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml
pH	10
Stabilität	
25°C/ 60% RH	> 12 Monate
30°C/ 70% RH	> 12 Monate
Erfüllt KBT** nach USP/ Ph.Eur.	---

* ≤ 300 ppm red. Zucker, ** KBT = Konservierungsbelastungstest

- 11 -

Beispiel 3

Telmisartan	4 mg/ ml
NaOH 1N	0,8 ml
Maltitol*	60,0 g
Hydroxyethylcellulose	0,1 g
Benzalkoniumchlorid	0,005 %
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml
pH	10
Stabilität	
25°C/ 60% RH	> 24 Monate
30°C/ 70% RH	> 24 Monate
Erfüllt KBT** nach USP/ Ph.Eur.	USP und Ph.Eur.

* ≤ 300 ppm red. Zucker, ** KBT = Konservierungsbelastungstest

Beispiel 4

Telmisartan	0,40 kg/ 100 L
NaOH 1N	0,8 kg/ 100 L
Maltitol*	60,0 kg/ 100 L
Hydroxyethylcellulose	0,10 kg/ 100 L
Benzalkoniumchlorid	0,01 kg/ 100 L%
Gereinigtes Wasser	ad 100 L
pH	10
Stabilität	
25°C/ 60% RH	> 24 Monate
30°C/ 70% RH	> 24 Monate
Erfüllt KBT** nach USP/ Ph.Eur.	USP und Ph.Eur.

* ≤ 300 ppm red. Zucker, ** KBT = Konservierungsbelastungstest

Beispiel 5

Telmisartan	0,1 g
Meglumine	q.s. ad pH 10
Maltitol*	70,0 g
Kollidon K 25	0,2 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml
pH	10
Stabilität	
25°C/ 60% RH	> 18 (12?) Monate
30°C/ 70% RH	> 18 (12?) Monate
Erfüllt KBT** nach USP/ Ph.Eur.	USP

* ≤ 300 ppm red. Zucker, ** KBT = Konservierungsbelastungstest

Beispiel 6

Telmisartan	4 mg/ml
NaOH 1N	0,8 ml
Xylitol*	60,0 g
Hypromellose	0,1 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml
pH	10
Stabilität	
25°C/ 60% RH	> 12 (18?) Monate
30°C/ 70% RH	> 12 (18?) Monate
Erfüllt KBT** nach USP/ Ph.Eur.	USP

* ≤ 300 ppm red. Zucker, ** KBT = Konservierungsbelastungstest

Beispiel 7

- 13 -

Telmisartan	2 mg/ml
NaOH 1N	0,68 ml
Sorbitol	60,0 g
Hypromellose	0,1 g
Gereinigtes Wasser	ad 100 ml
pH	10
Stabilität	
25°C/ 60% RH	> 18 Monate
30°C/ 70% RH	> 18 Monate
Erfüllt KBT** nach USP/ Ph.Eur.	USP

* ≤ 300 ppm red. Zucker, ** KBT = Konservierungsbelastungstest

Beispiel 8

Telmisartan (5 mg/ml)	0,5000 g
NaOH	1,9000 g
Maltitol*	60,000 g
Hydroxyethylcellulose	0,1000 g
Gereinigtes Wasser	59,1600 g
pH	10
Stabilität	
25°C/ 60% RH	> 24 Monate
30°C/ 70% RH	> 24 Monate
Erfüllt KBT** nach USP/ Ph.Eur.	USP

* ≤ 300 ppm red. Zucker, ** KBT = Konservierungsbelastungstest

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Lösung mit einem pH-Wert von 10 oder höher enthaltend einen Angiotensin II Rezeptor Antagonisten, dadurch gekennzeichnet, dass ein
5 oder mehrere Zuckeralkohole bis zu einer Gesamtkonzentration von 40 Gew% bis 70 Gew%, bevorzugt 60 Gew% bis 70 Gew%, enthalten sind, wobei der oder die Zuckeralkohole vor ihrer Zugabe zur Lösung einen Maximalgehalt von 1000 ppm an reduzierendem Zucker aufweisen.
- 10 2. Die pharmazeutische Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Lösung um eine Trinklösung handelt.
3. Die pharmazeutische Lösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Angiotensin II Rezeptor Antagonisten um
15 Telmisartan handelt.
4. Die pharmazeutische Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Lösung einen Maximalgehalt von 1000 ppm an reduzierenden Zuckern aufweist.
20
5. Die pharmazeutische Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Lösung einen Minimalgehalt von 250 ppm an reduzierenden Zuckern aufweist.
- 25 6. Die pharmazeutische Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert durch die Gegenwart von Meglumin, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder einer basischen Aminosäure wie Arginin oder Glutamin erreicht wird.
- 30 7. Die pharmazeutische Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet der Angiotensin II Rezeptor Antagonist, vorzugsweise

Telmisartan in einer Konzentration von 1 bis 10 mg/ml bevorzugt 1 bis 5 mg/ml vorliegt.

- 5 8. Die pharmazeutische Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an reduzierenden Zuckern in der Lösung bezogen auf die Wirkstoffmenge des Angiotensin II Rezeptor Antagonisten weniger als 20 Gewichtsprozent beträgt.
- 10 9. Die pharmazeutische Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der oder die Zuckeralkohole ausgewählt sind aus der Gruppe Xylitol, Maltitol, Sorbitol, Mannitol, Erythrit und Isomalt.
- 15 10. Die pharmazeutische Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet dass sie gegebenenfalls weitere Formulierungshilfsstoffe enthält.
- 20 11. Die pharmazeutische Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass gegebenenfalls o-Kresol, m-Kresol, p-Kresol, oder Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel allein oder in Kombination zugesetzt sind.
- 25 12. Die pharmazeutische Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie weitestgehend frei ist, vorzugsweise frei ist von Antioxidantien oder Stabilisatoren.
- 30 13. Die pharmazeutische Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Behandlung einer Hypertonie oder von Nierenleiden bei Menschen, insbesondere Kindern, alten Menschen oder Menschen mit Schluckbeschwerden; oder bei Tieren, insbesondere Hunden oder Katzen.
14. Methode zur Herstellung einer pharmazeutische Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, gekennzeichnet durch

- 5 a) Auflösen des Angiotensin II Rezeptor Antagonisten, vorzugsweise Telmisartan, und eines Zuckeralkohols mit einem Gehalt an reduzierenden Zuckern von weniger als 1000ppm, bevorzugt weniger als 300ppm, in einem Überschuss einer pharmazeutisch verträglichen Base bis sich ein pH-Wert von mindestens 10 oder höher einstellt; und
- b) Einstellen der Konzentration des Angiotensin II Rezeptor Antagonisten, vorzugsweise Telmisartan, auf 1 bis 10 mg/ml.

15. Methode gemäss Anspruch 14 enthaltend die Schritte:

- 10 a) Verquellen eines konsistenzgebenden Mittels mit gereinigtem Wasser;
- b) Auflösen des verquollenen konsistenzgebenden Mittels bei einer Temperatur von $\geq 50^{\circ}\text{C}$;
- c) Zugabe einer pharmazeutisch verträglichen Base bei einer Temperatur von $\geq 50^{\circ}\text{C}$ bis sich ein pH-Wert von $\geq 10,0$ einstellt;
- 15 d) Zugabe und Auflösen des Angiotensin II Rezeptor Antagonisten, vorzugsweise Telmisartan, und des Zuckeralkohols bei einer Temperatur von $\geq 50^{\circ}\text{C}$;
- e) Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur; und
- 20 f) Auffüllen der wässrigen Lösung mit gereinigtem Wasser auf die Sollkonzentration des des Angiotensin II Rezeptor Antagonisten, vorzugsweise Telmisartan.

16. Methode nach Anspruch 15, wobei die Schritte b) bis d) bei einer Temperatur zwischen 70°C und 80°C durchgeführt werden.

17. Methode nach einem der Ansprüche 15 oder 16, wobei das Verfahren den folgenden zusätzlichen Schritt umfasst:

- g) Zugabe von einem oder mehreren synthetischen Zuckeraustauschstoffen, Aromen und/oder Konservierungsmittel unter Rühren bei Raumtemperatur.

18. Methode nach Anspruch 17, wobei der zusätzliche Schritt g) zwischen den Schritten e) und f) durchgeführt wird.

19. Methode nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet dass die pharmazeutische Lösung zur Behandlung einer Hypertonie oder von Nierenleiden bei Menschen oder Tieren hergerichtet wird.
- 5 20. Glas- oder Kunststoffbehältnis mit oder ohne Dosierhilfsmittel enthaltend die Trinklösung nach einem der Ansprüche 1 bis 13.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/056895

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/08 A61K9/00 A61K31/4184
ADD.

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)

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, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/026026 A1 (DELMARRE DAVID [US] ET AL) 1 February 2007 (2007-02-01) claims 1-31 paragraph [0030] - paragraph [0124] table 6	1,2,4-20
A	WO 2004/028505 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; NAKATANI MANABU [JP]; OHKI TOSHIMITSU []) 8 April 2004 (2004-04-08) claims 1-14 tables 1,2	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

27 July 2010

Date of mailing of the international search report

03/08/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Schifferer, Hermann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/056895

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007026026 A1	01-02-2007	EP 1909757 A2	16-04-2008
		WO 2007016352 A2	08-02-2007
WO 2004028505 A1	08-04-2004	AT 372765 T	15-09-2007
		AU 2003270220 A1	19-04-2004
		BR 0314687 A	02-08-2005
		CA 2499878 A1	08-04-2004
		CN 1684665 A	19-10-2005
		DE 10244681 A1	08-04-2004
		DK 1545467 T3	05-11-2007
		EC SP055688 A	30-05-2005
		EP 1545467 A1	29-06-2005
		ES 2294312 T3	01-04-2008
		HR 20050280 A2	31-05-2006
		IL 167610 A	11-02-2009
		JP 2006502194 T	19-01-2006
		KR 20050053690 A	08-06-2005
		MX PA05003039 A	27-05-2005
		PT 1545467 E	27-11-2007
		UA 81781 C2	11-02-2008
		UY 27995 A1	31-05-2004
		ZA 200501087 A	29-11-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/056895

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K9/08 A61K9/00 A61K31/4184
ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2007/026026 A1 (DELMARRE DAVID [US] ET AL) 1. Februar 2007 (2007-02-01) Ansprüche 1-31 Absatz [0030] - Absatz [0124] Tabelle 6	1, 2, 4-20
A	WO 2004/028505 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; NAKATANI MANABU [JP]; OHKI TOSHIMITSU []) 8. April 2004 (2004-04-08) Ansprüche 1-14 Tabellen 1, 2	1-20

☐ 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

27. Juli 2010

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

03/08/2010

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

Schifferer, Hermann

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/056895

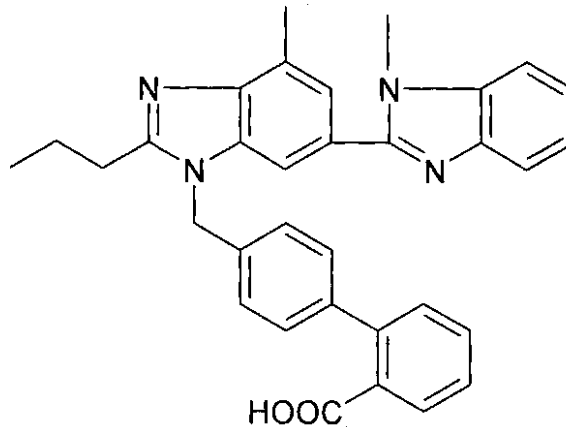
im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2007026026 A1	01-02-2007	EP 1909757 A2	16-04-2008
		WO 2007016352 A2	08-02-2007
WO 2004028505 A1	08-04-2004	AT 372765 T	15-09-2007
		AU 2003270220 A1	19-04-2004
		BR 0314687 A	02-08-2005
		CA 2499878 A1	08-04-2004
		CN 1684665 A	19-10-2005
		DE 10244681 A1	08-04-2004
		DK 1545467 T3	05-11-2007
		EC SP055688 A	30-05-2005
		EP 1545467 A1	29-06-2005
		ES 2294312 T3	01-04-2008
		HR 20050280 A2	31-05-2006
		IL 167610 A	11-02-2009
		JP 2006502194 T	19-01-2006
		KR 20050053690 A	08-06-2005
		MX PA05003039 A	27-05-2005
		PT 1545467 E	27-11-2007
		UA 81781 C2	11-02-2008
		UY 27995 A1	31-05-2004
		ZA 200501087 A	29-11-2006

Solución bebible farmacéutica de Telmisartan

La presente invención se refiere a una solución farmacéutica, preferiblemente una solución bebible farmacéutica con un valor del pH de 10 o superior, que contiene un antagonista del receptor de angiotensina II, de preferencia el principio activo Telmisartan, así como uno o más azúcar-alcoholes añadidos para mejorar el sabor y la conservabilidad, en donde el contenido de azúcares reductores, antes de la adición del o de los azúcar-alcoholes a la solución no rebasa 1000 ppm.

Antecedentes de la invención

Telmisartan, la denominación INN del compuesto ácido 4'-((2-n-propil-4-metil-6-(1-metilbencimidazol-2-il)-bencimidazol-1-il)metil)bifenil-2-carboxílico (IUPAC), con la siguiente fórmula



es un antagonista del receptor de angiotensina II, el cual está autorizado para la terapia de la hipertensión y está disponible en diferentes concentraciones de dosis como una formulación de comprimido. Para la aplicación a niños, en particular niños menores de 6 años, así como en el caso de personas mayores o enfermas con dificultades de deglución, la aplicabilidad de comprimidos como forma medicamentosa no es, a menudo, posible. En el caso de animales domésticos, tales como perros y gatos, la aplicabilidad de comprimidos sería, básicamente, posible, pero, a menudo, se retienen en los mofletes y se expulsan más tarde de nuevo, lo cual perjudica considerablemente la seguridad de la dosis. Además, en todo caso, una dosificación adaptada al peso solamente es posible, de forma limitada, por los niveles de dosis fijos preestablecidos de los comprimidos.

Más adecuada, y preferida desde el punto de vista fisiológico, es una solución bebible, exenta de co-disolventes orgánicos, la cual puede ser administrada, en una cantidad controlada, con ayuda de medios auxiliares de dosificación calibrados, adecuados,

tales como jeringas, pipetas, cucharas o copas de dosificación. Además, existe la posibilidad, mediante aditivos mejoradores del sabor, de aumentar la aceptación de la forma medicamentosa en niños, al igual que en animales domésticos, lo cual es ventajoso, en particular, en el caso de una aplicación crónica en el caso de tratamiento de la hipertensión.

5

Descripción de la invención

Es misión de la presente invención proporcionar una solución farmacéutica, de preferencia una solución bebible farmacéutica que contiene un antagonista del receptor de angiotensina II. Antagonistas del receptor de angiotensina II preferidos son las sustancias conocidas bajo los siguientes nombres INN: Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Tasosartan, Telmisartan y Valsartan, así como sus sales, hidratos o polimorfos farmacéuticamente compatibles. La concentración de la solución del receptor de angiotensina II, necesaria para alcanzar dosis terapéuticas, de preferencia de Telmisartan debería oscilar entre 1 mg/ml y 10 mg/ml. Además, una formulación acuosa debería presentar, en virtud del perfil de solubilidad de Telmisartan, fuertemente dependiente del pH, un valor del pH menor que 2 o mayor que 10, con el fin de garantizar una solución físicamente estable.

Basándose en estas premisas, se trabajó primeramente en busca de una formulación en el intervalo ácido del pH, ya que, en caso necesario, (el empleo de recipientes de multidosis para esta finalidad de aplicación es claramente preferido), para este intervalo de pH están disponibles, claramente, más agentes conservantes.

Pasaron a emplearse, en principio, los siguientes componentes de receta

- a) componentes pH-activos para afianzar la solubilidad en el intervalo de concentraciones pretendido;
- 25 b) componentes correctores del sabor (azúcares, azúcar-alcoholes, sustancias sustitutivas de azúcares, aditivos aromáticos) para superponer el sabor amargo y áspero de Telmisartan;
- c) mejoradores de la textura, por norma general coadyuvantes que aumentan la viscosidad tales como, por ejemplo, derivados de celulosa, PVP, glicerol;
- 30 d) agentes conservantes para garantizar la calidad microbiológica en el recipiente de multidosis;
- e) eventualmente, antioxidantes tales como, por ejemplo, BHA, BHT, EDTA o galato de propilo para la estabilización de la formulación.

En estos trabajos de desarrollo se comprobó, sorprendentemente, que para concentraciones de principio activo mayores que 1 mg/ml es necesario un pH menor que 1,5, el cual requiere el uso de ácidos orgánicos fuertes tales como, por ejemplo, ácido

metanosulfónico o ácido fosfórico. El efecto, muy fuertemente adstringente, de soluciones ácidas de este tipo hace a dichas formulaciones ácidas totalmente inadecuadas para la aplicación crónica, en particular en el caso de niños, pero también en el caso de animales domésticos tales como perros y gatos.

5 Los ulteriores trabajos de desarrollo tuvieron que ser desplazados, de manera inesperada, al intervalo de $\text{pH} \geq 10$. Para ello, como componentes de bases se emplearon primeramente lejía de sosa, meglumina o una combinación de lejías de sosa y meglumina, con el fin de crear una solución física y químicamente estable. El empleo de carbonatos/hidrógeno-carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos no proporciona, en
10 el presente caso, valores del pH suficientemente elevados. Igualmente se excluyó el empleo de etanolaminas en relación con la vía de aplicación y el grupo diana.

Para la superposición o mejora del sabor amargo y áspero del Telmisartan en solución se investigaron, en cuanto a su adecuación, junto a cantidades habituales de sustancias sintéticas sustitutivas de azúcares (sacarina, sacarina sódica, ciclamato sódico, acesulfamo, aspartamo, sucralosa, etc.), que incluyen un riesgo de compatibilidad o, en
15 parte, no están autorizados a nivel internacional (ciclamato sódico), azúcar-alcoholes tales como, por ejemplo, xilitol, maltitol, sorbitol o manitol. No son cariógenos (lenta transformación en el ácido) y tiene sólo un bajo valor de combustión calórico, lo cual es una decisiva ventaja para la aplicación crónica, en particular en niños, pero también en el caso
20 de animales domésticos. A pesar de que, en principio, es adecuado, se renunció a un empleo de los azúcares clásicos (glucosa, jarabe de glucosa, fructosa, sacarosa, maltosa, lactosa, etc.) en virtud de los inconvenientes antes mencionados (cariogenicidad, aportación de clorías).

Ante el fondo de los grupos diana de aplicación y de la aplicación crónica se renunció
25 ampliamente, debido al potencial de alergización, a la adición de sustancias aromáticas, si bien, en principio, es posible la adición, sin influir sobre las propiedades de la solución de Telmisartan de acuerdo con la invención. Ejemplos de sustancias aromatizantes son aromas de cereza, fresa, frambuesa, Tutti-Frutti, grosella, caramelo, chocolate y menta, así como aromas de carne y pescado para animales.

30 Para mejorar la impresión subjetiva global de la solución de Telmisartan de acuerdo con la invención (cantidad/ consistencia/ viscosidad/ textura) también pueden utilizarse glicerol, así como derivados de celulosa, tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa; o PVP soluble en pequeñas concentraciones. Su adición no es, ciertamente necesaria, pero sí práctica, para prolongar los tiempos de
35 contacto hasta alcanzar a los receptores gustativos y, con ello, seguir cubriendo el sabor amargo.

Para el intervalo de pH de 10 y superior, sólo muy pocos agentes conservantes están disponibles en concentraciones disponibles: Así, junto a los derivados de fenol tales como, por ejemplo, los cresoles, que pasan a emplearse predominantemente por vía parenteral en el intervalo de la formulación de insulina, solamente están disponibles los compuestos de amonio cuaternarios. Su toxicidad se ha de evaluar críticamente con respecto a los grupos dianas y la administración crónica. Por consiguiente, solamente el cloruro de benzalconio está disponible como opción suficientemente compatible. No obstante, su sabor amargo, desagradable oral, representa un problema adicional. Por lo tanto, primero se investigó en qué grado es capaz de cumplir la concentración de los azúcar-alcoholes empleados los requisitos de la farmacopea, recopilados en la tabla siguiente, en relación con el test de sollicitación de la conservación (KBT – siglas en alemán).

Reducción requerida en el número de gérmenes en log KBE por cada germen de ensayo test de sollicitación de la conservación según Farm. US o Farm.Eur.				
	Después de 14 días de incubación		Después de 28 días de incubación	
	Far. US	Far.Eur.	Far. US	Far. Eur.
Bacterias*	1	3	ningún aumento	ningún aumento
Hongos**	ningún aumento	1	ningún aumento	ningún aumento

* E.coli, S.aureus, P.aeruginosa

** C.albicans, A.niger

En virtud de su poder edulcorante y de la similitud en el sabor de la percepción de dulzor con el azúcar de caña se prefieren, ante todo, los azúcar-alcoholes xilitol, maltitol, sorbitol y manitol. Se prefiere particularmente maltitol. Sin embargo, resultados idénticos en relación con el efecto conservante se pueden alcanzar también con otros azúcar-alcoholes. Sorprendentemente, se encontró que a partir de una concentración de azúcar-alcohol de al menos 60% (porcentaje en peso/volumen) en una solución bebible acuosa de Telmisartan se cumplen los requisitos de la Famacopea de US en un test de sollicitación de la conservación, pero no los elevados requisitos de la Farmacopea europea. En este caso, el logro fiable de los criterios del test de sollicitación de la conservación de la USP disminuye

con la concentración creciente de principio activo, pero puede mostrarse hasta una concentración de principio activo de 4 mg/ml.

Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que el logro fiable de los criterios del test de sollicitación de la conservación de la USP, junto a la concentración de Telmisartan y la concentración de azúcar-alcoholes depende de la calidad o de los azúcar-alcoholes empleados. Aquí es de particular importancia la cantidad de los azúcares reductores contenidos. Su especificación está permitida hasta 0,2% según la monografía de las farmacopeas. En el marco de las investigaciones realizadas por los autores de la invención se ha demostrado que para alcanzar de forma segura un test de sollicitación de la conservación USP, el contenido en azúcar reductor (en esencia, maltosa y glucosa) en el azúcar-alcohol, es decir, la cantidad de azúcar reductor en el azúcar-alcohol, antes de la adición de 1000 ppm, no debería rebasar óptimamente el valor de 300.

Un valor límite menor que 300 ppm de azúcar reductor en el maltitol corresponde a menos de 300 mg de azúcar reductor por kg de maltitol, o bien a menos de 0,3 mg de azúcar reductor por g de maltitol.

Una solución al 60% de azúcar-álcohol (es decir, 60 g de azúcar-alcohol por 100 ml de solución) debe, por consiguiente, contener como máximo 18 mg de azúcar reductor por 100 ml o bien 0,18 mg de azúcar reductor por ml de solución bebible.

El valor límite significa, por ejemplo, para

- una solución al 40% de azúcar-alcohol, menos de 0,12 mg de azúcar reductor por ml de solución bebible;
- una solución al 50% de azúcar-alcohol, menos de 0,15 mg de azúcar reductor por ml de solución bebible;
- una solución al 60% de azúcar-alcohol, menos de 0,18 mg de azúcar reductor por ml de solución bebible; o para una
- una solución al 70% de azúcar-alcohol, menos de 0,21 mg de azúcar reductor por ml de solución bebible.

Referido a la cantidad de principio activo del Telmisartan, el contenido en azúcares reductores debería ser menor que 20 por ciento en peso, de preferencia menos de 10 por ciento en peso y, de manera particularmente preferida, menos de 5 por ciento en peso.

Sorprendentemente, también pudo demostrarse que la estabilidad de una solución bebible de Telmisartan depende de la cantidad de los azúcares reductores contenidos en el azúcar-alcohol. Así, la estabilidad de una solución bebible de Telmisartan es peor con un contenido creciente en azúcares reductores. Se produce la formación de productos de degradación de carácter ácido y una caída del pH dentro de la solución, resultante de lo anterior que, finalmente, conduce a la precipitación del Telmisartan, tan pronto como el pH

cae por debajo de 9,5/9,0. Con el fin de obtener una solución de Telmisartan estable frente al almacenamiento, no se debe renunciar, sin embargo, a la adición de azúcar-alcoholes tales como, por ejemplo, xilitol, sorbitol o maltitol, siempre que se limite la cantidad de azúcares reductores en el azúcar-alcohol de una solución bebible acuosa de Telmisartan con un pH de ≥ 10 o superior, por debajo de la especificación de las farmacopeas para 5 azúcar-alcoholes. Se prefiere un valor límite de 300 ppm o menor. Una solución bebible acuosa de Telmisartan, producida de forma correspondiente, es estable a largo plazo. Por consiguiente, posee una estabilidad al almacenamiento de al menos 12 meses a 25°C/60% de HR (humedad relativa) y a 30°C/70% de HR, de preferencia, al menos 36 meses a 10 25°C/60% de HR y a 30°C/70% de HR. No obstante, se ha manifestado que una cantidad de azúcares reductores de al menos 250 ppm influye de nuevo de forma positiva sobre la estabilidad del principio activo. Por ello, se ha de considerar preferido un contenido entre 1000 ppm, de preferencia de 300 ppm y 250 ppm en azúcares reductores en la solución farmacéutica.

15 Una solución bebible de Telmisartan, producida con empleo de un azúcar-alcohol con 300 ppm o una porción menor de azúcar reductor no requiere antioxidantes ni estabilizadores, de modo que su adición es opcional.

Dado que mediante el empleo exclusivo de uno o varios azúcar-alcoholes solamente se cumple el requisito de la USP en cuanto a conservación suficiente, se investigó, para una 20 autorización internacional, por ejemplo la adición de cloruro de benzalconio como agentes conservantes. En este caso, se optimizó, de manera correspondiente a las premisas de las farmacopeas, a la adición mínima posible para alcanzar los criterios. Se pudo demostrar que soluciones bebibles acuosas de Telmisartan en el intervalo de concentraciones de 1-10 mg/ml, de preferencia 1-5 mg/ml, con un valor del pH de ≥ 10 o superior, una proporción en 25 azúcar-alcoholes de 40 por ciento en peso/volumen (% P/V) o mayor, así como otros coadyuvantes opcionales de la formulación cumplen, a partir de una concentración de cloruro de benzalconio de 0,005% P/V o mayor, de modo fiable también los requisitos de la Far. Eur., pudiendo superponerse de manera fiable el sabor amargo del cloruro de benzalconio. Con ello, se garantiza, por una parte, el cumplimiento de las premisas de la 30 Far. Eur. y, por otra parte, se reduce a un mínimo la sollicitación fisiológica.

Procedimiento de preparación

La presente invención describe también un procedimiento para la preparación de la solución de Telmisartan de acuerdo con la invención que contiene 1-10 mg/ml de 35 Telmisartan, de preferencia 1-5 mg/ml de Telmisartan. En la medida en que sea posible,

este procedimiento aprovecha también procedimientos para soluciones acuosas orales, conocidos de la bibliografía.

El procedimiento se caracteriza, porque una cantidad adecuada de principio activo, eventualmente en forma de una sal o hidrato, se reúne con un exceso molar de una base fisiológicamente compatible disuelta en agua, con el fin de obtener una solución con un pH de ≥ 10 . Se añaden eventualmente otros coadyuvantes de la formulación, y se completa con agua purificada, de modo que resulta un intervalo de concentraciones de 1-10 mg de principio activo por mililitro de solución. Se ha de tener en cuenta que la solución corresponde a las propiedades, ya indicadas, en particular a la del valor de pH de ≥ 10 .

- 10 En una forma de realización especial, se pre-expande un componente conferidor de consistencia tal como, por ejemplo, un derivado de celulosa o PVP en una cantidad predeterminada de agua purificada a la temperatura ambiente, a continuación, para la disolución completa, se calienta hasta una temperatura de 70-80°C y después, mediante la adición de la base fisiológicamente compatible, se ajusta un pH de 10, manteniéndose la
- 15 temperatura en 70-80°C. A continuación, se efectúa la adición, bajo agitación, del principio activo hasta alcanzar una concentración de 1-10 mg/ml, así como la adición y disolución del azúcar-alcohol con un contenido de menos de 1000 ppm, de preferencia de menos de 300 ppm en azúcar reductor. Después de la adición y disolución del azúcar-alcohol, la solución se enfría hasta la temperatura ambiente. Otros coadyuvantes de la formulación, tales como
- 20 sustancias sustitutivas sintéticas de azúcares, aromas o agentes conservantes, se añaden con agitación a TA (temperatura ambiente). Finalmente, el valor del pH se ajusta de nuevo a pH 10 con la base fisiológicamente compatible, antes de completar con agua purificada al peso/volumen nominal. Finalmente, la solución se puede filtrar para eliminar impurezas en partículas, antes de envasarla en frascitos de vidrio o de plástico adecuados.
- 25 La solución bebible de Telmisartan de acuerdo con la invención muestra una elevada estabilidad al almacenamiento, que no está limitada ni por inestabilidades físicas ni por reacciones de degradación del principio activo y, con respecto al valor del pH ajustado, muestra una compatibilidad fisiológica suficiente.

- 30 La solución bebible de Telmisartan de acuerdo con la invención debe explicarse mediante los siguientes Ejemplos. Los Ejemplos sirven solamente para fines ilustrativos y no han de considerarse limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Telmisartan	0,2 g
NaOH 1N	0,68 ml
Maltitol*	60,0 g
Hidroxietilcelulosa	0,1 g
Agua purificada	hasta 100 ml
pH	10
Estabilidad	
25°C/ 60% de HR	> 12 (18?) meses
30°C/ 70% de HR	> 12 (18?) meses
Cumple KBT** según USP/Far. Eur.	USP

* ≤ 300 ppm azúcar red., ** KBT = test de solicitud de conservación

5

Ejemplo 2

Telmisartan	0,1 g
Meglumina	0,6 g
Maltitol*	50,0 g
Sacarina sódica	0,6 g
Hidroxietilcelulosa	0,1 g
Agua purificada	hasta 100 ml
pH	10
Estabilidad	
25°C/ 60% de HR	> 12 meses
30°C/ 70% de HR	> 12 meses
Cumple KBT** según USP/Far. Eur.	---

* ≤ 300 ppm azúcar red., ** KBT = test de solicitud de conservación

Ejemplo 3

Telmisartan	4 mg/ ml
NaOH 1N	0,8 ml
Maltitol*	60,0 g
Hidroxietilcelulosa	0,1 g
Cloruro de benzalconio	0,005 %
Agua purificada	hasta 100 ml
pH	10
Estabilidad 25°C/ 60% de HR 30°C/ 70% de HR	> 24 meses > 24 meses
Cumple KBT** según USP/Far. Eur.	USP y Far. Eur.

* ≤ 300 ppm azúcar red., ** KBT = test de sollicitación de la conservación

Ejemplo 4

Telmisartan	0,40 kg/ 100 L
NaOH 1N	0,8 kg/ 100 L
Maltitol*	60,0 kg/ 100 L
Hidroxietilcelulosa	0,10 kg/ 100 L
Cloruro de benzalconio	0,01 kg/ 100 L%
Agua purificada	hasta 100 L
pH	10
Estabilidad 25°C/ 60% de HR 30°C/ 70% de HR	> 24 meses > 24 meses
Cumple KBT** según USP/ Far. Eur.	USP y Far. Eur.

* ≤ 300 ppm azúcar red., ** KBT = test de sollicitación de la conservación

Ejemplo 5

Telmisartan	0,1 g
Meglumina	c.s. hasta pH 10
Maltitol*	70,0 g
Kollidon K 25	0,2 g
Agua purificada	hasta 100 ml
pH	10
Estabilidad	
25°C/ 60% de HR	> 18 (12?) meses
30°C/ 70% de HR	> 18 (12?) meses
Cumple KBT** según USP/Far. Eur.	USP

* ≤ 300 ppm azúcar red., ** KBT = test de solicitud de la conservación

Ejemplo 6

Telmisartan	4 mg/ml
NaOH 1N	0,8 ml
Xilitol*	60,0 g
Hipromelosa	0,1 g
Agua purificada	hasta 100 ml
pH	10
Estabilidad	
25°C/ 60% de HR	> 12 (18?) meses
30°C/ 70% de HR	> 12 (18?) meses
Cumple KBT** según USP/ Far.Eur.	USP

* ≤ 300 ppm azúcar red., ** KBT = test de solicitud de la conservación

Ejemplo 7

Telmisartan	2 mg/ml
NaOH 1N	0,68 ml
Sorbitol	60,0 g
Hipromelosa	0,1 g
Agua purificada	hasta 100 ml
pH	10
Estabilidad 25°C/ 60% de HR 30°C/ 70% de HR	> 18 meses > 18 meses
Cumple KBT** según USP/ Far. Eur.	USP

* ≤ 300 ppm azúcar red. , ** KBT = test de solicitud de conservación

Ejemplo 8

Telmisartan (5 mg/ml)	0,5000 g
NaOH	1,9000 g
Maltitol*	60,000 g
Hidroxietilcelulosa	0,1000 g
Agua purificada	59,1600 g
pH	10
Estabilidad 25°C/ 60% de HR 30°C/ 70% de HR	> 24 meses > 24 meses
Cumple KBT** según USP/ Far. Eur.	USP

* ≤ 300 ppm azúcar red., ** KBT = test de solicitud de conservación

Reivindicaciones

1. Solución farmacéutica con un valor del pH de 10 o superior que contiene un antagonista del receptor de angiotensina II, caracterizada porque están contenidos uno o más azúcar-alcoholes hasta una concentración total de 40% a 70% (de preferencia 60-70%), presentando el o los azúcar-alcoholes, antes de su adición a la solución, un contenido máximo de 1000 ppm en azúcar reductor.
5
2. La solución farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque en el caso de la solución se trata de una solución bebible.
10
3. La solución farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque en el caso del antagonista del receptor de angiotensina II se trata de Telmisartan.
4. La solución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la solución farmacéutica presenta un contenido máximo de 1000 ppm de azúcares reductores.
15
5. La solución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la solución farmacéutica presenta un contenido mínimo de 250 ppm de azúcares reductores.
20
6. La solución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el valor del pH se alcanza mediante la presencia de meglumina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o un aminoácido de carácter básico tal como arginina o glutamina.
25
7. La solución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el antagonista del receptor de angiotensina II, preferiblemente Telmisartan, está presente en una concentración de 1 a 10 mg/ml, de preferencia 1-5 mg/ml.
30
8. La solución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque la proporción de azúcares reductores en la solución, referido a la cantidad de principio activo del antagonista del receptor de angiotensina II es menor que 20 por ciento en peso.
35

22

9. La solución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el o los azúcar-alcoholes se seleccionan del grupo xilitol, maltitol, sorbitol, manitol, eritrita e isomalt.
- 5 10. La solución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque, eventualmente, contiene otros coadyuvantes de la formulación.
11. La solución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque están añadidos, eventualmente, o-cresol, m-cresol, p-cresol o cloruro de benzaconio como agentes conservantes, solos o en combinación.
- 10 12. La solución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque está exenta de antioxidantes o estabilizadores.
- 15 13. La solución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 12, para el tratamiento de la hipertensión o de lesiones renales en el hombre, en particular niños, hombres de edad o personas con dificultades de deglución; o en animales, en particular perros o gatos.
- 20 14. Método para la preparación de una solución farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por
- 25 a) disolver el antagonista del receptor de angiotensina II, de preferencia Telmisartan, y un azúcar-alcohol con un contenido en azúcares reductores de menos de 1000 ppm, de preferencia de menos de 300 ppm, en un exceso de una base farmacéuticamente compatible hasta que se ajuste un valor del pH de al menos 10 o superior; y
- b) ajustar la concentración del antagonista del receptor de angiotensina II, de preferencia Telmisartan, a 1 hasta 10 mg/ml.
- 30 15. Método según la reivindicación 14 que contiene las etapas:
- a) expandir un agente conferidor de consistencia con agua purificada;
- b) disolver el agente conferidor de consistencia pre-expandido a una temperatura de $\geq 50^{\circ}\text{C}$;
- 35 c) añadir una base farmacéuticamente aceptable a una temperatura de $\geq 50^{\circ}\text{C}$ hasta que se ajusta un valor del pH de $\geq 10,0$;
- d) añadir y disolver el antagonista del receptor de angiotensina II, de preferencia Telmisartan, y el azúcar-alcohol a una temperatura de $\geq 50^{\circ}\text{C}$;

- e) enfriar la solución hasta la temperatura ambiente; y
- f) completar la solución acuosa con agua purificada a la concentración nominal del antagonista del receptor de angiotensina II, de preferencia Telmisartan.

- 5 16. Método según la reivindicación 15, en el que las etapas b) a d) se llevan a cabo a una temperatura entre 70°C y 80°C.
- 17. Método según una de las reivindicaciones 15 ó 16, en el que el procedimiento comprende la siguiente etapa adicional:
- 10 g) añadir una o más sustancias sustitutivas sintéticas de azúcares, aromas y/o agentes conservantes, con agitación a la temperatura ambiente.
- 18. Método según la reivindicación 17, en el que la etapa g) adicional se lleva a cabo entre las etapas e) y f).
- 15 19. Método según la reivindicación 14, caracterizado porque la solución farmacéutica se acondiciona para el tratamiento de la hipertensión o de lesiones renales en hombres o animales.
- 20 20. Recipiente de vidrio o de plástico con o sin coadyuvantes de la dosificación que contiene la solución bebible según una de las reivindicaciones 1 a 13.

Resumen

Se describe una solución farmacéutica, de preferencia una solución bebible farmacéutica del principio activo Telmisartan con un valor del pH mayor que 10 que contiene, adicionalmente, uno o más azúcar-alcoholes añadidos para mejorar el sabor y la conservabilidad, en donde los azúcar-alcoholes o la solución farmacéutica presentan una proporción máxima de 1000 ppm en azúcares reductores.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference P01-2466/WO	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/EP2010/056895	International filing date (<i>day/month/year</i>) 19 May 2010 (19.05.2010)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 20 May 2009 (20.05.2009)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☒ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 22 November 2011 (22.11.2011) Authorized officer Agnès Wittmann-Regis e-mail: pt06.pct@wipo.int
---	---

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

PCT

SCHRIFTLICHER BESCHIED DER INTERNATIONALEN RECHERCHENBEHÖRDE (Regel 43bis.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)
210 (Blatt 2)

siehe Formular PCT/ISA/

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
siehe Formular PCT/ISA/220

WEITERES VORGEHEN
siehe Punkt 2 unten

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2010/056895

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
19.05.2010

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
20.05.2009

Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC
INV. A61K9/08 A61K9/00 A61K31/4184

Anmelder
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☐ Feld Nr. II Priorität
- ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☐ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- ☒ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

2. WEITERES VORGEHEN

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem Internationale Büro nach Regel 66.1 bis b) mitgeteilt hat, dass schriftliche Bescheide dieser Internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so ist der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

3. Nähere Einzelheiten siehe die Anmerkungen zu Formblatt PCT/ISA/220.

Name und Postanschrift der
Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Datum der Fertigstellung
dieses Bescheids

siehe Formular
PCT/ISA/210

Bevollmächtigter Bediensteter

Schifferer, Hermann
Tel. +49 89 2399-7472



**SCHRIFTLICHER BESCHEID DER
INTERNATIONALEN RECHERCHEBEHÖRDE**Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2010/056895**Feld Nr. I Grundlage des Bescheids**

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf
 - ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
 - ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache , bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).
2. ☐ Dieser Bescheid wurde erstellt unter Berücksichtigung der **Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers**, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 43bis.1 a)).
3. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde, ist der Bescheid auf der Grundlage eines Sequenzprotokolls erstellt worden, das
 - a. (Form)
 - ☐ in Papierform
 - ☐ in elektronischer Form
 - b. (Zeitpunkt)
 - ☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in elektronischer Form
 - ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche
4. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, dass die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.
5. Zusätzliche Bemerkungen:

**SCHRIFTLICHER BESCHEID DER
INTERNATIONALEN RECHERCHEBEHÖRDE**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2010/056895

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der
erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur
Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit	Ja: Ansprüche <u>3</u> Nein: Ansprüche <u>1, 2, 4-20</u>
Erfinderische Tätigkeit	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche <u>3</u>
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ja: Ansprüche: <u>1-20</u> Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

**SCHRIFTLICHER BESCHEID
DER INTERNATIONALEN
RECHERCHEBEHÖRDE (BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/056895

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

1) Dokumente

In diesem Bescheid werden folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D1, D2) genannt; die Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:

- D1 US 2007/026026 A1 (DELMARRE DAVID [US] ET AL) 1. Februar 2007 (2007-02-01)
- D2 WO 2004/028505 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; NAKATANI MANABU [JP]; OHKI TOSHIMITSU []) 8. April 2004 (2004-04-08)

Wenn nicht anders angegeben, wird auf die entsprechend zitierten Abschnitte in D1, D2 verwiesen (siehe Recherchenbericht, PCT/ISA/210).

3) Neuheit - Artikel 33 (1) und (2) PCT

3.1) D1 offenbart eine Lösung, die Losartan Kalium (Konzentration: 25mg/ml), ein Angiotensin II Rezeptor Antagonisten, und Xylitol bei einem pH von ungefähr 7-10 enthält. Als Alternative zu Xylitol können Mannitol oder Sorbitol eingesetzt werden.

In D2 ist eine pharmazeutische Zusammensetzung offengelegt, in der 3-50 Gew. % Telmisartan in einer Matrix dispergiert sind, die enthält: a) ein basisches Agens in einem molaren Verhältnis von basischem Agens zu Telmisartan 1:1 bis 10:1, b) eine oberflächenaktive Substanz in 1-20 Gew. % der Endzusammensetzung, c) 25-70 Gew. % eines wasserlöslichen Verdünnungsmittels, d) optional 0-20 Gew. % weiterer Hilfsstoffe, deren Prozentangaben sich auf 100 % aufaddieren lassen. Zu den wasserlöslichen Verdünnungsmitteln wurden u. a. Zuckeralkohole gezählt, wie Erythritol, Sorbitol, mannitol, Dulcitol, Ribitol, Xylitol.

Jedoch unterscheidet sich D2 von der vorliegenden Anmeldung dahingehend, dass D2 sich auf eine Tablette bezieht und zudem einen eingestellten pH von 10 und höher nicht aufzeigt.

2.2) Im Lichte von D1, D2 und mit Bezug auf die Punkte VIII-1.1, 1.2 wie V - 1, 2.1 ist der Gegenstand der Ansprüche 1,2,4-20 in der vorliegenden Anmeldung als nicht neu im Sinne der Artikel 33 (1) und (2) PCT zu betrachten.

2.3) Der Gegenstand des Anspruchs 3 scheint neu zu sein im Lichte von D1, D2 gemäß Artikel 33 (1) und (2) PCT, da in keinem Stand der Technik eine Telmisartan Lösung mit Zuckeralkoholen bei einem pH von 10 und mehr offengelegt ist (siehe Punkte 2.1, 2.2).

3) Erfinderische Tätigkeit - Artikel 33 (1) und (3) PCT

3.1) Das Problem, das es in der vorliegenden Anmeldung zu lösen galt, war die Entwicklung einer pharmazeutischen Darreichungsform - enthaltend einen Angiotensin II Rezeptor Antagonisten - für Kinder, Haustiere, die gleichzeitig eine exakte Dosiergenauigkeit in allen Dosisvorgaben ermöglicht.

Die Lösung des Problems erfolgte gemäß Anmelder durch eine Lösung mit einem pH-Wert von 10 oder höher enthaltend einen Angiotensin II Rezeptor Antagonisten, dadurch gekennzeichnet, dass ein oder mehrere Zuckeralkohole bis zu einer Gesamtkonzentration von 40 Gew% bis 70 Gew%, bevorzugt 60 Gew% bis 70 Gew% enthalten sind, wobei der oder die Zuckeralkohole vor ihrer Zugabe zur Lösung einen Maximalgehalt von 1000 ppm an reduzierendem Zucker aufweisen.

Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen werden kann, hatte ebenso zum Ziel, eine Lösung herzustellen, nachdem von Losartan nur feste orale Darreichungsformen auf dem Markt waren.

D1 beschreibt eine Lösung enthaltend Losartan Kalium (Konzentration: 25mg/ml), einen Angiotensin II Rezeptor Antagonisten, und Xylitol bei einem pH von ungefähr 7-10. Damit liegt schon die Kenntnis eines alkalischen pH für eine stabile Lösung vor. Als Alternative zu Xylitol werden Mannitol oder Sorbitol erwähnt.

D1 unterscheidet sich von der vorliegenden Anmeldung darin, dass Losartan, und nicht Telmisartan, eingesetzt wurde und dass ferner - siehe dazu auch Punkt VIII - der Prozentanteil für den Zuckeralkohol verschieden zu sein scheint.

Allerdings sind die Vorteile für derartig hohe Konzentrationen an Zuckeralkohol im Vergleich zum Stand der Technik nicht aufgezeigt. Zudem scheint kein überraschender oder unerwarteter Effekt bewiesen.

Auch ist die technische, analytische Ermittlung des Anteils von reduzierendem Zucker im Sorbitol, Maltitol, Xylitol nicht dargelegt.

Ausgehend von D1 liegt es deshalb nahe, eine Lösung auch für einen anderen Angiotensin II Rezeptor Antagonisten, nämlich Telmisartan, herzustellen und dazu Zuckeralkohole in verschiedenen Konzentrationen einzusetzen.

3.2) Mit Bezug auf 3.1 und die Punkte VIII-1.1, 1.2 ist der Gegenstand des Anspruchs 3 als nicht erfinderisch gemäß Artikel 33 (1) und (3) PCT zu betrachten.

4) Patentierbarkeit

Die Patentierbarkeit kann von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt Ansprüche, die auf die Verwendung einer Verbindung zur medizinischen Behandlung gerichtet sind, nicht als patentierbar an; es können Ansprüche zugelassen werden, die auf ein Erzeugnis, insbesondere einen Stoff oder ein Stoffgemisch, zur Verwendung bei einer ersten oder weiteren medizinischen Behandlung gerichtet sind.

Die Anspruch 19 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 39.1 iv)/67.1 iv) PCT fällt.

VIII) Weitere Beobachtungen zur internationalen Anmeldung (Klarheit)

1.1) Anspruch 1 drückt sich so aus, dass ein oder mehrere Zuckeralkohole bis zu einer Gesamtkonzentration von 40-70 Gew. % enthalten wären. Durch die Präposition "bis zu" entsteht der Eindruck, dass alle Konzentrationen bis zum benannten Bereich eingeschlossen sind, der Bereich also an sich das Maximum, die Grenze darstellt.

Gleichzeitig tritt dann die Frage auf, warum für die Grenze ein Bereich angegeben wird. Somit entsteht Unklarheit über den exakten Schutzzumfang des ersten unabhängigen Anspruchs.

1.2) Die Beschreibung und die Beispiele sind auf Telmisartan ausgerichtet, während der erste unabhängige Anspruch alle Angiotensin II Rezeptor Antagonisten einschließt. Diese Diskrepanz im Schutzzumfang führt zu einer Unklarheit im Sinne von Artikel 6 PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/056895

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/08 A61K9/00 A61K31/4184
ADD.

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)
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, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/026026 A1 (DELMARRE DAVID [US] ET AL) 1 February 2007 (2007-02-01) claims 1-31 paragraph [0030] - paragraph [0124] table 6	1, 2, 4-20
A	WO 2004/028505 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; NAKATANI MANABU [JP]; OHKI TOSHIMITSU []) 8 April 2004 (2004-04-08) claims 1-14 tables 1, 2	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

27 July 2010

Date of mailing of the international search report

03/08/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Schifferer, Hermann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/056895

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007026026 A1	01-02-2007	EP 1909757 A2	16-04-2008
		WO 2007016352 A2	08-02-2007
WO 2004028505 A1	08-04-2004	AT 372765 T	15-09-2007
		AU 2003270220 A1	19-04-2004
		BR 0314687 A	02-08-2005
		CA 2499878 A1	08-04-2004
		CN 1684665 A	19-10-2005
		DE 10244681 A1	08-04-2004
		DK 1545467 T3	05-11-2007
		EC SP055688 A	30-05-2005
		EP 1545467 A1	29-06-2005
		ES 2294312 T3	01-04-2008
		HR 20050280 A2	31-05-2006
		IL 167610 A	11-02-2009
		JP 2006502194 T	19-01-2006
		KR 20050053690 A	08-06-2005
		MX PA05003039 A	27-05-2005
		PT 1545467 E	27-11-2007
		UA 81781 C2	11-02-2008
		UY 27995 A1	31-05-2004
		ZA 200501087 A	29-11-2006

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P01-2466/WO	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2010/056895	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 19/05/2010	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 20/05/2009
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH		

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 beruht die Internationale Recherche auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache _____, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der Internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

b. ☐ Dieser Internationale Recherchenbericht wurde erstellt unter Berücksichtigung der Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 43.6b/s. (a)).

c. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz siehe Feld Nr. I.

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

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld Nr. III).

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 Nr. IV 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. Hinsichtlich der Zeichnungen

a. Ist folgende Abbildung der Zeichnungen mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

b. ☐ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/056895

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K9/08 A61K9/00 A61K31/4184
ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2007/026026 A1 (DELMARRE DAVID [US] ET AL) 1. Februar 2007 (2007-02-01) Ansprüche 1-31 Absatz [0030] - Absatz [0124] Tabelle 6	1,2,4-20
A	WO 2004/028505 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; NAKATANI MANABU [JP]; OHKI TOSHIMITSU []) 8. April 2004 (2004-04-08) Ansprüche 1-14 Tabellen 1,2	1-20



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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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

27. Juli 2010

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

03/08/2010

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Schifferer, Hermann

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/056895

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2007026026 A1	01-02-2007	EP 1909757 A2	16-04-2008
		WO 2007016352 A2	08-02-2007
WO 2004028505 A1	08-04-2004	AT 372765 T	15-09-2007
		AU 2003270220 A1	19-04-2004
		BR 0314687 A	02-08-2005
		CA 2499878 A1	08-04-2004
		CN 1684665 A	19-10-2005
		DE 10244681 A1	08-04-2004
		DK 1545467 T3	05-11-2007
		EC SP055688 A	30-05-2005
		EP 1545467 A1	29-06-2005
		ES 2294312 T3	01-04-2008
		HR 20050280 A2	31-05-2006
		IL 167610 A	11-02-2009
		JP 2006502194 T	19-01-2006
		KR 20050053690 A	08-06-2005
		MX PA05003039 A	27-05-2005
		PT 1545467 E	27-11-2007
		UA 81781 C2	11-02-2008
		UY 27995 A1	31-05-2004
		ZA 200501087 A	29-11-2006



No. 11-165084- -00000-0000

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO D

Fecha: 2011-11-30 16:50:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 30

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐